

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Поваров Владислав Олегович

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

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Сучков Игорь Александрович

Рязань – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Основы системы гемостаза человека.....	13
1.2 Состояние системы гемостаза пациентов с электрокардиостимуляторами .	24
1.3 Тромбоэмбологические осложнения у пациентов с электрокардиостимуляторами	35
1.4 Геморрагические осложнения у пациентов с электрокардиостимуляторами	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1 Регистрация и база проведения исследования	47
2.2 Характеристика исследуемой популяции	47
2.3 Характеристика оперативных вмешательств	49
2.4 Лабораторное обследование пациентов	50
2.5 Инструментальное обследование пациентов	54
2.6 Конечные точки исследования	54
2.7 Статистический анализ	55
2.8 Дизайн и график исследования	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	57
3.1 Клиническая характеристика исследуемых пациентов	57
3.2 Показатели системы гемостаза и их динамика у исследуемых пациентов ..	93
3.2.1 Анализ показателей системы гемостаза и их динамики у пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора (группы А, В и С).....	94
3.2.2 Сравнение показателей системы гемостаза у пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора (группы А, В и С), с группой пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора (группа D)	147
3.2.3 Сравнение показателей системы гемостаза у пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора	

(группы А, В и С), с консервативной группой (группа Е)	166
3.2.4 Сравнение показателей системы гемостаза у пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора (группа D), с консервативной группой (группа Е)	184
3.3 Оценка тромбоэмбологических осложнений и их взаимосвязь с показателями системы гемостаза у исследуемых пациентов	186
3.3.1 Оценка венозных тромбоэмбологических осложнений и их взаимосвязь с показателями системы гемостаза у пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора (группы А, В и С)	187
3.3.2 Оценка нарушения проходимости вен верхних конечностей и их взаимосвязи с показателями системы гемостаза у пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора (группа D)	208
3.4 Оценка геморрагических осложнений, взаимосвязи с показателями системы гемостаза у исследуемых пациентов на фоне антикоагулантной терапии и возможности их профилактики	226
3.4.1 Распространенность геморрагических осложнений в подгруппах пациентов.....	227
3.4.2 Показатели системы гемостаза в подгруппах пациентов	230
3.4.3 Факторы риска геморрагических осложнений в подгруппах пациентов.....	233
3.5 Алгоритм ведения пациентов с электрокардиостимуляторами на основе результатов исследования	248
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	253
ВЫВОДЫ	259
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	262
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	264
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	266
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	301

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства (СИЭУ), в число которых входят электрокардиостимуляторы (ЭКС), имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД), 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 тромбоэмбolicкие 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 тромбоэмбolicких 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 тромбоэмбolicкими 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 тромбоэмбологических 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 тромбоэмбологических 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 антикоагулантной терапии.
6. Изучить эффективность применения неполной соли полиакриловой кислоты в качестве гемостатического средства у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулантной терапии.
7. Разработать алгоритм ведения пациентов с электрокардиостимуляторами в отношении прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики тромбоэмбологических 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 C.

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

Оценена частота, определены факторы риска тромбоэмбологических 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 тромбоэмбологических 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 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 необходимости 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 C, а также факта приема апиксабана 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 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, тромбокрита, 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. Инstrumentальное обследование пациентов заключалось в проведении ультразвукового исследования вен верхних и нижних конечностей и эхокардиографии. За период наблюдения у пациентов фиксировались тромбоэмбolicкие осложнения (тромбоз вен, тромбоэмболия легочных артерий, тромбоз артерий, тромбоэмболия артерий).

В дополнение, пациенты, находящиеся на антикоагулантной 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 тромбоэмбологических осложнений у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора составила 6,5%, тромбоза глубоких вен верхних конечностей – 5,2%. Факторами риска венозных тромбоэмбологических 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 антикоагулантной.

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 антикоагулантной и давность имплантации электрокардиостимулятора.

4. Частота геморрагических осложнений у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулантной 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 C. Применение неполной серебряной соли поликарболовой кислоты в качестве гемостатического средства и апиксабана снижает риск развития геморрагических осложнений.

5. Применение неполной серебряной соли поликарболовой 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 ННЦХ 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.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Основы системы гемостаза человека

Система гемостаза – это одна из биологических систем организма человека, которая предназначена для поддержания целостности сосудистых стенок, сохранения жидкого состояния крови, и предотвращения ее потери при травмах сердца и сосудов. Работа системы гемостаза построена на сложном взаимодействии клеток сосудистой стенки, тромбоцитов и других клеток крови, плазменных ферментных систем. Гемостаз обеспечивается двумя противодействующими системами – свертывающей и противосвертывающей [17,71].

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

В свертывающей системе крови выделяют первичный и вторичный гемостаз. При повреждении стенки сосуда в начале активизируется первичный или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Первым этапом происходит сокращение гладкомышечных клеток сосудистой стенки для уменьшения количества поступающей крови в данном сосуде и, соответственно, объема кровопотери. Локальный спазм сосуда наступает рефлекторно в ответ на повреждение и сохраняется, за счет снижения выработки вазодилататоров (оксид азота II (NO), аденоzin, простациклин и др.) и, высвобождения вазоконстрикторов из тромбоцитов и эндотелиоцитов (тромбоксан A₂, серотонин, эндотелин и др.) [17,47]. Вторым этапом следует образование тромбоцитарного тромба. В нормальных условиях адгезия тромбоцитов к эндотелиоцитам блокируется за счет отрицательного заряда этих клеток, и достаточного количества вырабатываемых аденоzина, NO и простациклина [231]. Повреждение стенки сосуда обнажает субэндотелиальный слой, высвобождая множество различных факторов, ключевым из которых является гликопротеин фактор фон Виллебранда (vWF).

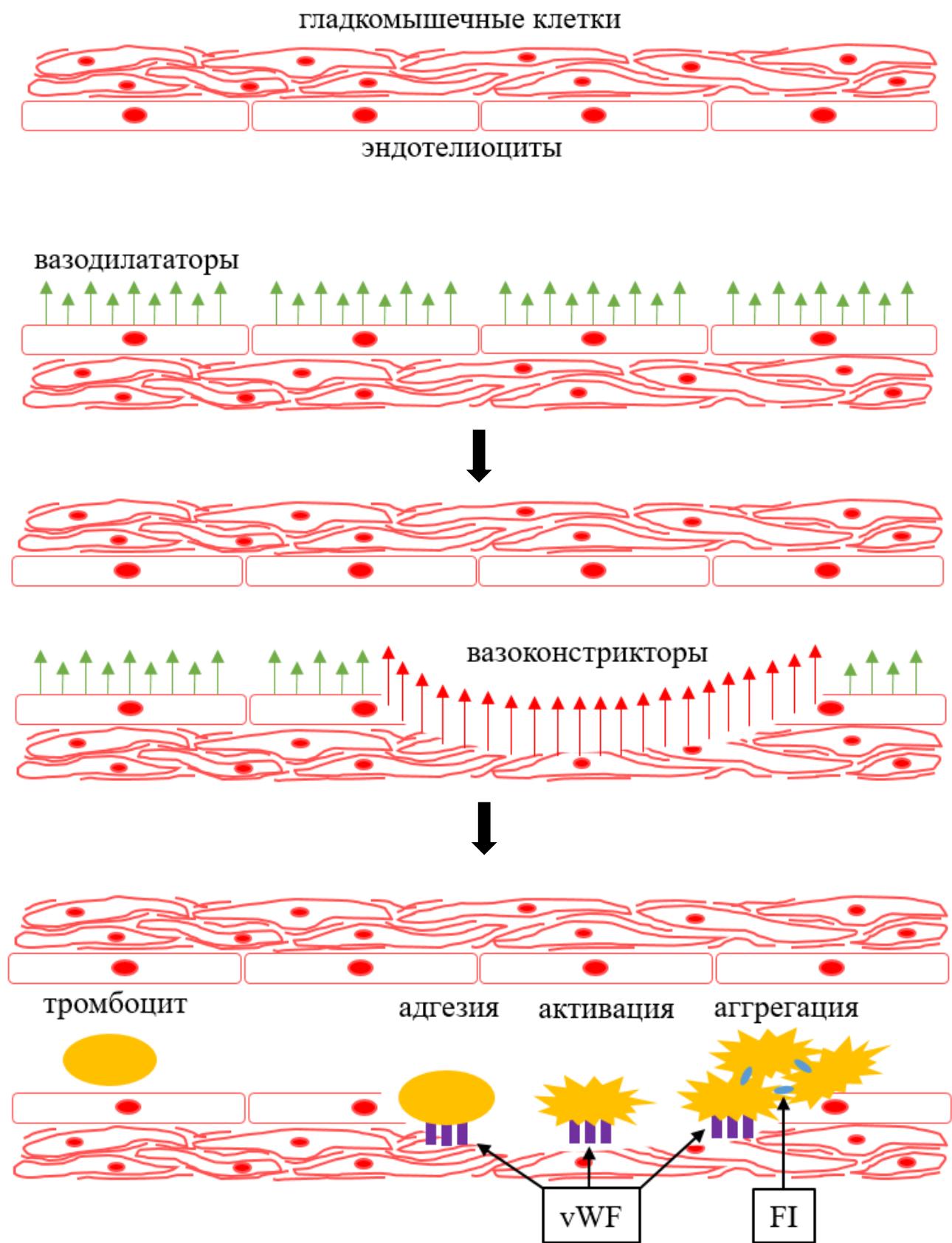


Рисунок 1 – Схема реализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (описание в тексте)

Примечание – vWF – фактор фон Виллебранда, FI – фибриноген.

vWF способен связываться с клетками и другими белками, в частности, с коллагеном сосудистой стенки и Ib-рецепторами тромбоцитов, способствуя их адгезии к клеткам в месте повреждения. Как только тромбоцит связывается с vWF, он активируется и меняет форму, что способствует более тесному контакту с другими тромбоцитами. Гранулы, находящиеся в тромбоците, высвобождают ряд активных веществ. Из альфа-гранул секretируется фибриноген (FI), дополнительное количество vWF и ряд других молекул, из дельта-гранул – аденоzinийфосфат (АДФ), ионы кальция (Ca^{2+}) и серотонин. Взаимодействие FI с IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов ведет к их агрегации, формируется тромбоцитарный тромб (Рисунок 1) [10,123].

Коагуляционный гемостаз

Тромбоцитарный тромб нестабилен, проницаем для жидкой части крови и способен эффективно остановить кровотечение только из мелких сосудов и капилляров. Значительно более эффективным является фибриновый тромб, образующийся путем многочисленных последовательных реакций между факторами свертывания крови. Этот процесс называется вторичным или коагуляционным гемостазом. Факторы свертывания крови преимущественно являются белками, обладающими протеолитической активностью. Часть их циркулирует в плазме крови, часть содержится в тромбоцитах. Небольшое количество факторов свертывания крови содержится в эритроцитах и лейкоцитах [71,117,239]. Описание основных плазменных факторов свертывания крови отражено в Таблице 1 [85,228].

Большая часть факторов свертывания крови были открыты в 1940-1950 годах, а в 1964 году была предложена модель их взаимодействия – каскад коагуляции [85]. Идея этой модели состоит в последовательной активации факторов свертывания крови. Каждый предыдущий фактор в каскаде является протеолитическим ферментом, который конвертирует последующий фактор. Существует два основных пути для активации каскада коагуляции – внешний и внутренний [85,228].

Таблица 1 – Плазменные факторы свертывания крови

Название	Синоним	Тип	Источник
Фактор свертывания крови I	Фибриноген	Белок, гликопротеин	Гепатоциты
Фактор свертывания крови II	Протромбин	Белок, сериновая протеаза	Гепатоциты
Фактор свертывания крови III	Тканевой фактор Тканевой тромбопластин	Белок, гликопротеин	Клетки субэндотелия
Фактор свертывания крови IV	Ионы кальция	Неорганические ионы	Тромбоциты Костная ткань
Фактор свертывания крови V	Проакцелерин Лабильный фактор АС-глобулин	Белок, гликопротеин	Гепатоциты Тромбоциты
Фактор свертывания крови VII	Проконвертин Стабильный фактор	Белок, сериновая протеаза	Гепатоциты
Фактор свертывания крови VIII	Антагемофильный фактор А Антагемофильный глобулин	Белок, β-глобулин	Гепатоциты Тромбоциты Эндотелиоциты
Фактор свертывания крови IX	Антагемофильный фактор В Фактор Кристмаса	Белок, сериновая протеаза	Гепатоциты
Фактор свертывания крови X	Фактор Стюарта-Прауэр	Белок, сериновая протеаза	Гепатоциты
Фактор свертывания крови XI	Антагемофильный фактор С Предшественник плазменного тромбопластина Фактор Розенталя	Белок, сериновая протеаза	Гепатоциты
Фактор свертывания крови XII	Фактор Хагемана	Белок, сериновая протеаза	Гепатоциты
Фактор свертывания крови XIII	Фибринстабилизирующий фактор Фактор Лаки-Лоранда	Белок, трансглутаминаза	Гепатоциты Тромбоциты

Повреждение клеток сосудистой стенки обнажает клетки, на которых находится фактор свертывания крови III, или тканевой фактор (ТФ). ТФ в большом количестве присутствует на мембранах клеток адвентициальной оболочки сосудов, в кератиноцитах кожи и различных эпителиальных клетках организма человека, формируя своеобразный «гемостатический покров» [91]. Фактор свертывания крови VII (FVII) циркулирует в плазме крови преимущественно в неактивной форме. Только незначительное количество FVII, около 1%, находится в активной форме (FVIIa), и в одиночку FVIIa обладает очень слабой протеолитической способностью [154]. Основная часть FVII активируется при контакте с ТФ, образуется комплекс из ТФ и FVIIa (ТФ:FVIIa), который привязан к мембране клетки субэндотелия за счет ТФ. Кроме ТФ в дальнейшем FVII в зоне тромбообразования может активироваться активными формами факторов свертывания крови IX (FIX, FIXa), X (FX, FXa), XII (FXII, FXIIa), II (FII, FIIa), FVII-активирующими протеазой и самим комплексом ТФ:FVIIa. Предполагается, что *in vivo* большую часть FVII активирует FIXa [160,188]. Комплекс ТФ:FVIIa активирует факторы свертывания FIX и FX, внешний путь каскада коагуляции переходит в общий путь [182]. Образующегося в результате работы внешнего пути каскада коагуляции FXa достаточно для активации небольшого количества FII. FIIa активирует факторы свертывания крови V (FV, FVa) и VIII (FVIII, FVIIIa), которые будут служить кофакторами FXa и FIXa, соответственно [111].

Внешний путь каскада коагуляции, как правило, не приводит к формированию большого количества фибрина (FIIa), а служит скорее пусковым фактором к ускорению внутреннего пути. Внутренний путь каскада коагуляции начинается с активации FXII коллагеном, высокомолекулярным кининогеном и калликреином. Высокомолекулярный кининоген – белок, синтезирующийся в печени и циркулирующий в плазме крови. Он содержится также в тромбоцитах, гранулоцитах и клетках эндотелия. Калликреин – белок, сериновая протеаза, образуется из прекалликреина под действием FXIIa. 75% прекалликреина в плазме циркулирует в комплексе с высокомолекулярным кининогеном. Высокомолекулярный кининоген обеспечивает контакт этого комплекса с

поврежденным эндотелием, а калликреин ускоряет активацию FXII. FXII может активироваться также плазмином и FXIIa [170,183]. FXIIa активирует фактор свертывания крови XI (FXI, FXIa), FXIa в присутствии ионов кальция (Ca^{2+}) активирует FIX. FIXa в комплексе с FVIIIa и Ca^{2+} активирует FX, внутренний путь каскада коагуляции переходит в общий путь [109].

Общий путь каскада коагуляции начинается с активации FII комплексом FXa и FVa, а FIIa конвертирует FI. Параллельно FIIa активирует фактор свертывания крови FXIII (FXIII, FXIIIa), который «сшивает» мономерную растворимую форму FIa в нерастворимый FIa-полимер, стабилизируя тромб. Схема модели каскада коагуляции представлена на Рисунке 2 [17,121].

Современной моделью коагуляционного гемостаза является клеточная модель, описывающая более тесную связь факторов свертывания крови с тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Клеточная модель укладывает процесс коагуляции в 3 фазы: инициации, амплификации и пропагации [168,228].

Фаза инициации клеточной модели коагуляционного гемостаза соотносится с внешним путем модели каскада коагуляции. При повреждении сосудистой стенки кровотоку открываются клетки субэндотелиального слоя, в частности гладкомышечные клетки и фибробласты. На мембранах этих клеток располагается ТФ, с которым контактирует циркулирующий в плазме крови FVII. ТФ способствует протеолизу и активации FVII, образуется комплекс из ТФ, FVIIa и Ca^{2+} (extrinsic tenase, теназа внешнего пути свертывания крови) [168,181,202]. Параллельно этому процессу происходит адгезия тромбоцитов к клеткам субэндотелия через vWF и их активация. Именно фосфолипидная мембрана тромбоцита служит поверхностью, на которой будет происходить активация большинства факторов свертывания крови [35]. Комплекс ТФ:FVIIa: Ca^{2+} активирует FIX и FX, а FX активирует FII. В fazу инициации образуется небольшое количество FIIa, но достаточное, чтобы запустить остальные фазы коагуляционного гемостаза [57,137,181].

FIIa располагается на мембранах тромбоцитов и способствует их активации через рецепторы PAR-1 и PAR-4, а также осуществляет протеолиз FXI, FVIII и FV.

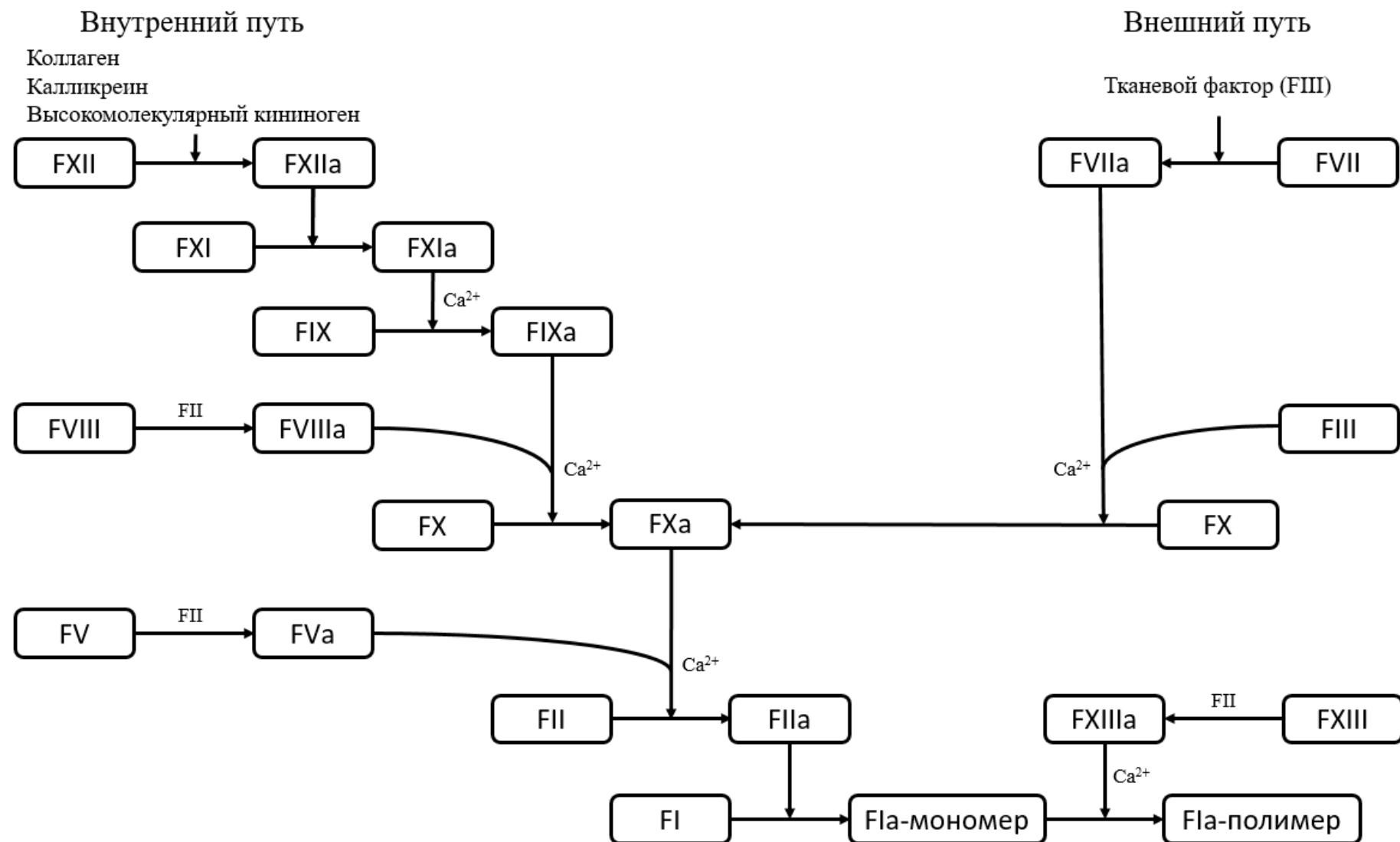


Рисунок 2 – Схема каскада коагуляции (описание в тексте)

Примечание – FI-FXIII – не активированные и активированные (а) формы факторов свертывания крови, Ca^{2+} – ионы кальция.

Активация описанных факторов соответствует фазе амплификации [261]. FXII в клеточной модели коагуляционного гемостаза активируется таким же образом, как и в каскадной модели, и служит дополнительным путем протеолиза FXI. В fazu пропагации FXIa конвертирует FIX в активную форму, которая образует комплекс с FVIIIa и Ca^{2+} (intrinsic tenase, теназа внутреннего пути свертывания крови). Активность этого комплекса в 50 раз выше, чем TФ:FVIIa:Ca^{2+} , начинается быстрый протеолиз FX. FXa, в свою очередь, образует комплекс с FVa (prothrombinase, протромбиназа), конвертирует FII в FIIa, а FII конвертирует FI в FIa-мономер. В finale FXIII, активированный с помощью FIIa, приводит к полимеризации FIa. Клеточная модель не исключает каскадную, а лишь переносит понимание процесса свертывания крови в иную плоскость. Схема клеточной модели коагуляционного гемостаза представлена на Рисунке 3 [34,75,112,167,174].

Фибринолитическая система

Противосвертывающая система крови состоит из нескольких более мелких систем, направленных на локализацию процесса коагуляции, его остановку после закрытия дефекта сосуда и лизис тромба после восстановления целостности сосудистой стенки. Самой сложной частью противосвертывающей системы является фибринолитическая система [187].

Фибринолиз – процесс гидролиза фибрина в тромбе. Центральное место в фибринолитической системе занимает плазминоген, гликопептид, который синтезируется в печени и циркулирует в плазме крови. Конверсия плазминогена в активную форму, плазмин, происходит медленно, в течение нескольких дней, посредством тканевого (ТАП) и урокиназного (урокиназа) активаторов плазминогена [186,187,248]. ТАП – сериновая протеаза, синтезирующаяся эндотелиальными клетками, секretируется под действием FIIa, гистамина, брадикинина, присоединяется к FIa для протеолиза плазминогена. Урокиназа – сериновая протеаза, синтезируется лейкоцитами, макрофагами и фибробластами. Урокиназа конвертирует плазминоген в плазмин без участия FIa [248,268].

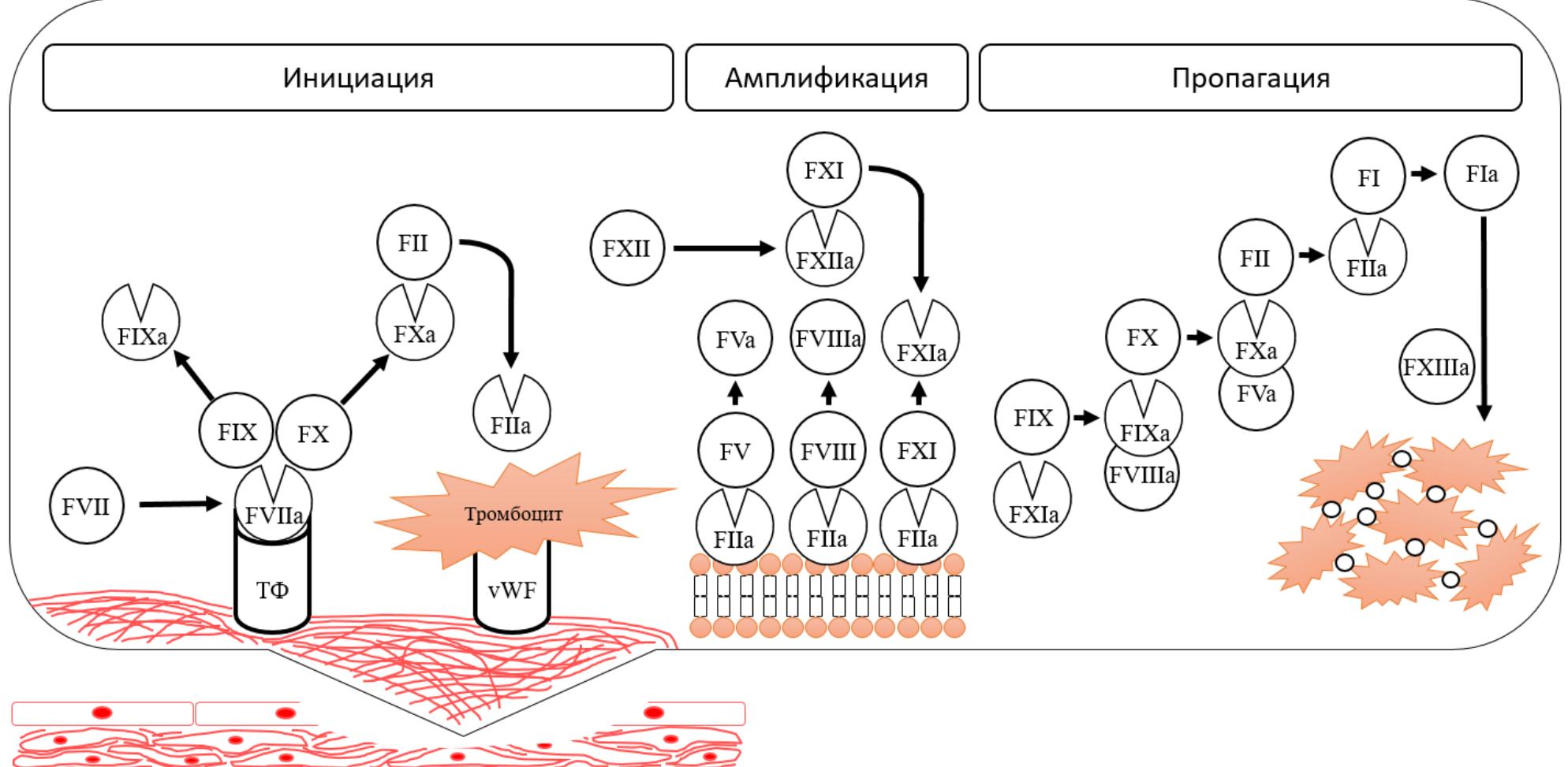


Рисунок 3 – Схема клеточной модели коагуляционного гемостаза (описание в тексте)

Примечание – FI-FXIII – не активированные и активированные (а) формы факторов свертывания крови, ТФ – тканевой фактор, vWF – фактор фон Виллебранда.

Плазмин – белок из семейства сериновых протеаз, обладающий широкой протеолитической активностью. Кроме непосредственного участия в работе фибринолитической системы, плазмин активирует ферменты-проколлагеназы, ряд медиаторов системы комплемента, компоненты внеклеточного матрикса и другое. Плазмин способен активировать ТАП, замыкая цикл своей генерации [88]. Во время лизиса тромба плазмин расщепляет FI и FIa на продукты их деградации. FIa-мономер расщепляется до крупных фрагментов X, затем эти фрагменты расщепляются до фрагментов Д, фрагментов Е, фрагментов Y. FIa-полимер расщепляется до Д-димера, который состоит из двух связанных Д-фрагментов. Лабораторными методами диагностики определяют показатель растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – это комплексы, состоящие из фибрин-мономера, фибриногена и продуктов деградации фибрина. Схема работы фибринолитической системы представлена на Рисунке 4 [221].

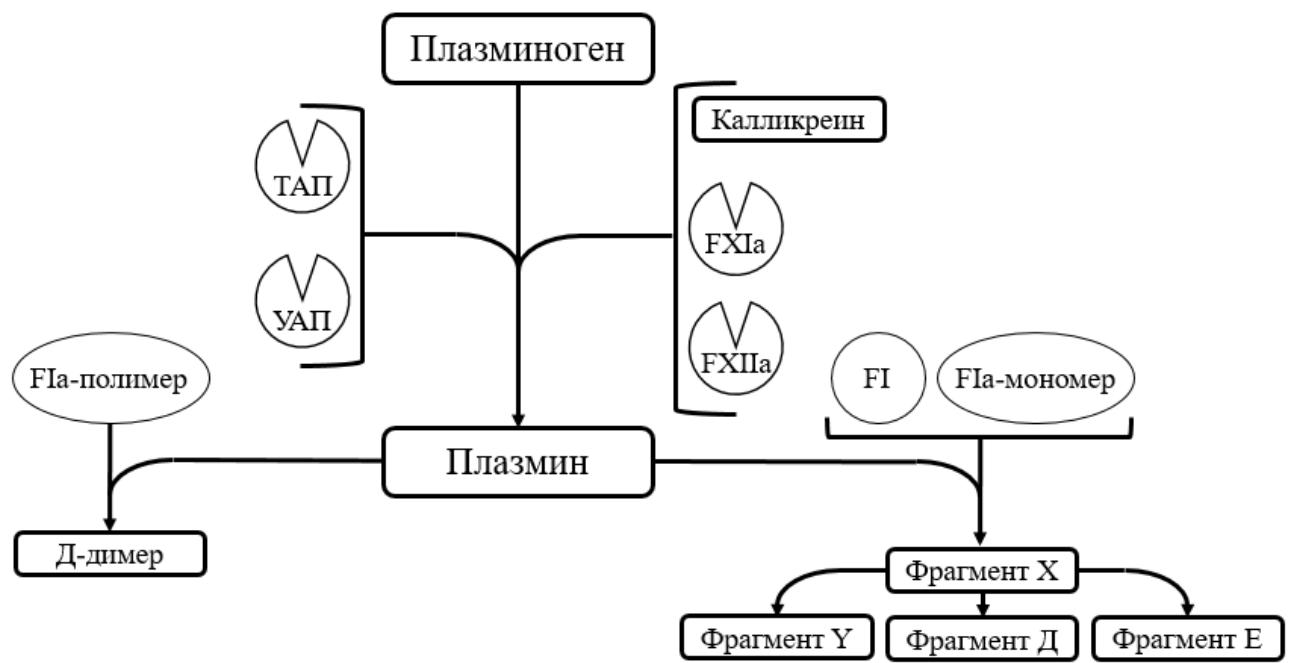


Рисунок 4 – Схема работы фибринолитической системы (описание в тексте)

Примечание – FI-FXII – не активированные и активированные (а) формы факторов свертывания крови, ТАП – тканевой активатор плазминогена, УАП – урокиназный активатор плазминогена.

Естественные антикоагулянты и другие регуляторы системы гемостаза

Протеин C (protein C, PrC) – белок, сериновая протеаза, естественный антикоагулянт, свободно циркулирующий в плазме крови. Активация PrC происходит на собственном рецепторе (эндотелиальный рецептор протеина C) комплексом FIIa и тромбомодулина. Рецептор и тромбомодулин – интегральные мембранные белки, находящиеся на поверхности клеток эндотелия. Активированный PrC связывается со своим кофактором, протеином S (protein S, PrS), также циркулирующим в плазме крови, и расщепляет FVIIa и FVa [84,246]. Эндотелиальный рецептор PrC способен к инактивации FVIIa за счет его структурной схожести с PrC [209].

Ингибитор пути тканевого фактора (ингибитор внешнего пути свертывания, tissue factor pathway inhibitor, TFPI) располагается на поверхности тромбоцитов и эндотелиальных клеток. TFPI регулирует коагуляционный гемостаз двумя путями. Во-первых, ингибирует FXa, во-вторых, блокирует комплекс ТФ:FVIIa:Ca²⁺. В присутствии PrS эффективность инактивации FXa значительно повышается [58,68].

Антитромбин III (ATIII) – гликопротеин-ингибитор сериновых протеаз. Он способен инактивировать целый ряд факторов свертывания крови: FIIa, FVIIa, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa. Эффективность ингибирования сериновых протеаз ATIII существенно возрастает в присутствии гепарина: FIIa – в 2000-4000 раз, FXa – в 500-1000 раз, FIXa – в 1000000 раз [49,140,196].

Фибринолитическая система ингибируется несколькими путями. Активаторы плазминогена ингибируются соответствующими ингибиторами 1 (plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1) и 2 (plasminogen activator inhibitor type-2, PAI-2) типов. PAI-2 секрецируется только клетками плаценты во время беременности. Плазмин ингибируется а2-антiplазмином и а2-макроглобулином [67]. В зоне тромба процесс фибринолиза ингибируется активируемым тромбином ингибитором фибринолиза (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI). TAFI

активируется FIIa и комплексом FIIa:Тромбомодулин, препятствует связыванию плазминогена с фибриновым тромбом и замедляет активацию ТАП [238].

1.2 Состояние системы гемостаза пациентов с электрокардиостимуляторами

Сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства (СИЭУ) – ЭКС, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД), устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии и устройства для модуляции сердечных сокращений уже несколько десятков лет применяются для лечения пациентов с аритмиями и недостаточностью кровообращения [37]. На сегодняшний день в мире имплантируется более полутора миллионов СИЭУ в год. В Российской Федерации в 2022 году оперативным вмешательствам подверглись 91 670 пациентов с нарушениями ритма сердца, из них имплантации ЭКС проводились у 53486 пациентов. За последнее десятилетие число имплантаций СИЭУ возросло на 36,4% [2,180,211].

До имплантации ЭКС большинство данных пациентов представляют собой больных кардиологического профиля, с которыми ежедневно встречаются терапевты и кардиологи амбулаторного и стационарного звена. Как правило, это пациенты с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН), развивающейся вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни, пороков сердца, перенесенных инфаркта миокарда, миокардита или других заболеваний и состояний. Важное их отличие заключается в том, что зачастую на первый план выходит именно аритмия, которая вносит свой вклад в усугубление сердечной недостаточности. Слишком низкая или слишком высокая частота сердечных сокращений, а в ряде случаев асинхронность работы предсердий и желудочков делают сердечное сокращение неэффективным. Аритмии в дополнение создают угрозу эмболизации сосудов различных органов и провоцируют развитие других, более тяжелых аритмий, в частности желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, являющихся основной причиной внезапной смерти у пациентов с ИБС, кардиомиопатиями и другими

заболеваниями сердца [9,14,280].

Ситуация несколько меняется после имплантации СИЭУ. Электрокардиостимуляция, по сути, полностью ликвидирует брадиаритмию – одно из звеньев в патогенезе ХСН, но не корректирует в полной мере остальные звенья [9]. Пациенты, в особенности с выраженной симптоматикой, отмечают улучшение состояния в раннем послеоперационном периоде. Например, это изложено в ряде работ по изучению качества жизни. Fleischmann K.E. и др. наблюдали 2010 пациентов в течение 4 лет, повышение качества жизни после имплантации сохранялось в течение 3 месяцев [107]. В работе Udo E.O. и др. у 1067 пациентов, наблюдающихся в течение 7,5 лет, аналогично выявлено улучшение качества жизни только в начале периода наблюдения [253]. Калинин Р.Е. и др. отметили, что имплантация ЭКС улучшает качество жизни через месяц после операции на 10-20% [8]. Авторы всех описанных выше работ докладывают о постепенном снижении качества жизни в дальнейшем со стабилизацией показателей или даже установкой ниже исходных значений. Это может быть связано с продолжающимся прогрессированием ХСН, всех сопряжённых с ней заболеваний сердца и иных сопутствующих заболеваний [8,105,253].

В отдаленном периоде электрокардиостимуляция, напротив, может внести свой вклад в прогрессирование сердечной недостаточности [118]. Во-первых, это зависит от выбора режима стимуляции. Использование однокамерной желудочковой стимуляции (режим VVI) при сохранной функции предсердий ведет к нарушению синхронизации предсердий и желудочеков. Существует осложнение электрокардиостимуляции – пейсмейкерный синдром (синдром ЭКС), возникающий при нарушении гемодинамики из-за такой десинхронизации. Если имеется еще и ретроградное проведение с желудочеков на предсердия, последние могут сокращаться при закрытых предсердно-желудочковых клапанах, что снижает фракцию выброса (ФВ) [38,131].

Изолированная стимуляция желудочеков играет роль и в возникновении фибрилляции предсердий (ФП). При десинхронизации работы камер сердца давление в предсердиях растет, возникает регургитация в легочные вены.

Создаются условия для гипертрофии и растяжения стенок предсердий и легочных вен, постепенно формируется митральная регургитация. В дополнение при десинхронизации и снижении ФВ нарушается диастола желудочков, соответственно страдает кровоток по коронарным артериям, что снижает снабжение миокарда и ведет к прогрессированию заболеваний сердца. Каждое из этих явлений может являться триггером ФП даже в отсутствие заболеваний [30,66,131].

Вторым важным фактором в прогрессировании ХСН у пациентов с СИЭУ является выбор зоны стимуляции правого желудочка. Классическим местом стимуляции является верхушка в связи с простотой имплантации электрода и его стабильностью в данной зоне. На сегодняшний день существует большое количество работ, описывающих нежелательные эффекты стимуляции верхушки правого желудочка. При такой стимуляции у зависимых пациентов сначала активируется миокард правого желудочка, а позже – левого, имитируется картина блокады левой ножки пучка Гиса [46,207,208]. Ранняя активация правого желудочка приводит к электрической, структурной и механической десинхронизации работы желудочков, удлинению систолы с перерастяжением миокарда, в большей степени левого желудочка (ЛЖ), и укорочению диастолы с неэффективным расслабления миокарда [20,46,208]. Десинхронизация желудочков во многом схожа с описанной ранее десинхронизацией между предсердиями и желудочками. У пациентов происходит ремоделирование миокарда, возникает митральная и трикуспидальная регургитация, снижается ФВ и нарушается коронарный кровоток [43,46,260]. Известны случаи, когда при 100% стимуляции верхушки не развивалось дисфункции ЛЖ [44].

Стимуляция пучка Гиса является более физиологичной, так как имитирует работу нормальной проводящей системы. Импульс, поданный на пучок Гиса, распространяется равномерно по его ножкам, тем самым возбуждая миокард желудочков одновременно [89]. Избегается десинхронизация и ее эффекты. Большинство исследователей отмечают преимущество стимуляции пучка Гиса перед классической стимуляцией верхушки правого желудочка, выражющейся в

улучшении функции ЛЖ и увеличении ФВ в том числе в отдаленном периоде. С другой стороны, для такой стимуляции требуется больше энергии из-за высокого порога, вследствие выраженных фиброза и кальцификации контакта электрода в этой области. Технически более трудной является имплантация электрода в области пучка Гиса, электрод здесь менее стабилен, для его установки необходимо использование систем доставки и может потребоваться система для картирования. При стимуляции пучка Гиса необходима имплантация страхующего электрода на случай, если произойдет дислокация основного электрода. Все это усложняет и увеличивает продолжительность операции, повышая лучевую нагрузку и риск возникновения инфекционных и других осложнений [42,61,234,260].

В настоящее время вместо стимуляции пучка Гиса чаще применяется стимуляция левой ножки пучка Гиса. Электрод позиционируют в межжелудочковой перегородке с помощью системы доставки на 1-2 см ниже области, где регистрируется потенциал пучка Гиса. Стимуляция данной зоны более надежна и легче реализуема в сравнении со стимуляцией пучка Гиса. Возможна стимуляция не самой левой ножки, а одной из ее ветвей в области средней трети межжелудочковой перегородки [61,137].

Гемодинамически выгодной является стимуляция выводного тракта правого желудочка рядом с межжелудочковой перегородкой. Импульс в этом случае также следует равномерно по ножкам пучка Гиса, не вызывая десинхронизации. Альтернативными локализациями для электрода могут служить парагисиальные области, средняя или нижняя часть межжелудочковой перегородки и артериальный конус [61,86].

Бивентрикулярная стимуляция – следующий этап эволюции кардиостимуляции, целью которой является поддержание синхронной работы обоих желудочков. Сегодня она используется как компонент сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с тяжелой дисфункцией левого желудочка [20]. Стимуляция ЛЖ обеспечивается электродом, проведенным в одну из ветвей венечного синуса. Таким образом, два электрода позволяют доставлять импульс до миокарда желудочков одновременно, подражая работе ножек пучка

Гиса. По сравнению с имплантацией ЭКС бивентрикулярная стимуляция технически более сложная процедура. Она требует применения специальных доставочных систем и соответствующих навыков у хирурга и электрофизиолога. Актуальной также является проблема так называемых «нереспондеров» – пациентов, не отвечающих на сердечную ресинхронизирующую терапию [20,118, 276].

Несколько иной подход применяется при модуляции сердечных сокращений. В данном случае два электрода в правом желудочке, имплантированные в межжелудочковую перегородку, позволяют наносить стимулы высокого напряжения в период абсолютной рефрактерности миокарда. Это увеличивает силу сокращения ЛЖ, повышая ФВ. Предполагается, что модуляция сердечных сокращений совместно с медикаментозной терапией может привести к обратному ремоделированию миокарда [18,26].

Состояние системы гемостаза пациентов до имплантации сердечно-сосудистого имплантируемого электронного устройства

Как было отмечено ранее, до операции большинство пациентов, которым необходима имплантация СИЭУ, представляют собой пациентов с ХСН. При ХСН наблюдается повышенная активность системы гемостаза и сдвиг баланса в сторону гиперкоагуляции. Ряд авторов полагают, что гиперкоагуляцию можно описать триадой Вирхова. Изменение состава крови характеризуется повышением количества тромбоцитов и концентрации проокоагулянтов плазмы; изменение характера кровотока – застоем крови за счет дилатации камер сердца, снижения сократимости миокарда, ФП; повреждение сосудистой стенки – дисфункцией эндотелия, нарушением метаболизма оксида азота II (NO), повышением количества эндотелиальных и тромбоцитарных молекул клеточной адгезии. Другие считают, что гиперкоагуляция связана с системной воспалительной реакцией. Отек стенки органов желудочно-кишечного тракта при сердечной недостаточности создает входные ворота для бактерий, на которые реагирует иммунная система. Триггером

иммунной реакции также могут быть поврежденный миокард и другие органы в состоянии гипоксии. Точные причины гиперкоагуляции при ХСН пока неизвестны [77,82].

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при ХСН характеризуется рядом изменений. Еще в ранних исследованиях было показано увеличение количества циркулирующих тромбоцитов у пациентов с ХСН по сравнению с здоровыми добровольцами [77,176]. В условиях эндотелиальной дисфункции, при нарушении работы эндотелиальной NO-синтазы, уменьшается продукция эндогенного NO. NO уменьшает способность тромбоцитов к агрегации за счет торможения накопления свободных ионов кальция. Mehta J. и др. удавалось понижать число тромбоцитов в крови инфузиями нитропруссида натрия, экзогенного донатора NO. In vitro торможение агрегации демонстрировалось ослаблением реакции тромбоцитов на адреналин и АДФ [6,176]. Концентрация vWF, маркера эндотелиальной дисфункции, при повреждении сосудистой стенки повышена при ХСН. Kleber M.E. и др. считают его существенным предиктором смертельного исхода пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и хорошо дополняет в этой роли предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В [77,150]. Gombos T. и др. доказали тот же факт в отношении пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. В исследовании также определялась сниженная активность металлопротеиназы ADAMTS-13, расщепляющей vWF [116]. Chung I. и др. оценивали уровень Р-селектина, белка, содержащегося в тромбоцитах и эндотелиальных клетках и обеспечивающего адгезию лейкоцитов, как предполагаемого маркера тромботических осложнений при сердечной недостаточности. Его значения были повышенны у групп пациентов с ХСН и ИБС по сравнению с группой контроля, но не служили фактором риска осложнений ИБС [78].

В исследовании Cugno M. и др. у пациентов с выраженной ХСН, ожидающих трансплантации сердца, определялись высокие уровни маркеров дисфункции эндотелия – vWF, тромбомодулина, ТАП. Важно, что авторы в своей работе оценивали и активность провоспалительных факторов – цитокинов и молекул клеточной адгезии. Оказалось, что у пациентов также были повышенны уровни

фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и его рецептора, интерлейкина-6, растворимых форм молекул межклеточной адгезии типа 1 и молекул адгезии сосудистого эндотелия типа 1. Молекулы адгезии в физиологических условиях почти не определяются. Они начинают экспрессироваться под воздействием цитокинов, тромбина, свободных радикалов и других медиаторов в условиях воспаления и обеспечивают контакт лейкоцитов с эндотелием. ФНО- α стимулирует выработку интерлейкинов, активирует лейкоциты, а высоких концентрациях способен вызывать внутрисосудистый тромбоз. Пациенты, находившиеся на антикоагулянтной терапии, имели значительно меньшие уровни протромботических и провоспалительных маркеров [3,16,82].

Активация симпатической нервной системы при ХСН ведет к избыточному выбросу катехоламинов. Jafri S.M. и др. регистрировали высокие значения тромбоцитарного фактора 4 и тромбоглобулина у пациентов с повышенной концентрацией норадреналина и низкой ФВ. В эксперименте адреналин повышал количество активированных тромбоцитов в присутствии коллагена или на поврежденной сосудистой стенке [40,135].

Коагуляционный гемостаз также претерпевает сдвиг в сторону гиперкоагуляции. FI является одним из наиболее изученных факторов свертывания крови и входит в список скрининговых показателей коагулограммы, он известен как значимый фактор риска возникновения сердечно-сосудистых событий. Пациенты с дисфункцией ЛЖ имеют повышенные значения фибриногена [23, 77,82]. В работе Cugno M. и др. у пациентов с 4 функциональным классом (ФК) ХСН по NYHA (New York Hearth Association) выявлены значительно более высокие уровни FI по сравнению с группой контроля. Интересно, что после пересадки сердца у части этих пациентов значения фибриногена практически нормализовались [82].

Другие факторы свертывания крови тоже повышены при сердечной недостаточности. В литературе представлены данные о высоких значениях FII, FIII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII [56,74,82,128,215,250,264,274]. Reichman-Warmusz E. и др. оценивали уровень ТФ посредством биопсии миокарда. По

сравнению с группой контроля пациенты с ХСН отличались высокими значениями ТФ, который отрицательно коррелировал с ФВ и положительно – с значениями предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В [215]. При системном воспалении и сердечной недостаточности повышается выработка FI, ТФ и FVIII [74,82]. Wannamethee S.G. и др. отмечают, что повышенные значения FVIII и FIX могут служить предиктором инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, но не развития и прогрессирования ХСН [264]. 40% пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза в исследовании Zabczyk M. и др. имели высокие уровни ТФ и FXI, наибольшие размеры левого предсердия и конечного диастолического размера правого желудочка и значения sistолического давления в правом желудочке [276].

Возможности фибринолитической системы и естественных антикоагулянтов ограничены в подавлении гиперкоагулянтного состояния пациентов с ХСН. Высокие значения Д-димера отражают наличие внутрисосудистого тромбоза и активной работы фибринолитической системы пациентов с ХСН [15,23,141]. Jug B. и др. отмечали высокую концентрацию Д-димера, причем большую у пациентов с сниженной ФВ, который дополнительно коррелировал с уровнем предшественником натрийуретического пептида типа В. Пациенты также имели высокие уровни ТАП и PAI-1 [141]. В исследовании Мирсаевой Г.Х. и др. выявлены высокие значения Д-димера и сниженная активность АТ III [15].

Таким образом, пациенты с ХСН склонны к гиперкоагуляции, у них отмечаются повышенная активность проокоагулянтов совместно со снижением концентрации естественных антикоагулянтов. Известно, что гиперкоагулянтное состояние при ХСН предрасполагает к развитию тромботических осложнений, которые являются частой причиной смертельного исхода. По данным различных исследований их распространенность составляет 1,6-15% в зависимости от выраженности сердечной недостаточности. ХСН является второй по частоте причиной инсульта после фибрилляции предсердий, вносит вклад в развитие артериальных тромбозов и системных эмболий, а также венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО) [15, 236].

Состояние системы гемостаза пациентов после имплантации сердечно-сосудистого имплантируемого электронного устройства

Влиянию имплантации СИЭУ на систему гемостаза пациентов в раннем и позднем послеоперационном периоде посвящено крайне мало исследований. Большая часть этих исследований направлены на поиски факторов риска и возможностей диагностики и прогнозирования различных тромбоэмбологических осложнений и иных сердечно-сосудистых событий, которые могут наблюдаться у пациентов с СИЭУ.

Экспериментальные исследования на животных возможны при изучении системы гемостаза у пациентов с СИЭУ. В ветеринарной практике распространены имплантации ЭКС у домашних животных, описаны осложнения операции. В исследовании Uhrikova I. и др. в качестве лабораторных животных применялись кролики, так как их гемостаз, в частности работа тромбоцитов, схож с человеческим. До и через месяц после имплантации ЭКС производился забор периферической венозной крови для определения количества тромбоцитов, тромбоэластографии, протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), FI и Д-димера. Выявлено снижение числа тромбоцитов после операции. Показатели коагулограммы отражали небольшой сдвиг в сторону гиперкоагуляции, но эти изменения были статистически незначимы. Авторы предполагают, что имплантация ЭКС сама по себе, в отрыве от других факторов никак не влияет на систему гемостаза [254].

Существует гипотеза об активации тромбоцитов в месте контакта биполярного электрода со стенкой сердца. Это предположение связано с тем, что и кардиомиоциты, и тромбоциты имеют в своем составе актиновые и миозиновые филаменты и активируются кальцием. Если миокард сокращается под действием электрокардиостимуляции, то и тромбоциты должны активироваться на дистальном конце электрода. Gjesdal G. и др. проводили эксперимент с плазмой крови, насыщенной тромбоцитами. Электростимуляция плазмы приводила к более

активной реакции тромбоцитов на АДФ, что говорит об их активации [115]. Описано повышение агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с однокамерными ЭКС: по сравнению со здоровыми добровольцами у них наблюдались высокие уровни тромбоглобулина-бета и активная реакция на АДФ, коллаген, адреналин и арахидоновую кислоту [101].

Протромботическое состояние пациентов с СИЭУ описано Ito T. и др. Они наблюдали повышенные значения фибринопептида А и комплекса FIIa:AT III у пациентов с ЭКС по сравнению с группой контроля. Те пациенты, у которых были выявлены тромботические осложнения на фоне ЭКС, отличались еще большими значениями показателей. Различий в уровне Д-димера, комплекса плазмин-альфа-2-антиплазмин, тромбоглобулина-бета и тромбоцитарного фактора 4 между группами не наблюдалось [132]. Hingorani A. и др. также отмечали склонность к гиперкоагуляции у пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) верхних конечностей, в том числе после имплантации ЭКС [125]. Christopoulou-Cokkinou V. и др. оценивали уровень продуктов деградации FI/FIa у групп пациентов с первичной имплантацией и заменой ЭКС. Оказалось, что этот показатель возрастал только при первичной операции и в ранние сроки наблюдения. Повышенные значения продуктов деградации FI/FIa авторами определяются как признак текущего внутрисердечного или внутривенозного тромбоза [76]. У пациентов с ЭКС в работе Abe H. и др. был повышен уровень PAI-1 [24].

Lelakowski J. и др. изучали возможности прогнозирования развития ВТЭО после имплантации СИЭУ посредством оценки провоспалительных и протромботических маркеров. Определение интерлейкина-6, С-реактивного белка, Д-димера, FI, ТФ, FVII и PAI-1 производилось до и через 7 дней после операции. После имплантации отмечался рост всех показателей. Пациенты, у которых в дальнейшем развилось ВТЭО, до операции имели повышенные значения всех исследуемых показателей по сравнению с остальными пациентами. В дополнение у пациентов с ВТЭО была снижена ФВ и увеличен конечный диастолический размер ЛЖ, отражающие большую выраженность ХСН [161].

Схожее исследование, но с отрицательными результатами проводили

Korkeila P. и др., 150 пациентов наблюдались в течение 6 месяцев после имплантации СИЭУ. У 47 из них были выявлены ВТЭО. В периферической крови определялись фрагменты протромбина 1+2, Д-димер, антиген vWF и растворимый тромбомодулин. Исследователи отметили временный сдвиг в сторону гиперкоагуляции после операции, но ни один из изучаемых показателей не являлся предиктором ВТЭО у пациентов [156].

В работе Zhang X. и др. представлены данные о влиянии электрокардиостимуляции на функцию эндотелия, свертывание крови и работу сердца. До и через неделю после операции оценивались уровни ПВ, АЧТВ, FVIII, vWF, FI, Д-димера, тромбомодулина, ТФ, АТ III, плазминогена. После имплантации выявлены повышенные значения FVIII, vWF, FI, Д-димера и ТФ. Пациенты с брадиаритмиией отличались высоким уровнем FVIII, vWF, АТ III, Д-димера, тромбомодулина, и ТФ по сравнению с группой контроля. По данным ультразвукового исследования сердца у этих пациентов конечный систолический объем ЛЖ был значимо выше, а ФВ ниже, чем у контрольных [281].

Ma J. и др. оценивали взаимосвязь между воспалением и ТГВ у пациентов с ЭКС. Определялись ряд маркеров системы гемостаза – PAI-1, TAFI и их антигены, – и маркеры воспаления – С-реактивный белок, интерлейкины-6 и -10. Все исследуемые показатели были повышены у пациентов с тромбозами, а маркеры воспаления положительно коррелировали с уровнем антигена PAI-1. При проведении регрессионного анализа высокие значения маркеров воспаления признаны фактором риска развития ТГВ у пациентов с ЭКС [166].

В нашем раннем исследовании изучалась динамика показателей коагулограммы и их взаимосвязь с ВТЭО у пациентов с СИЭУ в течение года наблюдения. Оценивались классические скрининговые параметры коагулограммы, которые определяются у всех пациентов стационарного профиля – протромбиновый индекс, ТВ, фибриноген и АЧТВ, – а также уровень Д-димера. Выявлено, что после имплантации ЭКС у пациентов повышался уровень показателей коагулограммы, с дальнейшим постепенным снижением через 6 и 12 месяцев периода наблюдения. Важен факт, что значимые отличия показателей при

сравнении пациентов с ВТЭО и остальных наблюдались только для уровня Д-димера. Скрининговые параметры коагулограммы не позволяют диагностировать или прогнозировать ВТЭО у данной группы пациентов [4,5].

1.3 Тромбоэмбolicкие осложнения у пациентов с электрокардиостимуляторами

Имплантации СИЭУ, как и любые другие оперативные вмешательства, могут сопровождаться различными осложнениями. Как было описано выше, пациенты, которым предстоит имплантация ЭКС являются пациентами, склонными к гиперкоагуляции за счет брадиаритмии и ХСН [77,82]. Оперативное вмешательство обеспечивает еще больший сдвиг баланса системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Все эти факторы создают предпосылки к возникновению тромботических осложнений в послеоперационном периоде [5,161,281].

Венозные тромбоэмбolicкие осложнения

Традиционно из тромбоэмбolicких осложнений, возникающих у пациентов с СИЭУ и ЭКС, в частности, большее внимание медицинского сообщества сосредоточено на изучении ВТЭО. Этот факт не вызывает удивления, ведь развитие ВТЭО, в отличие от других тромбоэмбolicких осложнений, может быть напрямую связано с имплантацией СИЭУ [4,5,281].

Оперативное вмешательство по имплантации СИЭУ в абсолютном большинстве случаев затрагивает венозную систему пациента, чаще систему верхней полой вены (ВПВ). При обеспечении сосудистого доступа для проведения электродов повреждается стенка вены. В одних случаях происходит секция головной вены, в других – пункция подключичной или подмышечной вены. По данным Европейской ассоциации ритма сердца все виды сосудистого доступа применяются с одинаковой частотой. В будущем у пациента с СИЭУ в системе

ВПВ располагается как минимум от одного до трех электродов, нарушающих привычный ламинарный кровоток. Во время замены или апгрейда системы общее число электродов может возрастать, если не производится экстракция старых. Даже если удалять лишние электроды, сама процедура экстракции подразумевает еще большее повреждение венозной стенки, чем проведение нового электрода. Учитывая изначальную склонность к гиперкоагуляции данных пациентов, возрастаает риск развития ВТЭО [4,5,29,62,128,134,249,255].

Распространенность ВТЭО в популяции составляет 5%. Они занимают третье место среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, уступая лишь острому коронарному синдрому и острым нарушениям мозгового кровообращения [45,59]. В структуре ВТЭО обычно выделяют две основные патологии – ТГВ и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [59,223]. По разным данным среди 4-10% всех ТГВ (3 на 100000 человек в год) представлены тромбозами в системе ВПВ, среди этих пациентов находится подгруппа пациентов с СИЭУ [54,59,223,275].

В международной литературе представлены работы, в которых изучалась распространенность ТГВ после имплантаций СИЭУ. Такой тромбоз по этиологии является вторичным, может выявляться в сроки от 1 суток до 30 лет и более с момента операции. Сужение просвета вены различной степени обнаруживается у 7-78% пациентов, окклюзия вен – у 1-28% [4,5,29,67,127,185]. Такой широкий разброс частоты ТГВ связан с разнообразием дизайна исследований, а также с трудностями его клинической диагностики: классические симптомы венозного тромбоза наблюдаются лишь у 1-3% пациентов, в большинстве случаев клиника стерта или тромбоз в принципе протекает бессимптомно. Как правило, чтобы наблюдать типичную клинику ТГВ верхней конечности, необходимо развитие резкого нарушения венозного оттока. Это достигается при быстрой окклюзии вены и слабо развитых коллатералах, в остальных случаях венозный отток сохраняется в достаточной степени, и клиника стирается [29,67,127,224].

ТЭЛА осложняет ТГВ верхних конечностей в 6-10% случаев [59,210]. У пациентов с СИЭУ распространенность ТЭЛА составляет 15-50%. Как и ТГВ, в данной ситуации клиника ТЭЛА малосимптомна или бессимптомна, классические

симптомы ТЭЛА наблюдаются лишь у 0,4-5% пациентов с СИЭУ [1,13,22,29,191]. Этот факт объясняется тем, что тромбэмболы из системы ВПВ, как правило, поражают сегментарные или более мелкие ветви легочных артерий. Такая ТЭЛА обычно имитирует другие заболевания и состояния – пневмонию, бронхиальную астму, стенокардию, декомпенсацию ХСН и другие, а также некоторые осложнения имплантации, например, пневмоторакс или перфорацию миокарда [1,22,190,273]. Не исключается возможность развития массивной ТЭЛА у пациента с СИЭУ, ровно, как и рецидивирующей [87,169,190]. Риск смертельного исхода пациента с СИЭУ при наличии ТЭЛА возрастает в 2 раза. При патологоанатомических исследованиях на электродах обнаруживаются тромбы, а в ветвях легочных артерий – тромбэмболы, клинически никак не проявляющие себя при жизни пациента. Novak M. и др. при аутопсии 90 пациентов с СИЭУ обнаружили, что ТЭЛА являлась основной причиной летального исхода в 5%, одной из причин – в 10% случаев [191,192,239].

Возможно возникновение и более редких видов ВТЭО. Синдром ВПВ у пациентов с СИЭУ редок, он типичен скорее для онкологического заболевания, локализующегося в средостении. Тромбоз в верхних конечностях распространяется в дистальном направлении, проксимальному распространению препятствует активный кровоток по яремным венам. Синдром ВПВ у пациентов с СИЭУ регистрируется в 0,2-3,3% случаев, чаще на фоне инфекционного процесса [41,124,219,243,275]. Диагностировать синдром ВПВ у пациентов с СИЭУ, как и ТГВ верхних конечностей, возможно в разные сроки: от 2 дней до 33 лет с момента оперативного вмешательства [153,175,220].

Тромбоз внутренней яремной вены встречается в 0,5-3,47% случаев среди пациентов с ТГВ [35,110]. Основной причиной развития тромбоза данной локализации является использование центральных венозных катетеров [92,195]. У пациентов с СИЭУ тромбоз внутренней яремной вены редок, так как противоположное направление кровотока мешает распространению тромба. Необходимы условия для формирования такого тромбоза у пациента с СИЭУ. Это может быть использование внутренней яремной вены в виде сосудистого доступа,

инфекционные осложнения, склонность пациента к гиперкоагуляции или иное более уникальное стечеие обстоятельств [28,33,36,104,106]. Например, в клиническом наблюдении Placci A. и др. тромбоз был вызван наличием петли электрода во внутренней яремной вене [204]. Faber T.S. и др. описали миграцию предсердного электрода во внутреннюю яремную вену с формированием тромба на кончике электрода [99]. По данным Ascher E. и др. риски неблагоприятных исходов у пациентов с тромбозом внутренней яремной вены схожи с таковыми у пациентов с ТГВ верхних конечностей [36].

Еще более редким ВТЭО у пациентов с СИЭУ является церебральный венозный тромбоз – цереброваскулярное заболевание, объединяющее в себе тромбозы синусов твердой мозговой оболочки и тромбозы церебральных вен. Распространённость церебрального венозного тромбоза составляет от 3 до 13 случаев на 1 000 000 населения в год, непосредственно у пациентов с СИЭУ его распространенность неизвестна [19,80]. В работе Floyd W.L. и др. представлено наблюдение пациента с церебральным венозным тромбозом после имплантации электрода ЭКС через внутреннюю яремную вену. Клиника тромбоза возникла на 8 день после операции, сопровождалась нарушением сознания в виде комы. В течение года пациент умер по неопределенным причинам [106]. Girard D.E. и др. описали частичную окклюзию обоих поперечных синусов, дистального сегмента прямого и верхнего сагиттального синуса, слияния синусов, а также правых внутренней яремной, подключичной, брахиоцефальной вен и части ВПВ у пациента через 3 года после имплантации ЭКС. Антикоагулянтная терапия у данного пациента была эффективна, в течение 18 месяцев тромбоз не рецидивировал [114].

Тромбообразование возможно не только в сосудах, где располагаются электроды СИЭУ, но и непосредственно в сердце. Распространённость внутрисердечного тромбоза не ясна, так как большая часть таких тромбов никак себя клинически не проявляет. Часто наличие тромба на электроде СИЭУ – случайная находка при эхокардиографии, особенно чреспищеводной [79,213,244,245]. Rahbar A.S. и др. в ретроспективном исследовании анализировали

данные эхокардиографии 1086 пациентов с СИЭУ. Среди этих пациентов у 15 (1,4%) были обнаружены тромбы на электродах, еще у 17 (1,6%) тромбоз сопутствовал инфекционному эндокардиту. Тромбы на электроде визуализировались только в правом предсердии преимущественно в виде нити, реже в виде бесформенной массы, либо сочетании этих двух вариантов. Средний размер тромба составлял 13,8 мм. Внутрисердечный тромбоз ассоциировался с наличием ФП и женским полом [213]. Sugrue A. и др. оценивали данные эхокардиографии пациентов с СИЭУ перед абляцией и получили схожую распространенность внутрисердечного тромбоза – 1,4% случаев. Самым точным методом визуализации тромбов в сердце оказалась внутрисердечная эхокардиография [244]. Supple G.E. и др. уже в проспективном исследовании проводили исключительно внутрисердечную эхокардиографию у 86 пациентов с СИЭУ, в основном с ИКД (93%), перед проведением абляции желудочковой тахикардии, ФП или трепетаний предсердий. Тромбы на электродах были выявлены у 30 (30%) пациентов, их средняя длина составила 18 мм. 16,6% тромбов располагалось в правом желудочке, остальные – в правом предсердии. Только у 4 пациентов тромбы были видны при трансторакальной эхокардиографии. Наличие тромбов на электродах ассоциировалось только с повышенным давлением в лёгочных артериях [245].

Тромбозы в системе нижней полой вены, связанные с имплантацией СИЭУ, редки. Они выявлялись в 80-90 годах XX века, когда электроды ЭКС пациентам могли имплантироваться через бедренную вену. В настоящее время бедренный доступ может использоваться только в случаях, когда исчерпаны все возможности имплантации электродов через систему ВПВ, либо для временной ЭКС [165,199]. Однако общий сдвиг баланса системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции и иммобилизация пациента в раннем послеоперационном периоде, особенно при наличии иных факторов риска, может привести к развитию ТГВ вен нижних конечностей [5].

Острые нарушения мозгового кровообращения

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – это обширная группа заболеваний и состояний, при которых происходит внезапное нарушение кровоснабжения одного или нескольких участков головного мозга. В интервенционной аритмологии имеют значение преимущественно ишемические, в частности, кардиоэмбolicеские варианты ОНМК – инсульты и транзиторные ишемические атаки. В отличие от ВТЭО, ОНМК обычно не бывают напрямую связаны с имплантацией СИЭУ. Они возникают в послеоперационном периоде при стечении определенных обстоятельств, которые будут перечислены ниже [93,144,247].

Известно, что ведущей причиной кардиоэмбolicеских ОНМК является ФП. ФП распространена среди пациентов с СИЭУ в связи с наличием у большинства из них структурных заболеваний сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и других патологий [131,144]. Развитие ФП у пациента с СИЭУ может быть связано с неправильным выбором модели СИЭУ или режима стимуляции. Использование однокамерных СИЭУ или изолированная стимуляция желудочек у пациентов с сохраненным синусовым ритмом приводит к нарушению синхронизации между предсердиями и желудочками, развитию и прогрессированию митральной и трикуспидальной регургитации. Наличие ретроградного проведение через атриовентрикулярное соединение при стимуляции приводит к одновременному сокращению предсердий и желудочек. Сокращение предсердий при закрытых атриовентрикулярных клапанах приводит к регургитации крови в легочные вены [30,131]. В случаях, когда при двухкамерной стимуляции запрограммирована слишком маленькая атриовентрикулярная задержка, так же возникает возможность ретроградного проведения импульса с желудочек на предсердия [130]. В дополнение к вышесказанному, на риски развития ФП у пациента с СИЭУ влияет локализация предсердного электрода. Считается, что стимуляция из области ушка или из области латеральной стенки правого предсердия приводит десинхронизацию между предсердиями. Для того,

чтобы этого избежать, рекомендуется имплантировать предсердный электрод в область межпредсердной перегородки ближе к пучку Бахмана или к устью коронарного синуса [48,119,131]. Все описанные явления могут приводить к ремоделированию миокарда предсердий, возникновению ФП и в дальнейшем к развитию у пациента ОНМК. Kato Y. и др. изучали характеристики пациентов с ЭКС и ИКД, перенесших ОНМК. Причиной более, чем 80% ОНМК являлась миграция тромбэмбола из левых отделов сердца. Оказалось, что у пациентов с изолированной стимуляцией желудочков размеры левого предсердия и распространённость ФП были выше, чем у пациентов с двухкамерной стимуляцией [144]. У пациентов с синдромом слабости синусового узла (СССУ) и имплантированным ЭКС в работе Greenspon A.J. и др. распространённость ОНМК составила 2,2% в течение 1 года и 5,8% в течение 4 лет наблюдения. Факторами риска ОНМК у данных пациентов являлись ОНМК или другие системные тромбоэмболии в анамнезе, артериальная гипертензия, ХСН 3 или 4 ФК, европеоидная раса, но не режим стимуляции [119].

Выше было отмечено, что наличие электродов в правых отделах сердца и склонность пациентов к гиперкоагуляции способно привести к развитию у них ВТЭО. В случаях, когда у пациентов имеется открытое овальное окно (ООО), может создаться уникальная клиническая ситуация, когда тромбэмболы из правых отделов сердца направляются не в легочные вены, а в левое предсердие [65,90]. В ретроспективном исследовании DeSimone C.V. и др. выявлено, что риск ОНМК у пациентов с ООО был более чем в 3 раза выше, чем у остальных пациентов. Авторы предполагают, что имплантацию ЭКС у данной группы пациентов в дальнейшем будут проводить после закрытия ООО, либо будут применять электроды для эпикардиальной стимуляции [90]. Парадоксальная эмболия может произойти и при наличии у пациента дефектов межпредсердной или межжелудочковой перегородки. Khairy P. и др. докладывают о более чем двукратном повышении риска ОНМК у пациентов с внутрисердечными шунтами и имплантированными СИЭУ [146]. В клиническом наблюдении Silka M.J. и др. описано развитие ишемического инсульта у пациента 7 лет после имплантации ЭКС при имеющейся дефекте

межжелудочковой перегородки [237].

Риски возникновения ОНМК значительно повышаются при ошибочном расположении электродов СИЭУ в левых отделах сердца. Это может произойти при пункции и проведении электродов через подключичную артерию, через ООО или внутрисердечные шунты, а также при перфорации межпредсердной или межжелудочковой перегородки. Имплантация левожелудочкового электрода через коронарный синус для проведения ресинхронизирующей терапии также может привести к перфорации стенки ЛЖ и расположению электрода в его полости [100,126,233]. В трех клинических наблюдениях, представленных в статье Sharifi M. и др., электроды в левые отделы сердца были проведены через подключичную артерию и дефекты межпредсердной перегородки. Для профилактики ОНМК всем пациентам были назначены антагонисты витамина К. При поддержании целевых значений международного нормализованного отношения за период наблюдения симптомов ОНМК не наблюдалось [233]. Farouq M. и др. описали пациентку с электродом ЭКС, случайно заведенным через ООО в ЛЖ. Транзиторные ишемические атаки, возникающие у пациентки в послеоперационном периоде, ошибочно были расценены как мигренеподобные головные боли. Только через год после оперативного вмешательства было диагностировано аномальное расположение желудочкового электрода, назначена антикоагулянтная терапия и проведена экстракция электрода [100]. В работе Osman A. и др. через дефект межпредсердной перегородки был проведен дефибриллирующий электрод ИКД. Пациент изначально находился на антикоагулянтной терапии в связи с наличием ФП, симптомов ОНМК у него не наблюдалось. В связи с высокими рисками неблагоприятных исходов при экстракции электрода ИКД авторы предпочли консервативную тактику ведения пациента с продолжением антикоагулянтной терапии [197]. Описали ошибочное расположение безэлектродного ЭКС в ЛЖ пациентки, что повлекло за собой возникновение кардиоэмболического инсульта в послеоперационном периоде [213].

Системные артериальные тромбозы и эмболии

Миграция тромбэмбола из левых отделов сердца возможна не только в артерии головного мозга с развитием ОНМК, но и в любые другие артерии большого круга кровообращения. Механизмы системных артериальных тромбоэмболий пациентов с СИЭУ схожи с механизмами кардиоэмбологических ОНМК. Они могут быть связаны с развитием ФП в послеоперационном периоде, перемещении тромбэмбола из правых отделов сердца при ООО или внутрисердечных шунтах, а также с ошибочным расположением электродов в левых отделах сердца [90,139,146,218].

В многоцентровом исследовании Khairy P. и др., посвященном изучению распространенности и факторов риска системных тромбоэмболий у пациентов с внутрисердечными шунтами и имплантированными СИЭУ. Наличие электродов в сердце у данной группы пациентов повышает риски артериальных тромбоэмболий в 2,6 раз [146]. В статье Ribier G. и др. из-за перфорации межпредсердной перегородки у пациента и расположения электрода в ЛЖ возникла тромбоэмболия в артерии правых верхней и нижней конечностей. Применение гепарина с переходом на антагонисты витамина К привело к улучшению состояния. [218]. Johnson C. и др. описали клиническое наблюдение пациентки с дефектом межпредсердной перегородки, у которой после имплантации ЭКС сформировался тромб на предсердном электроде. В дальнейшем у нее была диагностирована множественная тромбоэмболия в артерии селезенки, левой почки и левой нижней конечности [139].

1.4 Геморрагические осложнения у пациентов с электрокардиостимуляторами

Геморрагические осложнения наряду с дислокациями электродов являются одними из самых распространенных осложнений имплантаций СИЭУ. Особенно актуальной эта проблема становится в эру широкого применения

антикоагулянтной терапии. По данным международной литературы частота развития геморрагических осложнений, в частности гематом ложа СИЭУ, в послеоперационном периоде варьируется в диапазоне от 0,2 до 16%, а среди пациентов, находящихся на антиагрегантной или антикоагулянтной терапии, их распространенность повышается до 2-20% [62,242,252]. Гематома ложа является причиной 25% повторных оперативных вмешательств в раннем послеоперационном периоде и удлиняет сроки госпитализации в среднем на 3,1 день [218,252].

Актуальность исследований геморрагических осложнений у пациентов с СИЭУ придает тот факт, что гематома является субстратом для развития и прогрессирования инфекционного процесса у пациента. Так, по данным исследования BRUISE CONTROL 1 наличие клинически значимой гематомы ложа увеличивало риск инфекционных осложнений в 8 раз, в исследовании REPLACE (2012) – в 20 раз [73,95,256,279]. Инфекционные осложнения повышают вероятность летального исхода и в большинстве случаев требуют эксплантации всей системы с повторной операцией в дальнейшем [55,147,242].

Факторы риска геморрагических осложнений в послеоперационном периоде имплантаций ЭКС четко не определены, ими могут быть пожилой возраст пациента, ожирение, ХСН, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, применение антикоагулянтной терапии, мост-терапии, двойной или тройной антитромботической терапии, высокая продолжительность операции и низкий опыт хирурга. Геморрагические осложнения также ассоциированы с имплантацией ИКД или устройств для СРТ, нежели с имплантацией ЭКС [50,62,173,177,217,251].

Наличие СИЭУ само по себе в настоящее время не требует назначения какой-либо антитромботической терапии. Большинство пациентов с СИЭУ или те, которым планируется имплантация СИЭУ, принимают антикоагулянты, если у них имеется ФП. Более редкими случаями назначения антикоагулянтов являются механические клапаны сердца, венозные тромбоэмболические осложнения в активной стадии, иные имплантированные внутрисосудистые устройства [51,195]. Таких пациентов в хирургии имплантируемых устройств от 14 до 37% [177,189].

Ведение пациентов на антикоагулянтной терапии в periоперационном периоде является дискуссионным вопросом. С одной стороны, отмена антикоагулянта повысит риск тромбоэмбологических осложнений, с другой стороны, операция на фоне антикоагулянтов создает дискомфорт для хирурга и повышает вероятность развития геморрагических осложнений, в частности гематомы ложа ЭКС [51,177,189]. В последних Российских клинических рекомендациях по фибрилляции и трепетанию предсердий (2020) имплантация устройств является вмешательством с низким риском кровотечения. Большинство имплантаций рекомендовано проводить на фоне антикоагулянтов, хотя их отмена допускается [12]. В случае отмены антикоагулянта не следует проводить «мост-терапию», это только повысит вероятность кровотечения и никак не повлияет на риск развития тромбоэмбологических осложнений [95,97,98,177,189].

Перфорация стенки сердца электродом с развитием гемоперикарда также является жизнеугрожающим геморрагическим осложнением имплантаций СИЭУ. Распространенность клинически значимых перфораций стенки сердца составляет в среднем 0,82% и находится в диапазоне от 0 до 6,4% в зависимости от исследовательского центра. Истинная распространенность перфораций миокарда неизвестна из-за их бессимптомного или малосимптомного течения в некоторых случаях [51,113,129,149,258].

Факторами риска перфораций стенки сердца и гемоперикарда являются локализация электрода в верхушке правого желудочка, малый опыт имплантаций у хирурга, использование временных ЭКС, женский пол, высокий возраст, применение глюкокортикоидов в periоперационном периоде [63,113,157,194,214]. Частой локализацией перфораций является правый желудочек, реже происходит перфорация правого предсердия [235,258,262]. Перфорация межпредсердной или межжелудочковой перегородки, а также стенки левых предсердия и желудочка возможна при ошибочном расположении электрода [90,126,146,233]. Waddingham P.H. и др. в крупном многоцентровом исследовании проанализировали 10631 процедур имплантаций СИЭУ. Перфорации наблюдались у 70 пациентов, гемоперикард – у 41 (58,6%) из них. Дренирование полости

перикарда было произведено в 12 случаев, в 1 случае понадобилось открытое оперативное вмешательство [262].

В международной литературе практически не представлено исследований, в которых изучались геморрагические ОНМК у пациентов с СИЭУ. В исследовании Greenspon A.J. и др. у пациентов с ЭКС в течение 4 лет наблюдения было зарегистрировано 11 случаев геморрагических инсультов, что составило 12,2% случаев от всех ОНМК. Отдельных факторов риска для геморрагических инсультов авторами не определялось [119].

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Регистрация и база проведения 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. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, протоколы №5 от 29.01.2020 и №18 от 25.08.2020. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-315-90109. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под идентификатором ID NCT04499612.

2.2 Характеристика исследуемой популяции

В исследование включались пациенты, 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 с марта 2020 года по сентябрь 2022 года. Все пациенты дали согласие на публикацию своих данных.

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 Е – консервативная группа, пациенты сопоставимые по демографическим показателям, основному и сопутствующим заболеваниям с пациентами групп А-Д, но без показаний к имплантации ЭКС.

Выбранный дизайн деления на исследуемые группы обусловлен максимальным соответствием с популяцией пациентов с ЭКС, формировался в соответствии с показаниями к имплантации ЭКС (основным заболеванием), модели имплантированного ЭКС и видом применяемой антитромботической терапии. Наличие ЭКС у пациента не является показанием к специфической антитромботической терапии. Антикоагулянтную терапию получали только пациенты, имеющие фибрилляцию/трепетание предсердий, согласно соответствующим клиническим рекомендациям [11]. Остальные пациенты получали антиагрегантную терапию (ацетилсалicyловую кислоту) в качестве

профилактики тромботических осложнений ишемической болезни сердца [12].

Дополнительно пациенты групп А и С 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.

2.3 Характеристика оперативных вмешательств

Оперативные вмешательства пациентам групп А-Д проводились по классической методике, модели ЭКС и электродов были одинаковы у всех пациентов. Имплантация ЭКС в группах А-С начиналась с обеспечения сосудистого доступа через головную вену пациента. В случаях, когда головная вена отсутствовала или была непроходима для электродов ЭКС, производилась пункция подключичной вены по методике Сельдингера. Эндокардиальные электроды проводились через венозную систему в правые отделы сердца пациента. Все правожелудочковые электроды имели пассивный механизм фиксации, правопредсердные – активный механизм фиксации. При имплантации однокамерного ЭКС использовался один правожелудочковый электрод, при имплантации двухкамерного ЭКС – один правожелудочковый и один правопредсердный электроды. Правожелудочковый электрод размещался в верхушке правого желудочка, правопредсердный электрод размещался в области ушка правого предсердия. Производилась проверка порога стимуляции, чувствительности и импеданса. Ложе для ЭКС формировалось над или под

фасцией большой грудной мышцы, у кахектичных пациентов – под большой грудной мышцей.

В опытной подгруппе пациентов из групп А и С в ложе ЭКС помещалась марлевая салфетка, пропитанная 15 мл неполной серебряной соли поликарболовой кислоты. Перед ушиванием операционная рана дополнительно обрабатывалась 5 мл гемостатика. В контрольной группе гемостатик заменялся 0,9% раствором хлорида натрия.

Замена ЭКС в группе Д начиналась с ревизии ложа ЭКС. ЭКС отключался от электрода/электродов, производилась оценка целостности изоляции электрода и проверка порога стимуляции, чувствительности, импеданса. В случаях, когда выявлялось нарушение функции электрода, проводилась замена электрода. К электроду/электродам подключался однокамерный или двухкамерный ЭКС, соответственно.

2.4 Лабораторное обследование пациентов

Исследуемым пациентам производился забор периферической венозной крови. Для определения количества тромбоцитов, тромбокрита, относительной ширины распределения тромбоцитов по объему и среднего объема тромбоцита кровь забиралась в пробирки UNIVAC (Эйлитон ООО, РФ). Использовался автоматический гематологический анализатор BC 5300 Mindray (Mindray, Китай) на базе лаборатории Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер».

Для определения остальных показателей системы гемостаза кровь забиралась в пробирки с 3,2% цитратом натрия (S-Monovette, SARSTEDT, Германия) и доставлялась в лабораторию Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Проводилось центрифугирование крови на центрифуге ELMI СМ-6МТ (ELMI, Латвия). Полученная плазма крови использовалась для определения показателей системы гемостаза: уровней фибриногена (FI), растворимого Р-селектина,

растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), Д-димера, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-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).

Уровень растворимого Р-селектина определялся на планшетном иммуноферментном анализаторе Stat Fax 4200 (Awareness technology Inc., США) с использованием реактивов иммуноферментный набор для определения количества человеческого растворимого Р-селектина (Human P-selectin ELISA Kit, ThermoFisher Scientific, США).

Активность vWF определялась на автоматическом коагулометре Sysmex CA-660 (Sysmex, Япония) с использованием реактивов реагент фон Виллебранда (von Willebrand Reagent, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Уровень FII определялся на автоматическом коагулометре Sysmex CA-660 (Sysmex, Япония) с использованием реактивов Мультифибрен Ю (Multifibren U, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Активность FII определялась на полуавтоматическом коагулометре Sysmex CA-50 (Sysmex, Япония) с использованием реактивов Фактор II-дефицитная плазма (Clotting Factor II-Deficient Plasma, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Активность FV определялась на полуавтоматическом коагулометре Sysmex CA-50 (Sysmex, Япония) с использованием реактивов Фактор V-дефицитная плазма (Clotting Factor V-Deficient Plasma, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Активность FVII определялась на полуавтоматическом коагулометре Sysmex CA-50 (Sysmex, Япония) с использованием реактивов Фактор VII-дефицитная плазма (Clotting Factor VII-Deficient Plasma, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Активность FVIII определялась на автоматическом коагулометре Sysmex CA-660 (Sysmex, Япония) с использованием реактивов Фактор VIII-дефицитная

плазма (Clotting Factor VIII-Deficient Plasma, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Активность FIX определялась на автоматическом коагулометре Sysmex CA-660 (Sysmex, Япония) с использованием реактивов Фактор IX-дефицитная плазма (Clotting Factor IX-Deficient Plasma, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Активность FX определялась на полуавтоматическом коагулометре Sysmex CA-50 (Sysmex, Япония) с использованием реактивов Фактор X-дефицитная плазма (Clotting Factor X-Deficient Plasma, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Активность FXI определялась на автоматическом коагулометре Sysmex CA-660 (Sysmex, Япония) с использованием реактивов Фактор XI-дефицитная плазма (Clotting Factor XI-Deficient Plasma, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Активность FXII определялась на автоматическом коагулометре Sysmex CA-660 (Sysmex, Япония) с использованием реактивов Фактор XII-дефицитная плазма (Clotting Factor XII-Deficient Plasma, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Активность плазминогена определялась на планшетном иммуноферментном анализаторе Stat Fax 4200 (Awareness technology Inc., США) с использованием реактивов ХромоТех-Плазминоген (Технология-Стандарт, РФ).

Уровень РФМК определялся методом агглютинации с использованием реактивов РФМК-Тест (Технология-Стандарт, РФ).

Уровень Д-димера определялся методом латексной агглютинации с использованием реактивов Tex-D-димер-тест (Технология-Стандарт, РФ).

Уровень PAI-1 определялся на планшетном иммуноферментном анализаторе Stat Fax 4200 (Awareness technology Inc., США) с использованием реактивов иммуноферментный набор для определения количества PAI-1 (Technoclone PAI-1 Antigen ELISA, Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln, Австрия).

Активность АТ III определялась на автоматическом коагулометре Sysmex CA-660 (Sysmex, Япония) с использованием реактивов Берихром Антитромбин III (Berichrom Antithrombin III, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Активность PrC определялась на автоматическом коагулометре Sysmex CA-660 (Sysmex, Япония) с использованием реактивов Берихром Протеин Си (Berichrom Protein C, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). В Таблице 2 отражены референсные значения исследуемых показателей.

Таблица 2 – Референсные значения исследуемых показателей

Показатель	Референсные значения
Количество тромбоцитов, *10 ⁹ /л	120-380
Тромбокрит	0,108-0,282
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, %	9-17
Средний объем тромбоцита, fL	6,5-12
Растворимый Р-селектин, нг/мл	111-266
Фактор фон Виллебранда, %	70-150
Фактор свертывания крови I, г/л	2-4
Фактор свертывания крови II, %	70-150
Фактор свертывания крови V, %	70-120
Фактор свертывания крови VII, %	70-120
Фактор свертывания крови VIII, %	70-150
Фактор свертывания крови IX, %	70-150
Фактор свертывания крови X, %	70-120
Фактор свертывания крови XI, %	70-130
Фактор свертывания крови XII, %	70-120
Плазминоген, %	75-140
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	<4,5
Д-димер, мкг/л DDU	<250
Ингибитор активатора плазминогена, нг/мл	7-43
Антитромбин III, %	75-125
Протеин C, %	70-140

Примечание – n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы.

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.

2.5 Инструментальное обследование пациентов

Оценка проходимости вен верхних и нижних конечностей пациентам осуществлялась путем проведения ультразвукового исследования на аппарате ACUSON Cypress (Siemens, Германия). 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 на аппарате ACUSON Cypress (Siemens, Германия) пациентам групп А-С на 3-5 сутки после оперативного вмешательства.

Эхокардиография осуществлялась на аппарате Affiniti 70 (Philips, Нидерланды) пациентам групп А-С до, через 1 и 2 года после оперативного вмешательства, пациентам групп D и E – только при включении в исследование.

2.6 Конечные точки исследования

Первичные конечные точки исследования.

1. Развитие тромбоэмбологических осложнений (тромбоз вен, тромбоэмболия легочных артерий, тромбоз артерий, тромбоэмболия артерий и др.) у исследуемых пациентов за период наблюдения.

2. 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.

Вторичные конечные точки исследования.

1. Отклонения от нормальных значений исследуемых показателей системы гемостаза у пациентов за период наблюдения.

2.7 Статистический анализ

Базы данных по исследуемым пациентам были сформированы в таблицах MS Office Excel (Microsoft, США). Для проведения статистического анализа использовалась программа IBM SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, United States). Качественные показатели представлялись абсолютными числами (n) и процентами (%), для их анализа применялись критерий Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Распределение количественных показателей оценивалось с применением критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении средние значения представлялись средней арифметической со средним квадратическим отклонением ($M \pm \sigma$), для сравнения несвязанных совокупностей применялся t-критерий Стьюдента с оценкой равенства дисперсий по критерию Ливиня, связанных – t-критерий Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, средние значения представлялись медианой и межквартильным интервалом (Me , Q_1-Q_3), для сравнения несвязанных совокупностей применялся критерий Манна-Уитни, связанных – Уилкоксона. При множественном сравнении использовался дисперсионный анализ, в том числе критерии Краскелла-Уоллеса и Фридмана с дальнейшими апостериорными попарными сравнениями. Для построения прогностических моделей использовался ROC-анализ, логистическая регрессия, расчет отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР). Критический уровень значимости – $p < 0,05$ (двусторонняя p).

2.8 Дизайн и график исследования

Период наблюдения за пациентами составил 2 года. Визиты пациентов были рассчитаны для проведения опроса, физикального обследования, лабораторного и инструментального обследования, оценки конечных точек исследования. Дизайн описанного исследования представлен на Рисунке 5. График исследования представлен в Таблице 3.

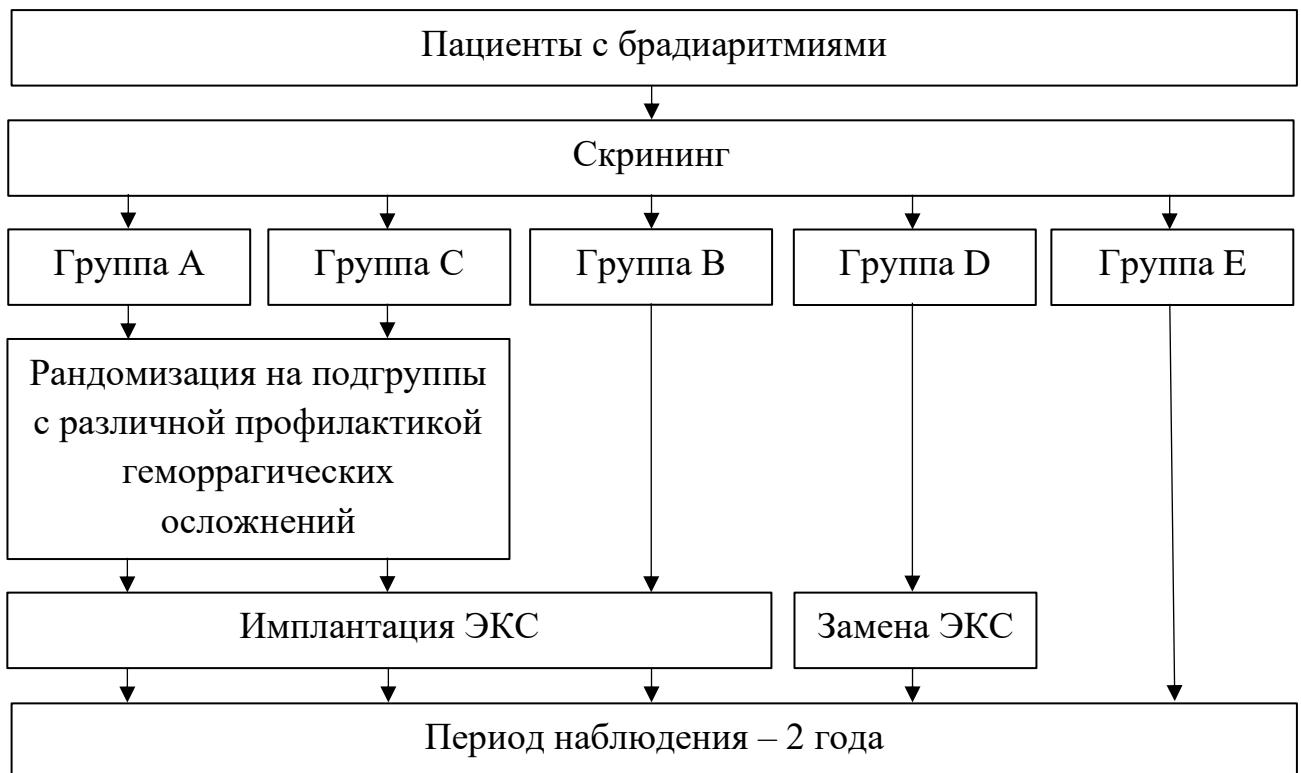


Рисунок 5 – Дизайн исследования
Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор.

Таблица 3 – График исследования

Обследование	Период наблюдения				
	V0, включение в исследование	V1, 7 день	V2, 1 месяц	V3, 12 месяцев	V4, 24 месяца
Подписание информированного согласия	X	-	-	-	-
Физикальное обследование	X	X	X	X	X
Забор периферической крови	X	X (группы А-С)	X (группы А-С)	X (группы А-С)	-
УЗИ вен верхних и нижних конечностей	X	X (группы А-С)	X (группы А-С)	X (группы А-С)	X (группы А-С)
УЗИ мягких тканей области ложа ЭКС	-	X	-	-	-
Эхокардиография	X	-	-	X	X
Оценка конечных точек исследования	-	X	X	X	X

Примечание – УЗИ – ультразвуковое исследование, ЭКС – электрокардиостимулятор.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническая характеристика исследуемых пациентов

С марта 2020 года по сентябрь 2022 года в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Рязанской области находились на стационарном лечении 1241 пациент. На стадии скрининга из исследования были исключены 714 пациентов: 26 были вне диапазона необходимого возраста, 21 – имели показания для имплантации другого СИЭУ, 37 – имели злокачественные новообразования, у 119 отмечалась декомпенсированная сопутствующая патология, у 5 – противопоказания для назначения антитромботической терапии, у 78 – прием более одного антитромботического препарата, 688 – отказались от участия в исследовании.

В итоге в исследование было включено 267 пациентов, 11 – отказались от продолжения участия в исследовании и были исключены. Закончили период наблюдения 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 Е – 50 пациентов. Диаграмма включения и исключения пациентов в исследовании представлена на Рисунке 6.

При включении в исследование были проанализированы исходные данные пациентов: сопоставимость групп исследования по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), полу, основному заболеванию, сопутствующим заболеваниям и состояниям, антитромботической терапии, показатели эхокардиографии (Таблицы 4-11). Для дальнейшего статистического анализа была произведена оценка сопоставимости всех групп исследования (Таблица 4, группы А, В, С, D, Е), сопоставимости обобщённой группы пациентов, которым проводилась первичная имплантация

Пациенты, госпитализированные в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции за период март 2020 года – сентябрь 2022 года (n=1241)

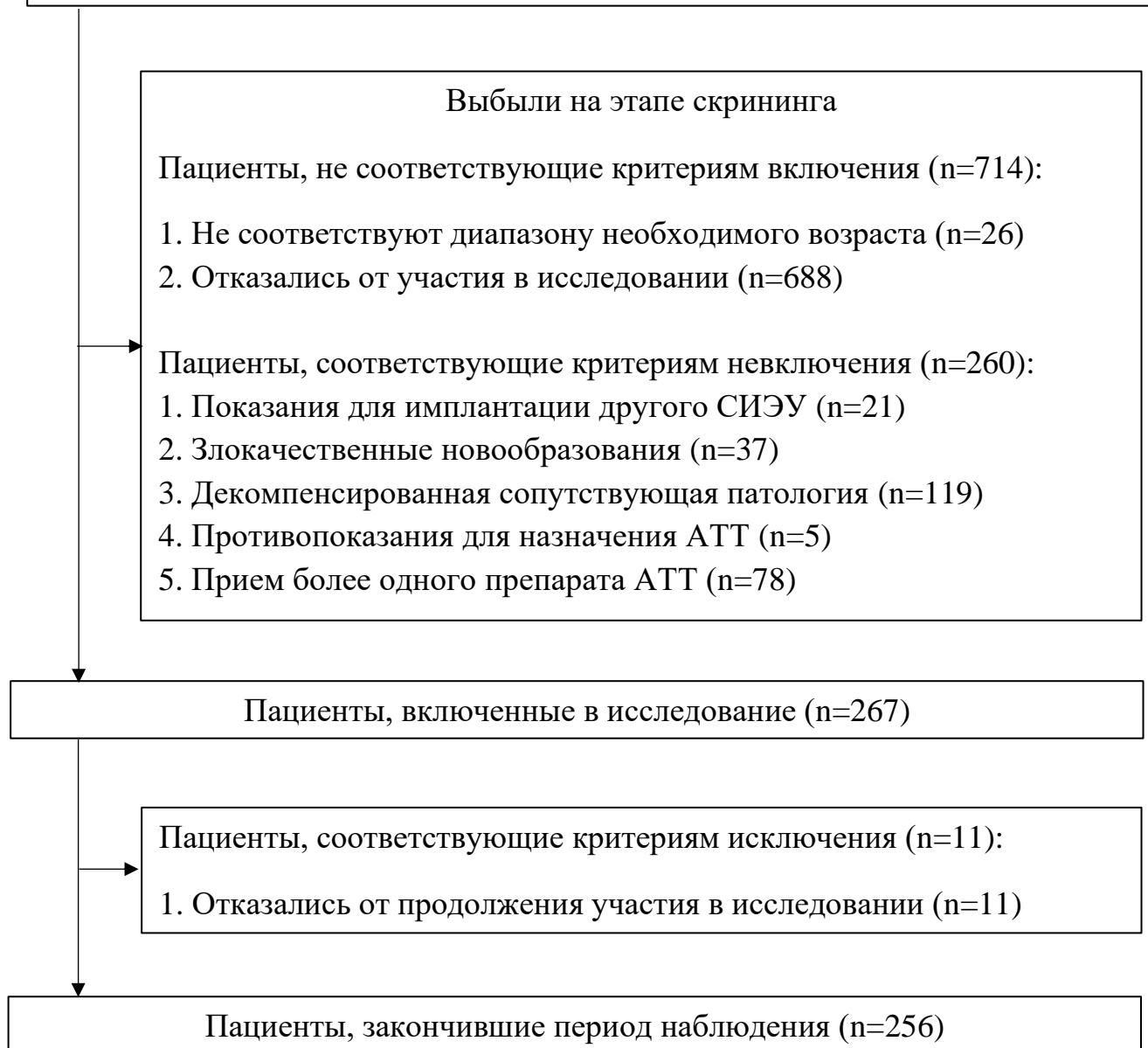


Рисунок 6 – Диаграмма включения и исключения пациентов из исследования
Примечание – СИЭУ – сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства, АТТ – антитромботическая терапия.

ЭКС, и остальных групп (Таблица 5, группы А-С, D, E), сопоставимости групп пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС (Таблица 6, группы А, В, С), сопоставимости групп пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, и консервативной группы (Таблица 7, группы А, В, С, Е), сопоставимости обобщенной группы пациентов, которым проводилась первичная

имплантация ЭКС, и консервативной группы (Таблица 8, группы А-С, Е), сопоставимости групп пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, и группы пациентов, которым производилась замена ЭКС (Таблица 9, группы А, В, С, D), сопоставимости обобщенной группы пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, и группы пациентов, которым производилась замена ЭКС (Таблица 10, группы А-С, D), сопоставимости группы пациентов, которым производилась замена ЭКС и консервативной группы (Таблица 11, группы D, Е).

Статистический анализ показал, что группы исследования были сопоставимы по всем показателям, кроме возраста, пола, основного заболевания, наличия ФП и хронической обструктивной болезни сердца среди сопутствующих заболеваний, данных эхокардиографии (кроме конечного диастолического размера ЛЖ) и применяемой антитромботической терапии (Таблица 4). Пациенты обобщенной группы А-С и остальных групп были сопоставимы по всем показателям, кроме возраста, основного заболевания, наличия гипертонической болезни среди сопутствующих заболеваний, ФК ХСН, данных эхокардиографии и виду применяемого антитромботического препарата (Таблица 5). Пациенты групп А, В, С были сопоставимы по всем показателям, кроме возраста, пола, основного заболевания, наличия ФП среди сопутствующих заболеваний, диаметра левого предсердия, фракции выброса ЛЖ, степени регургитации на триkuspidальном клапане и применяемой антитромботической терапии (Таблица 6). Пациенты групп А, В, С и Е были сопоставимы по всем показателям, кроме возраста, пола, основного заболевания, наличия ФП среди сопутствующих заболеваний, данных эхокардиографии (кроме конечного диастолического размера ЛЖ) и применяемой антитромботической терапии (Таблица 7). Пациенты обобщенной группы А-С и Е были сопоставимы по всем показателям, кроме клинической стадии варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей, данных эхокардиографии (кроме конечного диастолического размера ЛЖ и диаметра левого предсердия, Таблица 8). Пациенты групп А, В, С и D были сопоставимы по всем показателям, кроме возраста, пола, основного заболевания, наличия ФП среди сопутствующих заболеваний, данных эхокардиографии и применяемой терапии (Таблица 9).

Таблица 4 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов (группы А, В, С, Д, Е)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	Группа Д (n=53)	Группа Е (n=50)	p
Возраст, M±σ лет	75,86±8,09	70,93±8,17	75,37±9,72	76,19±7,55	70,54±10,88	0,003
ИМТ, Me (Q1-Q3) кг/м ²	28 (24-34)	27 (25-31)	27,5 (25,5-31)	26 (25-30)	28 (24-32)	0,869
Пол, n (%)						
-мужской	36 (72)	24 (44,4)	23 (46,9)	22 (41,5)	24 (48)	0,016
-женский	14 (28)	30 (55,6)	26 (53,1)	31 (58,5)	26 (52)	
Основное заболевание, n (%)						
-АВ-блокада	0 (0)	36 (66,7)	22 (44,9)	16 (30,2)	16 (32)	<0,001
-СССУ	0 (0)	18 (33,3)	27 (55,1)	6 (11,3)	18 (36)	
-ФП с замедлением АВ-проведения	50 (100)	0 (0)	0 (0)	31 (58,5)	16 (32)	
Сопутствующие заболевания, n (%)						
Ишемическая болезнь сердца	50 (100)	54 (100)	49 (100)	53 (100)	50 (100)	-
Стенокардия напряжения	17 (34)	17 (31,5)	16 (32,7)	22 (41,5)	22 (44)	0,59
Гипертоническая болезнь	49 (98)	52 (96,3)	45 (91,8)	53 (100)	46 (92)	0,164
ФП	50 (100)	0 (0)	49 (100)	34 (64,2)	25 (50)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	10 (20)	9 (16,7)	9 (18,4)	10 (18,9)	8 (16)	0,985
ОНМК в анамнезе	4 (8)	3 (5,6)	5 (10,2)	9 (17)	6 (12)	0,378
Хроническая сердечная недостаточность	50 (100)	52 (96,3)	49 (100)	53 (100)	47 (94)	0,086
-Функциональный класс I	1 (2)	4 (7,4)	2 (4,1)	2 (3,8)	4 (8)	
-Функциональный класс II	17 (34)	21 (38,9)	22 (44,9)	11 (20,8)	20 (40)	0,085
-Функциональный класс III	32 (54)	27 (50)	25 (51)	39 (73,6)	23 (46)	
-Функциональный класс IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	
Бронхиальная астма	0 (0)	3 (5,6)	2 (4,1)	1 (1,9)	2 (4)	0,523
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (4)	5 (9,3)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0,035
Эмфизема	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,44
Хронический фарингит	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0,374

Продолжение Таблицы 4

Хронический бронхит	1 (2)	3 (5,6)	1 (2)	2 (3,8)	0 (0)	0,489
Язвенная болезнь желудка	2 (4)	1 (1,9)	2 (4,1)	3 (5,7)	0 (0)	0,509
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	3 (6)	4 (7,4)	1 (2)	2 (3,8)	0 (0)	0,304
Хронический гастрит	0 (0)	7 (13)	4 (8,2)	3 (5,7)	3 (6)	0,119
Хронический дуоденит	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1,9)	0 (0)	0,549
Хронический панкреатит	1 (2)	1 (1,9)	0 (0)	2 (3,8)	0 (0)	0,501
Хронический холецистит	2 (4)	1 (1,9)	1 (2)	3 (5,7)	0 (0)	0,454
Желчекаменная болезнь	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (1,9)	0 (0)	0,721
Хронический пиелонефрит	6 (12)	8 (14,8)	5 (10,2)	6 (11,3)	4 (8)	0,863
Мочекаменная болезнь	5 (10)	5 (9,3)	5 (10,2)	3 (5,7)	2 (4)	0,694
Хроническая болезнь почек	25 (50)	23 (42,6)	23 (46,9)	30 (56,6)	21 (42)	0,555
-C1	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
-C2	1 (2)	2 (3,7)	1 (2)	1 (1,9)	2 (4)	
-C3a	14 (28)	14 (25,9)	14 (28,6)	21 (39,6)	15 (30)	0,777
-C3b	10 (20)	5 (9,3)	7 (14,3)	6 (11,3)	4 (8)	
-C4	0 (0)	1 (1,9)	1 (2)	2 (3,8)	0 (0)	
-C5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ОААНК	1 (2)	3 (5,6)	4 (8,2)	4 (7,5)	0 (0)	
Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей	9 (18)	12 (22,2)	10 (20,4)	8 (15,1)	7 (14)	0,792
-C1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
-C2	6 (12)	10 (18,5)	7 (15,9)	6 (11,3)	6 (12)	
-C3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,11
-C4	2 (4)	2 (3,7)	2 (4,5)	2 (3,8)	0 (0)	
-C5	1 (2)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	1 (2,5)	
-C6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Сахарный диабет 2 типа	14 (28)	16 (29,6)	9 (18,4)	14 (26,4)	10 (20)	0,603

Продолжение Таблицы 4

Автоиммунный тиреоидит	1 (2) 3 (6)	1 (1,9) 2 (3,7)	2 (4,1) 1 (2)	1 (1,9) 0 (0)	1 (2) 0 (0)	0,938 0,211
Подагра						
Данные эхокардиографии						
-диаметр левого предсердия, Me (Q1-Q3), см	4,83 (4,39-5,28)	4,23 (4-4,6)	4,33 (4-4,7)	4,93 (4,35-5,15)	4,3 (4,2-4,7)	<0,001
-конечный диастолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	5,5 (5,4-5,8)	5,3 (4,9-5,88)	5,4 (5,1-5,8)	5,6 (5,2-6,1)	5,22 (4,86-5,59)	0,06
-конечный систолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	3,7 (3,5-4,1)	3,5 (3,2-3,9)	3,55 (3,3-3,9)	3,8 (3,44-4,2)	3,4 (3,2-3,7)	0,001
-фракция выброса ЛЖ, Me (Q1-Q3) %	60 (55-63,5)	62 (58-65)	62 (59-64)	59 (53-64)	64 (62-65)	0,001
-градиент давления на ТК, Me (Q1-Q3) мм рт. ст.	30 (26-36)	27 (21,5-31)	28 (24-33)	30 (24,5-35)	24,5 (21-30)	0,035
-регургитация на ТК, Me (Q1-Q3) степень	2 (2-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	3 (2-3)	1 (1-2)	<0,001
Антитромботическая терапия, n (%)						
-Антиагрегантная	2 (4)	54 (100)	1 (2)	19 (35,8)	25 (50)	<0,001
-Антикоагулянтная	48 (96)	0 (0)	48 (98)	34 (64,2)	25 (50)	
---Ривароксабан	32 (64)	0 (0)	31 (63,3)	16 (30,2)	15 (30)	
---Апиксабан	10 (20)	0 (0)	11 (22,4)	6 (11,3)	3 (6)	<0,001
---Дабигатрана этексилат	2 (4)	0 (0)	3 (6,1)	1 (1,9)	1 (2)	
---Варфарин	4 (8)	0 (0)	3 (6,1)	11 (20,8)	6 (12)	

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ЛЖ – левый желудочек, ТК – триkuspidальный клапан, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, (%) – доля пациентов в процентах, M – среднее арифметическое, σ – среднее квадратическое отклонение, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 5 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов (группы А-С, D, E)

Показатель, единица измерения	Группы А-С (n=153)	Группа D (n=53)	Группа Е (n=50)	p
Возраст, M±σ лет	73,96±8,9	76,19±7,55	70,54±10,88	0,049
ИМТ, Me (Q1-Q3) кг/м ²	27,5 (25-31)	26 (25-30)	28 (24-32)	0,614
Пол, n (%)				
-мужской	83 (54,2)	22 (41,5)	24 (48)	0,26
-женский	70 (45,8)	31 (58,5)	26 (52)	
Основное заболевание, n (%)				
-АВ-блокада	58 (37,9)	16 (30,2)	16 (32)	0,005
-СССУ	45 (29,4)	6 (11,3)	18 (36)	
-ФП с замедлением АВ-проведения	50 (32,7)	31 (58,5)	16 (32)	
Сопутствующие заболевания, n (%)				
Ишемическая болезнь сердца	153 (100)	53 (100)	50 (100)	-
Стенокардия напряжения	50 (32,7)	22 (41,5)	22 (44)	0,254
Гипертоническая болезнь	146 (95,4)	53 (100)	46 (92)	0,019
ФП	99 (64,7)	34 (64,2)	25 (50)	0,164
Инфаркт миокарда в анамнезе	28 (18,3)	10 (18,9)	8 (16)	0,918
ОНМК в анамнезе	12 (7,8)	9 (17)	6 (12)	0,163
Хроническая сердечная недостаточность	151 (98,7)	53 (100)	47 (94)	0,059
-Функциональный класс I	7 (4,6)	2 (3,8)	4 (8)	
-Функциональный класс II	60 (39,2)	11 (20,8)	20 (40)	0,019
-Функциональный класс III	84 (54,9)	39 (73,6)	23 (46)	
-Функциональный класс IV	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	
Бронхиальная астма	5 (3,3)	1 (1,9)	2 (4)	0,817
Хроническая обструктивная болезнь легких	8 (5,2)	0 (0)	0 (0)	0,062
Эмфизема	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0,713
Хронический фарингит	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0,713

Продолжение Таблицы 5

Хронический бронхит	5 (3,3)	2 (3,8)	0 (0)	0,41
Язвенная болезнь желудка	5 (3,3)	3 (5,7)	0 (0)	0,253
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	8 (5,2)	2 (3,8)	0 (0)	0,253
Хронический гастрит	11 (7,2)	3 (5,7)	3 (6)	0,91
Хронический дуоденит	1 (0,7)	1 (1,9)	0 (0)	0,532
Хронический панкреатит	2 (1,3)	2 (3,8)	0 (0)	0,28
Хронический холецистит	4 (2,6)	3 (5,7)	0 (0)	0,21
Желчекаменная болезнь	2 (1,3)	1 (1,9)	0 (0)	0,653
Хронический пиелонефрит	19 (12,4)	6 (11,3)	4 (8)	0,693
Мочекаменная болезнь	15 (9,8)	3 (5,7)	2 (4)	0,334
Хроническая болезнь почек	71 (46,4)	30 (56,6)	21 (42)	0,295
-C1	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	
-C2	4 (2,6)	1 (1,9)	2 (4)	
-C3a	42 (27,5)	21 (39,6)	15 (30)	0,629
-C3b	22 (14,4)	6 (11,3)	4 (8)	
-C4	2 (1,3)	2 (3,8)	0 (0)	
-C5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ОААНК	8 (5,2)	4 (7,5)	0 (0)	0,171
Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей	31 (20,3)	8 (15,1)	7 (14)	0,502
-C1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
-C2	23 (15)	6 (11,3)	6 (12)	
-C3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,09
-C4	6 (3,9)	2 (3,8)	0 (0)	
-C5	2 (1,3)	0 (0)	1 (2,5)	
-C6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Сахарный диабет 2 типа	39 (25,5)	14 (26,4)	10 (20)	0,694
Аутоиммунный тиреоидит	4 (2,6)	1 (1,9)	1 (2)	0,94

Продолжение Таблицы 5

Подагра	6 (3,9)	0 (0)	0 (0)	0,126
Данные эхокардиографии				
-диаметр левого предсердия, Me (Q1-Q3) см	4,5 (4,1-4,85)	4,93 (4,35-5,15)	4,3 (4,2-4,7)	0,005
-конечный диастолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	5,4 (5,1-5,8)	5,6 (5,2-6,1)	5,22 (4,86-5,59)	0,029
-конечный систолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	3,6 (3,33-4)	3,8 (3,44-4,2)	3,4 (3,2-3,7)	0,001
-фракция выброса ЛЖ, Me (Q1-Q3) %	61 (58-64)	59 (53-64)	64 (62-65)	0,001
-градиент давления на ТК, Me (Q1-Q3) мм рт. ст.	28 (24-34)	30 (24,5-35)	24,5 (21-30)	0,046
-регургитация на ТК, Me (Q1-Q3) степень	2 (1-2)	3 (2-3)	1 (1-2)	<0,001
Антитромботическая терапия, n (%)				
-Антиагрегантная	57 (37,3)	19 (35,8)	25 (50)	
-Антикоагулянтная	96 (62,7)	34 (64,2)	25 (50)	0,232
---Ривароксабан	63 (41,2)	16 (30,2)	15 (30)	
---Апиксабан	21 (13,7)	6 (11,3)	3 (6)	0,024
---Дабигатрана этексилат	5 (3,3)	1 (1,9)	1 (2)	
---Варфарин	7 (4,6)	11 (20,8)	6 (12)	
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ЛЖ – левый желудочек, ТК – трикуспидальный клапан, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, (%) – доля пациентов в процентах, М – среднее арифметическое, σ – среднее квадратическое отклонение, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.				

Таблица 6 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	p
Возраст, M±σ лет	75,86±8,09	70,93±8,17	75,37±9,72	0,007
ИМТ, Me (Q1-Q3) кг/м ²	28 (24-34)	27 (25-31)	27,5 (25,5-31)	0,461
Пол, n (%)				
-мужской	36 (72)	24 (44,4)	23 (46,9)	0,009
-женский	14 (28)	30 (55,6)	26 (53,1)	
Основное заболевание, n (%)				
-АВ-блокада	0 (0)	36 (66,7)	22 (44,9)	<0,001
-СССУ	0 (0)	18 (33,3)	27 (55,1)	
-ФП с замедлением АВ-проведения	50 (100)	0 (0)	0 (0)	
Сопутствующие заболевания, n (%)				
Ишемическая болезнь сердца	50 (100)	54 (100)	49 (100)	-
Стенокардия напряжения	17 (34)	17 (31,5)	16 (32,7)	0,963
Гипертоническая болезнь	49 (98)	52 (96,3)	45 (91,8)	0,317
ФП	50 (100)	0 (0)	49 (100)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	10 (20)	9 (16,7)	9 (18,4)	0,908
ОНМК в анамнезе	4 (8)	3 (5,6)	5 (10,2)	0,68
Хроническая сердечная недостаточность	50 (100)	52 (96,3)	49 (100)	0,156
-Функциональный класс I	1 (2)	4 (7,4)	2 (4,1)	
-Функциональный класс II	17 (34)	21 (38,9)	22 (44,9)	0,299
-Функциональный класс III	32 (54)	27 (50)	25 (51)	
-Функциональный класс IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Бронхиальная астма	0 (0)	3 (5,6)	2 (4,1)	0,261
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (4)	5 (9,3)	1 (2)	0,231
Эмфизема	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	0,397
Хронический фарингит	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0,344

Продолжение Таблицы 6

Хронический бронхит	1 (2)	3 (5,6)	1 (2)	0,501
Язвенная болезнь желудка	2 (4)	1 (1,9)	2 (4,1)	0,767
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	3 (6)	4 (7,4)	1 (2)	0,453
Хронический гастрит	0 (0)	7 (13)	4 (8,2)	0,036
Хронический дуоденит	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0,344
Хронический панкреатит	1 (2)	1 (1,9)	0 (0)	0,619
Хронический холецистит	2 (4)	1 (1,9)	1 (2)	0,754
Желчекаменная болезнь	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0,575
Хронический пиелонефрит	6 (12)	8 (14,8)	5 (10,2)	0,773
Мочекаменная болезнь	5 (10)	5 (9,3)	5 (10,2)	0,986
Хроническая болезнь почек	25 (50)	23 (42,6)	23 (46,9)	0,748
-C1	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	
-C2	1 (2)	2 (3,7)	1 (2)	
-C3a	14 (28)	14 (25,9)	14 (28,6)	0,846
-C3b	10 (20)	5 (9,3)	7 (14,3)	
-C4	0 (0)	1 (1,9)	1 (2)	
-C5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ОААНК	1 (2)	3 (5,6)	4 (8,2)	0,384
Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей	9 (18)	12 (22,2)	10 (20,4)	0,866
-C1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
-C2	6 (12)	10 (18,5)	7 (15,9)	
-C3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,112
-C4	2 (4)	2 (3,7)	2 (4,5)	
-C5	1 (2)	0 (0)	1 (2,3)	
-C6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Сахарный диабет 2 типа	14 (28)	16 (29,6)	9 (18,4)	0,375
Автоиммунный тиреоидит	1 (2)	1 (1,9)	2 (4,1)	0,736
Подагра	3 (6)	2 (3,7)	1 (2)	0,594

Продолжение Таблицы 6

Данные эхокардиографии				
-диаметр левого предсердия, Me (Q1-Q3) см	4,83 (4,39-5,28)	4,23 (4-4,6)	4,33 (4-4,7)	<0,001
-конечный диастолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	5,5 (5,4-5,8)	5,3 (4,9-5,88)	5,4 (5,1-5,8)	0,301
-конечный систолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	3,7 (3,5-4,1)	3,5 (3,2-3,9)	3,55 (3,3-3,9)	0,101
-фракция выброса ЛЖ, Me (Q1-Q3) %	60 (55-63,5)	62 (58-65)	62 (59-64)	0,044
-градиент давления на ТК, Me (Q1-Q3) мм рт. ст.	30 (26-36)	27 (21,5-31)	28 (24-33)	0,131
-регургитация на ТК, Me (Q1-Q3) степень	2 (2-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	0,001
Антитромботическая терапия, n (%)				
-Антиагрегантная	2 (4)	54 (100)	1 (2)	<0,001
-Антикоагулянтная	48 (96)	0 (0)	48 (98)	
---Ривароксабан	32 (64)	0 (0)	31 (63,3)	
---Апиксабан	10 (20)	0 (0)	11 (22,4)	<0,001
---Дабигатрана этексилат	2 (4)	0 (0)	3 (6,1)	
---Варфарин	4 (8)	0 (0)	3 (6,1)	

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ЛЖ – левый желудочек, ТК – триkuspidальный клапан, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, (%) – доля пациентов в процентах, M – среднее арифметическое, σ – среднее квадратическое отклонение, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 7 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов (группы А, В, С, Е)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	Группа Е (n=50)	p
Возраст, M±σ лет	75,86±8,09	70,93±8,17	75,37±9,72	70,54±10,88	0,003
ИМТ, Me (Q1-Q3) кг/м ²	28 (24-34)	27 (25-31)	27,5 (25,5-31)	28 (24-32)	0,934
Пол, n (%)					
-мужской	36 (72)	24 (44,4)	23 (46,9)	24 (48)	0,018
-женский	14 (28)	30 (55,6)	26 (53,1)	26 (52)	
Основное заболевание, n (%)					
-АВ-блокада	0 (0)	36 (66,7)	22 (44,9)	16 (32)	<0,001
-СССУ	0 (0)	18 (33,3)	27 (55,1)	18 (36)	
-ФП с замедлением АВ-проведения	50 (100)	0 (0)	0 (0)	16 (32)	
Сопутствующие заболевания, n (%)					
Ишемическая болезнь сердца	50 (100)	54 (100)	49 (100)	50 (100)	-
Стенокардия напряжения	17 (34)	17 (31,5)	16 (32,7)	22 (44)	0,536
Гипертоническая болезнь	49 (98)	52 (96,3)	45 (91,8)	46 (92)	0,162
ФП	50 (100)	0 (0)	49 (100)	25 (50)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	10 (20)	9 (16,7)	9 (18,4)	8 (16)	0,953
ОНМК в анамнезе	4 (8)	3 (5,6)	5 (10,2)	6 (12)	0,683
Хроническая сердечная недостаточность	50 (100)	52 (96,3)	49 (100)	47 (94)	0,142
-Функциональный класс I	1 (2)	4 (7,4)	2 (4,1)	4 (8)	
-Функциональный класс II	17 (34)	21 (38,9)	22 (44,9)	20 (40)	0,346
-Функциональный класс III	32 (54)	27 (50)	25 (51)	23 (46)	
-Функциональный класс IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Бронхиальная астма	0 (0)	3 (5,6)	2 (4,1)	2 (4)	0,456
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (4)	5 (9,3)	1 (2)	0 (0)	0,088
Эмфизема	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0,428
Хронический фарингит	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0,368

Продолжение Таблицы 7

Хронический бронхит	1 (2)	3 (5,6)	1 (2)	0 (0)	0,322
Язвенная болезнь желудка	2 (4)	1 (1,9)	2 (4,1)	0 (0)	0,499
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	3 (6)	4 (7,4)	1 (2)	0 (0)	0,188
Хронический гастрит	0 (0)	7 (13)	4 (8,2)	3 (6)	0,072
Хронический дуоденит	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0,368
Хронический панкреатит	1 (2)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0,587
Хронический холецистит	2 (4)	1 (1,9)	1 (2)	0 (0)	0,557
Желчекаменная болезнь	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0,547
Хронический пиелонефрит	6 (12)	8 (14,8)	5 (10,2)	4 (8)	0,732
Мочекаменная болезнь	5 (10)	5 (9,3)	5 (10,2)	2 (4)	0,64
Хроническая болезнь почек	25 (50)	23 (42,6)	23 (46,9)	21 (42)	0,831
-C1	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	
-C2	1 (2)	2 (3,7)	1 (2)	2 (4)	
-C3a	14 (28)	14 (25,9)	14 (28,6)	15 (30)	0,857
-C3b	10 (20)	5 (9,3)	7 (14,3)	4 (8)	
-C4	0 (0)	1 (1,9)	1 (2)	0 (0)	
-C5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ОААНК	1 (2)	3 (5,6)	4 (8,2)	0 (0)	0,156
Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей	9 (18)	12 (22,2)	10 (20,4)	7 (14)	0,735
-C1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
-C2	6 (12)	10 (18,5)	7 (15,9)	6 (12)	
-C3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,117
-C4	2 (4)	2 (3,7)	2 (4,5)	0 (0)	
-C5	1 (2)	0 (0)	1 (2,3)	1 (2,5)	
-C6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Сахарный диабет 2 типа	14 (28)	16 (29,6)	9 (18,4)	10 (20)	0,448
Аутоиммунный тиреоидит	1 (2)	1 (1,9)	2 (4,1)	1 (2)	0,871

Продолжение Таблицы 7

Подагра	3 (6)	2 (3,7)	1 (2)	0 (0)	0,336
Данные эхокардиографии					
-диаметр левого предсердия, Me (Q1-Q3) см	4,83 (4,39-5,28)	4,23 (4-4,6)	4,33 (4-4,7)	4,3 (4,2-4,7)	<0,001
-конечный диастолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	5,5 (5,4-5,8)	5,3 (4,9-5,88)	5,4 (5,1-5,8)	5,22 (4,86-5,59)	0,137
-конечный систолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	3,7 (3,5-4,1)	3,5 (3,2-3,9)	3,55 (3,3-3,9)	3,4 (3,2-3,7)	0,009
-фракция выброса ЛЖ, Me (Q1-Q3) %	60 (55-63,5)	62 (58-65)	62 (59-64)	64 (62-65)	0,002
-градиент давления на ТК, Me (Q1-Q3) мм рт. ст.	30 (26-36)	27 (21,5-31)	28 (24-33)	24,5 (21-30)	0,044
-регургитация на ТК, Me (Q1-Q3) степень	2 (2-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	<0,001
Антитромботическая терапия, n (%)					
-Антиагрегантная	2 (4)	54 (100)	1 (2)	25 (50)	
-Антикоагулянтная	48 (96)	0 (0)	48 (98)	25 (50)	<0,001
---Ривароксабан	32 (64)	0 (0)	31 (63,3)	15 (30)	
---Апиксабан	10 (20)	0 (0)	11 (22,4)	3 (6)	
---Дабигатрана этексилат	2 (4)	0 (0)	3 (6,1)	1 (2)	<0,001
---Варфарин	4 (8)	0 (0)	3 (6,1)	6 (12)	
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ЛЖ – левый желудочек, ТК – трикуспидальный клапан, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, (%) – доля пациентов в процентах, М – среднее арифметическое, σ – среднее квадратическое отклонение, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.					

Таблица 8 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов (группы А-С, Е)

Показатель, единица измерения	Группы А-С (n=153)	Группа Е (n=50)	p
Возраст, M±σ лет	73,96±8,9	70,54±10,88	0,067
ИМТ, Me (Q1-Q3) кг/м ²	27,5 (25-31)	28 (24-32)	0,717
Пол, n (%)			
-мужской	83 (54,2)	24 (48)	0,442
-женский	70 (45,8)	26 (52)	
Основное заболевание, n (%)			
-АВ-блокада	58 (37,9)	16 (32)	0,64
-СССУ	45 (29,4)	18 (36)	
-ФП с замедлением АВ-проведения	50 (32,7)	16 (32)	
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Ишемическая болезнь сердца	153 (100)	50 (100)	-
Стенокардия напряжения	50 (32,7)	22 (44)	0,146
Гипертоническая болезнь	146 (95,4)	46 (92)	0,091
ФП	99 (64,7)	25 (50)	0,064
Инфаркт миокарда в анамнезе	28 (18,3)	8 (16)	0,712
ОНМК в анамнезе	12 (7,8)	6 (12)	0,394
Хроническая сердечная недостаточность	151 (98,7)	47 (94)	0,097
-Функциональный класс I	7 (4,6)	4 (8)	
-Функциональный класс II	60 (39,2)	20 (40)	0,19
-Функциональный класс III	84 (54,9)	23 (46)	
-Функциональный класс IV	0 (0)	0 (0)	
Бронхиальная астма	5 (3,3)	2 (4)	0,682
Хроническая обструктивная болезнь легких	8 (5,2)	0 (0)	0,204
Эмфизема	1 (0,7)	0 (0)	1
Хронический фарингит	1 (0,7)	0 (0)	1

Продолжение Таблицы 8

Хронический бронхит	5 (3,3)	0 (0)	0,336
Язвенная болезнь желудка	5 (3,3)	0 (0)	0,336
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	8 (5,2)	0 (0)	0,204
Хронический гастрит	11 (7,2)	3 (6)	1
Хронический дуоденит	1 (0,7)	0 (0)	1
Хронический панкреатит	2 (1,3)	0 (0)	1
Хронический холецистит	4 (2,6)	0 (0)	0,574
Желчекаменная болезнь	2 (1,3)	0 (0)	1
Хронический пиелонефрит	19 (12,4)	4 (8)	0,392
Мочекаменная болезнь	15 (9,8)	2 (4)	0,251
Хроническая болезнь почек	71 (46,4)	21 (42)	0,587
-C1	1 (0,7)	0 (0)	
-C2	4 (2,6)	2 (4)	
-C3a	42 (27,5)	15 (30)	0,755
-C3b	22 (14,4)	4 (8)	
-C4	2 (1,3)	0 (0)	
-C5	0 (0)	0 (0)	
ОААНК	8 (5,2)	0 (0)	0,204
Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей	31 (20,3)	7 (14)	0,324
-C1	0 (0)	0 (0)	
-C2	23 (15)	6 (12)	
-C3	0 (0)	0 (0)	0,045
-C4	6 (3,9)	0 (0)	
-C5	2 (1,3)	1 (2,5)	
-C6	0 (0)	0 (0)	
Сахарный диабет 2 типа	39 (25,5)	10 (20)	0,431
Автоиммунный тиреоидит	4 (2,6)	1 (2)	1

Продолжение Таблицы 8

Подагра	6 (3,9)	0 (0)	0,339
Данные эхокардиографии			
-диаметр левого предсердия, Me (Q1-Q3) см	4,5 (4,1-4,85)	4,3 (4,2-4,7)	0,246
-конечный диастолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	5,4 (5,1-5,8)	5,22 (4,86-5,59)	0,08
-конечный систолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	3,6 (3,33-4)	3,4 (3,2-3,7)	0,01
-фракция выброса ЛЖ, Me (Q1-Q3) %	61 (58-64)	64 (62-65)	0,005
-градиент давления на ТК, Me (Q1-Q3) мм рт. ст.	28 (24-34)	24,5 (21-30)	0,047
-регургитация на ТК, Me (Q1-Q3) степень	2 (1-2)	1 (1-2)	0,003
Антитромботическая терапия, n (%)			
-Антиагрегантная	57 (37,3)	25 (50)	
-Антикоагулянтная	96 (62,7)	25 (50)	0,111
---Ривароксабан	63 (41,2)	15 (30)	
---Апиксабан	21 (13,7)	3 (6)	
---Дабигатрана этексилат	5 (3,3)	1 (2)	0,088
---Варфарин	7 (4,6)	6 (12)	
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ЛЖ – левый желудочек, ТК – трикуспидальный клапан, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, (%) – доля пациентов в процентах, M – среднее арифметическое, σ – среднее квадратическое отклонение, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.			

Таблица 9 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов (группы А, В, С, D)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	Группа D (n=53)	p
Возраст, M±σ лет	75,86±8,09	70,93±8,17	75,37±9,72	76,19±7,55	0,004
ИМТ, Me (Q1-Q3) кг/м ²	28 (24-34)	27 (25-31)	27,5 (25,5-31)	26 (25-30)	0,737
Пол, n (%)					
-мужской	36 (72)	24 (44,4)	23 (46,9)	22 (41,5)	0,007
-женский	14 (28)	30 (55,6)	26 (53,1)	31 (58,5)	
Основное заболевание, n (%)					
-АВ-блокада	0 (0)	36 (66,7)	22 (44,9)	16 (30,2)	<0,001
-СССУ	0 (0)	18 (33,3)	27 (55,1)	6 (11,3)	
-ФП с замедлением АВ-проведения	50 (100)	0 (0)	0 (0)	31 (58,5)	
Сопутствующие заболевания, n (%)					
Ишемическая болезнь сердца	50 (100)	54 (100)	49 (100)	53 (100)	-
Стенокардия напряжения	17 (34)	17 (31,5)	16 (32,7)	22 (41,5)	0,7
Гипертоническая болезнь	49 (98)	52 (96,3)	45 (91,8)	53 (100)	0,135
ФП	50 (100)	0 (0)	49 (100)	34 (64,2)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	10 (20)	9 (16,7)	9 (18,4)	10 (18,9)	0,978
ОНМК в анамнезе	4 (8)	3 (5,6)	5 (10,2)	9 (17)	0,241
Хроническая сердечная недостаточность	50 (100)	52 (96,3)	49 (100)	53 (100)	0,128
-Функциональный класс I	1 (2)	4 (7,4)	2 (4,1)	2 (3,8)	
-Функциональный класс II	17 (34)	21 (38,9)	22 (44,9)	11 (20,8)	0,103
-Функциональный класс III	32 (54)	27 (50)	25 (51)	39 (73,6)	
-Функциональный класс IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	
Бронхиальная астма	0 (0)	3 (5,6)	2 (4,1)	1 (1,9)	0,352
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (4)	5 (9,3)	1 (2)	0 (0)	0,08
Эмфизема	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0,419
Хронический фарингит	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0,359

Продолжение Таблицы 9

Хронический бронхит	1 (2)	3 (5,6)	1 (2)	2 (3,8)	0,715
Язвенная болезнь желудка	2 (4)	1 (1,9)	2 (4,1)	3 (5,7)	0,789
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	3 (6)	4 (7,4)	1 (2)	2 (3,8)	0,598
Хронический гастрит	0 (0)	7 (13)	4 (8,2)	3 (5,7)	0,068
Хронический дуоденит	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (1,9)	0,559
Хронический панкреатит	1 (2)	1 (1,9)	0 (0)	2 (3,8)	0,592
Хронический холецистит	2 (4)	1 (1,9)	1 (2)	3 (5,7)	0,671
Желчекаменная болезнь	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (1,9)	0,78
Хронический пиелонефрит	6 (12)	8 (14,8)	5 (10,2)	6 (11,3)	0,904
Мочекаменная болезнь	5 (10)	5 (9,3)	5 (10,2)	3 (5,7)	0,83
Хроническая болезнь почек	25 (50)	23 (42,6)	23 (46,9)	30 (56,6)	0,529
-C1	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	
-C2	1 (2)	2 (3,7)	1 (2)	1 (1,9)	
-C3a	14 (28)	14 (25,9)	14 (28,6)	21 (39,6)	0,771
-C3b	10 (20)	5 (9,3)	7 (14,3)	6 (11,3)	
-C4	0 (0)	1 (1,9)	1 (2)	2 (3,8)	
-C5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ОААНК	1 (2)	3 (5,6)	4 (8,2)	4 (7,5)	0,549
Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей	9 (18)	12 (22,2)	10 (20,4)	8 (15,1)	0,804
-C1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
-C2	6 (12)	10 (18,5)	7 (15,9)	6 (11,3)	
-C3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,179
-C4	2 (4)	2 (3,7)	2 (4,5)	2 (3,8)	
-C5	1 (2)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	
-C6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Сахарный диабет 2 типа	14 (28)	16 (29,6)	9 (18,4)	14 (26,4)	0,579
Аутоиммунный тиреоидит	1 (2)	1 (1,9)	2 (4,1)	1 (1,9)	0,862

Продолжение Таблицы 9

Подагра	3 (6)	2 (3,7)	1 (2)	0 (0)	0,317
Данные эхокардиографии					
-диаметр левого предсердия, Me (Q1-Q3) см	4,83 (4,39-5,28)	4,23 (4-4,6)	4,33 (4-4,7)	4,93 (4,35-5,15)	<0,001
-конечный диастолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	5,5 (5,4-5,8)	5,3 (4,9-5,88)	5,4 (5,1-5,8)	5,6 (5,2-6,1)	0,217
-конечный систолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	3,7 (3,5-4,1)	3,5 (3,2-3,9)	3,55 (3,3-3,9)	3,8 (3,44-4,2)	0,038
-фракция выброса ЛЖ, Me (Q1-Q3) %	60 (55-63,5)	62 (58-65)	62 (59-64)	59 (53-64)	0,031
-градиент давления на ТК, Me (Q1-Q3) мм рт. ст.	30 (26-36)	27 (21,5-31)	28 (24-33)	30 (24,5-35)	0,165
-регургитация на ТК, Me (Q1-Q3) степень	2 (2-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	3 (2-3)	<0,001
Антитромботическая терапия, n (%)					
-Антиагрегантная	2 (4)	54 (100)	1 (2)	19 (35,8)	<0,001
-Антикоагулянтная	48 (96)	0 (0)	48 (98)	34 (64,2)	
---Ривароксабан	32 (64)	0 (0)	31 (63,3)	16 (30,2)	
---Апиксабан	10 (20)	0 (0)	11 (22,4)	6 (11,3)	<0,001
---Дабигатрана этексилат	2 (4)	0 (0)	3 (6,1)	1 (1,9)	
---Варфарин	4 (8)	0 (0)	3 (6,1)	11 (20,8)	
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ЛЖ – левый желудочек, ТК – трикуспидальный клапан, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, (%) – доля пациентов в процентах, М – среднее арифметическое, σ – среднее квадратическое отклонение, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.					

Таблица 10 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов (группы А-С, D)

Показатель, единица измерения	Группы А-С (n=153)	Группа D (n=53)	p
Возраст, M±σ лет	73,96±8,9	76,19±7,55	0,2
ИМТ, Me (Q1-Q3) кг/м ²	27,5 (25-31)	26 (25-30)	0,323
Пол, n (%)			
-мужской	83 (54,2)	22 (41,5)	0,11
-женский	70 (45,8)	31 (58,5)	
Основное заболевание, n (%)			
-АВ-блокада	58 (37,9)	16 (30,2)	0,002
-СССУ	45 (29,4)	6 (11,3)	
-ФП с замедлением АВ-проведения	50 (32,7)	31 (58,5)	
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Ишемическая болезнь сердца	153 (100)	53 (100)	-
Стенокардия напряжения	50 (32,7)	22 (41,5)	0,245
Гипертоническая болезнь	146 (95,4)	53 (100)	0,194
ФП	99 (64,7)	34 (64,2)	0,942
Инфаркт миокарда в анамнезе	28 (18,3)	10 (18,9)	0,927
ОНМК в анамнезе	12 (7,8)	9 (17)	0,058
Хроническая сердечная недостаточность	151 (98,7)	53 (100)	1
-Функциональный класс I	7 (4,6)	2 (3,8)	
-Функциональный класс II	60 (39,2)	11 (20,8)	0,043
-Функциональный класс III	84 (54,9)	39 (73,6)	
-Функциональный класс IV	0 (0)	1 (1,9)	
Бронхиальная астма	5 (3,3)	1 (1,9)	1
Хроническая обструктивная болезнь легких	8 (5,2)	0 (0)	0,116
Эмфизема	1 (0,7)	0 (0)	1
Хронический фарингит	1 (0,7)	0 (0)	1

Продолжение Таблицы 10

Хронический бронхит	5 (3,3)	2 (3,8)	1
Язвенная болезнь желудка	5 (3,3)	3 (5,7)	0,427
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	8 (5,2)	2 (3,8)	1
Хронический гастрит	11 (7,2)	3 (5,7)	1
Хронический дуоденит	1 (0,7)	1 (1,9)	0,449
Хронический панкреатит	2 (1,3)	2 (3,8)	0,273
Хронический холецистит	4 (2,6)	3 (5,7)	0,377
Желчекаменная болезнь	2 (1,3)	1 (1,9)	1
Хронический пиелонефрит	19 (12,4)	6 (11,3)	0,833
Мочекаменная болезнь	15 (9,8)	3 (5,7)	0,572
Хроническая болезнь почек	71 (46,4)	30 (56,6)	0,201
-C1	1 (0,7)	0 (0)	
-C2	4 (2,6)	1 (1,9)	
-C3a	42 (27,5)	21 (39,6)	0,461
-C3b	22 (14,4)	6 (11,3)	
-C4	2 (1,3)	2 (3,8)	
-C5	0 (0)	0 (0)	
ОААНК	8 (5,2)	4 (7,5)	0,51
Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей	31 (20,3)	8 (15,1)	0,408
-C1	0 (0)	0 (0)	
-C2	23 (15)	6 (11,3)	
-C3	0 (0)	0 (0)	0,817
-C4	6 (3,9)	2 (3,8)	
-C5	2 (1,3)	0 (0)	
-C6	0 (0)	0 (0)	
Сахарный диабет 2 типа	39 (25,5)	14 (26,4)	0,894
Автоиммунный тиреоидит	4 (2,6)	1 (1,9)	1
Подагра	6 (3,9)	0 (0)	0,342

Продолжение Таблицы 10

Данные эхокардиографии				
-диаметр левого предсердия, Me (Q1-Q3) см	4,5 (4,1-4,85)	4,93 (4,35-5,15)		0,005
-конечный диастолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	5,4 (5,1-5,8)	5,6 (5,2-6,1)		0,145
-конечный систолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	3,6 (3,33-4)	3,8 (3,44-4,2)		0,044
-фракция выброса ЛЖ, Me (Q1-Q3) %	61 (58-64)	59 (53-64)		0,089
-градиент давления на ТК, Me (Q1-Q3) мм рт. ст.	28 (24-34)	30 (24,5-35)		0,334
-регургитация на ТК, Me (Q1-Q3) степень	2 (1-2)	3 (2-3)		<0,001
Антитромботическая терапия, n (%)				
-Антиагрегантная	57 (37,3)	19 (35,8)		0,855
-Антикоагулянтная	96 (62,7)	34 (64,2)		
---Ривароксабан	63 (41,2)	16 (30,2)		
---Апиксабан	21 (13,7)	6 (11,3)		0,009
---Дабигатрана этексилат	5 (3,3)	1 (1,9)		
---Варфарин	7 (4,6)	11 (20,8)		
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ЛЖ – левый желудочек, ТК – триkuspidальный клапан, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, (%) – доля пациентов в процентах, M – среднее арифметическое, σ – среднее квадратическое отклонение, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.				80

Таблица 11 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов (группы D, E)

Показатель, единица измерения	Группа D (n=53)	Группа Е (n=50)	p
Возраст, M±σ лет	76,19±7,55	70,54±10,88	0,003
ИМТ, Me (Q1-Q3) кг/м ²	26 (25-30)	28 (24-32)	0,694
Пол, n (%)			
-мужской	22 (41,5)	24 (48)	0,508
-женский	31 (58,5)	26 (52)	
Основное заболевание, n (%)			
-АВ-блокада	16 (30,2)	16 (32)	0,005
-СССУ	6 (11,3)	18 (36)	
-ФП с замедлением АВ-проведения	31 (58,5)	16 (32)	
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Ишемическая болезнь сердца	53 (100)	50 (100)	-
Стенокардия напряжения	22 (41,5)	22 (44)	0,798
Гипертоническая болезнь	53 (100)	46 (92)	0,009
ФП	34 (64,2)	25 (50)	0,147
Инфаркт миокарда в анамнезе	10 (18,9)	8 (16)	0,985
ОНМК в анамнезе	9 (17)	6 (12)	0,474
Хроническая сердечная недостаточность	53 (100)	47 (94)	0,086
-Функциональный класс I	2 (3,8)	4 (8)	
-Функциональный класс II	11 (20,8)	20 (40)	0,023
-Функциональный класс III	39 (73,6)	23 (46)	
-Функциональный класс IV	1 (1,9)	0 (0)	
Бронхиальная астма	1 (1,9)	2 (4)	0,524
Хроническая обструктивная болезнь легких	0 (0)	0 (0)	-
Эмфизема	0 (0)	0 (0)	-
Хронический фарингит	0 (0)	0 (0)	-

Продолжение Таблицы 11

Хронический бронхит	2 (3,8)	0 (0)	0,165
Язвенная болезнь желудка	3 (5,7)	0 (0)	0,243
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	2 (3,8)	0 (0)	0,496
Хронический гастрит	3 (5,7)	3 (6)	1
Хронический дуоденит	1 (1,9)	0 (0)	1
Хронический панкреатит	2 (3,8)	0 (0)	0,496
Хронический холецистит	3 (5,7)	0 (0)	0,243
Желчекаменная болезнь	1 (1,9)	0 (0)	1
Хронический пиелонефрит	6 (11,3)	4 (8)	0,742
Мочекаменная болезнь	3 (5,7)	2 (4)	1
Хроническая болезнь почек	30 (56,6)	21 (42)	0,138
-C1	0 (0)	0 (0)	
-C2	1 (1,9)	2 (4)	
-C3a	21 (39,6)	15 (30)	0,362
-C3b	6 (11,3)	4 (8)	
-C4	2 (3,8)	0 (0)	
-C5	0 (0)	0 (0)	
ОААНК	4 (7,5)	0 (0)	0,048
Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей	8 (15,1)	7 (14)	0,875
-C1	0 (0)	0 (0)	
-C2	6 (11,3)	6 (12)	
-C3	0 (0)	0 (0)	0,084
-C4	2 (3,8)	0 (0)	
-C5	0 (0)	1 (2,5)	
-C6	0 (0)	0 (0)	
Сахарный диабет 2 типа	14 (26,4)	10 (20)	0,441
Автоиммунный тиреоидит	1 (1,9)	1 (2)	1
Подагра	0 (0)	0 (0)	-

Продолжение Таблицы 11

Данные эхокардиографии				
-диаметр левого предсердия, Me (Q1-Q3) см	4,93 (4,35-5,15)	4,3 (4,2-4,7)	0,005	
-конечный диастолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	5,6 (5,2-6,1)	5,22 (4,86-5,59)	0,01	
-конечный систолический размер ЛЖ, Me (Q1-Q3) см	3,8 (3,44-4,2)	3,4 (3,2-3,7)	<0,001	
-фракция выброса ЛЖ, Me (Q1-Q3) %	59 (53-64)	64 (62-65)	0,001	
-градиент давления на ТК, Me (Q1-Q3) мм рт. ст.	30 (24,5-35)	24,5 (21-30)	0,014	
-регургитация на ТК, Me (Q1-Q3) степень	3 (2-3)	1 (1-2)	<0,001	
Антитромботическая терапия, n (%)				
-Антиагрегантная	19 (35,8)	25 (50)	0,147	
-Антикоагулянтная	34 (64,2)	25 (50)		
---Ривароксабан	16 (30,2)	15 (30)		
---Апиксабан	6 (11,3)	3 (6)	0,519	
---Дабигатрана этексилат	1 (1,9)	1 (2)		
---Варфарин	11 (20,8)	6 (12)		

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ЛЖ – левый желудочек, ТК – триkuspidальный клапан, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, (%) – доля пациентов в процентах, M – среднее арифметическое, σ – среднее квадратическое отклонение, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Пациенты обобщенной группы А-С и группы D были сопоставимы по всем показателям, основного заболевания, ФК ХСН, данных эхокардиографии (кроме конечного диастолического размера ЛЖ, ФВ и градиента давления на триkuspidальном клапане) и виду применяемого антитромботического препарата (Таблица 10).

Несопоставимость перечисленных групп пациентов по основному заболеванию, наличию ФП среди сопутствующих заболеваний и применяемой антитромботической терапии объясняется дизайном проводимого исследования. Пациенты групп А и D отличались исходно большим диаметром левого предсердия по сравнению с группами В ($p<0,001$ и $p=0,001$), С ($p=0,002$ и $p=0,009$) и Е ($p=0,008$ и $p=0,027$), большим конечным систолическим размером ЛЖ по сравнению с группой Е ($p=0,011$ и $p=0,003$), меньшей ФВ по сравнению с группой Е ($p=0,003$ и $p=0,004$), большей степенью регургитации на триkuspidальном клапане по сравнению с группами В ($p=0,007$ и $p<0,001$), С ($p<0,001$ для группы D) и Е ($p<0,001$ и $p<0,001$), большим градиентом давления на триkuspidальном клапане по сравнению с группой Е ($p=0,007$ и $p=0,016$). У пациентов группы А, согласно дизайну исследования, отмечается перманентная форма ФП. У лиц с ФП, в частности с перманентной формой ФП, происходит ремоделирование миокарда и дилатация левого предсердия. Падение сократительной способности предсердий при ФП ведет к уменьшению наполнения желудочков и снижению ФВ [148,159,227]. По данным литературы у пациентов с перманентной или персистирующей формами ФП также отмечается более высокая степень регургитации на триkuspidальном клапане [201]. Эти факты объясняют отличие пациентов группы А от групп В, С и Е. Различия исходных показателей эхокардиографии у пациентов группы D по сравнению с пациентами групп В, С и Е, во-первых, объясняется также присутствием среди них пациентов с перманентной формой ФП, во-вторых, разной степени выраженности кардиомиопатией, индуцированной электрокардиостимуляцией. Возникающая десинхронизация работы желудочков способствует электрическому, структурному и механическому ремоделированию миокарда, что приводит к нарушению их

сократительной способности. Наличие ЭКС приводит к увеличению степени регургитации на триkuspidальном клапане за счет нарушения движения одной из створок электродом, лежащим на ней или перфорирующим ее, и десинхронизации работы предсердий и желудочков [20,46,72,200,208].

При оценке сопоставимости пациентов групп А, В и С выявлено, что пациенты группы А были в среднем старше, чем пациенты группы В ($p=0,042$). В группе А отмечено преобладание пациентов мужского пола в отличие от других групп исследования ($p=0,016$). В группе В отмечена большая распространённость хронической обструктивной болезни легких среди сопутствующих заболеваний по сравнению с остальными группами. Эти различия не отразились на конечных точках исследования.

При оценке обобщенной группы пациентов А-С, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, с группами D и E выявлено, что в группе D наблюдалось больше пациентов с перманентной формой ФП и меньше – с СССУ. Электрокардиостимуляция способна приводить к развитию ФП и ее трансформации в дальнейшем в перманентную форму даже у пациентов с двухкамерными ЭКС. Точный механизм, из-за которого у пациентов с двухкамерными ЭКС индуцируется ФП, неясен. Предполагается, что даже в случаях синхронизированной с предсердиями стимуляции желудочков невозможно подобрать идеальные параметры ЭКС, и признаки десинхронизации в какой-то степени будут сохраняться. Вносить свой вклад в развитие ФП может ретроградное проведение с желудочков на предсердия и повышение степени митральной регургитации из-за нарушения работы папиллярных мышц, связанного с межжелудочковой десинхронизацией [25,131,151,200]. В работе Pastore G. и др. отмечается, что стимуляция области межжелудочковой перегородки не снижала риски развития ФП в сравнении со стимуляцией верхушки правого желудочка. Положительное влияние в этом отношении имела только стимуляция пучка Гиса [200]. В группе D наблюдалось большее число пациентов с ХСН ФК 3, в группе А-С – с ХСН ФК 2 ($p=0,043$). В группе D большее число пациентов предпочитали варфарин в качестве антикоагулянтной терапии, в группе А-С – ривароксабан

($p=0,009$). Диаметр левого предсердия ($p=0,005$), конечный систолический размер ЛЖ ($p=0,044$) и степень регургитации на триkuspidальном клапане ($p<0,001$) были выше в группе D по сравнению с группой A-C. Конечный систолический размер ЛЖ ($p=0,01$) и степень регургитации на триkuspidальном клапане ($p=0,003$) были выше, а ФВ ($p=0,005$) – ниже у пациентов группы A-C по сравнению с пациентами группы E. Причины несопоставимости групп по данным эхокардиографии перечислены выше. Остальные различия не отразились на конечных точках исследования.

Пациенты групп D и E были сопоставимы по всем показателям, кроме возраста, основного заболевания, наличия гипертонической болезни и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей среди сопутствующих заболеваний, данных эхокардиографии. Пациенты группы D были в среднем старше пациентов группы E ($p=0,044$). В группе D также наблюдалось большее число пациентов с ХСН 3 ФК, а в группе E – с ХСН 2 ФК ($p=0,023$). Причины несопоставимости групп по данным эхокардиографии перечислены выше. Остальные различия не отразились на конечных точках исследования.

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. Характеристика оперативных вмешательств представлена в Таблице 12. Несопоставимость групп по виду имплантируемого ЭКС объясняется дизайном исследования. По остальным показателям группы А, В и С были сопоставимы.

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. Дополнительные данные о пациентах группы D отражены в Таблице 13.

Таблица 12 – Характеристика оперативных вмешательств (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	p
ЭКС, n (%)				
-однокамерный	50 (100)	0 (0)	0 (0)	<0,001
-двухкамерный	0 (0)	54 (100)	49 (100)	
Доступ, n (%)				
-головная вена	46 (92)	47 (87)	45 (91,8)	0,624
-подключичная вена	4 (8)	7 (13)	4 (8,2)	
Сторона имплантации, n (%)				
-слева	48 (96)	52 (96,3)	49 (100)	0,378
-справа	2 (4)	2 (3,7)	0 (0)	
Время операции, Me (Q1-Q3) минут	45 (41-62)	55 (40-67)	52 (46-60)	0,098

Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, (%) – доля пациентов в процентах, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 13 – Дополнительные данные о пациентах группы D

Показатель, единица измерения	Группа D (n=53)
Показание для имплантации ЭКС, n (%)	
-на момент первичной имплантации	
---АВ-блокада	17 (32,1)
---СССУ	15 (28,3)
---ФП с замедлением АВ-проведения	21 (39,6)
-на момент замены	
---АВ-блокада	16 (30,2)
---СССУ	6 (11,3)
---ФП с замедлением АВ-проведения	31 (58,5)
Имплантированный ЭКС, n (%)	
-однокамерный	30 (56,6)
-двухкамерный	23 (43,4)
Проведенная операция, n (%)	
-первая замена ЭКС	45 (84,9)
-вторая замена ЭКС	8 (15,1)
Сроки имплантации, Me (Q ₁ -Q ₃) лет назад	10 (8-13)

Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, (%) – доля пациентов в процентах, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

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 поликариловой кислоты, в связи с чем в подгруппы были randomизированы 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. Диаграмма включения и исключения пациентов в подгруппы по виду профилактики геморрагических осложнений представлена на Рисунке 7.



Рисунок 7 – Диаграмма включения и исключения пациентов в подгруппы по виду профилактики геморрагических осложнений
Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор.

После проведения рандомизации были проанализированы исходные данные пациентов: сопоставимость опытной и контрольной подгрупп возрасту, ИМТ, полу, основному заболеванию, сопутствующим заболеваниям и состояниям, антитромботической терапии, показателям эхокардиографии (Таблица 14). Статистический анализ показал, что подгруппы были сопоставимы по всем показателям, кроме конечного диастолического размера ЛЖ. Различия данного показателя в подгруппах не сыграли роли в дальнейших расчетах.

Таким образом, группы и подгруппы в исследовании были сопоставимы по большему количеству показателей. Несопоставимость групп по немногочисленным показателям либо объясняется дизайном исследования, либо не сыграла роли в дальнейшем статистическом анализе.

Таблица 14 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов (опытная и контрольная подгруппы пациентов по профилактике геморрагических осложнений с использованием гемостатика)

Показатель, единица измерения	Опытная подгруппа (n=44)	Контрольная подгруппа (n=47)	p
Возраст, Ме (Q1-Q3) лет	74 (68,5-81,5)	74 (68-81)	0,597
ИМТ, Ме (Q1-Q3) кг/м ²	28 (25-31,11)	28 (25-31)	0,845
Пол, n (%)			
-мужской	22 (50)	27 (57,4)	0,476
-женский	22 (50)	20 (42,6)	
Основное заболевание, n (%)			
-АВ-блокада	11 (25)	10 (21,3)	0,253
-СССУ	15 (34,1)	10 (21,3)	
-ФП с замедлением АВ-проведения	18 (40,9)	27 (57,4)	
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Ишемическая болезнь сердца	44 (100)	47 (100)	-
Стенокардия напряжения	14 (31,8)	16 (34)	0,822
Гипертоническая болезнь	43 (97,7)	44 (93,6)	0,617
Инфаркт миокарда в анамнезе	9 (20,5)	11 (23,4)	0,734
ОНМК в анамнезе	6 (13,6)	4 (8,5)	0,435
Хроническая сердечная недостаточность	44 (100)	47 (100)	-
-Функциональный класс I	3 (6,8)	4 (8,5)	
-Функциональный класс II	17 (38,6)	18 (38,3)	0,538
-Функциональный класс III	24 (54,5)	28 (59,6)	
-Функциональный класс IV	0 (0)	0 (0)	
Бронхиальная астма	0 (0)	1 (2,1)	0,974
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (4,5)	0 (0)	0,446
Эмфизема	0 (0)	0 (0)	-

Продолжение Таблицы 14

Хронический фарингит	0 (0)	0 (0)	-
Хронический бронхит	1 (2,2)	1 (2,1)	0,963
Язвенная болезнь желудка	2 (4,5)	2 (4,2)	0,947
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	2 (4,5)	1 (2,1)	0,519
Хронический гастрит	2 (4,5)	2 (4,2)	0,947
Хронический duodenit	1 (2,2)	0 (0)	0,974
Хронический панкреатит	0 (0)	1 (0)	0,974
Хронический холецистит	2 (4,5)	1 (2,1)	0,519
Желчекаменная болезнь	1 (2,2)	1 (2,1)	0,963
Хронический пиелонефрит	5 (11,4)	5 (10,6)	0,912
Мочекаменная болезнь	5 (11,4)	5 (10,6)	0,912
Хроническая болезнь почек	23 (52,3)	25 (53,2)	0,931
-C1	0 (0)	0 (0)	
-C2	1 (2,2)	1 (2,1)	
-C3a	14 (31,8)	15 (31,9)	
-C3b	7 (15,9)	9 (19,1)	0,831
-C4	1 (2,2)	0 (0)	
-C5	0 (0)	0 (0)	
ОААНК	2 (4,5)	2 (4,2)	0,947
Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей	8 (18,2)	10 (21,3)	0,712
-C1	0 (0)	0 (0)	
-C2	6 (13,6)	6 (12,8)	
-C3	0 (0)	0 (0)	0,514
-C4	2 (4,5)	2 (4,2)	
-C5	0 (0)	2 (4,2)	
-C6	0 (0)	0 (0)	
Сахарный диабет 2 типа	14 (31,8)	9 (19,1)	0,165

Продолжение Таблицы 14

Аутоиммунный тиреоидит	2 (4,5)	1 (2,1)	0,519
Подагра	1 (2,2)	3 (6,4)	0,34
Данные эхокардиографии			
-диаметр левого предсердия, $M \pm \sigma$ см	4,63±0,71	4,65±0,52	0,919
-конечный диастолический размер ЛЖ, $M \pm \sigma$ см	5,38±0,49	5,64±0,47	0,028
-конечный систолический размер ЛЖ, $M \pm \sigma$ см	3,68±0,47	3,82±0,43	0,128
-фракция выброса ЛЖ, Me (Q1-Q3) %	60 (54,5-62)	59 (54,5-63)	0,943
-градиент давления на ТК, Me (Q1-Q3) мм рт. ст.	29 (24-35)	30 (26-36)	0,167
-регургитация на ТК, Me (Q1-Q3) степень	2 (2-2)	2 (2-2)	0,748
Антикоагулянтная терапия, n (%)			
---Ривароксабан	27 (61,4)	30 (63,8)	
---Апиксабан	8 (18,2)	12 (25,5)	
---Дабигатрана этексилат	3 (6,8)	3 (6,4)	0,413
---Варфарин	6 (13,6)	2 (4,3)	
ЭКС, n (%)			
-однокамерный	18 (40,9)	27 (57,4)	0,115
-двухкамерный	26 (59,1)	20 (42,6)	
Доступ, n (%)			
-головная вена	40 (90,9)	43 (91,5)	0,923
-подключичная вена	4 (9,1)	4 (8,5)	
Сторона имплантации, n (%)			
-слева	43 (97,8)	46 (97,9)	0,963
-справа	1 (2,2)	1 (2,1)	

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ЛЖ – левый желудочек, ТК – триkuspidальный клапан, ЭКС – электрокардиостимулятор, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, (%) – доля пациентов в процентах, M – среднее арифметическое, σ – среднее квадратическое отклонение, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

3.2 Показатели системы гемостаза и их динамика у исследуемых пациентов

Раздел основан на опубликованных работах:

1. Состояние системы гемостаза пациентов с брадикардиями после имплантации двухкамерных электрокардиостимуляторов / Р.Е. Калинин [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2021. – Т.29, №4. – С. 497-504. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79285> (Соавт. Сучков И.А., Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Журина О.Н.)
2. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза пациентов с электрокардиостимуляторами в раннем послеоперационном периоде / Р.Е. Калинин [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Новости хирургии. – 2022. – Т.30, №3. – С. 255-263. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2022.3.255> (Соавт. Сучков И.А., Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Журина О.Н.)
3. Влияние имплантации электрокардиостимулятора на систему гемостаза пациентов в раннем послеоперационном периоде / Р.Е. Калинин [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т.18, №4. – С. 378-382. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18089> (Соавт. Сучков И.А., Поваров В.О., Журина О.Н., Исаков С.А.)
4. Perioperative coagulation activation after permanent pacemaker placement / R. Kalinin [et all.] – Text: visual // World Journal of Cardiology. – 2023. – V.15, i.4. – P. 174-183. <https://doi.org/10.4330/wjc.v15.i4.174> (Co-auth. Suchkov I., Povarov V., Mzhavanadze N., Zhurina O.)
5. Состояние фибринолитической системы пациентов с электрокардиостимуляторами в раннем послеоперационном периоде. / В.О. Поваров [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2024. – № 2. – С. 68-75. <https://doi.org/10.25555/THR.2024.2.1101> (Соавт. Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., Журина О.Н., Сучков И.А.)

Проведен анализ данных лабораторного обследования пациентов по

показателям системы гемостаза. Произведена оценка сопоставимости групп исследования, динамика показателей, межгрупповые сравнения, корреляционный анализ.

3.2.1 Анализ показателей системы гемостаза и их динамики у пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора (группы А, В и С)

Оценка сопоставимости групп исследования А, В и С по исходным значениям показателей системы гемостаза

Согласно дизайну исследования, забор периферической венозной крови для определения показателей системы гемостаза у групп пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС (группы А, В, С), за период наблюдения производился четыре раза. В связи с этим для дальнейшего статистического анализа динамики исследуемых показателей была произведена оценка сопоставимости пациентов групп А, В и С по их исходным значениям. Анализ показал, что пациенты групп были сопоставимы по всем показателям, кроме количества тромбоцитов, тромбокрита, РФМК и PrC (Таблица 15).

Количество тромбоцитов было выше у пациентов группы В по сравнению с пациентами группы А ($p=0,013$). Тромбокрит был выше у пациентов группы В по сравнению с пациентами групп А ($p=0,037$) и С ($p=0,031$). Уровень РФМК был выше у пациентов группы А по сравнению с пациентами группы С ($p=0,039$). Активность PrC была выше у пациентов группы В по сравнению с пациентами группы А ($p=0,005$).

Таблица 15 – Исходные значения показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	195,5 (169-230)	227 (188,5-277)	215 (177,5-243,5)	0,016
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,173 (0,145-0,19)	0,197 (0,163-0,22)	0,166 (0,136-0,204)	0,014
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	15,9 (15,7-16,3)	16,1 (15,8-16,2)	16 (15,75-16,35)	0,95
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,5 (8,1-9,3)	8,9 (7,9-9,2)	8,3 (7,65-9,2)	0,317
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	77 (62-109)	76 (57-98)	84 (53-121,5)	0,514
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-1200)	300 (160-620)	320 (300-640)	0,248
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,5 (1,84-3,19)	2,67 (2,12-3,08)	2,5 (1,89-3,05)	0,519
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	153,8 (106,6-212,1)	157,9 (96,74-225,5)	138,3 (92,65-225,5)	0,761
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	112,15 (64,87-225)	147,7 (90,8-247,55)	112,5 (75,15-179,55)	0,183
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	125,65 (83,1-295,4)	189,6 (110,25-365,96)	189,4 (93-300,05)	0,166
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	90 (63,9-111,2)	82,2 (64,6-118,75)	75,9 (53,85-99,7)	0,246

Продолжение Таблицы 15

Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	86,75 (68,1-98,9)	85,8 (75,45-111,2)	90,7 (70,85-106,55)	0,417
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	134,3 (72,7-280)	152,6 (94,2-301,25)	141,6 (85,6-229,65)	0,428
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	75,9 (58,8-106,3)	88,3 (71,85-101,6)	87,7 (67,85-112,65)	0,317
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	80,7 (69,9-110,8)	82,3 (66-100,8)	83,8 (71-101,3)	0,98
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	104,35 (88,1-128)	121,4 (86,2-156,05)	105,7 (78,25-130,95)	0,099
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	13,5 (10-17)	10 (7,25-14,5)	9 (5,5-14,5)	0,018
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	500 (300-1000)	300 (275,5-600)	0,494
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	38,8 (18,65-85,5)	31,8 (22,1-58,8)	30,75 (23,6-70,5)	0,622
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	97,35 (90,2-105)	103,3 (89,85-108,45)	102,6 (89,9-108,6)	0,321
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	96,4 (77-105,9)	104,6 (96,1-119,05)	96,7 (85,9-107,9)	0,004

Примечание – р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Оценка динамики исследуемых показателей системы гемостаза у пациентов групп А, В и С

Динамика исследуемых показателей системы гемостаза была оценена в обобщенной группе пациентов (А-С, Таблица 16), которым производилась первичная имплантация ЭКС, и в группах А (Таблица 17), В (Таблица 18) и С (Таблица 19) в частности.

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 существеннее, 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 sР-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 FI 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 XI 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.

Таблица 16 – Динамика показателей системы гемостаза у пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора (группы А, В, С, n=153)

Показатель, единица измерения	До операции (V0)	Через 7 дней после операции (V1)	Через 1 месяц после операции (V2)	Через 1 год после операции (V3)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	214 (178-241)	195 (160-231)	200,5 (161,5-243,5)	211 (178-250)	<0,001 p ₀₋₁ <0,001 p ₁₋₂ =0,009 p ₀₋₂ =0,176 p ₁₋₃ <0,001 p ₀₋₃ =0,266 p ₂₋₃ <0,001
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,177 (0,152-0,209)	0,163 (0,14-0,19)	0,165 (0,139-0,194)	0,169 (0,154-0,199)	0,009 p ₀₋₁ =0,01 p ₁₋₂ =0,227 p ₀₋₂ =0,015 p ₁₋₃ =0,002 p ₀₋₃ =1 p ₂₋₃ =1
Ширина распределения тромбоцитов, Me (Q1-Q3) %	16 (15,8-16,3)	16,05 (15,8-16,3)	16,1 (15,7-16,3)	16 (15,7-16,2)	0,154
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,6 (7,9-9,2)	8,5 (7,8-9)	8,2 (7,6-8,9)	8,2 (7,6-9)	<0,001 p ₀₋₁ =1 p ₁₋₂ =0,039 p ₀₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,048 p ₀₋₃ =0,019 p ₂₋₃ =1
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	77 (58,5-109)	89 (63-152)	101,5 (73-170)	107 (72-190)	<0,001 p ₀₋₁ =0,031 p ₁₋₂ =0,906 p ₀₋₂ =0,013 p ₁₋₃ =0,009 p ₀₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,002
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	320 (300-640)	600 (300-640)	320 (300-720)	320 (160-1200)	0,675
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,56 (2,02-3,09)	2,76 (2,16-3,38)	2,5 (2,11-2,92)	2,42 (1,98-2,85)	0,042 p ₀₋₁ =0,01 p ₁₋₂ =1 p ₀₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,007 p ₀₋₃ =1 p ₂₋₃ =0,325

Продолжение Таблицы 16

Фактор свертывания крови II, Ме (Q1-Q3) %	150,6 (95,35-240,3)	121,5 (81,1-175,35)	130,7 (94,7-177,6)	117,2 (91,35-167,5)	0,001 $p_{0-1}=0,03$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,222$ $p_{1-3}=1$ $p_{0-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,313$
Фактор свертывания крови V, Ме (Q1-Q3) %	121,4 (74,85-221,7)	81,83 (48,6-149,5)	80,6 (55,95-131,75)	108,2 (63,4-228,9)	<0,001 $p_{0-1}=0,002$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,034$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,002$
Фактор свертывания крови VII, Ме (Q1-Q3) %	161,45 (89,1-327,55)	134,15 (89,1-269,05)	145,8 (83,7-219,8)	116 (74,45-194,7)	0,038 $p_{0-1}=0,068$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=0,653$ $p_{0-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,056$
Фактор свертывания крови VIII, Ме (Q1-Q3) %	81,85 (61,55-107,9)	71,3 (54,4-93,2)	67 (43,45-92,45)	71,2 (46,7-108,5)	0,011 $p_{0-1}=1$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,155$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,012$
Фактор свертывания крови IX, Ме (Q1-Q3) %	87,5 (70,75-106,1)	75,8 (59,2-88,6)	76,3 (52,25-94,15)	96,3 (63,5-122,8)	<0,001 $p_{0-1}<0,001$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{0-3}=0,369$ $p_{2-3}<0,001$
Фактор свертывания крови X, Ме (Q1-Q3) %	143,2 (83,9-276,9)	117,1 (70,35-203,4)	127,2 (88,5-195,05)	124,7 (80-198,3)	0,038 $p_{0-1}<0,001$ $p_{1-2}=0,81$ $p_{0-2}=0,118$ $p_{1-3}=1$ $p_{0-3}=0,061$ $p_{2-3}=1$
Фактор свертывания крови XI, Ме (Q1-Q3) %	85,1 (64,65-106,3)	70,6 (55,2-98,8)	80,2 (57,5-98,65)	92,8 (62,5-114,8)	<0,001 $p_{0-1}<0,001$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{0-3}=0,007$ $p_{2-3}<0,001$

Продолжение Таблицы 16

Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	81,6 (68,7-102)	78,9 (63,7-96,45)	81,65 (64,3-99,3)	125,35 (77,05-140,1)	<0,001 $p_{0-1}=0,109$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,361$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{0-3}=0,012$ $p_{2-3}<0,001$
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	112,8 (86,45-140,2)	101,15 (83,95-132,8)	105 (87,25-133,55)	106,7 (79,3-134,3)	0,523
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	11 (7-16)	14 (8,75-21)	11 (7,5-17)	14 (9-22)	<0,001 $p_{0-1}<0,001$ $p_{1-2}=0,128$ $p_{0-2}=0,433$ $p_{1-3}=1$ $p_{0-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,007$
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	700 (300-1000)	500 (300-900)	300 (300-500)	0,001 $p_{0-1}=0,03$ $p_{1-2}=0,313$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,786$
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	33,05 (21,4-76,75)	29,65 (19,6-57,8)	27,9 (17,7-43,35)	18,95 (10,5-44,2)	0,036 $p_{0-1}=1$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=0,141$ $p_{0-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,948$
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	100,55 (89,85-108,1)	102,6 (92,5-108,8)	102,15 (93,9-108,8)	106,5 (92,1-121,1)	0,562
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	99,75 (88,25-111,8)	93,4 (78,8-108,2)	93,75 (76,4-106,6)	97,05 (88,5-111,5)	0,012 $p_{0-1}=0,038$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,433$ $p_{1-3}=0,047$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,506$

Примечание – р – уровень значимости, п – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 17 – Динамика показателей системы гемостаза у пациентов группы А (n=50)

Показатель, единица измерения	До операции (V0)	Через 7 дней после операции (V1)	Через 1 месяц после операции (V2)	Через 1 год после операции (V3)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	195,5 (169-230)	195 (159-234)	190 (161-224)	209 (175,5-243,5)	0,69
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,173 (0,145-0,19)	0,161 (0,141-0,196)	0,167 (0,14-0,189)	0,172 (0,149-0,198)	0,883
Ширина распределения тромбоцитов, Me (Q1-Q3) %	15,9 (15,7-16,3)	16,1 (15,8-16,4)	16,2 (15,8-16,4)	16 (15,85-16,25)	0,413
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,5 (8,1-9,3)	8,6 (8,2-9)	8,4 (8,1-9,1)	8,25 (7,75-9,05)	0,465
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	77 (62-109)	93 (67,5-140)	110 (73-260)	175 (114,5-230)	0,032 p ₀₋₁ =0,039 p ₁₋₂ =0,711 p ₀₋₂ =0,027 p ₁₋₃ =0,002 p ₀₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,046
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-1200)	600 (300-640)	600 (300-1200)	320 (230-1200)	0,887
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,5 (1,84-3,19)	2,8 (1,94-3,42)	2,36 (2,1-2,91)	2,43 (2,075-2,82)	0,456
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	153,8 (106,6-212,1)	117,7 (89,5-197,3)	119,9 (83,4-156)	103,8 (91,35-140,05)	0,034 p ₀₋₁ =0,071 p ₁₋₂ =1 p ₀₋₂ =0,009 p ₁₋₃ =0,909 p ₀₋₃ =0,008 p ₂₋₃ =0,64
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	112,15 (64,87-225)	75,5 (40,53-126,4)	72,2 (55,4-116,4)	75,9 (52,6-130,2)	0,019 p ₀₋₁ =0,041 p ₁₋₂ =1 p ₀₋₂ =0,002 p ₁₋₃ =1 p ₀₋₃ =0,079 p ₂₋₃ =1

Продолжение Таблицы 17

Фактор свертывания крови VII, Ме (Q1-Q3) %	125,65 (83,1-295,4)	103,8 (74,5-209,04)	116,9 (71-173,9)	115,2 (74,55-158,1)	0,405
Фактор свертывания крови VIII, Ме (Q1-Q3) %	90 (63,9-111,2)	75,6 (46,6-96,9)	54,6 (40,8-84,4)	67,4 (50,8-99,9)	0,038 $p_{0-1}=1$ $p_{1-2}=0,957$ $p_{0-2}=0,002$ $p_{1-3}=1$ $p_{0-3}=0,659$ $p_{2-3}=1$
Фактор свертывания крови IX, Ме (Q1-Q3) %	86,75 (68,1-98,9)	70,8 (58,2-83,3)	55,7 (35,6-80,6)	83,4 (57,15-118,35)	0,007 $p_{0-1}=0,003$ $p_{1-2}=0,043$ $p_{0-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,335$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,011$
Фактор свертывания крови X, Ме (Q1-Q3) %	134,3 (72,7-280)	127,7 (68,8-206,3)	99,7 (65,7-136,7)	141,3 (74,05-196,2)	0,019 $p_{0-1}=0,354$ $p_{1-2}=0,14$ $p_{0-2}=0,021$ $p_{1-3}=1$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,023$
Фактор свертывания крови XI, Ме (Q1-Q3) %	75,9 (58,8-106,3)	62,9 (52,8-84,9)	65,6 (51-86,5)	69,05 (54,35-95,7)	0,221
Фактор свертывания крови XII, Ме (Q1-Q3) %	80,7 (69,9-110,8)	74,4 (63,1-93,2)	74,5 (57,9-99,3)	110,6 (74,5-140,1)	0,202
Плазминоген, Ме (Q1-Q3) %	104,35 (88,1-128)	108,1 (88,6-128,9)	104 (91-134,5)	102,8 (71,45-121,65)	0,801
Растворимые фибрин- мономерные комплексы, Ме (Q1-Q3) мг%	13,5 (10-17)	11 (8,5-21)	12 (8,5-21)	12 (10,5-19)	0,625
Д-димер, Ме (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	500 (300-1000)	300 (300-500)	500 (300-1000)	0,349

Продолжение Таблицы 17

Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	38,8 (18,65-85,5)	28,9 (20,95-56,05)	27,55 (16,3-41,3)	20,95 (10,9-58,2)	0,849
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	97,35 (90,2-105)	100 (91,7-105,4)	99 (90,8-103,5)	107,1 (88,7-118,15)	0,815
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	96,4 (77-105,9)	86,2 (71,8-98,7)	85,6 (69,1-99,3)	90,5 (85,15-101,6)	0,031 $p_{0-1}=0,002$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,162$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,028$
Примечание – р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.					

Таблица 18 – Динамика показателей системы гемостаза у пациентов группы В (n=54)

Показатель, единица измерения	До операции (V0)	Через 7 дней после операции (V1)	Через 1 месяц после операции (V2)	Через 1 год после операции (V3)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	227 (188,5-277)	200 (173-230,5)	237,5 (196-269)	216,5 (184-247,5)	<0,001 p ₀₋₁ =0,005 p ₁₋₂ <0,001 p ₀₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,004 p ₀₋₃ =1 p ₂₋₃ =1
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,197 (0,163-0,22)	0,1665 (0,148-0,187)	0,189 (0,156-0,201)	0,171 (0,1585-0,191)	0,009 p ₀₋₁ <0,001 p ₁₋₂ =0,003 p ₀₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,005 p ₀₋₃ =0,85 p ₂₋₃ =1
Ширина распределения тромбоцитов, Me (Q1-Q3) %	16,1 (15,8-16,2)	16,3 (16-16,6)	16 (15,8-16,3)	16 (15,8-16,2)	0,009 p ₀₋₁ =0,17 p ₁₋₂ =0,17 p ₀₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,013 p ₀₋₃ =1 p ₂₋₃ =1
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,9 (7,9-9,2)	8,3 (7,8-9)	7,95 (7,4-8,8)	8,2 (7,75-8,85)	0,016 p ₀₋₁ =0,108 p ₁₋₂ =0,012 p ₀₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,121 p ₀₋₃ =0,047 p ₂₋₃ =0,428
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	76 (57-98)	79 (63-121)	100,5 (75-130)	86 (56-140,5)	0,145
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	300 (160-620)	300 (160-600)	300 (160-700)	300 (160-600)	0,618

Продолжение Таблицы 18

Фактор свертывания крови I, Ме (Q1-Q3) г/л	2,67 (2,12-3,08)	2,83 (2,41-3,29)	2,56 (2,05-3,04)	2,39 (2-2,87)	0,049 $p_{0-1}=0,043$ $p_{1-2}=0,038$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,325$
Фактор свертывания крови II, Ме (Q1-Q3) %	157,9 (96,74-225,5)	144,8 (84,1-191,95)	144,8 (104,44-195,05)	121,85 (91,9-178,8)	0,044 $p_{0-1}=0,008$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,331$ $p_{1-3}=0,346$ $p_{0-3}=0,034$ $p_{2-3}=0,698$
Фактор свертывания крови V, Ме (Q1-Q3) %	147,7 (90,8-247,55)	112,4 (62,2-160,8)	90,2 (68,2-139,9)	127,15 (83-313,65)	0,004 $p_{0-1}=0,026$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,003$
Фактор свертывания крови VII, Ме (Q1-Q3) %	189,6 (110,25-365,96)	157,2 (114,35-365,75)	198,9 (121,3-318,35)	141,15 (86,35-197,35)	0,043 $p_{0-1}=0,767$ $p_{1-2}=0,439$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=1$ $p_{0-3}=0,011$ $p_{2-3}=0,009$
Фактор свертывания крови VIII, Ме (Q1-Q3) %	82,2 (64,6-118,75)	81,95 (64,1-96,6)	75,5 (57,35-100,45)	84,25 (51,55-113,25)	0,052
Фактор свертывания крови IX, Ме (Q1-Q3) %	85,8 (75,45-111,2)	86,4 (76,9-110,1)	92,5 (87,75-103,8)	110,75 (90,3-127,65)	0,019 $p_{0-1}=1$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=0,016$ $p_{0-3}=0,015$ $p_{2-3}=0,019$
Фактор свертывания крови X, Ме (Q1-Q3) %	152,6 (94,2-301,25)	140,8 (78,85-212)	164 (120,3-216,65)	148,9 (99,45-198)	0,138
Фактор свертывания крови XI, Ме (Q1-Q3) %	88,3 (71,85-101,6)	93,9 (67,85-105,25)	96,2 (81,45-106,5)	105 (84,1-119,55)	<0,001 $p_{0-1}=1$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{0-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,01$

Продолжение Таблицы 18

Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	82,3 (66-100,8)	81,2 (63,8-97,1)	89,7 (75,7-102,5)	126,4 (80,55-140,1)	0,001 $p_{0-1}=1$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{0-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,016$
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	121,4 (86,2-156,05)	105,5 (81,9-148,65)	106,7 (87,35-137,95)	106,95 (80,55-136,25)	0,363
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	10 (7,25-14,5)	16 (12-22)	12 (7-17)	14 (6,75-25)	<0,001 $p_{0-1}=0,002$ $p_{1-2}=0,614$ $p_{0-2}=0,309$ $p_{1-3}=1$ $p_{0-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,411$
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	700 (500-1600)	800 (300-1000)	300 (300-500)	0,001 $p_{0-1}=0,002$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,102$ $p_{1-3}=0,019$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,029$
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	31,8 (22,1-58,8)	30 (22-48,4)	28,9 (11,7-53,6)	21,5 (11,3-32,15)	0,284
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	103,3 (89,85-108,45)	103,55 (94,2-113,5)	102,4 (96,2-107,4)	105,3 (93,7-120,95)	0,615
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	104,6 (96,1-119,05)	104,6 (86,9-114,1)	103,6 (88-115,8)	98,4 (93,75-113,15)	0,686
Примечание – р – уровень значимости, п – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.					

Таблица 19 – Динамика показателей системы гемостаза у пациентов группы С (n=49)

Показатель, единица измерения	До операции (V0)	Через 7 дней после операции (V1)	Через 1 месяц после операции (V2)	Через 1 год после операции (V3)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	215 (177,5-243,5)	185 (148-226)	193 (156-227)	206 (175-287)	0,002 $p_{0-1}=0,004$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,56$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,018$
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,166 (0,136-0,204)	0,1525 (0,127-0,18)	0,152 (0,131-0,177)	0,16 (0,145-0,202)	0,006 $p_{0-1}=0,015$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,009$ $p_{1-3}=0,016$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,009$
Ширина распределения тромбоцитов, Me (Q1-Q3) %	16 (15,75-16,35)	15,9 (15,7-16,2)	16 (15,7-16,3)	15,9 (15,6-16,2)	0,381
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,3 (7,65-9,2)	8,4 (7,6-9)	8 (7,3-8,6)	8,1 (7,1-8,6)	0,031 $p_{0-1}=1$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{0-2}=0,071$ $p_{1-3}=0,118$ $p_{0-3}=0,102$ $p_{2-3}=1$
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	84 (53-121,5)	89,5 (61-190)	108,5 (73-180)	75 (61,5-129,5)	0,323
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	320 (300-640)	600 (300-920)	300 (160-600)	600 (160-1200)	0,309
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,5 (1,89-3,05)	2,6 (2,06-3,42)	2,58 (2,17-2,91)	2,45 (1,88-2,74)	0,462
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	138,3 (92,65-225,5)	108,65 (78,3-163,3)	128,4 (96,1-171,85)	117,1 (87-168,5)	0,038 $p_{0-1}<0,001$ $p_{1-2}=0,321$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=1$ $p_{0-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,494$

Продолжение Таблицы 19

Фактор свертывания крови V, Ме (Q1-Q3) %	112,5 (75,15- 179,55)	72,1 (47,9-116,4)	77,7 (50,1-116)	181 (78,3-330,4)	0,001 $p_{0-1}=0,028$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,075$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{0-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,009$
Фактор свертывания крови VII, Ме (Q1-Q3) %	189,4 (93-300,05)	161,65 (86,1-269,05)	151,8 (87,5-211,6)	88,3 (65,9-194,7)	0,049 $p_{0-1}=1$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=0,071$ $p_{0-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,334$
Фактор свертывания крови VIII, Ме (Q1-Q3) %	75,9 (53,85-99,7)	61,45 (47,8-79,35)	67 (45,95-94,6)	69,1 (35,8-111)	0,037 $p_{0-1}<0,001$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=0,059$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,56$
Фактор свертывания крови IX, Ме (Q1-Q3) %	90,7 (70,85- 106,55)	68,85 (53,65-80,5)	71,6 (59,15-89,75)	96,3 (60,1-118)	<0,001 $p_{0-1}<0,001$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,006$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,003$
Фактор свертывания крови X, Ме (Q1-Q3) %	141,6 (85,6-229,65)	99,4 (71,55-161,65)	129,9 (87,55-211,2)	115,7 (63,85-239,05)	0,033 $p_{0-1}=0,004$ $p_{1-2}=0,624$ $p_{0-2}=0,94$ $p_{1-3}=1$ $p_{0-3}=0,812$ $p_{2-3}=1$
Фактор свертывания крови XI, Ме (Q1-Q3) %	87,7 (67,85- 112,65)	63,7 (53,85-91,35)	71,9 (56,6-96,9)	87,7 (62,2-114,2)	0,001 $p_{0-1}=0,018$ $p_{1-2}=0,933$ $p_{0-2}=0,728$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=0,085$
Фактор свертывания крови XII, Ме (Q1-Q3) %	83,8 (71-101,3)	80,2 (63,7-95,5)	78,4 (68,5-91,1)	138 (87,35-147,65)	0,019 $p_{0-1}=0,602$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=0,724$ $p_{1-3}=0,049$ $p_{0-3}=0,112$ $p_{2-3}=0,006$

Продолжение Таблицы 19

Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	105,7 (78,25- 130,95)	98,5 (80,9-129)	104 (82,8-128,65)	118,3 (79,8-152,1)	0,852
Растворимые фибрин- мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	9 (5,5-14,5)	13,5 (8-21,5)	11 (7-17)	19 (9-26)	<0,001 $p_{0-1}=0,018$ $p_{1-2}=0,085$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=0,121$ $p_{0-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,007$
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	300 (275,5-600)	500 (300-1000)	300 (300-500)	500 (300-500)	0,019 $p_{0-1}=0,025$ $p_{1-2}=0,023$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=0,018$ $p_{0-3}=1$ $p_{2-3}=1$
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нГ/мл	30,75 (23,6-70,5)	28,45 (17,7-63,5)	25,4 (19,65-46,55)	16,5 (10,3-21,4)	0,026 $p_{0-1}=1$ $p_{1-2}=1$ $p_{0-2}=1$ $p_{1-3}=0,22$ $p_{0-3}=0,028$ $p_{2-3}=0,138$
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	102,6 (89,9-108,6)	102,85 (93,25-111,55)	104,6 (93,9-115,45)	112,5 (92-126,7)	0,706
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	96,7 (85,9-107,9)	94,4 (77,7-108,2)	95,4 (79-106,7)	99,8 (87,5-119,8)	0,384
Примечание – р – уровень значимости, н – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал					

Оценка межгрупповых различий исследуемых показателей системы гемостаза у пациентов групп А, В и С

Межгрупповые различия по показателям системы гемостаза были оценены в группах А, В и С через 7 дней после операции (Таблица 20), через 1 месяц после операции (Таблица 21) и через 1 год после операции (Таблица 22). Учитывая несопоставимость групп пациентов по исходным значениям количества тромбоцитов, тромбокрита, РФМК и PrC (Таблица 15), дополнительно была произведена оценка прироста/убыли данных показателей в аналогичные сроки (Таблица 23).

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 ширина 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 sР-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 выровнялся в группах исследования.

Группы исследования за период наблюдения не отличались по уровню F1, активности FII и FXII. Активность FV через 1 год после операции была выше в группах В и С по сравнению с группой А.

Таблица 20 – Сравнение показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, через 7 дней после операции (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	p
Количество тромбоцитов, Мe (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	195 (159-234)	200 (173-230,5)	185 (148-226)	0,375
Тромбокрит, Мe (Q1-Q3)	0,161 (0,141-0,196)	0,1665 (0,148-0,187)	0,1525 (0,127-0,18)	0,107
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Мe (Q1-Q3) %	16,1 (15,8-16,4)	16,3 (16-16,6)	15,9 (15,7-16,2)	0,078
Средний объем тромбоцита, Мe (Q1-Q3) fL	8,6 (8,2-9)	8,3 (7,8-9)	8,4 (7,6-9)	0,414
Растворимый Р-селектин, Мe (Q1-Q3) нг/мл	93 (67,5-140)	79 (63-121)	89,5 (61-190)	0,548
Фактор фон Виллебранда, Мe (Q1-Q3) %	600 (300-640)	300 (160-600)	600 (300-920)	0,006 p _{A-B} =0,013 p _{A-C} =1 p _{B-C} =0,02
Фактор свертывания крови I, Мe (Q1-Q3) г/л	2,8 (1,94-3,42)	2,83 (2,41-3,29)	2,6 (2,06-3,42)	0,338
Фактор свертывания крови II, Мe (Q1-Q3) %	117,7 (89,5-197,3)	144,8 (84,1-191,95)	108,65 (78,3-163,3)	0,385

Продолжение Таблицы 20

Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	75,5 (40,53-126,4)	112,4 (62,2-160,8)	72,1 (47,9-116,4)	0,078
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	103,8 (74,5-209,04)	157,2 (114,35-365,75)	161,65 (86,1-269,05)	0,013 $p_{A-B}=0,01$ $p_{A-C}=0,471$ $p_{B-C}=0,491$
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	75,6 (46,6-96,9)	81,95 (64,1-96,6)	61,45 (47,8-79,35)	0,007 $p_{A-B}=0,41$ $p_{A-C}=0,233$ $p_{B-C}=0,005$
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	70,8 (58,2-83,3)	86,4 (76,9-110,1)	68,85 (53,65-80,5)	<0,001 $p_{A-B}=0,001$ $p_{A-C}=1$ $p_{B-C}<0,001$
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	127,7 (68,8-206,3)	140,8 (78,85-212)	99,4 (71,55-161,65)	0,366
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	62,9 (52,8-84,9)	93,9 (67,85-105,25)	63,7 (53,85-91,35)	0,007 $p_{A-B}=0,016$ $p_{A-C}=1$ $p_{B-C}=0,023$
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	74,4 (63,1-93,2)	81,2 (63,8-97,1)	80,2 (63,7-95,5)	0,658

Продолжение Таблицы 20

Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	108,1 (88,6-128,9)	105,5 (81,9-148,65)	98,5 (80,9-129)	0,621
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	11 (8,5-21)	16 (12-22)	13,5 (8-21,5)	0,081
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	700 (500-1600)	500 (300-1000)	0,169
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	28,9 (20,95-56,05)	30 (22-48,4)	28,45 (17,7-63,5)	0,825
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	100 (91,7-105,4)	103,55 (94,2-113,5)	102,85 (93,25-111,55)	0,095
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	86,2 (71,8-98,7)	104,6 (86,9-114,1)	94,4 (77,7-108,2)	0,01 $p_{A-B}=0,007$ $p_{A-C}=0,667$ $p_{B-C}=0,269$
Примечание – р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.				

Таблица 21 – Сравнение показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, через 1 месяц после операции (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	190 (161-224)	237,5 (196-269)	193 (156-227)	0,02 p _{A-B} =0,042 p _{A-C} =1 p _{B-C} =0,04
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,167 (0,14-0,189)	0,189 (0,156-0,201)	0,152 (0,131-0,177)	0,016 p _{A-B} =0,284 p _{A-C} =0,599 p _{B-C} =0,012
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16,2 (15,8-16,4)	16 (15,8-16,3)	16 (15,7-16,3)	0,124
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,4 (8,1-9,1)	7,95 (7,4-8,8)	8 (7,3-8,6)	0,037 p _{A-B} =0,04 p _{A-C} =0,019 p _{B-C} =1
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	110 (73-260)	100,5 (75-130)	108,5 (73-180)	0,596
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-1200)	300 (160-700)	300 (160-600)	0,183
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,36 (2,1-2,91)	2,56 (2,05-3,04)	2,58 (2,17-2,91)	0,732

Продолжение Таблицы 21

Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	119,9 (83,4-156)	144,8 (104,44-195,05)	128,4 (96,1-171,85)	0,235
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	72,2 (55,4-116,4)	90,2 (68,2-139,9)	77,7 (50,1-116)	0,248
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	116,9 (71-173,9)	198,9 (121,3-318,35)	151,8 (87,5-211,6)	0,009 $p_{A-B}=0,006$ $p_{A-C}=0,448$ $p_{B-C}=0,245$
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	54,6 (40,8-84,4)	75,5 (57,35-100,45)	67 (45,95-94,6)	0,208
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	55,7 (35,6-80,6)	92,5 (87,75-103,8)	71,6 (59,15-89,75)	<0,001 $p_{A-B}<0,001$ $p_{A-C}=0,397$ $p_{B-C}=0,003$
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	99,7 (65,7-136,7)	164 (120,3-216,65)	129,9 (87,55-211,2)	0,003 $p_{A-B}=0,002$ $p_{A-C}=0,143$ $p_{B-C}=0,327$
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	65,6 (51-86,5)	96,2 (81,45-106,5)	71,9 (56,6-96,9)	0,005 $p_{A-B}=0,004$ $p_{A-C}=0,909$ $p_{B-C}=0,026$

Продолжение Таблицы 21

Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	74,5 (57,9-99,3)	89,7 (75,7-102,5)	78,4 (68,5-91,1)	0,205
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	104 (91-134,5)	106,7 (87,35-137,95)	104 (82,8-128,65)	0,578
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	12 (8,5-21)	12 (7-17)	11 (7-17)	0,555
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	300 (300-500)	800 (300-1000)	300 (300-500)	0,025 $p_{A-B}=0,017$ $p_{A-C}=1$ $p_{B-C}=0,016$
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	27,55 (16,3-41,3)	28,9 (11,7-53,6)	25,4 (19,65-46,55)	0,991
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	99 (90,8-103,5)	102,4 (96,2-107,4)	104,6 (93,9-115,45)	0,123
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	85,6 (69,1-99,3)	103,6 (88-115,8)	95,4 (79-106,7)	0,009 $p_{A-B}=0,007$ $p_{A-C}=0,297$ $p_{B-C}=0,372$
Примечание – р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.				

Таблица 22 – Сравнение показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, через 1 год после операции (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	209 (175,5-243,5)	216,5 (184-247,5)	206 (175-287)	0,832
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,172 (0,149-0,198)	0,171 (0,1585-0,191)	0,16 (0,145-0,202)	0,743
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16 (15,85-16,25)	16 (15,8-16,2)	15,9 (15,6-16,2)	0,158
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,25 (7,75-9,05)	8,2 (7,75-8,85)	8,1 (7,1-8,6)	0,441
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	175 (114,5-230)	86 (56-140,5)	75 (61,5-129,5)	0,031 p _{A-B} =0,019 p _{A-C} =0,031 p _{B-C} =1
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	320 (230-1200)	300 (160-600)	600 (160-1200)	0,406
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,43 (2,075-2,82)	2,39 (2-2,87)	2,45 (1,88-2,74)	0,873
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	103,8 (91,35-140,05)	121,85 (91,9-178,8)	117,1 (87-168,5)	0,366

Продолжение Таблицы 22

Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	75,9 (52,6-130,2)	127,15 (83-313,65)	181 (78,3-330,4)	0,01 $p_{A-B}=0,042$ $p_{A-C}=0,016$ $p_{B-C}=1$
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	115,2 (74,55-158,1)	141,15 (86,35-197,35)	88,3 (65,9-194,7)	0,237
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	67,4 (50,8-99,9)	84,25 (51,55-113,25)	69,1 (35,8-111)	0,594
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	83,4 (57,15-118,35)	110,75 (90,3-127,65)	96,3 (60,1-118)	0,038 $p_{A-B}=0,035$ $p_{A-C}=1$ $p_{B-C}=0,082$
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	141,3 (74,05-196,2)	148,9 (99,45-198)	115,7 (63,85-239,05)	0,812
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	69,05 (54,35-95,7)	105 (84,1-119,55)	87,7 (62,2-114,2)	0,003 $p_{A-B}=0,003$ $p_{A-C}=0,838$ $p_{B-C}=0,0495$
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	110,6 (74,5-140,1)	126,4 (80,55-140,1)	138 (87,35-147,65)	0,744

Продолжение Таблицы 22

Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	102,8 (71,45-121,65)	106,95 (80,55-136,25)	118,3 (79,8-152,1)	0,541
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	12 (10,5-19)	14 (6,75-25)	19 (9-26)	0,641
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	300 (300-500)	500 (300-500)	0,13
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	20,95 (10,9-58,2)	21,5 (11,3-32,15)	16,5 (10,3-21,4)	0,68
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	107,1 (88,7-118,15)	105,3 (93,7-120,95)	112,5 (92-126,7)	0,374
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	90,5 (85,15-101,6)	98,4 (93,75-113,15)	99,8 (87,5-119,8)	0,069
Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.				

Таблица 23 – Сравнение прироста/убыли показателей системы гемостаза, по которым исходно были несопоставимы группы исследуемых пациентов, через 7 дней, через 1 месяц и через 1 год после операции (группы А, В, С)

Показатель	p через 7 дней после операции (V1)	p через 1 месяц после операции (V2)	p через 1 год после операции (V3)
Количество тромбоцитов	<0,001 $p_{A-B}=0,001$ $p_{A-C}=0,007$ $p_{B-C}=1$	0,217	0,44
Тромбокрит	0,001 $p_{A-B}=0,001$ $p_{A-C}=0,083$ $p_{B-C}=0,477$	0,384	0,107
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	<0,001 $p_{A-B}=0,001$ $p_{A-C}=0,007$ $p_{B-C}=1$	0,498	0,076
Протеин С	0,429	0,051	0,48
Примечание – p – уровень значимости.			

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

Активность плазминогена, уровни PAI-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 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 VII 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, тромбокрита, относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, среднему объему тромбоцита, F1, F2, FVIII, FXII, плазминогена, Д-димера, PAI-1, AT III. Прирост/убыль по уровню Д-димера на всех этапах наблюдения по сравнению с исходными значениями не отличались в подгруппах по основному заболеванию (Приложение А, Таблицы 1-5).

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, sР-селектина, FI, FII, плазминогена, PAI-1, АТ III. Прирост/убыль по активности плазминогена на всех этапах исследования по сравнению с исходными значениями не отличались в подгруппах по виду антитромботической терапии (Приложение А, Таблицы 6-10).

При оценке различий исследуемых показателей по каждому конкретному антитромботическому препарату выявлено, что пациенты, получающие апиксабан имели меньший уровень тромбокрита по сравнению с пациентами, получающими ацетилсалicyловую 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 ацетилсалicyловую кислоту ($p=0,046$). Через 1 месяц после операции у пациентов, получающих варфарин, была ниже активность FII по

сравнению с пациентами, получающими ривароксабан ($p=0,004$), апиксабан ($p=0,007$) 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 ($p=0,045$), апиксабан ($p=0,029$), 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 ($p=0,011$), апиксабан ($p=0,005$) 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 AT 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 (Приложение А, Таблицы 11-15).

По полу до оперативного вмешательства выявлены статистически значимые различия по тромбокриту, активности FVII, FIX, FX, FXI, FXII, AT III, уровню PAI-1; через 7 дней после операции – по активности FVII, FIX; через 1 месяц после операции – по количеству тромбоцитов, тромбокриту, активности FVII, FIX, FX, FXI, PrC; через 1 год после операции – по тромбокриту, уровню FI, активности FXI.

Уровень тромбоцитов через 1 месяц после операции был выше у пациентов женского пола ($p=0,036$). Тромбокрит был выше у женщин до ($p=0,03$), через 1 месяц ($p=0,033$) и через 1 год после операции ($p=0,044$). Уровень FI через 1 год после операции был выше у женщин ($p=0,041$). Активность FVII была выше у женщин до ($p=0,001$), через 7 дней ($p=0,041$) и через 1 месяц после операции ($p=0,005$). Активность FIX была выше у женщин до ($p=0,004$), через 7 дней ($p=0,035$) и через 1 месяц после операции ($p=0,003$). Активность FX была выше у женщин до ($p=0,017$) и через 1 месяц после операции ($p=0,048$). Активность FXI была выше у женщин до ($p=0,03$), через 1 месяц ($p=0,004$) и через 1 год после операции ($p=0,007$). Активность FXII была выше у женщин до операции ($p=0,046$). Уровень PAI-1 был выше у женщин до операции ($p=0,021$). Активность AT III была выше у женщин до операции ($p=0,036$). Активность PrC была выше у женщин через 1 месяц после операции ($p=0,01$).

У пациентов со стенокардией напряжения до операции была ниже активность FII ($p=0,012$), через 1 месяц выше уровень sP-селектина ($p=0,027$), через 1 год ниже активность vWF ($p=0,009$), FII ($p=0,012$), уровень Д-димера ($p=0,037$) и выше активность FVIII ($p=0,004$). У пациентов, перенесших инфаркт миокарда в анамнезе, определялась более низкая активность FX через 7 дней ($p=0,01$) и FII через 1 месяц после операции ($p=0,043$). У пациентов с ОНМК в анамнезе

отмечались исходно более высокий уровень Д-димера ($p=0,044$) и низкая активность АТ III ($p=0,043$), а также низкая активность PrC через 1 месяц после операции ($p=0,015$). Уровень sP-селектина исходно ($p=0,02$) и через 7 дней ($p=0,01$) после операции был выше у пациентов с ХСН ФК 2 по сравнению с пациентами с ХСН ФК3.

У пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей через 7 дней ($p=0,014$) и через 1 год ($p=0,045$) после операции был ниже средний объем тромбоцита, через 7 дней – ниже уровень sP-селектина ($p=0,024$), через 1 месяц – выше активность FXI ($p=0,048$) и FXII ($p=0,033$), через 1 год – выше уровень FI ($p=0,019$), активность FVII ($p=0,003$), FXI ($p=0,049$), плазминогена ($p=0,029$), ниже уровень Д-димера ($p=0,017$) и активность АТ III ($p=0,01$).

Пациенты с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей имели более низкий уровень тромбоцитов ($p=0,014$) и тромбокрита ($p=0,025$) через 1 месяц после операции, высокую активность vWF через 7 дней после операции ($p=0,015$), низкую активность плазминогена через 1 месяц после операции ($p=0,042$).

Пациенты с бронхиальной астмой имели исходно более высокий уровень FI ($p=0,018$), активность FVIII ($p=0,005$) и FIX ($p=0,004$), через 1 месяц после операции – более высокую активность FVIII ($p=0,032$), через 1 год – более высокую активность FIX ($p=0,019$) и PrC ($p=0,019$). У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких через 7 дней после операции отмечалась более высокая активность FVII ($p=0,043$), FIX ($p=0,025$), FXI ($p=0,03$), через 1 месяц – FXI ($p=0,043$) и PAI-1 ($p=0,04998$).

У пациентов с язвенной болезнью желудка исходно отмечался более низкий уровень тромбоцитов ($p=0,025$), тромбокрита ($p=0,037$), высокая активность vWF ($p=0,026$), через 7 дней – низкий уровень тромбокрита ($p=0,04$), через 1 месяц – низкий уровень FI ($p=0,01$) и Д-димера ($p=0,046$), низкая активность FVII ($p=0,037$), FX ($p=0,006$), через 1 год – PrC ($p=0,016$). Пациенты с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки исходно отличались большей активностью

плазминогена ($p=0,022$), через 7 дней после операции – более высоким уровнем тромбоцитов ($p=0,048$), тромбокрита ($p=0,032$), PAI-1 ($p=0,041$), активностью плазминогена ($p=0,037$), через 1 месяц – более высокой активностью FV ($p=0,021$) и плазминогена ($p=0,007$), через 1 год – более высокой активностью FVII ($p=0,038$). Пациенты с желчекаменной болезнью через 7 дней после операции отличались более высоким уровнем sP-селектина ($p=0,039$), активностью vWF ($p=0,036$) и низкой активностью PrC ($p=0,017$). У пациентов с хроническим холециститом через 7 дней после операции отмечался более высокий уровень FI ($p=0,043$) и низкая активность FV ($p=0,014$).

Пациенты с мочекаменной болезнью отличались низкой активностью АТ III ($p=0,046$) через 7 дней после операции и большей активностью vWF ($p=0,01$), FVIII ($p=0,04$), плазминогена ($p=0,031$) через 1 месяц. У пациентов с хронической болезнью почек определялась исходно более высокая активность FVIII ($p=0,041$), через 7 дней – высокая активность FVII ($p=0,001$), через 1 год – высокая активность FV ($p=0,048$).

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа отличались высокой активностью FV ($p=0,019$) через 7 дней после операции, более высоким уровнем FI ($p=0,029$) и активностью PrC ($p=0,008$) через 1 год после операции.

Исследуемые показатели у пациентов групп А, В и С не различались в зависимости от стороны имплантации ЭКС ($p>0,05$). По сосудистому доступу через 7 дней после операции выявлены статистически значимые различия по количеству тромбоцитов, относительной ширине распределения тромбоцитов по объему и среднему объему тромбоцита; через 1 месяц – по активности FIX; через 1 год – по количеству тромбоцитов, активности FVIII и FXI.

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 ($p=0,001$).

Корреляционный анализ исследуемых показателей у пациентов групп А, В, С

При проведении корреляционного анализа исходных показателей системы гемостаза выявлено, что показатель количества тромбоцитов отрицательно коррелировал с возрастом пациентов ($\rho=-0,306$, $p<0,001$), относительной шириной распределения тромбоцитов по объему ($\rho=-0,547$, $p<0,001$), средним объемом тромбоцита ($\rho=-0,374$, $p<0,001$), положительно – с ФВ ($\rho=0,186$, $p=0,031$), тромбокритом ($\rho=0,859$, $p<0,001$), активностью FVII ($\rho=0,247$, $p=0,003$), FXI ($\rho=0,21$, $p=0,012$), плазминогена ($\rho=0,254$, $p=0,002$), АТ III ($\rho=0,215$, $p=0,01$), PrC ($\rho=0,329$, $p<0,001$), уровнем PAI-1 ($\rho=0,291$, $p=0,001$). Тромбокрит отрицательно коррелировал с возрастом пациентов ($\rho=-0,319$, $p<0,001$), относительной шириной распределения тромбоцитов по объему ($\rho=-0,353$, $p<0,001$), положительно – с уровнем FI ($\rho=0,265$, $p=0,003$), РФМК ($\rho=0,231$, $p=0,011$), PAI-1 ($\rho=0,334$, $p<0,001$), активностью FIX ($\rho=0,236$, $p=0,009$), FXI ($\rho=0,325$, $p<0,001$), плазминогена ($\rho=0,231$, $p=0,01$), АТ III ($\rho=0,309$, $p=0,001$), PrC ($\rho=0,36$, $p<0,001$). Показатель относительной ширины распределения тромбоцитов по объему отрицательно коррелировал с активностью FV ($\rho=-0,191$, $p=0,031$), FIX ($\rho=-0,204$, $p=0,021$), FX ($\rho=-0,225$, $p=0,011$), FXI ($\rho=-0,251$, $p=0,004$), положительно – со средним объемом тромбоцита ($\rho=0,468$, $p<0,001$). Показатель sP-селектин отрицательно коррелировал с активностью FII ($\rho=-0,18$, $p=0,039$) и FV ($\rho=-0,193$, $p=0,027$), положительно – с диаметром левого предсердия ($\rho=0,189$, $p=0,037$), активностью vWF ($\rho=0,338$, $p<0,001$), FVIII ($\rho=0,311$, $p<0,001$), FIX ($\rho=0,208$, $p=0,017$). Показатель активности vWF отрицательно коррелировал с конечным диастолическим размером ЛЖ ($\rho=-$

0,173, $p=0,045$) и с конечным диастолическим размером ЛЖ ($\rho=-0,187$, $p=0,031$), положительно – с ФВ ($\rho=0,187$, $p=0,03$), уровнем sP-селектина ($\rho=0,338$, $p<0,001$) и активностью FVIII ($\rho=0,329$, $p<0,001$). Уровень FI положительно коррелировал с ИМТ ($\rho=0,199$, $p=0,016$), активностью FII ($\rho=0,221$, $p=0,008$), FV ($\rho=0,227$, $p=0,006$), FVII ($\rho=0,233$, $p=0,005$), FVIII ($\rho=0,341$, $p<0,001$), FIX ($\rho=0,223$, $p=0,007$), FX ($\rho=0,287$, $p<0,001$), FXI ($\rho=0,305$, $p<0,001$), плазминогена ($\rho=0,201$, $p=0,016$), PrC ($\rho=0,192$, $p=0,021$) и уровнем РФМК ($\rho=0,385$, $p<0,001$). Показатель активности FII отрицательно коррелировал с возрастом пациента ($\rho=-0,194$, $p=0,02$), положительно – с активностью FV ($\rho=0,328$, $p<0,001$), FVII ($\rho=0,385$, $p<0,001$), FIX ($\rho=0,245$, $p=0,003$), FX ($\rho=0,395$, $p<0,001$), FXI ($\rho=0,362$, $p<0,001$), FXII ($\rho=0,18$, $p=0,042$), AT III ($\rho=0,37$, $p<0,001$), PrC ($\rho=0,337$, $p<0,001$). Показатель активности FV положительно коррелировал с активностью FVII ($\rho=0,41$, $p<0,001$), FVIII ($\rho=0,226$, $p=0,006$), FX ($\rho=0,363$, $p<0,001$), FXI ($\rho=0,288$, $p<0,001$), FXII ($\rho=0,213$, $p=0,016$). Показатель активности FVII положительно коррелировал с ФВ ($\rho=0,194$, $p=0,025$), активностью FVIII ($\rho=0,231$, $p=0,005$), FIX ($\rho=0,2$, $p=0,016$), FX ($\rho=0,518$, $p<0,001$), FXI ($\rho=0,355$, $p<0,001$), FXII ($\rho=0,323$, $p<0,001$), PrC ($\rho=0,306$, $p<0,001$). Показатель активности FVIII положительно коррелировал с активностью FIX ($\rho=0,369$, $p<0,001$), FX ($\rho=0,187$, $p=0,025$), FXI ($\rho=0,28$, $p=0,001$), FXII ($\rho=0,23$, $p=0,009$) и уровнем РФМК ($\rho=0,271$, $p=0,001$). Показатель активности FIX положительно коррелировал с ИМТ ($\rho=0,259$, $p=0,002$), активностью FX ($\rho=0,171$, $p=0,041$), FXI ($\rho=0,494$, $p<0,001$), FXII ($\rho=0,183$, $p=0,038$), AT III ($\rho=0,178$, $p=0,033$), PrC ($\rho=0,367$, $p<0,001$) и уровнем РФМК ($\rho=0,295$, $p<0,001$). Показатель активности FX положительно коррелировал с активностью FXI ($\rho=0,219$, $p=0,008$), FXII ($\rho=0,194$, $p=0,027$), PrC ($\rho=0,215$, $p=0,01$). Показатель активности FXI положительно коррелировал с активностью FXII ($\rho=0,455$, $p<0,001$), AT III ($\rho=0,303$, $p<0,001$), PrC ($\rho=0,313$, $p<0,001$) и уровнем РФМК ($\rho=0,239$, $p=0,004$). Показатель активности FXII отрицательно коррелировал с диаметром левого предсердия ($\rho=-0,247$, $p=0,007$), положительно – с активностью AT III ($\rho=0,258$, $p=0,003$), PrC ($\rho=0,29$, $p=0,001$). Уровень Д-димера отрицательно коррелировал с активностью PrC ($\rho=-0,187$, $p=0,025$). Уровень PAI-1 положительно коррелировал с ИМТ

($\rho=0,285$, $p=0,001$) и активностью PrC ($\rho=0,203$, $p=0,019$). Показатель активности АТ III отрицательно коррелировал с возрастом пациента ($\rho=-0,278$, $p=0,001$), диаметром левого предсердия ($\rho=-0,237$, $p=0,006$), положительно – с активностью PrC ($\rho=0,437$, $p<0,001$). Показатель активности PrC отрицательно коррелировал с возрастом пациента ($\rho=-0,262$, $p=0,002$), диаметром левого предсердия ($\rho=-0,189$, $p=0,028$).

При проведении корреляционного анализа показателей системы гемостаза через 7 дней после операции выявлено, что показатель количества тромбоцитов отрицательно коррелировал относительной шириной распределения тромбоцитов по объему ($\rho=-0,478$, $p<0,001$), средним объемом тромбоцита ($\rho=-0,427$, $p<0,001$), положительно – тромбокритом ($\rho=0,92$, $p<0,001$), уровнем FI ($\rho=0,237$, $p=0,007$), активностью FV ($\rho=0,177$, $p=0,045$), FVII ($\rho=0,206$, $p=0,019$), FIX ($\rho=0,264$, $p=0,003$), FXI ($\rho=0,241$, $p=0,006$), плазминогена ($\rho=0,234$, $p=0,002$), PrC ($\rho=0,342$, $p<0,001$), уровнем PAI-1 ($\rho=0,292$, $p=0,001$). Тромбокрит отрицательно коррелировал с относительной шириной распределения тромбоцитов по объему ($\rho=-0,27$, $p=0,002$), положительно – с уровнем sP-селектина ($\rho=0,194$, $p=0,037$), FI ($\rho=0,307$, $p=0,001$), PAI-1 ($\rho=0,299$, $p=0,001$), активностью FV ($\rho=0,186$, $p=0,036$), FIX ($\rho=0,23$, $p=0,01$), FXI ($\rho=0,276$, $p=0,002$), плазминогена ($\rho=0,231$, $p=0,01$), PrC ($\rho=0,325$, $p<0,001$). Показатель относительной ширины распределения тромбоцитов по объему отрицательно коррелировал с активностью FVII ($\rho=-0,194$, $p=0,028$), плазминогена ($\rho=-0,233$, $p=0,008$), АТ III ($\rho=-0,223$, $p=0,012$), положительно – со средним объемом тромбоцита ($\rho=0,708$, $p<0,001$). Показатель среднего объема тромбоцитов отрицательно коррелировал с активностью FVII ($\rho=-0,2$, $p=0,024$), АТ III ($\rho=-0,267$, $p=0,002$). Показатель sP-селектин положительно коррелировал с активностью FVIII ($\rho=0,31$, $p=0,001$). Показатель активности vWF положительно коррелировал с активностью FVIII ($\rho=0,221$, $p=0,01$). Уровень FI отрицательно коррелировал с уровнем Д-димера ($\rho=-0,173$, $p=0,046$), положительно – с активностью FII ($\rho=0,235$, $p=0,007$), FV ($\rho=0,181$, $p=0,038$), FVII ($\rho=0,196$, $p=0,024$), FVIII ($\rho=0,366$, $p<0,001$), FIX ($\rho=0,367$, $p<0,001$), FX ($\rho=0,195$, $p=0,024$), FXI ($\rho=0,373$, $p<0,001$), PrC ($\rho=0,275$, $p=0,001$) и уровнем РФМК ($\rho=0,204$, $p=0,019$). Показатель активности FII

положительно коррелировал с активностью FV ($\rho=0,463$, $p<0,001$), FVII ($\rho=0,398$, $p<0,001$), FIX ($\rho=0,38$, $p<0,001$), FX ($\rho=0,506$, $p<0,001$), FXI ($\rho=0,394$, $p=0,032$), FXII ($\rho=0,193$, $p=0,032$), PrC ($\rho=0,212$, $p=0,015$). Показатель активности FV положительно коррелировал с активностью FVII ($\rho=0,385$, $p<0,001$), FVIII ($\rho=0,18$, $p=0,019$), FX ($\rho=0,278$, $p=0,001$), FXI ($\rho=0,319$, $p<0,001$), плазминогена ($\rho=0,2$, $p=0,02$). Показатель активности FVII положительно коррелировал с активностью FVIII ($\rho=0,218$, $p=0,012$), FIX ($\rho=0,426$, $p<0,001$), FX ($\rho=0,493$, $p<0,001$), FXI ($\rho=0,425$, $p<0,001$), FXII ($\rho=0,291$, $p<0,001$), PrC ($\rho=0,209$, $p=0,016$). Показатель активности FVIII положительно коррелировал с активностью FIX ($\rho=0,516$, $p<0,001$), FXI ($\rho=0,463$, $p<0,001$), FXII ($\rho=0,337$, $p<0,001$). Показатель активности FIX положительно коррелировал с активностью FX ($\rho=0,294$, $p=0,001$), FXI ($\rho=0,533$, $p<0,001$), FXII ($\rho=0,427$, $p<0,001$), PrC ($\rho=0,336$, $p<0,001$) и уровнем РФМК ($\rho=0,264$, $p=0,002$). Показатель активности FX положительно коррелировал с активностью FXI ($\rho=0,206$, $p=0,001$), PrC ($\rho=0,193$, $p=0,027$). Показатель активности FXI положительно коррелировал с активностью FXII ($\rho=0,483$, $p<0,001$), PrC ($\rho=0,176$, $p=0,044$) и уровнем РФМК ($\rho=0,181$, $p=0,035$). Показатель активности FXII отрицательно коррелировал с уровнем Д-димера ($\rho=-0,208$, $p=0,023$), положительно – с активностью AT III ($\rho=0,214$ $p=0,019$), PrC ($\rho=0,214$, $p=0,019$). Уровень Д-димера отрицательно коррелировал с активностью AT III ($\rho=-0,178$, $p=0,04$). Показатель активности AT III положительно коррелировал с активностью PrC ($\rho=0,461$, $p<0,001$).

При проведении корреляционного анализа показателей системы гемостаза через 1 месяц после операции выявлено, что показатель количества тромбоцитов отрицательно коррелировал относительной шириной распределения тромбоцитов по объему ($\rho=-0,608$, $p<0,001$), средним объемом тромбоцита ($\rho=-0,552$, $p<0,001$), положительно – тромбокритом ($\rho=0,912$, $p<0,001$), активностью FV ($\rho=0,327$, $p=0,002$), FIX ($\rho=0,319$, $p=0,002$), FXI ($\rho=0,259$, $p=0,014$), плазминогена ($\rho=0,394$, $p<0,001$), уровнем PAI-1 ($\rho=0,289$, $p=0,01$). Тромбокрит отрицательно коррелировал с относительной шириной распределения тромбоцитов по объему ($\rho=-0,345$, $p=0,001$) и средним объемом тромбоцита ($\rho=-0,218$, $p=0,04$),

положительно – с уровнем FI ($\rho=0,224$, $p=0,036$), РФМК ($\rho=0,245$, $p=0,021$), PAI-1 ($\rho=0,296$, $p=0,009$), активностью FV ($\rho=0,323$, $p=0,002$), FIX ($\rho=0,271$, $p=0,011$), FXI ($\rho=0,283$, $p=0,007$), плазминогена ($\rho=0,347$, $p=0,01$). Показатель относительной ширины распределения тромбоцитов по объему отрицательно коррелировал с активностью плазминогена ($\rho=-0,321$, $p=0,002$), положительно – со средним объемом тромбоцита ($\rho=0,812$, $p<0,001$). Показатель среднего объема тромбоцитов отрицательно коррелировал с активностью плазминогена ($\rho=-0,274$, $p=0,009$). Показатель sP-селектин отрицательно коррелировал с активностью плазминогена ($\rho=-0,262$, $p=0,017$), положительно – с активностью vWF ($\rho=0,326$, $p=0,003$). Показатель активности vWF положительно коррелировал с активностью FVII ($\rho=0,249$, $p=0,015$). FVIII ($\rho=0,275$, $p=0,015$). Уровень FI положительно коррелировал с активностью FII ($\rho=0,247$, $p=0,016$), FVII ($\rho=0,308$, $p=0,002$), FIX ($\rho=0,285$, $p=0,005$), FX ($\rho=0,271$, $p=0,008$), FXI ($\rho=0,316$, $p=0,002$), АТ III ($\rho=0,204$, $p=0,049$), PrC ($\rho=0,243$, $p=0,018$) и уровнем РФМК ($\rho=0,209$, $p=0,042$). Показатель активности FII положительно коррелировал с активностью FVII ($\rho=0,311$, $p=0,002$), FIX ($\rho=0,317$, $p=0,002$), FX ($\rho=0,432$, $p<0,001$), PrC ($\rho=0,38$, $p<0,001$). Показатель активности FV положительно коррелировал с активностью FX ($\rho=0,247$, $p=0,016$), FXI ($\rho=0,269$, $p=0,008$), плазминогена ($\rho=0,33$, $p=0,001$), PrC ($\rho=0,214$, $p=0,039$) и уровнем РФМК ($\rho=0,346$, $p=0,001$). Показатель активности FVII положительно коррелировал с активностью FVIII ($\rho=0,292$, $p=0,004$), FX ($\rho=0,559$, $p<0,001$), PrC ($\rho=0,371$, $p<0,001$). Показатель активности FVIII положительно коррелировал с активностью FIX ($\rho=0,359$, $p<0,001$), FXI ($\rho=0,355$, $p<0,001$), FXII ($\rho=0,259$, $p=0,024$), PrC ($\rho=0,205$, $p=0,048$). Показатель активности FIX положительно коррелировал с активностью FX ($\rho=0,331$, $p=0,001$), FXI ($\rho=0,531$, $p<0,001$), АТ III ($\rho=0,207$, $p=0,045$), PrC ($\rho=0,362$, $p<0,001$). Показатель активности FX положительно коррелировал с активностью АТ III ($\rho=0,287$, $p=0,005$), PrC ($\rho=0,391$, $p<0,001$). Показатель активности FXI положительно коррелировал с активностью FXII ($\rho=0,564$, $p<0,001$), PrC ($\rho=0,223$, $p=0,03$) и уровнем PAI-1 ($\rho=0,34$, $p=0,002$). Показатель активности FXII положительно коррелировал с активностью АТ III ($\rho=0,363$, $p=0,001$). Показатель активности АТ III положительно коррелировал с

активностью PrC ($\rho=0,286$, $p=0,005$).

При проведении корреляционного анализа показателей системы гемостаза через 1 год после операции выявлено, что показатель количества тромбоцитов отрицательно коррелировал относительной шириной распределения тромбоцитов по объему ($\rho=-0,656$, $p<0,001$), средним объемом тромбоцита ($\rho=-0,456$, $p<0,001$), положительно – тромбокритом ($\rho=0,855$, $p<0,001$), уровнем активностью AT III ($\rho=0,338$, $p=0,002$). Тромбокрит отрицательно коррелировал с относительной шириной распределения тромбоцитов по объему ($\rho=-0,316$, $p=0,005$), положительно – с уровнем PAI-1 ($\rho=0,388$, $p=0,026$), AT III ($\rho=0,351$, $p=0,002$), PrC ($\rho=0,239$, $p=0,038$). Показатель относительной ширины распределения тромбоцитов по объему отрицательно коррелировал с активностью AT III ($\rho=-0,368$, $p=0,001$), положительно – со средним объемом тромбоцита ($\rho=0,685$, $p<0,001$). Показатель среднего объема тромбоцитов положительно коррелировал с активностью FV ($\rho=0,304$, $p=0,006$). Показатель sP-селектин отрицательно коррелировал с активностью FII ($\rho=-0,376$, $p=0,031$), положительно – с активностью vWF ($\rho=0,495$, $p<0,001$) и уровнем PAI-1 ($\rho=0,385$, $p=0,025$). Показатель активности vWF отрицательно коррелировал с активностью FIX ($\rho=-0,273$, $p=0,014$), положительно – с уровнем Д-димера ($\rho=0,24$, $p=0,031$). Уровень FI положительно коррелировал с активностью плазминогена ($\rho=0,381$, $p<0,001$), PrC ($\rho=0,226$, $p=0,044$) и уровнем РФМК ($\rho=0,454$, $p<0,001$). Показатель активности FII отрицательно коррелировал с активностью FXII ($\rho=-0,477$, $p=0,001$), положительно – с активностью FVII ($\rho=0,328$, $p=0,003$) и уровнем Д-димера ($\rho=0,299$, $p=0,007$). Показатель активности FV отрицательно коррелировал с активностью плазминогена ($\rho=-0,342$, $p=0,002$), положительно – с активностью FVIII ($\rho=0,377$, $p=0,001$), FIX ($\rho=0,511$, $p<0,001$), FX ($\rho=0,282$, $p=0,012$), FXI ($\rho=0,526$, $p<0,001$), FXII ($\rho=0,484$, $p=0,001$), AT III ($\rho=0,278$, $p=0,013$). Показатель активности FVII отрицательно коррелировал с активностью FXII ($\rho=-0,331$, $p=0,023$). Показатель активности FVIII положительно коррелировал с активностью FIX ($\rho=0,589$, $p<0,001$), FX ($\rho=0,294$, $p=0,009$), FXI ($\rho=0,606$, $p<0,001$), FXII ($\rho=0,567$, $p<0,001$) и уровнем PAI-1 ($\rho=0,499$, $p=0,003$). Показатель активности FIX отрицательно

коррелировал с активностью плазминогена ($\rho=-0,252$, $p=0,023$), положительно – с активностью FXI ($\rho=0,672$, $p<0,001$), FXII ($\rho=0,549$, $p<0,001$), PrC ($\rho=0,322$, $p=0,004$). Показатель активности FXI положительно коррелировал с активностью FXII ($\rho=0,623$, $p<0,001$), AT III ($\rho=0,234$, $p=0,037$), PrC ($\rho=0,247$, $p=0,027$) и уровнем PAI-1 ($\rho=0,372$, $p=0,03$). Показатель активности FXII отрицательно коррелировал с активностью плазминогена ($\rho=-0,657$, $p<0,001$), уровнем Д-димера ($\rho=-0,31$, $p=0,032$), положительно – с активностью AT III ($\rho=0,596$, $p<0,001$). Показатель активности плазминогена отрицательно коррелировал с активностью AT III ($\rho=-0,563$, $p<0,001$), положительно – с активностью PrC ($\rho=0,251$, $p=0,025$) и уровнем РФМК ($\rho=0,285$, $p=0,01$). Уровень РФМК отрицательно коррелировал с активностью AT III ($\rho=-0,256$, $p=0,022$) и уровнем Д-димера ($\rho=-0,257$, $p=0,02$).

Обсуждение анализа динамики и межгрупповых различий исследуемых показателей системы гемостаза у пациентов групп А, В и С

Анализ динамики количества тромбоцитов и тромбокрита у пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, показал общую тенденцию к снижению уровня данных показателей через 7 дней после операции с дальнейшим их восстановлением до исходных значений через 1 месяц. Значения количества тромбоцитов и тромбокрита были сопоставимы через 1 год после операции по сравнению с исходными показателями и показателями через 1 месяц после операции. При субанализе выявлено, что снижение уровня тромбоцитов и тромбокрита наблюдались именно у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии. Снижение уровня тромбоцитов у пациентов после оперативного вмешательства является ожидаемым явлением и было ранее неоднократно описано в международной литературе [120,232,240]. Selleng S. и др. на выборке из 581 пациентов сердечно-сосудистого профиля показали, что максимальное падение уровня тромбоцитов наблюдается между 1 и 4 днем после операции [232]. Причинами данного явления в большинстве случаев служат активный расход тромбоцитов на обеспечение гемостаза в области вмешательства и гемоделюция

крови за счет инфузий растворов. Параллельно может снижаться уровень эритроцитов и лейкоцитов [184,240]. Как правило, уровень тромбоцитов восстанавливается на 5 сутки после активации тромбопоэтином мегакариоцитов красного костного мозга [240,265]. Разные характер, ширина и продолжительность оперативных вмешательств приводят к разной степени потребления тромбоцитов и к разным срокам восстановления их исходных значений [240]. Количество тромбоцитов в послеоперационном периоде может ненадолго превысить исходные значения. Это наблюдается за счет задержки восстановления обычного уровня тромбопоэтина после восстановления уровня тромбоцитов. Описано, что нормализация баланса тромбоцитов и тромбопоэтина наступает на 14 сутки после операции [184]. В нашей работе отражены факты сниженного количества тромбоцитов и тромбокрита через 7 дней после операции и близкого к исходным значениям при оценке через 1 месяц после операции, что согласуется с данными литературы.

Повышение активности тромбоцитов у пациентов с ЭКС описана в международной литературе. Выше мы отмечали работу Gjesdal G. и др., которые проводили эксперимент с плазмой крови, насыщенной тромбоцитами, и показали усиление их активации в ответ на биполярную стимуляцию [115]. Palatianos G.M. и др. оценивали тромбогенность силиконового и полиуретанового покрытия электродов в эксперименте на свиньях. В области контакта электрода с эндокардом правого желудочка был выявлен крупный тромб с высоким содержанием тромбоцитов, что сопоставимо с данными Gjesdal G. и др. Также тромботические массы, но с меньшим содержанием тромбоцитов были обнаружены на всем протяжении электрода и в ветвях легочной артерии. Статистической значимости между двумя видами изоляции электродов в отношении их тромбогенности выявлено не было [198]. Esposito M. и др. проводили имmunогистохимическое и морфологическое исследование тканей, полученных с 17 электродов, которые были эксплантированы у 12 пациентов с СИЭУ. Были обнаружены признаки организованных тромбов в области дистального конца электрода, в местах рядом с дистальным концом и далее на всем протяжении электрода. Авторы полагают, что

часть этих находок может быть связана с самой процедурой экстракции электродов [94].

Влияние диссинхронии предсердий и желудочков при различных режимах электрокардиостимуляции на активность тромбоцитов изучали Lau C.P. и др. Выявлено, что у пациентов с имплантированными ЭКС по сравнению со здоровыми добровольцами возрастает активность тромбоцитов, выражаясь в повышении уровня тромбоглобулина-бета и тромбоцитарного фактора 4. У пациентов с однокамерными ЭКС активность тромбоцитов была выше, чем с двухкамерными. Вид брадиаритмии, СССУ или АВ-блокада не влияли на активность тромбоцитов [158]. Повышение уровня тромбоглобулина-бета у пациентов с однокамерными ЭКС отмечали и Fazio S. и др. [101]. С другой стороны, Kong C.W. и др. показали снижение способности тромбоцитов к агрегации на 1-3 день после имплантации ЭКС. Авторы предполагают, что вкупе с низкой распространенностью тромбоэмбологических осложнений у китайских пациентов, снижение агрегационной способности тромбоцитов говорит о расовых различиях пациентов с ЭКС. Недостатком исследования является малая выборка пациентов, отсюда отсутствие статистической значимости при оценке показателей. Тем не менее, Kong C.W. и др. связывают снижение способности к агрегации потреблением тромбоцитов в раннем послеоперационном периоде [155]. В нашем исследовании уровень тромбоцитов и тромбокрит не менялись на протяжении периода наблюдения у пациентов с однокамерными ЭКС, их активность была стабильна. Это связано с особенностями группы пациентов, которым в настоящее время имплантируют однокамерные ЭКС. Это пациенты с перманентной формой ФП, которые в абсолютном большинстве случаев находятся на антикоагулянтной терапии. Ранее однокамерные ЭКС могли имплантироваться различным пациентам, в том числе с АВ-блокадами и СССУ, а антикоагулянты не были так распространены, в связи с чем исследователи наблюдали иные изменения уровня и активности тромбоцитов [12,101,155,158].

Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему практически не менялась у исследуемых пациентов за период наблюдения. Небольшое

снижение данного показателя наблюдалось через 1 год после операции только у пациентов группы В, в частности у пациентов с СССУ, при сравнении с показателями через 7 дней после операции. Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему отражает различие между тромбоцитами с самым меньшим и большим объемом и используется преимущественно при изучении состояний, при которых наблюдается активное разрушение тромбоцитов или нарушение их продукции, в том числе у пациентов сердечно-сосудистого профиля [61,133,226,274]. Например, по данным мета-анализа Weymann A. и др. снижение этого показателя отмечается у пациентов с ФП по сравнению с пациентами на синусовом ритме [267]. По данным Pourbashash B. и др., относительная ширина распределения тромбоцитов по объему являлась предиктором тромбоза у пациентов после замен митрального или аортального клапана [205]. Нами не обнаружено работ, посвященных изучению относительной ширины распределения тромбоцитов по объему у пациентов с ЭКС и другими СИЭУ.

Средний объем тромбоцита уменьшался через 1 месяц и через 1 год в группах В и С по сравнению с исходными показателями и показателями через 7 дней после операции. Через месяц при межгрупповом сравнении в группе А средний объем тромбоцита был выше, чем в группах В и С. При субанализе динамика среднего объема тромбоцита не зависела от вида антитромботической терапии. Высокий средний объем тромбоцита – маркер их гиперреактивности, что наблюдается у пациентов с ХСН, ФП и тромбоэмбологическими осложнениями. Кроме этого, новообразованные тромбоциты имеют больший объем, чем уже определенное время циркулирующие в кровотоке [31,69,145,205]. Alper A.T. и др. изучали динамику среднего объема тромбоцита у пациентов после имплантации трехкамерных СИЭУ. Оказалось, что средний объем тромбоцита уменьшается в течение 6 месяцев после операции. Пациенты, у которых данный показатель не снижался, за период наблюдения были госпитализированы в связи с развитием того или иного сердечно-сосудистого события [31]. В нашем исследовании исходно более высокий средний объем тромбоцита объяснялся наличием ХСН, ФП и другой патологии сердечно-сосудистой системы. Через 7 дней, несмотря на купирование

брадиаритмии, средний объём тромбоцита оставался повышенным за счет образования молодых, более объемных тромбоцитов. Через 1 месяц и через 1 год после операции в группах В и С средний объем тромбоцита снижался за счет коррекции ХСН в связи с купированием брадиаритмии. В группе А не наблюдалось такой динамики из-за наличия у данных пациентов перманентной формы ФП, при которой отмечается повышенное количество активных объемных тромбоцитов [69,145,267].

Уровень sP-селектина повышался в каждой точке периода наблюдения у пациентов группы А, в группах В и С статистически значимой динамики этого показателя выявлено не было. Р-селектин – молекула клеточной адгезии, гликопротеид, хранящийся в α-гранулах тромбоцитов и тельцах Вайбеля-Паладе эндотелиоцитов. Он принимает активное участие в воспалении, способствуя адгезии лейкоцитов к эндотелию. Растворимая форма Р-селектина, sP-селектин – продукт протеолиза, фрагмент изначальной молекулы. При запуске системы гемостаза тромбин способствует выбросу Р-селектина, последний, в свою очередь, принимает участие в активации тромбоцитов. Уровень sP-селектина повышен у пациентов с ХСН, ФП, ИБС [133,142,270]. sP-селектин мало изучался у пациентов с СИЭУ. Watson T. и др. оценивали уровень sP-селектина и ряда других протромботических и провоспалительных маркеров у пациентов с ЭКС и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Целью авторов было оценить уровень этих показателей у пациентов с различной продолжительностью пароксизмов ФП. По результатам исследования уровень sP-селектина коррелировал только с возрастом пациентов [266]. У других пациентов хирургического профиля, например, при стентировании коронарных артерий, отмечается схожая динамика этого показателя [271].

Активность vWF была стабильной во всех точках периода наблюдения. В противоположность этому Korkeila P. и др. отмечали повышение уровня антигена vWF на 1 сутки после имплантации ЭКС [156]. В исследовании Sacko A. и др. уровень vWF через 7 дней и через 6 месяцев после имплантации СИЭУ был выше, чем до оперативного вмешательства [64]. В работе Zhang X. и др. активность vWF

была выше через 7 дней после имплантации ЭКС, но различий между пациентами с двухкамерными и однокамерными ЭКС выявлено не было [281]. При межгрупповом сравнении через 7 дней после операции была выше у пациентов на антикоагулянтной терапии, одновременно у пациентов групп А и С по сравнению с пациентами группы В. В литературе представлено исследование Watson T. и др., где аналогично более высокая активность vWF наблюдалась у пациентов с ЭКС и пароксизмальной ФП на фоне антикоагулянтной терапии, также vWF коррелировал с возрастом пациентов [266].

Уровень FI в группах исследования возрастает на 7 сутки после имплантации ЭКС с дальнейшим возвращением к исходным значениям через 1 месяц. Данная динамика при анализе групп присуща именно пациентам группы В. При анализе групп и подгрупп различий в уровне FI на разных сроках наблюдения не выявлено. Zhang X. и др., Cacko A. и др. описывают повышение уровня FI в те же сроки [64,281]. В работе Cacko A. и др. уровень FI снижался через 6 месяцев после имплантации СИЭУ [64]. Lelakowski J. и др. в своем исследовании не наблюдали статистически значимых изменений уровня FI у пациентов без выявленных ВТЭО в сроки 7 дней, 6 и 12 месяцев после операции [161,162,163]. В работе Esposito M. и др., которую мы описывали подробнее выше, при имmunогистохимическом исследовании на дистальных концах 2 электродов и на всем протяжении еще 5 электродов был обнаружен FI [94].

Характер изменений активности за период наблюдения схож для факторов свертывания крови FII, FV, FVIII, FIX, FX и FXI. Так, в обобщенной группе А-С, как правило, наблюдается снижение активности факторов в раннем послеоперационном периоде: это характерно для активности FII, FV, FIX, FX, FXI через 7 дней после операции и для FVIII через 1 месяц после операции. В дальнейшем активность факторов свертывания крови возвращалась к исходным значениям: FII, FX и FXI – через 1 месяц, а FV, FVIII и FIX – через 1 год после имплантации ЭКС, причем активность FXI становится выше исходных значений. Активность FVII и FXII остается стабильной в раннем послеоперационном периоде, активность FVII снижается через 1 год после операции, а FXII повышается.

При анализе групп по отдельности динамика активности факторов свертывания крови несколько отличается от описанной выше. В группе А активность FII не возвращается к исходным значениям после снижения, а активность FVII, FXI и FXII остается стабильной на всех точках периода наблюдения. В группе В активность FVIII и FX остается стабильной на всех точках периода наблюдения, а FIX, FXI и FXII – стабильной с повышением через 1 год после операции. В группе С активность FV через 1 год после операции была выше, чем исходные значения. Динамика активности неописанных факторов свертывания крови в группах А, В и С была схожа с обобщенной группой А-С.

При анализе подгрупп было выявлено, что через 7 дней после операции у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, отмечалось уменьшение активности FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI и FXII. У пациентов, получающих антиагреганты, отмечалось снижение активности только FII, FV в те же сроки, активность остальных факторов свертывания крови оставалась на одном уровне через 7 дней и через 1 месяц после операции. Через 1 год отмечалось снижение активности FII, FVII и повышение активности FV, FIX, FXI и FXII независимо от вида антитромботической терапии. При межгрупповом сравнении активность FVII, FIX, FXI выше у пациентов на антиагрегантной терапии на всех сроках периода наблюдения, кроме исходных значений, FV и FVIII – на сроке через 7 дней после операции, а FX – на сроках через 7 дней и через 1 месяц после операции.

В международной литературе данные о динамике активности факторов свертывания крови носят противоречивый характер. Lelakowski J. и др. отметили, что активность ТФ и FVII через 7 дней и через 6 месяцев после имплантации ЭКС оставалась стабильной в группе пациентов, у которых не наблюдалось развитие ВТЭО за период наблюдения [161,162,163]. Среди показателей системы гемостаза в исследовании Zhang X. и др. определялась динамика активности ТФ и FVIII. Выявлено, что через 7 дней после операции активность обоих показателей возрастила. Активность ТФ и FVIII не различалась у пациентов с однокамерными и двухкамерными ЭКС [281]. Пациенты в исследовании Lelakowski J. и др. не получали антиагреганты или антикоагулянты, в исследовании Zhang X. и др. не

предоставлено данных о применяемой у пациентов антитромботической терапии [161,162,163,281].

Динамика маркеров фибринолитической системы у исследуемых пациентов за период наблюдения была различной. Так, активность плазминогена никак не менялась ни в обобщенной группе А-С, ни группах А, В и С, в частности, ни в зависимости от основного заболевания, вида ЭКС или вида антитромботической терапии. Только при межгрупповом сравнении было выявлено, что исходные значения активности плазминогена были выше у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии по сравнению с пациентами, принимающими антикоагулянты. Аналогично нашим данным, Zhang X. и др. не наблюдали изменения активности плазминогена через 7 дней после операции, ровно, как и отличий по этому показателю у пациентов с однокамерными и двухкамерными ЭКС [281].

Изменения уровня Д-димера гораздо более активно исследовались у пациентов с ЭКС. В нашем исследовании у пациентов, которым была проведена первичная имплантация ЭКС, отмечалось повышение уровня Д-димера через 7 дней после операции, затем его возвращение к исходному уровню через 1 год. При анализе групп по отдельности выявлено, что наиболее выраженная динамика уровня Д-димера наблюдалась именно в группе В, причем через месяц после операции его уровень был выше, чем в других группах. В группе А уровень Д-димера не менялся, а в группе С после повышения через 7 дней после имплантации вернулся к исходным значениям уже через 1 месяц. Как и в отношении уровня тромбоцитов и факторов свертывания крови, изменения уровня Д-димера зависели от вида применяемой антитромботической терапии. Только у пациентов, получающих антиагреганты, было выявлено повышение уровня Д-димера через 7 дней и 1 месяц после операции, причем уровень Д-димера в данные сроки был выше, чем у пациентов, получающих антикоагулянты. У пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, отмечено снижение уровня Д-димера через 1 месяц. Zhang X. и др. также выявили повышение уровня Д-димера через 7 дней после имплантации ЭКС [281]. В работе Сакко А. уровень Д-димера повышался через 7

дней после операции, снижался через 6 месяцев, но все еще оставался выше исходных значений [64]. Lelakowski J. и др. не наблюдали какой-либо динамики уровня Д-димера у пациентов без ВТЭО в послеоперационном периоде [161,162,163]. Полученные данные подтверждают результаты наших предыдущих исследований: уровень Д-димера повышается в раннем послеоперационном периоде при имплантации ЭКС [4,5].

Уровень РФМК возрастал через 7 дней после операции, через 1 месяц он принимал промежуточные значения, вновь возрастая через 1 год после операции в обобщенной группе А-С. В частности, эта динамика присуща пациентам группы В и С. При анализе подгрупп выявлено, что изменения уровня РФМК характерны для пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии, и для пациентов, которым был имплантирован двухкамерный ЭКС. При межгрупповом сравнении уровень РФМК был выше через 7 дней после операции у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии. Christopoulou-Cokkinou V. и др. также отмечают рост уровня продуктов деградации фибрина у 53,3% пациентов через 48-60 часов после первичной имплантации ЭКС [76]. Повышение уровня Д-димера и РФМК отражает активную работу фибринолитической системы в послеоперационном периоде.

Снижение уровня PAI-1 наблюдалось через год после имплантации ЭКС у пациентов группы С. При анализе подгрупп уровень PAI-1 снижался именно у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, через 7 дней и через 1 год после операции относительно исходного уровня. В работе Lelakowski J. и др. уровень PAI-1 незначительно возрастал через 7 дней после операции и возвращался к исходным значениям через 6 и 12 месяцев [161,162,163].

Активность АТ III не менялась за весь период наблюдения ни в группах исследования, ни при анализе подгрупп. Только при межгрупповом сравнении отмечена более высокая активность АТ III у пациентов с двухкамерными ЭКС через 7 дней и через 1 месяц после операции. В работе Zhang X. и др. активность АТ III возрастала через 7 дней после операции и, напротив, была выше у пациентов с однокамерными ЭКС [281]. В исследовании Abe H. и др. активность АТ III не различалась среди пациентов с однокамерными и двухкамерными ЭКС [24].

Активность PrC в обобщенной группе А-С уменьшалась через 7 дней после операции, возвращаясь к исходной через 1 год. При анализе групп данная динамика оказалась характерной для пациентов группы А, при анализе подгрупп – для пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии. Анализ межгрупповых различий показал, что пациенты, находящиеся на антикоагулянтной терапии, имели более низкую активность PrC до, через 7 дней и через 1 месяц после имплантации ЭКС. Мы не обнаружили в международной литературе исследований, посвященных оценке активности PrC у пациентов с ЭКС или другими имплантированными устройствами.

Важно отметить выявленные различия исследуемых параметров системы гемостаза у пациентов с различными видами сосудистого доступа. Оказалось, что пациенты, у которых производилась пункция подключичной вены, отличались более низким количеством тромбоцитов, высокими уровнями относительной ширины распределения тромбоцитов по объему и средним объемом тромбоцитов через 7 дней после операции. Этот факт говорит о большем расходе тромбоцитов и их большей активности у пациентов, которым производилась пункция подключичной вены. В дополнение через год у данных пациентов наблюдалось сниженное количество тромбоцитов и более высокая активность FVIII и FIX. В международной литературе сосудистому доступу при имплантациях ЭКС, особенно в отношении возможного влияния на показатели системы гемостаза, обеспечивается мало внимания. В западных странах преимущественно используется доступ посредством пункции подключичной или подмышечной вены, а не секции головной вены [61,62]. В исследовании Korkeila P. и др. у равного количества пациентов использовались оба венозных доступа, но оценки их влияния на исследуемые показатели не производилось [156].

3.2.2 Сравнение показателей системы гемостаза у пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора (группы А, В и С), с группой пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора (группа D)

Оценка и обсуждение различий исследуемых показателей системы гемостаза у пациентов групп А, В, С и D

Межгрупповые различия по показателям системы гемостаза были оценены на всех сроках наблюдения между группой пациентов, которым производилась замена ЭКС (группа D), и обобщенной группой пациентов (группа А-С), которым производилась первичная имплантация ЭКС (Таблицы 24-27), а также каждой из групп пациентов (группы А, В и С), которым производилась первичная имплантация ЭКС (Таблицы 28-31).

При сравнении с исходными значениями обобщенной группы А-С, пациенты группы D отличались более низкой активностью vWF, FII, FV, VII, FX, PrC, но имели более высокий уровень Д-димера. Через 7 дней после операции у пациентов обобщенной группы А-С относительно пациентов группы D отмечались более высокие показатели относительной ширины распределения тромбцитов по объему, активности vWF, FII, VII, VIII, FIX, FX, AT III и уровня РФМК. Через 1 месяц после операции у пациентов обобщенной группы А-С относительно пациентов группы D отмечались более высокие показатели активности vWF, FII, VII, VIII, FIX, FX, AT III и низкий уровень Д-димера. Через 1 год после операции у пациентов обобщенной группы А-С относительно пациентов группы D отмечались более высокие показатели активности vWF, FII, FV, VII, VIII, IX, FX, XI, XII, AT III, PrC, уровня РФМК и низкий уровень PAI-1 и Д-димера. При сравнении группы исходных значений показателей системы гемостаза пациентов группы D с показателями пациентов групп А, В и С, в частности, выявлено, что пациенты группы D в сравнении с пациентами группы А имели более низкую активность vWF, FII, FV, VII, FX и уровень РФМК. По сравнению с пациентами группы В – более

низкий уровень тромбоцитов, тромбокрита, низкую активность FII, FV, FVII, FX, FXI, плазминогена, PrC и более высокий уровень sP-селектина и Д-димера. По сравнению с пациентами группы С – более низкую активность vWF, FII, FV, FVII, FX и более высокий уровень Д-димера.

При сравнении показателей пациентов группы D относительно показателей пациентов групп А, В, С, оцененных через 7 дней после операции, пациенты группы D имели более низкий показатель относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, низкую активность vWF, FII, FX и более высокую активность FIX по сравнению с группой А. При сравнении с пациентами группы В – более низкий показатель относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, низкий уровень FI и РФМК, низкую активность FII, FV, FVII, FX, FXI, AT III и PrC. При сравнении с пациентами группы С – более низкую активность vWF, FII, FVII, AT III, более низкий уровень РФМК и более высокую активность FVIII и FIX.

При сравнении показателей пациентов группы D относительно показателей пациентов групп А, В, С, оцененных через 1 месяц после операции, пациенты группы D имели более низкий показатель относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, более низкую активность vWF, FII, FVII, более низкий уровень РФМК, более высокий уровень Д-димера и более высокую активность FVIII и FIX по сравнению с пациентами группы А. При сравнении с пациентами группы В – более низкий уровень тромбоцитов, более низкую активность vWF, FII, FVII, FX, FXI, AT III и PrC. При сравнении с пациентами группы С – более высокий средний объем тромбоцита и уровень Д-димера, более низкую активность FII, FVII, FX, AT III и более высокую активность FVIII и FIX.

При сравнении показателей пациентов группы D относительно показателей пациентов групп А, В, С, оцененных через 1 год после операции, пациенты группы D имели более низкий уровень sP-селектина и РФМК, более низкую активность vWF, FII, FXII по сравнению с пациентами группы А. При сравнении с пациентами группы В – более низкую активность FII, FV, FVII, FIX, FX, FXI, FXII, AT III и PrC, более низкий уровень РФМК и более высокий уровень Д-димера. При сравнении с

пациентами группы С – более высокий средний объем тромбоцита, более высокий уровень Д-димера и PAI-1, более низкую активность vWF, FII, FV, FXII, AT III, PrC и более низкий уровень РФМК.

Сравнение пациентов, которым производится первичная имплантация ЭКС, с пациентами, которым производилась замена ЭКС, проводили только Christopoulou-Cokkinou V. и др. Авторы оценивали уровень продуктов деградации фибрина. В результате замена ЭКС не приводила к изменению данного показателя. К сложалению, авторы не проводили межгрупповое сравнение [76].

Таблица 24 – Сравнение исходных показателей системы гемостаза у обобщенной группы пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, и группы пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора (группы А-С и Д)

Показатель, единица измерения	Группы А-С (n=153)	Группа Д (n=53)	p
Количество тромбоцитов, Мe (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	214 (178-241)	198 (173-243)	0,257
Тромбокрит, Мe (Q1-Q3)	0,177 (0,152-0,209)	0,16 (0,149-0,198)	0,142
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Мe (Q1-Q3) %	16 (15,8-16,3)	16 (15,7-16,2)	0,268
Средний объем тромбоцита, Мe (Q1-Q3) fL	8,6 (7,9-9,2)	8,5 (8,1-8,9)	0,482
Растворимый Р-селектин, Мe (Q1-Q3) нг/мл	77 (58,5-109)	93 (71-127)	0,059
Фактор фон Виллебранда, Мe (Q1-Q3) %	320 (300-640)	300 (150-320)	0,001
Фактор свертывания крови I, Мe (Q1-Q3) г/л	2,56 (2,02-3,09)	2,56 (2,04-3,13)	0,875
Фактор свертывания крови II, Мe (Q1-Q3) %	150,6 (95,35-240,3)	88,9 (69,4-126,4)	<0,001
Фактор свертывания крови V, Мe (Q1-Q3) %	121,4 (74,85-221,7)	77,2 (59,4-109,8)	<0,001
Фактор свертывания крови VII, Мe (Q1-Q3) %	161,45 (89,1-327,55)	97,1 (54,4-144,2)	<0,001
Фактор свертывания крови VIII, Мe (Q1-Q3) %	81,85 (61,55-107,9)	87,9 (58,5-112)	0,727
Фактор свертывания крови IX, Мe (Q1-Q3) %	87,5 (70,75-106,1)	84,1 (72,9-112,2)	0,592
Фактор свертывания крови X, Мe (Q1-Q3) %	143,2 (83,9-276,9)	79,1 (62,9-121,1)	<0,001
Фактор свертывания крови XI, Мe (Q1-Q3) %	85,1 (64,65-106,3)	75,8 (60-94,7)	0,088
Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	81,6 (68,7-102)	78,9 (53,9-92,8)	0,08
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	112,8 (86,45-140,2)	95,8 (81,6-134,6)	0,227
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	11 (7-16)	11 (4,5-17)	0,247
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	500 (500-1000)	0,005
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	33,05 (21,4-76,75)	29,55 (20,2-71)	0,729
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	100,55 (89,85-108,1)	95 (86,7-104,7)	0,115
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	99,75 (88,25-111,8)	89,6 (80-101,4)	0,003

Примечание – р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 25 – Сравнение показателей системы гемостаза у обобщенной группы пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, и группы пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора через 7 дней после операции (группы А-С и D)

Показатель, единица измерения	Группы А-С (n=153)	Группа D (n=53)	p
Количество тромбоцитов, Мe (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	195 (160-231)	198 (173-243)	0,468
Тромбокрит, Мe (Q1-Q3)	0,163 (0,14-0,19)	0,16 (0,149-0,198)	0,502
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Мe (Q1-Q3) %	16,05 (15,8-16,3)	16 (15,7-16,2)	0,042
Средний объем тромбоцита, Мe (Q1-Q3) fL	8,5 (7,8-9)	8,5 (8,1-8,9)	0,941
Растворимый Р-селектин, Мe (Q1-Q3) нг/мл	89 (63-152)	93 (71-127)	0,863
Фактор фон Виллебранда, Мe (Q1-Q3) %	600 (300-640)	300 (150-320)	<0,001
Фактор свертывания крови I, Мe (Q1-Q3) г/л	2,76 (2,16-3,38)	2,56 (2,04-3,13)	0,107
Фактор свертывания крови II, Мe (Q1-Q3) %	121,5 (81,1-175,35)	88,9 (69,4-126,4)	<0,001
Фактор свертывания крови V, Мe (Q1-Q3) %	81,83 (48,6-149,5)	77,2 (59,4-109,8)	0,616
Фактор свертывания крови VII, Мe (Q1-Q3) %	134,15 (89,1-269,05)	97,1 (54,4-144,2)	<0,001
Фактор свертывания крови VIII, Мe (Q1-Q3) %	71,3 (54,4-93,2)	87,9 (58,5-112)	0,011
Фактор свертывания крови IX, Мe (Q1-Q3) %	75,8 (59,2-88,6)	84,1 (72,9-112,2)	0,004
Фактор свертывания крови X, Мe (Q1-Q3) %	117,1 (70,35-203,4)	79,1 (62,9-121,1)	0,009
Фактор свертывания крови XI, Мe (Q1-Q3) %	70,6 (55,2-98,8)	75,8 (60-94,7)	0,72
Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	78,9 (63,7-96,45)	78,9 (53,9-92,8)	0,617
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	101,15 (83,95-132,8)	95,8 (81,6-134,6)	0,711
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	14 (8,75-21)	11 (4,5-17)	0,001
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	700 (300-1000)	500 (500-1000)	0,555
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	29,65 (19,6-57,8)	29,55 (20,2-71)	0,604
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	102,6 (92,5-108,8)	95 (86,7-104,7)	0,016
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	93,4 (78,8-108,2)	89,6 (80-101,4)	0,311

Примечание – р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 26 – Сравнение показателей системы гемостаза у обобщенной группы пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, и группы пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора через 1 месяц после операции (группы А-С и D)

Показатель, единица измерения	Группы А-С (n=153)	Группа D (n=53)	p
Количество тромбоцитов, Мe (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	200,5 (161,5-243,5)	198 (173-243)	0,837
Тромбокрит, Мe (Q1-Q3)	0,165 (0,139-0,194)	0,16 (0,149-0,198)	0,858
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Мe (Q1-Q3) %	16,1 (15,7-16,3)	16 (15,7-16,2)	0,109
Средний объем тромбоцита, Мe (Q1-Q3) fL	8,2 (7,6-8,9)	8,5 (8,1-8,9)	0,102
Растворимый Р-селектин, Мe (Q1-Q3) нг/мл	101,5 (73-170)	93 (71-127)	0,223
Фактор фон Виллебранда, Мe (Q1-Q3) %	320 (300-720)	300 (150-320)	0,001
Фактор свертывания крови I, Мe (Q1-Q3) г/л	2,5 (2,11-2,92)	2,56 (2,04-3,13)	0,878
Фактор свертывания крови II, Мe (Q1-Q3) %	130,7 (94,7-177,6)	88,9 (69,4-126,4)	<0,001
Фактор свертывания крови V, Мe (Q1-Q3) %	80,6 (55,95-131,75)	77,2 (59,4-109,8)	0,559
Фактор свертывания крови VII, Мe (Q1-Q3) %	145,8 (83,7-219,8)	97,1 (54,4-144,2)	0,001
Фактор свертывания крови VIII, Мe (Q1-Q3) %	67 (43,45-92,45)	87,9 (58,5-112)	0,004
Фактор свертывания крови IX, Мe (Q1-Q3) %	76,3 (52,25-94,15)	84,1 (72,9-112,2)	0,002
Фактор свертывания крови X, Мe (Q1-Q3) %	127,2 (88,5-195,05)	79,1 (62,9-121,1)	0,001
Фактор свертывания крови XI, Мe (Q1-Q3) %	80,2 (57,5-98,65)	75,8 (60-94,7)	0,886
Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	81,65 (64,3-99,3)	78,9 (53,9-92,8)	0,329
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	105 (87,25-133,55)	95,8 (81,6-134,6)	0,285
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	11 (7,5-17)	11 (4,5-17)	0,072
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-900)	500 (500-1000)	0,002
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	27,9 (17,7-43,35)	29,55 (20,2-71)	0,153
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	102,15 (93,9-108,8)	95 (86,7-104,7)	0,028
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	93,75 (76,4-106,6)	89,6 (80-101,4)	0,372

Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 27 – Сравнение показателей системы гемостаза у обобщенной группы пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, и группы пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора через 1 год после операции (группы А-С и D)

Показатель, единица измерения	Группы А-С (n=153)	Группа D (n=53)	p
Количество тромбоцитов, Мe (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	211 (178-250)	198 (173-243)	0,166
Тромбокрит, Мe (Q1-Q3)	0,169 (0,154-0,199)	0,16 (0,149-0,198)	0,361
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Мe (Q1-Q3) %	16 (15,7-16,2)	16 (15,7-16,2)	0,332
Средний объем тромбоцита, Мe (Q1-Q3) fL	8,2 (7,6-9)	8,5 (8,1-8,9)	0,077
Растворимый Р-селектин, Мe (Q1-Q3) нг/мл	107 (72-190)	93 (71-127)	0,348
Фактор фон Виллебранда, Мe (Q1-Q3) %	320 (160-1200)	300 (150-320)	0,001
Фактор свертывания крови I, Мe (Q1-Q3) г/л	2,42 (1,98-2,85)	2,56 (2,04-3,13)	0,376
Фактор свертывания крови II, Мe (Q1-Q3) %	117,2 (91,35-167,5)	88,9 (69,4-126,4)	<0,001
Фактор свертывания крови V, Мe (Q1-Q3) %	108,2 (63,4-228,9)	77,2 (59,4-109,8)	0,003
Фактор свертывания крови VII, Мe (Q1-Q3) %	116 (74,45-194,7)	97,1 (54,4-144,2)	0,049
Фактор свертывания крови VIII, Мe (Q1-Q3) %	71,2 (46,7-108,5)	87,9 (58,5-112)	0,173
Фактор свертывания крови IX, Мe (Q1-Q3) %	96,3 (63,5-122,8)	84,1 (72,9-112,2)	0,709
Фактор свертывания крови X, Мe (Q1-Q3) %	124,7 (80-198,3)	79,1 (62,9-121,1)	0,001
Фактор свертывания крови XI, Мe (Q1-Q3) %	92,8 (62,5-114,8)	75,8 (60-94,7)	0,043
Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	125,35 (77,05-140,1)	78,9 (53,9-92,8)	<0,001
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	106,7 (79,3-134,3)	95,8 (81,6-134,6)	0,913
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	14 (9-22)	11 (4,5-17)	0,001
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	300 (300-500)	500 (500-1000)	0,002
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	18,95 (10,5-44,2)	29,55 (20,2-71)	0,008
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	106,5 (92,1-121,1)	95 (86,7-104,7)	0,002
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	97,05 (88,5-111,5)	89,6 (80-101,4)	0,007

Примечание – р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 28 – Сравнение исходных показателей системы гемостаза у групп пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, с группой пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора (группы А, В, С и D)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	Группа D (n=53)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	195,5 (169-230)	227 (188,5-277)	215 (177,5-243,5)	198 (173-243)	p _{A-D} =0,637 p _{B-D} =0,013 p _{C-D} =0,515
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,173 (0,145-0,19)	0,197 (0,163-0,22)	0,166 (0,136-0,204)	0,16 (0,149-0,198)	p _{A-D} =0,62 p _{B-D} =0,003 p _{C-D} =0,983
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	15,9 (15,7-16,3)	16,1 (15,8-16,2)	16 (15,75-16,35)	16 (15,7-16,2)	p _{A-D} =0,398 p _{B-D} =0,37 p _{C-D} =0,352
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,5 (8,1-9,3)	8,9 (7,9-9,2)	8,3 (7,65-9,2)	8,5 (8,1-8,9)	p _{A-D} =0,421 p _{B-D} =0,261 p _{C-D} =0,355
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	77 (62-109)	76 (57-98)	84 (53-121,5)	93 (71-127)	p _{A-D} =0,242 p _{B-D} =0,017 p _{C-D} =0,398
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-1200)	300 (160-620)	320 (300-640)	300 (150-320)	p _{A-D} =0,001 p _{B-D} =0,055 p _{C-D} =0,001
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,5 (1,84-3,19)	2,67 (2,12-3,08)	2,5 (1,89-3,05)	2,56 (2,04-3,13)	p _{A-D} =0,736 p _{B-D} =0,483 p _{C-D} =0,774

Продолжение Таблицы 28

Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	153,8 (106,6-212,1)	157,9 (96,74-225,5)	138,3 (92,65-225,5)	88,9 (69,4-126,4)	p _{A-D} <0,001 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} <0,001
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	112,15 (64,87-225)	147,7 (90,8-247,55)	112,5 (75,15-179,55)	77,2 (59,4-109,8)	p _{A-D} =0,022 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} =0,007
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	125,65 (83,1-295,4)	189,6 (110,25-365,96)	189,4 (93-300,05)	97,1 (54,4-144,2)	p _{A-D} =0,009 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} <0,001
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	90 (63,9-111,2)	82,2 (64,6-118,75)	75,9 (53,85-99,7)	87,9 (58,5-112)	p _{A-D} =0,861 p _{B-D} =0,838 p _{C-D} =0,18
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	86,75 (68,1-98,9)	85,8 (75,45-111,2)	90,7 (70,85-106,55)	84,1 (72,9-112,2)	p _{A-D} =0,337 p _{B-D} =0,959 p _{C-D} =0,699
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	134,3 (72,7-280)	152,6 (94,2-301,25)	141,6 (85,6-229,65)	79,1 (62,9-121,1)	p _{A-D} =0,003 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} =0,004
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	75,9 (58,8-106,3)	88,3 (71,85-101,6)	87,7 (67,85-112,65)	75,8 (60-94,7)	p _{A-D} =0,734 p _{B-D} =0,045 p _{C-D} =0,072

Продолжение Таблицы 28

Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	80,7 (69,9-110,8)	82,3 (66-100,8)	83,8 (71-101,3)	78,9 (53,9-92,8)	p _{A-D} =0,181 p _{B-D} =0,123 p _{C-D} =0,121
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	104,35 (88,1-128)	121,4 (86,2-156,05)	105,7 (78,25-130,95)	95,8 (81,6-134,6)	p _{A-D} =0,476 p _{B-D} =0,035 p _{C-D} =0,974
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	13,5 (10-17)	10 (7,25-14,5)	9 (5,5-14,5)	11 (4,5-17)	p _{A-D} =0,027 p _{B-D} =0,876 p _{C-D} =0,704
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	500 (300-1000)	300 (275,5-600)	500 (500-1000)	p _{A-D} =0,094 p _{B-D} =0,033 p _{C-D} =0,002
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	38,8 (18,65-85,5)	31,8 (22,1-58,8)	30,75 (23,6-70,5)	29,55 (20,2-71)	p _{A-D} =0,482 p _{B-D} =0,853 p _{C-D} =0,733
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	97,35 (90,2-105)	103,3 (89,85-108,45)	102,6 (89,9-108,6)	95 (86,7-104,7)	p _{A-D} =0,585 p _{B-D} =0,132 p _{C-D} =0,348
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	96,4 (77-105,9)	104,6 (96,1-119,05)	96,7 (85,9-107,9)	89,6 (80-101,4)	p _{A-D} =0,234 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} =0,084
Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.					

Таблица 29 – Сравнение показателей системы гемостаза у групп пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, с группой пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора через 7 дней после операции (группы А, В, С и D)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	Группа D (n=53)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	195 (159-234)	200 (173-230,5)	185 (148-226)	198 (173-243)	p _{A-D} =0,585 p _{B-D} =0,944 p _{C-D} =0,174
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,161 (0,141-0,196)	0,1665 (0,148-0,187)	0,1525 (0,127-0,18)	0,16 (0,149-0,198)	p _{A-D} =0,775 p _{B-D} =0,757 p _{C-D} =0,07
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16,1 (15,8-16,4)	16,3 (16-16,6)	15,9 (15,7-16,2)	16 (15,7-16,2)	p _{A-D} =0,046 p _{B-D} =0,015 p _{C-D} =0,761
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,6 (8,2-9)	8,3 (7,8-9)	8,4 (7,6-9)	8,5 (8,1-8,9)	p _{A-D} =0,475 p _{B-D} =0,815 p _{C-D} =0,447
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	93 (67,5-140)	79 (63-121)	89,5 (61-190)	93 (71-127)	p _{A-D} =0,713 p _{B-D} =0,353 p _{C-D} =0,895
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-640)	300 (160-600)	600 (300-920)	300 (150-320)	p _{A-D} <0,001 p _{B-D} =0,181 p _{C-D} <0,001
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,8 (1,94-3,42)	2,83 (2,41-3,29)	2,6 (2,06-3,42)	2,56 (2,04-3,13)	p _{A-D} =0,19 p _{B-D} =0,014 p _{C-D} =0,413

Продолжение Таблицы 29

Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	117,7 (89,5-197,3)	144,8 (84,1-191,95)	108,65 (78,3-163,3)	88,9 (69,4-126,4)	p _{A-D} =0,002 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} =0,032
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	75,5 (40,53-126,4)	112,4 (62,2-160,8)	72,1 (47,9-116,4)	77,2 (59,4-109,8)	p _{A-D} =0,75 p _{B-D} =0,046 p _{C-D} =0,576
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	103,8 (74,5-209,04)	157,2 (114,4-365,75)	161,65 (86,1-269,05)	97,1 (54,4-144,2)	p _{A-D} =0,184 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} =0,005
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	75,6 (46,6-96,9)	81,95 (64,1-96,6)	61,45 (47,8-79,35)	87,9 (58,5-112)	p _{A-D} =0,059 p _{B-D} =0,521 p _{C-D} <0,001
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	70,8 (58,2-83,3)	86,4 (76,9-110,1)	68,85 (53,65-80,5)	84,1 (72,9-112,2)	p _{A-D} =0,002 p _{B-D} =0,885 p _{C-D} <0,001
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	127,7 (68,8-206,3)	140,8 (78,85-212)	99,4 (71,55-161,65)	79,1 (62,9-121,1)	p _{A-D} =0,027 p _{B-D} =0,008 p _{C-D} =0,178
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	62,9 (52,8-84,9)	93,9 (67,85-105,25)	63,7 (53,85-91,35)	75,8 (60-94,7)	p _{A-D} =0,123 p _{B-D} =0,037 p _{C-D} =0,136

Продолжение Таблицы 29

Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	74,4 (63,1-93,2)	81,2 (63,8-97,1)	80,2 (63,7-95,5)	78,9 (53,9-92,8)	p _{A-D} =0,891 p _{B-D} =0,325 p _{C-D} =0,745
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	108,1 (88,6-128,9)	105,5 (81,9-148,65)	98,5 (80,9-129)	95,8 (81,6-134,6)	p _{A-D} =0,718 p _{B-D} =0,55 p _{C-D} =0,904
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	11 (8,5-21)	16 (12-22)	13,5 (8-21,5)	11 (4,5-17)	p _{A-D} =0,072 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} =0,011
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	700 (500-1600)	500 (300-1000)	500 (500-1000)	p _{A-D} =0,221 p _{B-D} =0,469 p _{C-D} =0,371
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	28,9 (20,95-56,05)	30 (22-48,4)	28,45 (17,7-63,5)	29,55 (20,2-71)	p _{A-D} =0,874 p _{B-D} =0,747 p _{C-D} =0,404
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	100 (91,7-105,4)	103,55 (94,2-113,5)	102,85 (93,25-111,55)	95 (86,7-104,7)	p _{A-D} =0,487 p _{B-D} =0,009 p _{C-D} =0,026
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	86,2 (71,8-98,7)	104,6 (86,9-114,1)	94,4 (77,7-108,2)	89,6 (80-101,4)	p _{A-D} =0,516 p _{B-D} =0,011 p _{C-D} =0,569
Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.					

Таблица 30 – Сравнение показателей системы гемостаза у групп пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, с группой пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора через 1 месяц после операции (группы А, В, С и D)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	Группа D (n=53)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	190 (161-224)	237,5 (196-269)	193 (156-227)	198 (173-243)	p _{A-D} =0,412 p _{B-D} =0,026 p _{C-D} =0,531
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,167 (0,14-0,189)	0,189 (0,156-0,201)	0,152 (0,131-0,177)	0,16 (0,149-0,198)	p _{A-D} =0,919 p _{B-D} =0,1 p _{C-D} =0,1
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16,2 (15,8-16,4)	16 (15,8-16,3)	16 (15,7-16,3)	16 (15,7-16,2)	p _{A-D} =0,009 p _{B-D} =0,771 p _{C-D} =0,515
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,4 (8,1-9,1)	7,95 (7,4-8,8)	8 (7,3-8,6)	8,5 (8,1-8,9)	p _{A-D} =0,822 p _{B-D} =0,148 p _{C-D} =0,014
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	110 (73-260)	100,5 (75-130)	108,5 (73-180)	93 (71-127)	p _{A-D} =0,157 p _{B-D} =0,718 p _{C-D} =0,355
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-1200)	300 (160-700)	300 (160-600)	300 (150-320)	p _{A-D} <0,001 p _{B-D} =0,044 p _{C-D} =0,052
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,36 (2,1-2,91)	2,56 (2,05-3,04)	2,58 (2,17-2,91)	2,56 (2,04-3,13)	p _{A-D} =0,582 p _{B-D} =0,609 p _{C-D} =0,885

Продолжение Таблицы 30

Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	119,9 (83,4-156)	144,8 (104,44-195,05)	128,4 (96,1-171,85)	88,9 (69,4-126,4)	p _{A-D} =0,025 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} =0,001
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	72,2 (55,4-116,4)	90,2 (68,2-139,9)	77,7 (50,1-116)	77,2 (59,4-109,8)	p _{A-D} =0,821 p _{B-D} =0,103 p _{C-D} =0,922
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	116,9 (71-173,9)	198,9 (121,3-318,35)	151,8 (87,5-211,6)	97,1 (54,4-144,2)	p _{A-D} =0,269 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} =0,007
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	54,6 (40,8-84,4)	75,5 (57,35-100,45)	67 (45,95-94,6)	87,9 (58,5-112)	p _{A-D} =0,001 p _{B-D} =0,25 p _{C-D} =0,033
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	55,7 (35,6-80,6)	92,5 (87,75-103,8)	71,6 (59,15-89,75)	84,1 (72,9-112,2)	p _{A-D} <0,001 p _{B-D} =0,502 p _{C-D} =0,004
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	99,7 (65,7-136,7)	164 (120,3-216,65)	129,9 (87,55-211,2)	79,1 (62,9-121,1)	p _{A-D} =0,379 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} =0,006
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	65,6 (51-86,5)	96,2 (81,45-106,5)	71,9 (56,6-96,9)	75,8 (60-94,7)	p _{A-D} =0,108 p _{B-D} =0,009 p _{C-D} =0,73

Продолжение Таблицы 30

Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	74,5 (57,9-99,3)	89,7 (75,7-102,5)	78,4 (68,5-91,1)	78,9 (53,9-92,8)	p _{A-D} =0,887 p _{B-D} =0,096 p _{C-D} =0,735
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	104 (91-134,5)	106,7 (87,35-137,95)	104 (82,8-128,65)	95,8 (81,6-134,6)	p _{A-D} =0,285 p _{B-D} =0,23 p _{C-D} =0,805
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	12 (8,5-21)	12 (7-17)	11 (7-17)	11 (4,5-17)	p _{A-D} =0,044 p _{B-D} =0,26 p _{C-D} =0,334
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	300 (300-500)	800 (300-1000)	300 (300-500)	500 (500-1000)	p _{A-D} =0,001 p _{B-D} =0,913 p _{C-D} =0,001
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	27,55 (16,3-41,3)	28,9 (11,7-53,6)	25,4 (19,65-46,55)	29,55 (20,2-71)	p _{A-D} =0,239 p _{B-D} =0,237 p _{C-D} =0,387
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	99 (90,8-103,5)	102,4 (96,2-107,4)	104,6 (93,9-115,45)	95 (86,7-104,7)	p _{A-D} =0,534 p _{B-D} =0,041 p _{C-D} =0,015
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	85,6 (69,1-99,3)	103,6 (88-115,8)	95,4 (79-106,7)	89,6 (80-101,4)	p _{A-D} =0,241 p _{B-D} =0,017 p _{C-D} =0,472
Примечание – р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.					

Таблица 31 – Сравнение показателей системы гемостаза у групп пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, с группой пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора через 1 год после операции (группы А, В, С и D)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	Группа D (n=53)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	209 (175,5-243,5)	216,5 (184-247,5)	206 (175-287)	198 (173-243)	p _{A-D} =0,515 p _{B-D} =0,163 p _{C-D} =0,309
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,172 (0,149-0,198)	0,171 (0,1585-0,191)	0,16 (0,145-0,202)	0,16 (0,149-0,198)	p _{A-D} =0,494 p _{B-D} =0,201 p _{C-D} =0,939
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16 (15,85-16,25)	16 (15,8-16,2)	15,9 (15,6-16,2)	16 (15,7-16,2)	p _{A-D} =0,223 p _{B-D} =0,159 p _{C-D} =0,48
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,25 (7,75-9,05)	8,2 (7,75-8,85)	8,1 (7,1-8,6)	8,5 (8,1-8,9)	p _{A-D} =0,547 p _{B-D} =0,164 p _{C-D} =0,041
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	175 (114,5-230)	86 (56-140,5)	75 (61,5-129,5)	93 (71-127)	p _{A-D} =0,004 p _{B-D} =0,635 p _{C-D} =0,535
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	320 (230-1200)	300 (160-600)	600 (160-1200)	300 (150-320)	p _{A-D} =0,004 p _{B-D} =0,056 p _{C-D} =0,014
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,43 (2,075-2,82)	2,39 (2-2,87)	2,45 (1,88-2,74)	2,56 (2,04-3,13)	p _{A-D} =0,717 p _{B-D} =0,381 p _{C-D} =0,825

Продолжение Таблицы 31

Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	103,8 (91,35-140,1)	121,85 (91,9-178,8)	117,1 (87-168,5)	88,9 (69,4-126,4)	p _{A-D} =0,022 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} =0,023
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	75,9 (52,6-130,2)	127,15 (83-313,65)	181 (78,3-330,4)	77,2 (59,4-109,8)	p _{A-D} =0,835 p _{B-D} =0,001 p _{C-D} =0,003
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	115,2 (74,55-158,1)	141,15 (86,35-197,35)	88,3 (65,9-194,7)	97,1 (54,4-144,2)	p _{A-D} =0,281 p _{B-D} =0,012 p _{C-D} =0,594
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	67,4 (50,8-99,9)	84,25 (51,55-113,25)	69,1 (35,8-111)	87,9 (58,5-112)	p _{A-D} =0,107 p _{B-D} =0,737 p _{C-D} =0,231
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	83,4 (57,2-118,35)	110,75 (90,3-127,65)	96,3 (60,1-118)	84,1 (72,9-112,2)	p _{A-D} =0,41 p _{B-D} =0,042 p _{C-D} =0,476
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	141,3 (74,05-196,2)	148,9 (99,45-198)	115,7 (63,85-239,05)	79,1 (62,9-121,1)	p _{A-D} =0,063 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} =0,188
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	69,05 (54,35-95,7)	105 (84,1-119,55)	87,7 (62,2-114,2)	75,8 (60-94,7)	p _{A-D} =0,532 p _{B-D} <0,001 p _{C-D} =0,401

Продолжение Таблицы 31

Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	110,6 (74,5-140,1)	126,4 (80,55-140,1)	138 (87,35-147,65)	78,9 (53,9-92,8)	p _{A-D} =0,008 p _{B-D} =0,003 p _{C-D} =0,005
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	102,8 (71,45-121,7)	106,95 (80,55-136,25)	118,3 (79,8-152,1)	95,8 (81,6-134,6)	p _{A-D} =0,627 p _{B-D} =0,845 p _{C-D} =0,537
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	12 (10,5-19)	14 (6,75-25)	19 (9-26)	11 (4,5-17)	p _{A-D} =0,034 p _{B-D} =0,008 p _{C-D} =0,007
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	300 (300-500)	500 (300-500)	500 (500-1000)	p _{A-D} =0,305 p _{B-D} =0,001 p _{C-D} =0,012
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	20,95 (10,9-58,2)	21,5 (11,3-32,15)	16,5 (10,3-21,4)	29,55 (20,2-71)	p _{A-D} =0,176 p _{B-D} =0,062 p _{C-D} =0,02
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	107,1 (88,7-118,15)	105,3 (93,7-120,95)	112,5 (92-126,7)	95 (86,7-104,7)	p _{A-D} =0,149 p _{B-D} =0,004 p _{C-D} =0,012
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	90,5 (85,15-101,6)	98,4 (93,75-113,15)	99,8 (87,5-119,8)	89,6 (80-101,4)	p _{A-D} =0,406 p _{B-D} =0,002 p _{C-D} =0,009
Примечание – р – уровень значимости, п – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.					

3.2.3 Сравнение показателей системы гемостаза у пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора (группы А, В и С), с консервативной группой (группа Е)

Оценка и обсуждение различий исследуемых показателей системы гемостаза у пациентов групп А, В, С и Е

Межгрупповые различия по показателям системы гемостаза были оценены на всех сроках наблюдения между консервативной группой (группа Е), и обобщенной группой пациентов (группа А-С), которым производилась первичная имплантация ЭКС (Таблицы 32-35), а также каждой из групп пациентов (группы А, В и С), которым производилась первичная имплантация ЭКС (Таблицы 36-39).

При сравнении с исходными значениями обобщенной группы А-С, пациенты группы Е отличались более низкой активностью FII, FV, но имели более высокий уровень РФМК. Через 7 дней после операции у пациентов обобщенной группы А-С относительно пациентов группы Е отмечались более низкий тромбокрит, более низкая активность FIX, плазминогена, PrC, и более высокий уровень Д-димера. Через 1 месяц после операции у пациентов обобщенной группы А-С относительно пациентов группы Е отмечались более высокий уровень sP-селектина и PrC. Через 1 год после операции у пациентов обобщенной группы А-С относительно пациентов группы Е отмечались более высокие показатели активности FV, FXII, АТ III.

При сравнении группы исходных значений показателей системы гемостаза пациентов группы Е с показателями пациентов групп А, В и С, в частности, выявлено, что пациенты группы Е в сравнении с пациентами группы А имели более низкую активность FII и более высокую активность PrC. По сравнению с пациентами группы В – более низкую активность FII, FV, FVII, FXI, и более высокий уровень РФМК. По сравнению с пациентами группы С – более низкую активность FV, более высокую активность PrC и более высокий уровень РФМК.

При сравнении показателей пациентов группы Е относительно показателей

пациентов групп А, В, С, оцененных через 7 дней после операции, пациенты группы Е имели более низкую активность vWF, а также более высокую активность FIX и PrC по сравнению с группой А. При сравнении с пациентами группы В – низкий уровень FI и Д-димера, низкую активность FXI и AT III. При сравнении с пациентами группы С – более высокий тромбокрит, более низкую активность vWF, и более высокую активность FVIII, FIX, плазминогена и PrC.

При сравнении показателей пациентов группы Е относительно показателей пациентов групп А, В, С, оцененных через 1 месяц после операции, пациенты группы Е имели более низкий уровень sP-селектина, более низкую активность vWF, более высокую активность FIX, FX и PrC по сравнению с пациентами группы А. При сравнении с пациентами группы В – более низкую активность FVII, FXI. При сравнении с пациентами группы С – более высокий тромбокрит, средний объем тромбоцита и более высокую активность FIX, PrC.

При сравнении показателей пациентов группы Е относительно показателей пациентов групп А, В, С, оцененных через 1 год после операции, пациенты группы Е имели более низкий уровень sP-селектина, более низкую активность FXII, более высокую активность плазминогена и PrC по сравнению с пациентами группы А. При сравнении с пациентами группы В – более низкую активность FV, FIX, FXI, FXII, AT III. При сравнении с пациентами группы С – более высокий средний объем тромбоцита, более низкую активность FV, FXII, AT III.

Zhang X. и др. отмечают, что пациенты с показаниями к имплантации ЭКС отличались более высокими значениями ПВ, Д-димера, тромбомодулина и активностью vWF, FVII, FVIII, AT III [281]. Схожие данные мы получили в отношении уровня Д-димера, активности vWF, FVII и AT III на разных сроках наблюдения.

Таблица 32 – Сравнение исходных показателей системы гемостаза у обобщенной группы пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, и консервативной группы (группы А-С и Е)

Показатель, единица измерения	Группы А-С (n=153)	Группа Е (n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	214 (178-241)	222 (184-241,5)	0,847
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,177 (0,152-0,209)	0,182 (0,152-0,203)	0,831
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16 (15,8-16,3)	16,05 (15,8-16,2)	0,614
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,6 (7,9-9,2)	8,4 (7,9-9,25)	0,916
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	77 (58,5-109)	80 (59,5-125)	0,959
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	320 (300-640)	300 (160-620)	0,133
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,56 (2,02-3,09)	2,37 (2,1-3,03)	0,592
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	150,6 (95,35-240,3)	108,55 (90,9-154,8)	0,021
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	121,4 (74,85-221,7)	70,2 (54,9-138,3)	0,003
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	161,45 (89,1-327,55)	143,52 (86,9-212,7)	0,145
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	81,85 (61,55-107,9)	79,3 (47,9-110,45)	0,372
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	87,5 (70,75-106,1)	90,55 (72,55-112,2)	0,568
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	143,2 (83,9-276,9)	136,25 (90,2-204,1)	0,527
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	85,1 (64,65-106,3)	74,85 (59,2-92,45)	0,09
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	81,6 (68,7-102)	75,5 (58,8-99,9)	0,178
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	112,8 (86,45-140,2)	122,6 (99,9-143,55)	0,267
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	11 (7-16)	15 (9,5-21)	0,021
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	500 (300-650)	0,884
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	33,05 (21,4-76,75)	36,3 (19,7-53,95)	0,581
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	100,55 (89,85-108,1)	94,45 (83,75-107,75)	0,305
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	99,75 (88,25-111,8)	111,2 (90,5-118,7)	0,065

Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 33 – Сравнение показателей системы гемостаза у обобщенной группы пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, и консервативной группы через 7 дней после операции (группы А-С и Е)

Показатель, единица измерения	Группы А-С (n=153)	Группа Е (n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	195 (160-231)	222 (184-241,5)	0,142
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,163 (0,14-0,19)	0,182 (0,152-0,203)	0,047
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16,05 (15,8-16,3)	16,05 (15,8-16,2)	0,814
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,5 (7,8-9)	8,4 (7,9-9,25)	0,681
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	89 (63-152)	80 (59,5-125)	0,245
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-640)	300 (160-620)	0,072
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,76 (2,16-3,38)	2,37 (2,1-3,03)	0,071
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	121,5 (81,1-175,35)	108,55 (90,9-154,8)	0,809
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	81,83 (48,6-149,5)	70,2 (54,9-138,3)	0,935
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	134,15 (89,1-269,05)	143,52 (86,9-212,7)	0,571
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	71,3 (54,4-93,2)	79,3 (47,9-110,45)	0,365
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	75,8 (59,2-88,6)	90,55 (72,55-112,2)	0,003
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	117,1 (70,35-203,4)	136,25 (90,2-204,1)	0,436
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	70,6 (55,2-98,8)	74,85 (59,2-92,45)	0,918
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	78,9 (63,7-96,45)	75,5 (58,8-99,9)	0,639
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	101,15 (83,95-132,8)	122,6 (99,9-143,55)	0,036
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	14 (8,75-21)	15 (9,5-21)	0,825
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	700 (300-1000)	500 (300-650)	0,022
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	29,65 (19,6-57,8)	36,3 (19,7-53,95)	0,86
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	102,6 (92,5-108,8)	94,45 (83,75-107,75)	0,093
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	93,4 (78,8-108,2)	111,2 (90,5-118,7)	0,002

Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 34 – Сравнение показателей системы гемостаза у обобщенной группы пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, и консервативной группы через 1 месяц после операции (группы А-С и Е)

Показатель, единица измерения	Группы А-С (n=153)	Группа Е (n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	200,5 (161,5-243,5)	222 (184-241,5)	0,523
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,165 (0,139-0,194)	0,182 (0,152-0,203)	0,122
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16,1 (15,7-16,3)	16,05 (15,8-16,2)	0,945
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,2 (7,6-8,9)	8,4 (7,9-9,25)	0,681
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	101,5 (73-170)	80 (59,5-125)	0,04
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	320 (300-720)	300 (160-620)	0,143
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,5 (2,11-2,92)	2,37 (2,1-3,03)	0,657
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	130,7 (94,7-177,6)	108,55 (90,9-154,8)	0,397
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	80,6 (55,95-131,75)	70,2 (54,9-138,3)	0,692
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	145,8 (83,7-219,8)	143,52 (86,9-212,7)	0,852
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	67 (43,45-92,45)	79,3 (47,9-110,45)	0,196
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	76,3 (52,25-94,15)	90,55 (72,55-112,2)	0,001
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	127,2 (88,5-195,05)	136,25 (90,2-204,1)	0,598
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	80,2 (57,5-98,65)	74,85 (59,2-92,45)	0,718
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	81,65 (64,3-99,3)	75,5 (58,8-99,9)	0,474
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	105 (87,25-133,55)	122,6 (99,9-143,55)	0,088
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	11 (7,5-17)	15 (9,5-21)	0,132
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-900)	500 (300-650)	0,893
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	27,9 (17,7-43,35)	36,3 (19,7-53,95)	0,297
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	102,15 (93,9-108,8)	94,45 (83,75-107,75)	0,129
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	93,75 (76,4-106,6)	111,2 (90,5-118,7)	0,005

Примечание: p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 35 – Сравнение показателей системы гемостаза у обобщенной группы пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, и консервативной группы через 1 год после операции (группы А-С и Е)

Показатель, единица измерения	Группы А-С (n=153)	Группа Е (n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	211 (178-250)	222 (184-241,5)	0,951
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,169 (0,154-0,199)	0,182 (0,152-0,203)	0,369
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16 (15,7-16,2)	16,05 (15,8-16,2)	0,567
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,2 (7,6-9)	8,4 (7,9-9,25)	0,088
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	107 (72-190)	80 (59,5-125)	0,103
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	320 (160-1200)	300 (160-620)	0,134
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,42 (1,98-2,85)	2,37 (2,1-3,03)	0,756
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	117,2 (91,35-167,5)	108,55 (90,9-154,8)	0,842
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	108,2 (63,4-228,9)	70,2 (54,9-138,3)	0,018
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	116 (74,45-194,7)	143,52 (86,9-212,7)	0,251
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	71,2 (46,7-108,5)	79,3 (47,9-110,45)	0,817
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	96,3 (63,5-122,8)	90,55 (72,55-112,2)	0,557
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	124,7 (80-198,3)	136,25 (90,2-204,1)	0,775
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	92,8 (62,5-114,8)	74,85 (59,2-92,45)	0,085
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	125,35 (77,05-140,1)	75,5 (58,8-99,9)	0,003
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	106,7 (79,3-134,3)	122,6 (99,9-143,55)	0,054
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	14 (9-22)	15 (9,5-21)	0,899
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	300 (300-500)	500 (300-650)	0,86
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	18,95 (10,5-44,2)	36,3 (19,7-53,95)	0,055
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	106,5 (92,1-121,1)	94,45 (83,75-107,75)	0,016
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	97,05 (88,5-111,5)	111,2 (90,5-118,7)	0,119

Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 36 – Сравнение исходных показателей системы гемостаза у групп пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, с консервативной группой (группы А, В, С и Е)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	Группа Е (n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	195,5 (169-230)	227 (188,5-277)	215 (177,5-243,5)	222 (184-241,5)	p _{A-E} =0,205 p _{B-E} =0,209 p _{C-E} =0,707
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,173 (0,145-0,19)	0,197 (0,163-0,22)	0,166 (0,136-0,204)	0,182 (0,152-0,203)	p _{A-E} =0,421 p _{B-E} =0,103 p _{C-E} =0,294
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	15,9 (15,7-16,3)	16,1 (15,8-16,2)	16 (15,75-16,35)	16,05 (15,8-16,2)	p _{A-E} =0,605 p _{B-E} =0,626 p _{C-E} =0,81
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,5 (8,1-9,3)	8,9 (7,9-9,2)	8,3 (7,65-9,2)	8,4 (7,9-9,25)	p _{A-E} =0,681 p _{B-E} =0,443 p _{C-E} =0,302
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	77 (62-109)	76 (57-98)	84 (53-121,5)	80 (59,5-125)	p _{A-E} =0,685 p _{B-E} =0,532 p _{C-E} =0,887
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-1200)	300 (160-620)	320 (300-640)	300 (160-620)	p _{A-E} =0,097 p _{B-E} =0,638 p _{C-E} =0,093
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,5 (1,84-3,19)	2,67 (2,12-3,08)	2,5 (1,89-3,05)	2,37 (2,1-3,03)	p _{A-E} =0,795 p _{B-E} =0,237 p _{C-E} =0,845

Продолжение Таблицы 36

Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	153,8 (106,6-212,1)	157,9 (96,74-225,5)	138,3 (92,65-225,5)	108,55 (90,9-154,8)	p _{A-E} =0,028 p _{B-E} =0,026 p _{C-E} =0,195
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	112,15 (64,87-225)	147,7 (90,8-247,55)	112,5 (75,15-179,55)	70,2 (54,9-138,3)	p _{A-E} =0,067 p _{B-E} <0,001 p _{C-E} =0,034
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	125,65 (83,1-295,4)	189,6 (110,25-365,96)	189,4 (93-300,05)	143,52 (86,9-212,7)	p _{A-E} =0,966 p _{B-E} =0,036 p _{C-E} =0,123
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	90 (63,9-111,2)	82,2 (64,6-118,75)	75,9 (53,85-99,7)	79,3 (47,9-110,45)	p _{A-E} =0,169 p _{B-E} =0,129 p _{C-E} =0,733
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	86,75 (68,1-98,9)	85,8 (75,45-111,2)	90,7 (70,85-106,6)	90,55 (72,55-112,2)	p _{A-E} =0,269 p _{B-E} =0,93 p _{C-E} =0,682
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	134,3 (72,7-280)	152,6 (94,2-301,25)	141,6 (85,6-229,65)	136,25 (90,2-204,1)	p _{A-E} =0,943 p _{B-E} =0,229 p _{C-E} =0,777
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	75,9 (58,8-106,3)	88,3 (71,85-101,6)	87,7 (67,9-112,65)	74,85 (59,2-92,45)	p _{A-E} =0,623 p _{B-E} =0,041 p _{C-E} =0,085

Продолжение Таблицы 36

Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	80,7 (69,9-110,8)	82,3 (66-100,8)	83,8 (71-101,3)	75,5 (58,8-99,9)	p _{A-E} =0,62 p _{B-E} =0,209 p _{C-E} =0,491
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	104,35 (88,1-128)	121,4 (86,2-156,05)	105,7 (78,25-130,95)	122,6 (99,9-143,55)	p _{A-E} =0,096 p _{B-E} =0,751 p _{C-E} =0,069
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	13,5 (10-17)	10 (7,25-14,5)	9 (5,5-14,5)	15 (9,5-21)	p _{A-E} =0,469 p _{B-E} =0,009 p _{C-E} =0,014
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	500 (300-1000)	300 (275,5-600)	500 (300-650)	p _{A-E} =0,554 p _{B-E} =0,769 p _{C-E} =0,545
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	38,8 (18,65-85,5)	31,8 (22,1-58,8)	30,75 (23,6-70,5)	36,3 (19,7-53,95)	p _{A-E} =0,298 p _{B-E} =1 p _{C-E} =0,705
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	97,35 (90,2-105)	103,3 (89,85-108,45)	102,6 (89,9-108,6)	94,45 (83,75-107,75)	p _{A-E} =0,816 p _{B-E} =0,291 p _{C-E} =0,549
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	96,4 (77-105,9)	104,6 (96,1-119,05)	96,7 (85,9-107,9)	111,2 (90,5-118,7)	p _{A-E} =0,006 p _{B-E} =0,945 p _{C-E} =0,039
Примечание: p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.					

Таблица 37 – Сравнение показателей системы гемостаза у групп пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, с консервативной группой через 7 дней после операции (группы А, В, С и Е)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	Группа Е (n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	195 (159-234)	200 (173-230,5)	185 (148-226)	222 (184-241,5)	p _{A-E} =0,286 p _{B-E} =0,325 p _{C-E} =0,099
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,161 (0,141-0,196)	0,1665 (0,148-0,187)	0,1525 (0,127-0,18)	0,182 (0,152-0,203)	p _{A-E} =0,239 p _{B-E} =0,164 p _{C-E} =0,012
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16,1 (15,8-16,4)	16,3 (16-16,6)	15,9 (15,7-16,2)	16,05 (15,8-16,2)	p _{A-E} =0,642 p _{B-E} =0,297 p _{C-E} =0,277
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,6 (8,2-9)	8,3 (7,8-9)	8,4 (7,6-9)	8,4 (7,9-9,25)	p _{A-E} =0,731 p _{B-E} =0,664 p _{C-E} =0,366
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	93 (67,5-140)	79 (63-121)	89,5 (61-190)	80 (59,5-125)	p _{A-E} =0,161 p _{B-E} =0,656 p _{C-E} =0,279
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-640)	300 (160-600)	600 (300-920)	300 (160-620)	p _{A-E} =0,017 p _{B-E} =0,903 p _{C-E} =0,03
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,8 (1,94-3,42)	2,83 (2,41-3,29)	2,6 (2,06-3,42)	2,37 (2,1-3,03)	p _{A-E} =0,289 p _{B-E} =0,009 p _{C-E} =0,422

Продолжение Таблицы 37

Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	117,7 (89,5-197,3)	144,8 (84,1-191,95)	108,65 (78,3-163,3)	108,55 (90,9-154,8)	p _{A-E} =0,635 p _{B-E} =0,305 p _{C-E} =0,294
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	75,5 (40,53-126,4)	112,4 (62,2-160,8)	72,1 (47,9-116,4)	70,2 (54,9-138,3)	p _{A-E} =0,623 p _{B-E} =0,14 p _{C-E} =0,384
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	103,8 (74,5-209,04)	157,2 (114,35-365,75)	161,65 (86,1-269,05)	143,52 (86,9-212,7)	p _{A-E} =0,304 p _{B-E} =0,067 p _{C-E} =0,493
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	75,6 (46,6-96,9)	81,95 (64,1-96,6)	61,45 (47,8-79,35)	79,3 (47,9-110,45)	p _{A-E} =0,504 p _{B-E} =0,651 p _{C-E} =0,015
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	70,8 (58,2-83,3)	86,4 (76,9-110,1)	68,85 (53,65-80,5)	90,55 (72,55-112,2)	p _{A-E} =0,001 p _{B-E} =0,961 p _{C-E} <0,001
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	127,7 (68,8-206,3)	140,8 (78,85-212)	99,4 (71,55-161,65)	136,25 (90,2-204,1)	p _{A-E} =0,694 p _{B-E} =0,87 p _{C-E} =0,135
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	62,9 (52,8-84,9)	93,9 (67,85-105,25)	63,7 (53,85-91,35)	74,85 (59,2-92,45)	p _{A-E} =0,216 p _{B-E} =0,047 p _{C-E} =0,279

Продолжение Таблицы 37

Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	74,4 (63,1-93,2)	81,2 (63,8-97,1)	80,2 (63,7-95,5)	75,5 (58,8-99,9)	p _{A-E} =0,982 p _{B-E} =0,358 p _{C-E} =0,871
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	108,1 (88,6-128,9)	105,5 (81,9-148,65)	98,5 (80,9-129)	122,6 (99,9-143,55)	p _{A-E} =0,059 p _{B-E} =0,319 p _{C-E} =0,043
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	11 (8,5-21)	16 (12-22)	13,5 (8-21,5)	15 (9,5-21)	p _{A-E} =0,246 p _{B-E} =0,384 p _{C-E} =0,817
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	700 (500-1600)	500 (300-1000)	500 (300-650)	p _{A-E} =0,159 p _{B-E} =0,003 p _{C-E} =0,17
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	28,9 (20,95-56,05)	30 (22-48,4)	28,45 (17,7-63,5)	36,3 (19,7-53,95)	p _{A-E} =0,961 p _{B-E} =0,859 p _{C-E} =0,708
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	100 (91,7-105,4)	103,55 (94,2-113,5)	102,85 (93,25-111,55)	94,45 (83,75-107,75)	p _{A-E} =0,722 p _{B-E} =0,048 p _{C-E} =0,085
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	86,2 (71,8-98,7)	104,6 (86,9-114,1)	94,4 (77,7-108,2)	111,2 (90,5-118,7)	p _{A-E} <0,001 p _{B-E} =0,264 p _{C-E} =0,005
Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.					

Таблица 38 – Сравнение показателей системы гемостаза у групп пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, с консервативной группой через 1 месяц после операции (группы А, В, С и Е)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	Группа Е (n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	190 (161-224)	237,5 (196-269)	193 (156-227)	222 (184-241,5)	p _{A-E} =0,19 p _{B-E} =0,239 p _{C-E} =0,211
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,167 (0,14-0,189)	0,189 (0,156-0,201)	0,152 (0,131-0,177)	0,182 (0,152-0,203)	p _{A-E} =0,178 p _{B-E} =0,557 p _{C-E} =0,035
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16,2 (15,8-16,4)	16 (15,8-16,3)	16 (15,7-16,3)	16,05 (15,8-16,2)	p _{A-E} =0,227 p _{B-E} =0,434 p _{C-E} =0,48
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,4 (8,1-9,1)	7,95 (7,4-8,8)	8 (7,3-8,6)	8,4 (7,9-9,25)	p _{A-E} =0,966 p _{B-E} =0,141 p _{C-E} =0,016
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	110 (73-260)	100,5 (75-130)	108,5 (73-180)	80 (59,5-125)	p _{A-E} =0,038 p _{B-E} =0,203 p _{C-E} =0,107
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-1200)	300 (160-700)	300 (160-600)	300 (160-620)	p _{A-E} =0,036 p _{B-E} =0,428 p _{C-E} =0,578
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,36 (2,1-2,91)	2,56 (2,05-3,04)	2,58 (2,17-2,91)	2,37 (2,1-3,03)	p _{A-E} =0,846 p _{B-E} =0,636 p _{C-E} =0,441

Продолжение Таблицы 38

Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	119,9 (83,4-156)	144,8 (104,44-195,05)	128,4 (96,1-171,85)	108,55 (90,9-154,8)	p _{A-E} =0,922 p _{B-E} =0,08 p _{C-E} =0,604
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	72,2 (55,4-116,4)	90,2 (68,2-139,9)	77,7 (50,1-116)	70,2 (54,9-138,3)	p _{A-E} =0,986 p _{B-E} =0,211 p _{C-E} =0,886
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	116,9 (71-173,9)	198,9 (121,3-318,35)	151,8 (87,5-211,6)	143,52 (86,9-212,7)	p _{A-E} =0,168 p _{B-E} =0,049 p _{C-E} =0,916
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	54,6 (40,8-84,4)	75,5 (57,35-100,45)	67 (45,95-94,6)	79,3 (47,9-110,45)	p _{A-E} =0,074 p _{B-E} =0,887 p _{C-E} =0,358
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	55,7 (35,6-80,6)	92,5 (87,75-103,8)	71,6 (59,15-89,75)	90,55 (72,55-112,2)	p _{A-E} <0,001 p _{B-E} =0,744 p _{C-E} =0,001
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	99,7 (65,7-136,7)	164 (120,3-216,65)	129,9 (87,55-211,2)	136,25 (90,2-204,1)	p _{A-E} =0,039 p _{B-E} =0,185 p _{C-E} =0,77
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	65,6 (51-86,5)	96,2 (81,45-106,5)	71,9 (56,6-96,9)	74,85 (59,2-92,45)	p _{A-E} =0,206 p _{B-E} =0,011 p _{C-E} =0,924

Продолжение Таблицы 38

Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	74,5 (57,9-99,3)	89,7 (75,7-102,5)	78,4 (68,5-91,1)	75,5 (58,8-99,9)	p _{A-E} =0,593 p _{B-E} =0,427 p _{C-E} =0,655
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	104 (91-134,5)	106,7 (87,35-137,95)	104 (82,8-128,65)	122,6 (99,9-143,55)	p _{A-E} =0,219 p _{B-E} =0,47 p _{C-E} =0,064
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	12 (8,5-21)	12 (7-17)	11 (7-17)	15 (9,5-21)	p _{A-E} =0,549 p _{B-E} =0,161 p _{C-E} =0,113
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	300 (300-500)	800 (300-1000)	300 (300-500)	500 (300-650)	p _{A-E} =0,523 p _{B-E} =0,064 p _{C-E} =0,514
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	27,55 (16,3-41,3)	28,9 (11,7-53,6)	25,4 (19,65-46,55)	36,3 (19,7-53,95)	p _{A-E} =0,308 p _{B-E} =0,472 p _{C-E} =0,434
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	99 (90,8-103,5)	102,4 (96,2-107,4)	104,6 (93,9-115,45)	94,45 (83,75-107,75)	p _{A-E} =0,825 p _{B-E} =0,149 p _{C-E} =0,065
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	85,6 (69,1-99,3)	103,6 (88-115,8)	95,4 (79-106,7)	111,2 (90,5-118,7)	p _{A-E} <0,001 p _{B-E} =0,501 p _{C-E} =0,023
Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.					

Таблица 39 – Сравнение исходных показателей системы гемостаза у групп пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, с консервативной группой через 1 год после операции (группы А, В, С и Е)

Показатель, единица измерения	Группа А (n=50)	Группа В (n=54)	Группа С (n=49)	Группа Е (n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	209 (175,5-243,5)	216,5 (184-247,5)	206 (175-287)	222 (184-241,5)	p _{A-E} =0,88 p _{B-E} =0,829 p _{C-E} =0,889
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,172 (0,149-0,198)	0,171 (0,1585-0,191)	0,16 (0,145-0,202)	0,182 (0,152-0,203)	p _{A-E} =0,775 p _{B-E} =0,473 p _{C-E} =0,466
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16 (15,85-16,25)	16 (15,8-16,2)	15,9 (15,6-16,2)	16,05 (15,8-16,2)	p _{A-E} =0,967 p _{B-E} =0,907 p _{C-E} =0,094
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,25 (7,75-9,05)	8,2 (7,75-8,85)	8,1 (7,1-8,6)	8,4 (7,9-9,25)	p _{A-E} =0,452 p _{B-E} =0,146 p _{C-E} =0,045
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	175 (114,5-230)	86 (56-140,5)	75 (61,5-129,5)	80 (59,5-125)	p _{A-E} =0,002 p _{B-E} =0,75 p _{C-E} =0,939
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	320 (230-1200)	300 (160-600)	600 (160-1200)	300 (160-620)	p _{A-E} =0,116 p _{B-E} =0,612 p _{C-E} =0,128
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,43 (2,075-2,82)	2,39 (2-2,87)	2,45 (1,88-2,74)	2,37 (2,1-3,03)	p _{A-E} =0,955 p _{B-E} =0,594 p _{C-E} =0,832

Продолжение Таблицы 39

Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	103,8 (91,35-140,05)	121,85 (91,9-178,8)	117,1 (87-168,5)	108,55 (90,9-154,8)	p _{A-E} =0,576 p _{B-E} =0,334 p _{C-E} =0,931
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	75,9 (52,6-130,2)	127,15 (83-313,65)	181 (78,3-330,4)	70,2 (54,9-138,3)	p _{A-E} =0,931 p _{B-E} =0,005 p _{C-E} =0,005
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	115,2 (74,55-158,1)	141,15 (86,35-197,35)	88,3 (65,9-194,7)	143,52 (86,9-212,7)	p _{A-E} =0,194 p _{B-E} =0,953 p _{C-E} =0,125
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	67,4 (50,8-99,9)	84,25 (51,55-113,25)	69,1 (35,8-111)	79,3 (47,9-110,45)	p _{A-E} =0,47 p _{B-E} =0,374 p _{C-E} =0,949
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	83,4 (57,15-118,35)	110,75 (90,3-127,65)	96,3 (60,1-118)	90,55 (72,55-112,2)	p _{A-E} =0,485 p _{B-E} =0,027 p _{C-E} =0,616
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	141,3 (74,05-196,2)	148,9 (99,45-198)	115,7 (63,85-239,05)	136,25 (90,2-204,1)	p _{A-E} =0,765 p _{B-E} =0,883 p _{C-E} =0,523
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	69,05 (54,35-95,7)	105 (84,1-119,55)	87,7 (62,2-114,2)	74,85 (59,2-92,45)	p _{A-E} =0,663 p _{B-E} =0,001 p _{C-E} =0,457

Продолжение Таблицы 39

Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	110,6 (74,5-140,1)	126,4 (80,55-140,1)	138 (87,35-147,65)	75,5 (58,8-99,9)	p _{A-E} =0,034 p _{B-E} =0,018 p _{C-E} =0,009
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	102,8 (71,45-121,65)	106,95 (80,55-136,25)	118,3 (79,8-152,1)	122,6 (99,9-143,55)	p _{A-E} =0,018 p _{B-E} =0,139 p _{C-E} =0,61
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	12 (10,5-19)	14 (6,75-25)	19 (9-26)	15 (9,5-21)	p _{A-E} =0,613 p _{B-E} =0,869 p _{C-E} =0,456
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	300 (300-500)	500 (300-500)	500 (300-650)	p _{A-E} =0,202 p _{B-E} =0,495 p _{C-E} =0,876
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	20,95 (10,9-58,2)	21,5 (11,3-32,15)	16,5 (10,3-21,4)	36,3 (19,7-53,95)	p _{A-E} =0,443 p _{B-E} =0,111 p _{C-E} =0,053
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	107,1 (88,7-118,15)	105,3 (93,7-120,95)	112,5 (92-126,7)	94,45 (83,75-107,75)	p _{A-E} =0,291 p _{B-E} =0,023 p _{C-E} =0,018
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	90,5 (85,15-101,6)	98,4 (93,75-113,15)	99,8 (87,5-119,8)	111,2 (90,5-118,7)	p _{A-E} =0,018 p _{B-E} =0,541 p _{C-E} =0,859
Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.					

3.2.4 Сравнение показателей системы гемостаза у пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора (группа D), с консервативной группой (группа Е)

Оценка и обсуждение различий исследуемых показателей системы гемостаза у пациентов групп D и Е

Межгрупповые различия по показателям системы гемостаза были оценены между группой пациентов, которым производилась замена ЭКС (группа D), и консервативной группой (группа Е, Таблица 40). Выявлено, что пациенты группы D отличались меньшей активностью FII, FVII, FX, плазминогена, PrC, меньшим уровнем РФМК и большим уровнем Д-димера.

В работе Ito T. и др. сравнивали пациентов с ЭКС, имплантированным в среднем около 5,3 лет назад, и пациентов с брадиаритмией без имплантированного ЭКС. В результате пациенты с ЭКС отличались более высокими значениями фибринопептида А и комплекса FIIa:АТ III [132].

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

Таблица 40 – Сравнение показателей системы гемостаза у пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора, с консервативной группой (группы D, E)

Показатель, единица измерения	Группа D (n=53)	Группа Е (n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	198 (173-243)	222 (184-241,5)	0,413
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,16 (0,149-0,198)	0,182 (0,152-0,203)	0,2
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16 (15,7-16,2)	16,05 (15,8-16,2)	0,174
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,5 (8,1-8,9)	8,4 (7,9-9,25)	0,792
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	93 (71-127)	80 (59,5-125)	0,272
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	300 (150-320)	300 (160-620)	0,217
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,56 (2,04-3,13)	2,37 (2,1-3,03)	0,658
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	88,9 (69,4-126,4)	108,55 (90,9-154,8)	0,002
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	77,2 (59,4-109,8)	70,2 (54,9-138,3)	0,974
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	97,1 (54,4-144,2)	143,52 (86,9-212,7)	0,01
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	87,9 (58,5-112)	79,3 (47,9-110,45)	0,248
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	84,1 (72,9-112,2)	90,55 (72,55-112,2)	0,997
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	79,1 (62,9-121,1)	136,25 (90,2-204,1)	0,003
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	75,8 (60-94,7)	74,85 (59,2-92,45)	0,816
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	78,9 (53,9-92,8)	75,5 (58,8-99,9)	0,597
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	95,8 (81,6-134,6)	122,6 (99,9-143,55)	0,036
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	11 (4,5-17)	15 (9,5-21)	0,014
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (500-1000)	500 (300-650)	0,008
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	29,55 (20,2-71)	36,3 (19,7-53,95)	0,7
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	95 (86,7-104,7)	94,45 (83,75-107,75)	0,849
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	89,6 (80-101,4)	111,2 (90,5-118,7)	<0,001

Примечание – n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

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

Раздел основан на опубликованных работах:

1. Нарушение проходимости вен верхних конечностей у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами: возможности оценки уровня D-димера / Р.Е. Калинин [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2022. – Т.16, №4. – С. 262-269. <https://doi.org/10.17116/flebo202216041262> (Соавт. Сучков И.А., Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Журина О.Н.)

2. Факторы риска тромбоза глубоких вен верхних конечностей после имплантации электрокардиостимулятора / В.О. Поваров [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2023. – Т.17, №4. – С. 312-319. <https://doi.org/10.17116/flebo202317041312> (Соавт. Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., Сучков И.А.)

3. Нарушение проходимости вен верхних конечностей у пациентки с показаниями к имплантации электрокардиостимулятора (клинический случай) / В.О. Поваров [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Авиценны. – 2024. – Т.26, №1. – Р. 152-60. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-1-152-160> (Соавт. Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., Сучков И.А.)

4. Predictors of upper extremities veins obstruction in patients with permanent pacemakers / V.O. Povarov [et al] – Text: visual // Acta Phlebologica – 2024. – V.25, i.2. – Р. 90-95. <https://doi.org/10.23736/S1593-232X.24.00614-3> (Co-auth. Kalinin R.E., Mzhavanadze N.D., Zhurina O.N., Suchkov I.A.)

5. Патент RU 2817995 C1 РФ, (51) МПК A61B. 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

Произведена оценка распространенности тромбоэмбологических осложнений, показателей системы гемостаза в зависимости от развития тромбоэмбологических осложнений, оценка факторов риска тромбоэмбологических осложнений методами бинарной логистической регрессии и ROC-анализа.

3.3.1 Оценка венозных тромбоэмбологических осложнений и их взаимосвязь с показателями системы гемостаза у пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора (группы А, В и С)

Распространенность венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов групп А, В и С

Пациенты, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, наблюдались в течение 2 лет. Согласно дизайну исследования, за период наблюдения у пациентов было запланировано 4 визита, во время которых производился опрос, осмотр и ультразвуковое исследование вен верхних и нижних конечностей. В итоге 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.

5 случаев ТГВ вен верхних конечностей были выявлены в первый месяц периода наблюдения: на 2, 4, 5, 10 и 15 сутки после имплантации ЭКС. ТГВ у данных пациентов сопровождался клиникой отека верхней конечности, у 2 из них дополнительно отмечался цианоз кожных покровов. У 1 пациентки тромбоз подключичной вены был выявлен на контрольном ультразвуковом исследовании через 12 месяцев после имплантации ЭКС, пациентка не отмечала каких-либо симптомов. Описанные выше пациенты находились на терапии ацетилсалициловой кислотой. После выявления тромбоза подключичной вены назначалась терапия

ривароксабаном 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня, затем 20 мг 1 раз в день до 3 месяцев. В результате у 4 из 6 пациентов была достигнута реканализация вены. У 1 пациента потребовалось продолжение терапии до 12 месяцев, достигнута реканализация вены. У 1 пациентки через 1,5 месяца после начала терапии отмечалось субконъюнктивальное кровоизлияние, антикоагулянтная терапия по рекомендации офтальмолога была отменена. После купирования кровоизлияния терапия была возобновлена, достигнута реканализация подключичной вены.

У 2 пациентов на контрольном ультразвуковом исследовании через 12 месяцев после операции были выявлены признаки частичной реканализации после перенесенного тромбоза подключичной вены. Данные пациенты изначально принимали ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в день в связи с наличием фибрillation предсердий. На ультразвуковом исследовании через 1 месяц после имплантации ЭКС была доказана нормальная проходимость вен верхних конечностей. Между визитами в клинику пациенты не отмечали симптомов тромбоза подключичной вены. Свежих тромботических наложений при последнем визите обнаружено не было, изменения антитромботической терапии не потребовалось.

2 случая тромбоза поверхностных вен нижних конечностей, тромбоза большой подкожной вены и тромбоза латерального притока на фоне варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей, были выявлены через 12 месяцев после имплантации ЭКС. Пациенты постоянно принимали ацетилсалicyловую кислоту. У пациентки с тромбозом большой подкожной вены проведена кроссэктомия, у пациентки с тромбозом латерального притока большой подкожной вены проводилась антикоагулянтная терапия ривароксабаном согласно клиническим рекомендациям. Рецидивов ВТЭО за период наблюдения не выявлено. В наших ранних исследованиях распространенность ВТЭО после имплантации ЭКС составляла 10%, непосредственно ТГВ верхних конечностей – 6% [7]. Safi M. и др. за период наблюдения в 6 месяцев методом венографии выявили нарушение проходимости вен верхних конечностей у 21% пациентов после имплантации ЭКС и кардиовертеров-дефибрилляторов [226]. van Rooden C.J. и др. сообщают о 23% случаев ТГВ за период наблюдения в 12 месяцев [259],

Lelakowski J. и др. – о 12% в сроки от 7 до 17 месяцев [161]. Korkeila P. и др. – о 14% в сроки до 6 месяцев [156]. По данным Zimetbaum P. и др. в США ежегодно у трети пациентов с имплантированными СИЭУ выявляются либо признаки ВТЭО, либо посттромбофлебитического синдрома после перенесенного ВТЭО [282].

Лечение ТГВ верхних конечностей у пациентов в исследовании проводилось с применением ривароксабана, у 5 из 6 пациентов реканализация вены была достигнута за 3 месяца. У 1 пациентки отмечалось субконъюнктивальное кровоизлияние, потребовавшее непродолжительной отмены антикоагулянта и не повлиявшее на исходный результат. Schastlivtsev I. и др. при лечении пациентов с ТГВ верхних конечностей в первые 24-48 часов применяли эноксапарин с дальнейшим переходом на ривароксабан. У 93,3% пациентов продолжительность лечения составила 3 месяца, у 6,7% лечение продолжалось 6 месяцев. Геморрагические осложнения были зарегистрированы у 13,4% пациентов и не потребовали отмены антикоагулянтной терапии [230]. По данным метаанализа, опубликованного Valeriani E. и др., в большинстве клиник лечение ТГВ верхних конечностей продолжают 3-6 месяцев. Рецидивы ТГВ при таком подходе наблюдаются в среднем у 3%, большие кровотечения – у 3%, а клинически незначимые большие кровотечения – у 4% пациентов. Эффективность и безопасность ривароксабана и апиксабана сопоставима с другими антикоагулянтами [257].

Zimetbaum P. и др. рекомендуют в случае выявления электрод-ассоциированных венозных тромбозов продолжать антикоагулянтную терапию как минимум в течение 12 недель с последующим проведением венографии, если симптомы тромбоза сохраняются или регистрируется рецидив. Применение системного тромболизиса у пациентов с СИЭУ ограничено, так как способно привести к развитию гематом ложа устройства. В связи с этим, при возможности осуществить дезобструкцию венозного русла, отдается предпочтение механическим методам тромбэкстракции. В случаях, когда венозный тромбоз, особенно локализованный в верхней полой вене, регулярно рецидивирует, и пациент имеет высокие риски летального исхода, электроды и СИЭУ удаляются, а

имплантируется либо безэлектродное устройство, либо устройство, работающее через эпикардиальные электроды [282].

Показатели системы гемостаза у пациентов групп А, В и С относительно выявленных венозных тромбоэмбологических осложнений

Межгрупповые различия по показателям системы гемостаза были оценены среди пациентов с выявленными ВТЭО и пациентов с нормальной проходимостью вен (Таблица 41). Пациенты с выявленными ВТЭО отличались более высокой исходной активностью FV, FVII, и более высоким исходным уровнем Д-димера.

Оценке показателей системы гемостаза у пациентов с СИЭУ в международной литературе посвящено незначительное количество работ. Korkeila P. и др. отмечали повышение уровня Д-димера фрагментов протромбина 1+2 и антигена к vWF как у пациентов с выявленными ВТЭО, так и у остальных пациентов на 1 сутки после операции. Межгрупповых различий в этих группах пациентов не выявлено, также, как и не выявлено прогностических факторов ВТЭО в исследовании [156]. В работе Lelakowski J. и др. у пациентов с ВТЭО были значительно повышены уровни Д-димера, FI, PAI-1 и активность ТФ, FVII до имплантации ЭКС, через 7 дней, через 6 и 12 месяцев после имплантации. По мнению авторов, каждый из этих показателей может использоваться для прогнозирования развития тромботических осложнений у пациентов с ЭКС [162]. Sacko A. и др. в течение 6 месяцев после имплантации ЭКС определяют факторами риска венозных стенозов и окклюзий уровень vWF. Значения Д-димера, FI и бетатромбоглобулина у пациентов с и без выявленных ВТЭО были сопоставимы [64]. В исследовании Ma J. и др. у пациентов с ТГВ после имплантации ЭКС определялись высокие значения повышенные уровни PAI-1, TAFI и их антигены, но именно факторами риска ТГВ являлись только маркеры воспаления – С-реактивный белок, интерлейкины-6 и -10 [166]. В другом нашем исследовании у пациентов с ВТЭО исходно был повышен уровень Д-димера, но не скрининговые параметры коагулограммы: протромбиновый индекс, ТВ, фибриноген и АЧТВ [4,5].

Таблица 41 – Сравнение показателей системы гемостаза у пациентов с ВТЭО и нормальной проходимостью вен верхних и нижних конечностей

Показатель, единица измерения	Нормальная проходимость вен (n=143)	ВТЭО (n=10)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	215,5 (177-248)	192 (186-206)	0,484
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,177 (0,15-0,212)	0,176 (0,167-0,19)	0,992
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16 (15,7-16,3)	16,1 (15,9-16,1)	0,851
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,55 (7,8-9,2)	8,9 (8,6-9,2)	0,246
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	77 (59-110)	73 (59-90,5)	0,536
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	320 (300-640)	300 (230-450)	0,324
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,56 (2,02-3,09)	2,77 (2,34-2,94)	0,765
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	150,7 (97,3-243,2)	113,8 (66,5-147,9)	0,132
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	116,35 (70,2-164,9)	235,03 (218,4-267,5)	<0,001
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	138,85 (87,3-189,6)	248,55 (186,2-322,9)	0,005
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	81,7 (62,2-106,9)	82 (60,75-109,1)	1
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	87,4 (70,4-106,1)	94,4 (76,65-104,35)	0,574
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	141,15 (82,6-276,9)	152,4 (121,2-239,69)	0,638
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	85,6 (64,6-106,4)	75,8 (69,25-93,85)	0,683
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	81,6 (67,2-102,3)	97,2 (85,5-100,05)	0,451
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	112,4 (86,8-139,6)	121,4 (85,3-144)	0,831
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	11 (7-16)	11 (9-19)	0,443
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	1750 (500-2000)	0,01
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	32,7 (21,8-77,1)	33,4 (24,7-56,25)	0,935
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	100,5 (89,9-108,3)	104,4 (95,75-106,55)	0,813
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	99,5 (86,9-110,5)	109,2 (95,75-114,8)	0,238

Примечание – ВТЭО – венозные тромбоэмбологические осложнения, p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Факторы риска венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов групп А, В и С

Оценка факторов риска ВТЭО у пациентов производилась методами логистической регрессии и ROC-анализа. По данным ROC-анализа прогностическое значение в отношении развития ВТЭО у пациентов, которым производилась первичная имплантация ЭКС, имеют исходные активность FV, FVII и уровень Д-димера (Таблица 42, Рисунок 8).

Таблица 42 – Факторы риска венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов, которым производилась первичная имплантация электрокардиостимулятора (данные ROC-анализа)

Показатель	AUC	m	95% ДИ	p
Количество тромбоцитов	0,43	0,063	0,307-0,553	0,484
Тромбокрит	0,501	0,064	0,376-0,626	0,992
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему	0,481	0,083	0,319-0,644	0,852
Средний объем тромбоцита	0,616	0,074	0,47-0,762	0,246
Растворимый Р-селектин	0,43	0,095	0,244-0,617	0,536
Фактор фон Виллебранда	0,391	0,102	0,192-0,59	0,332
Фактор свертывания крови I	0,531	0,098	0,34-0,723	0,765
Фактор свертывания крови II	0,331	0,112	0,112-0,55	0,132
Фактор свертывания крови V	0,835	0,069	0,7-0,97	<0,001
Фактор свертывания крови VII	0,764	0,075	0,617-0,911	0,005
Фактор свертывания крови VIII	0,5	0,104	0,295-0,705	1
Фактор свертывания крови IX	0,563	0,107	0,354-0,773	0,574
Фактор свертывания крови X	0,553	0,084	0,388-0,718	0,638
Фактор свертывания крови XI	0,454	0,071	0,316-0,592	0,683
Фактор свертывания крови XII	0,585	0,089	0,411-0,759	0,451
Плазминоген	0,524	0,124	0,282-0,766	0,831
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	0,586	0,093	0,404-0,768	0,443
Д-димер	0,739	0,116	0,513-0,966	0,012
Ингибитор активатора плазминогена	0,491	0,104	0,287-0,695	0,935
Антитромбин III	0,527	0,101	0,329-0,725	0,813
Протеин С	0,632	0,089	0,459-0,806	0,238

Примечание – ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника, AUC – area under the curve, площадь под кривой, m – стандартная ошибка среднего, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.

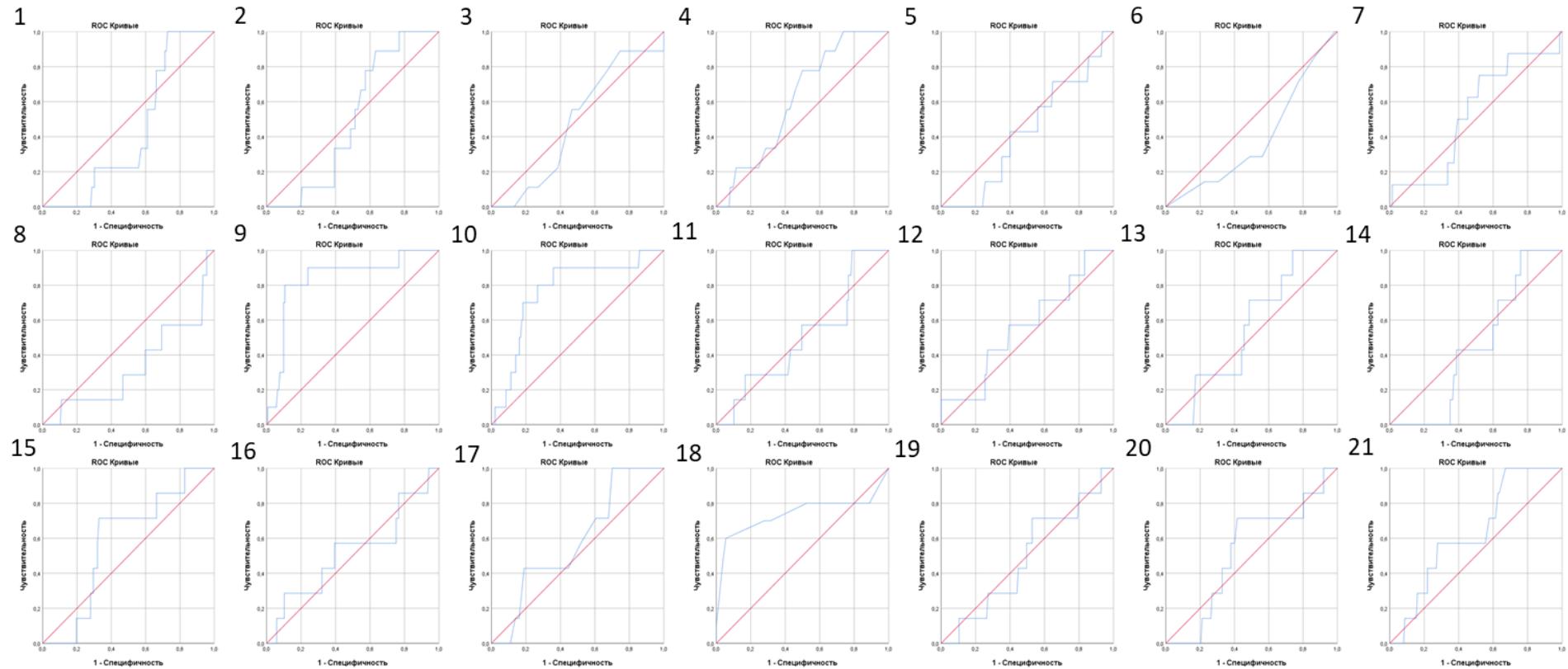


Рисунок 8 – ROC-кривые, отражающие прогностическую ценность исследуемых параметров системы гемостаза:
 1 – количество тромбоцитов, 2 – тромбокрит, 3 – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, 4 – средний объем тромбоцита, 5 – растворимый Р-селектин, 6 – фактор фон Виллебранда, 7 – фактор свертывания крови I,
 8 – фактор свертывания крови II, 9 – фактор свертывания крови V, 10 – фактор свертывания крови VII, 11 – фактор свертывания крови VIII, 12 – фактор свертывания крови IX, 13 – фактор свертывания крови X, 14 – фактор свертывания крови XI, 15 – фактор свертывания крови XII, 16 – плазминоген, 17 – растворимые фибрин-мономерные комплексы, 18 – Д-димер, 19 – ингибитор активатора плазминогена, 20 – Антитромбин III, 21 – протеин C

Примечание – ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника

Таким образом, высокая активность FV, FVII, и высокий уровень Д-димера до операции являлись факторами риска развития ВТЭО. 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.

Метод бинарной логистической регрессии использовался для дальнейшей оценки факторов риска ВТЭО. После проведения однофакторного анализа проводился многофакторный анализ с показателями, значимость которых была $<0,1$. По данным однофакторного анализа факторами риска ВТЭО у пациентов после первичной имплантации ЭКС являются исходно высокая активность FV, FVII, и высокий уровень Д-димера. Шансы развития ВТЭО также повышались у пациентов с АВ-блокадами, у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота), по сравнению с пациентами, получающими антикоагулянты, а также у пациентов, сосудистый доступ у которых осуществлялся посредством пункции подключичной вены, а не секции головной вены. Наличие хронической болезни почек, напротив, снижало риски развития ВТЭО. После проведения многофакторного анализа факторами риска ВТЭО определялись исходно высокая активность FV и высокий уровень Д-димера (Таблица 43).

По данным бинарной логистической регрессии 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, $p<0,001$).

Таблица 43 – Факторы риска ВТЭО у пациентов, которым производилась первичная имплантация ЭКС (данные регрессионного анализа)

Фактор риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,967 (0,899-1,04)	0,367	-	-
ИМТ	0,992 (0,875-1,123)	0,895	-	-
Пол				
-мужской	0,83 (0,231-3)	0,781	-	-
-женский	1,2 (0,333-4,327)			
Основное заболевание				
-АВ-блокада	7,44 (1,522-36,38)	0,013	4,195 (0,745-23,632)	0,104
-СССУ	0,25 (0,031-2,034)	0,195	-	-
-ФП	0,213 (0,026-1,731)	0,148	-	-
Сопутствующие заболевания				
-Гипертоническая болезнь	0,145 (0,024-1,686)	0,12	-	-
-Стенокардия напряжения	3,375 (0,907-12,559)	0,07	4,334 (0,841-22,343)	0,08
-Инфаркт миокарда в анамнезе	2,023 (0,489-8,366)	0,331	-	-
-ОНМК в анамнезе	3,325 (0,621-17,796)	0,16	-	-
-Хроническая сердечная недостаточность				
---Функциональный класс II	0,366 (0,075-1,788)	0,214	-	-
---Функциональный класс III	1,25 (0,338-4,62)	0,738	-	-
-Хроническая обструктивная болезнь легких	2,159 (0,239-19,506)	0,493	-	-
-Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	2,159 (0,239-19,506)	0,493	-	-
-Мочекаменная болезнь	2,5 (0,48-13,031)	0,277	-	-
-Хронический пиелонефрит	0,772 (0,092-6,456)	0,811	-	-
-Хроническая болезнь почек	0,116 (0,014-0,939)	0,043	0,142 (0,015-1,304)	0,084
-Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	2,159 (0,239-19,506)	0,493	-	-

Продолжение Таблицы 43

-Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей	2,864 (0,755-10,859)	0,122		
-Сахарный диабет	0,716 (0,145-3,526)	0,682		
Данные эхокардиографии				
-диаметр левого предсердия	0,526 (0,145-1,909)	0,329	-	-
-конечный диастолический размер ЛЖ	0,334 (0,086-1,298)	0,114	-	-
-конечный систолический размер ЛЖ	0,16 (0,025-1,028)	0,053	0,317 (0,049-2,042)	0,227
-фракция выброса ЛЖ	1,185 (0,984-1,426)	0,074	1,195 (0,969-1,475)	0,096
-градиент давления на ТК	1,002 (0,925-1,085)	0,959	-	-
-регургитация на ТК	0,689 (0,254-1,868)	0,464	-	-
Антитромботическая терапия				
-Антиагрегантная	7,673 (1,569-37,535)	0,012	2,503 (0,361-17,344)	0,353
-Антикоагулянтная	0,13 (0,027-0,637)			
Антикоагулянт				
-Ривароксабан	0,145 (0,018-1,176)	0,071	0,329 (0,033-3,261)	0,342
-Апиксабан	-	-	-	-
-Дабигатрана этексилат	-	-	-	-
-Варфарин	2,537 (0,275-23,402)	0,411	-	-
Модель ЭКС				
-однокамерный	0,202 (0,025-1,639)	0,134	-	-
-двухкамерный	4,955 (0,61-40,27)			
Сосудистый доступ				
-Головная вена	0,214 (0,049-0,935)	0,04	0,221 (0,037-1,312)	0,097
-Подключичная вена	4,679 (1,069-20,472)		4,516 (0,762-26,755)	
Время имплантации	1,011 (0,984-1,04)	0,42	-	-

Продолжение Таблицы 43

Количество тромбоцитов	0,994 (0,982-1,007)	0,373	-	-
Тромбокрит	0,174 (0-1947050,38)	0,806	-	-
Ширина распределения тромбоцитов по объему	0,512 (0,252-1,04)	0,064	0,856 (0,313-2,341)	0,762
Средний объем тромбоцита	1,358 (0,734-2,514)	0,33	-	-
Растворимый Р-селектин	0,991 (0,971-1,011)	0,368	-	-
Фактор фон Виллебранда	0,999 (0,997-1,001)	0,416	-	-
Фактор свертывания крови I	1,248 (0,535-2,911)	0,608	-	-
Фактор свертывания крови II	0,994 (0,984-1,004)	0,258	-	-
Фактор свертывания крови V	1,007 (1,002-1,011)	0,002	1,006 (1,001-1,011)	0,019
Фактор свертывания крови VII	1,003 (1,0001-1,006)	0,04	1,001 (0,997-1,005)	0,693
Фактор свертывания крови VIII	1,001 (0,981-1,02)	0,951	-	-
Фактор свертывания крови IX	1,013 (0,988-1,039)	0,309	-	-
Фактор свертывания крови X	0,999 (0,994-1,004)	0,761	-	-
Фактор свертывания крови XI	0,993 (0,972-1,013)	0,481	-	-
Фактор свертывания крови XII	1,006 (0,98-1,032)	0,654	-	-
Плазминоген	1,002 (0,982-1,022)	0,833	-	-
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	1,031 (0,929-1,144)	0,564	-	-
Д-димер	1,002 (1,001-1,003)	<0,001	1,002 (1,001-1,003)	0,001
Ингибитор активатора плазминогена	0,996 (0,974-1,019)	0,741	-	-
Антитромбин III	1,004 (0,949-1,062)	0,892	-	-
Протеин С	1,009 (0,987-1,031)	0,441	-	-

Примечание – ВТЭО – венозные тромбоэмбolicкие осложнения, ИМТ – индекс массы тела, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ВРВ – варикозное расширение вен, ЛЖ – левый желудочек, ТК – триkuspidальный клапан, ЭКС – электрокардиостимулятор, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, р – уровень значимости.

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.

Для проверки модели и подбора оптимального порога классификации использовался ROC-анализ (Рисунок 9). Площадь под ROC-кривой составила $0,816 \pm 0,092$ с 95% ДИ: 0,636-0,996. Значимость модели 0,001. Оптимальное значение порога классификации, определенное с помощью индекса Юдена, – 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.

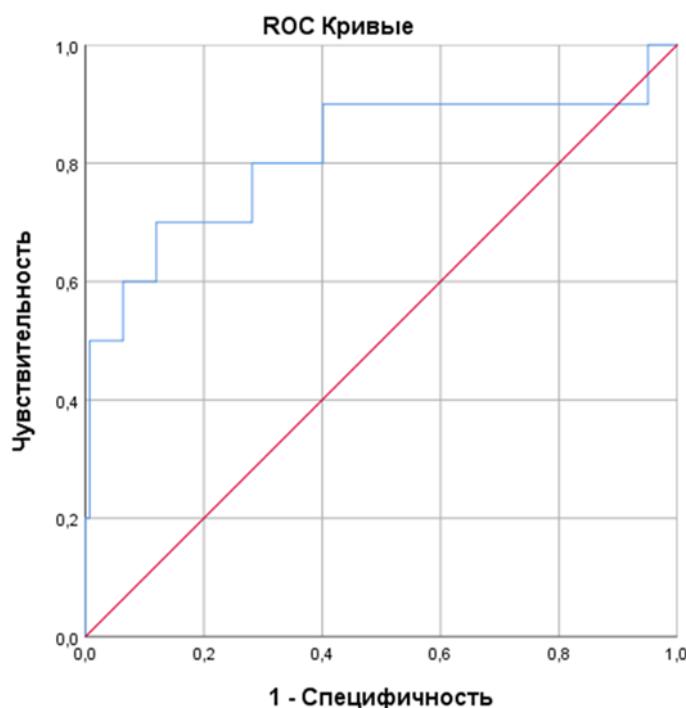


Рисунок 9 – ROC-кривые для подбора порога классификации прогностической модели

Факторы риска электрод-ассоциированных ВТЭО разнятся у разных авторов. В большинстве работ ключевыми факторами риска ВТЭО описывают сопутствующие инфекционные осложнения, инфаркт миокарда в анамнезе, наличие ФП, злокачественных новообразований, снижение функции левого или правого желудочка, предшествующая временная электрокардиостимуляция, присутствие большого количества электродов в венозном русле [122,127,227,272,276].

По данным однофакторного анализа у пациентов, которые получали ацетилсалициловую кислоту, а не антикоагулянты, шансы развития ВТЭО были повышенены в 7,673 раз. В работе van Rooden C.J. и др. частота выявления венозных тромбозов была в 2,5 раза ($p<0,05$) выше у пациентов на антиагрегантной терапии и пациентов без антитромботической терапии по сравнению с пациентами на антикоагулянтной терапии [259]. Haghjoo M. и др. отмечают, что шансы развития ВТЭО после имплантаций ЭКС и кардиовертеров-дефибрилляторов выше в 2,79 раз ($p=0,047$) выше у пациентов без какой-либо антитромботической терапии по сравнению с пациентами, принимающими антиагреганты или антикоагулянты [122]. В нашем исследовании большая часть пациентов находились на антикоагулянтной терапии, что могло повлиять на несколько более сниженную распространенность ВТЭО по сравнению с нашими предыдущими исследованиями и данными других авторов [7,161,226,259]. Интересно, что в работе Santini M. и др. ТГВ верхних конечностей регистрировался у молодых пациентов с ИКД. Авторы предполагают, что эта находка объясняется тем, что пациенты из-за молодого возраста не получали антитромботических препаратов [229].

Важно, что полученные методом логистической регрессии данные о большей распространенности ВТЭО у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту в послеоперационном периоде, по сравнению с пациентами, получающими антикоагулянты, сопоставляются с данными об изучении параметров системы гемостаза в нашем исследовании. 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 и тромбокрита, повышался уровень Д-димера и РФМК, 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. Их уровень тромбоцитов и тромбокрит были стабильны, активность всех исследуемых нами факторов свертывания крови снижалась, снижался уровень PAI-1, а уровни РФМК и Д-димера не возрастили. Так как большая часть из этих пациентов получали ривароксабан или апиксабан, 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.

Наличие АВ-блокады как основного заболевания и показания к имплантации ЭКС также определялось как фактор риска ТГВ верхних конечностей. Мы полагаем, что это было скорее связано с тем, что большинство пациентов с АВ-блокадами не имели сопутствующей ФП и не получали антикоагулянтов.

Шансы развития ТГВ верхних конечностей были в 4,679 раз выше у пациентов, которым проводилась пункция подключичной вены вместо секции головной вены. Во время пункции происходит прямое повреждение подключичной вены иглой, интродьюсерами и электродами, тогда как при проведении электродов через головную вену возможно только поверхностное повреждение эндотелия глубоких вен [107,281]. Это подтверждается тем фактом, что в нашем исследовании у пациентов, которым производилась пункция подключичной вены, через 7 дней после имплантации ЭКС количество тромбоцитов было ниже, а относительная ширина распределения тромбоцитов по объему и средний уровень тромбоцитов выше, чем у остальных пациентов. Через год у данных пациентов наблюдалось сниженное количество тромбоцитов и более высокая активность FVIII и FIX. Crook B.R. и др. считают, что при использовании головной вены в качестве сосудистого доступа при имплантации ЭКС сопровождается низким риском ВТЭО [81]. Другие авторы не нашли преимуществ того или иного сосудистого доступа перед другим в отношении развития ВТЭО в послеоперационном периоде [27,32,93,117,122,164,185,259].

Все описанные выше факторы, полученные в результате однофакторного анализа, имеют несколько меньшую прогностическую ценность, оценка их значимости требует проведения дополнительных исследований. После проведения многофакторного анализа факторами риска ВТЭО определялись высокая активность FV и высокий уровень Д-димера до операции, подтверждая еще большую исходную склонность к гиперкоагуляции у данных пациентов. Как мы писали выше, в работе Lelakowski J. и др. уровень Д-димера также являлся прогностически значимым у пациентов после имплантации ЭКС, а в нашем раннем исследовании пороговым уровнем Д-димера, при котором ожидалось развитие ВТЭО в послеоперационном периоде являлось число 1000 мкг/л DDU [4,5,161].

Клинические примеры

Клинический пример № 1. Пациент А., 64 года, поступал в отделение

хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Рязанской области для имплантации двухкамерного ЭКС. Показанием к имплантации служило наличие АВ-блокады 2 степени 2 типа, был определен в группу В. Из сопутствующих заболеваний и состояний у пациента отмечалось наличие стенокардии напряжения, гипертонической болезни, ХСН ФК3, варикозное расширение вен нижних конечностей (С2), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, хроническая обструктивная болезнь легких. В анамнезе у пациента перенесенный инфаркт миокарда. Показатели системы гемостаза пациента до операции отражены в Таблице 44.

Таблица 44 – Показатели системы гемостаза пациента А. до операции

Показатель, единица измерения	Значение
Количество тромбоцитов, *10 ⁹ /л	192
Тромбокрит	0,173
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, %	16,1
Средний объем тромбоцита, fL	9
Растворимый Р-селектин, нг/мл	138
Фактор фон Виллебранда, %	600
Фактор свертывания крови I, г/л	2,99
Фактор свертывания крови II, %	139
Фактор свертывания крови V, %	267,5
Фактор свертывания крови VII, %	244,3
Фактор свертывания крови VIII, %	120,3
Фактор свертывания крови IX, %	115
Фактор свертывания крови X, %	155
Фактор свертывания крови XI, %	257
Фактор свертывания крови XII, %	152
Плазминоген, %	82,9
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	16
Д-димер, мкг/л DDU	4000
Ингибитор активатора плазминогена, нг/мл	64,3
Антитромбин III, %	100,6
Протеин C, %	78

В качестве антитромботической терапии пациент получал ацетилсалициловую кислоту в стандартной дозе. Во время имплантации ЭКС в качестве сосудистого доступа использовалась головная вена. Послеоперационный период протекал без особенностей. Через 15 дней после оперативного вмешательства пациент вновь обратился за помощью в отделение с жалобами на отек и гиперемию левой верхней конечности. По данным ультразвукового исследования диагностирован тромбоз левой подключичной вены (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Клиника тромбоза левой подключичной вены (слева), данные ультразвукового исследования вен левой верхней конечности (справа)

Пациенту был назначен ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня, затем 20 мг 1 раз в день до 3 месяцев с дальнейшим контролем проходимости вен посредством ультразвукового исследования. Пациент отмечал улучшение уже через 4 дня после начала терапии, клиника тромбоза разрешилась на 21 день. Через 3 месяца у пациента отмечались признаки частичной реканализации вены, лечение было продолжено до 12 месяцев. Через 12 месяцев достигнута удовлетворительная реканализация вены (Рисунок 11).

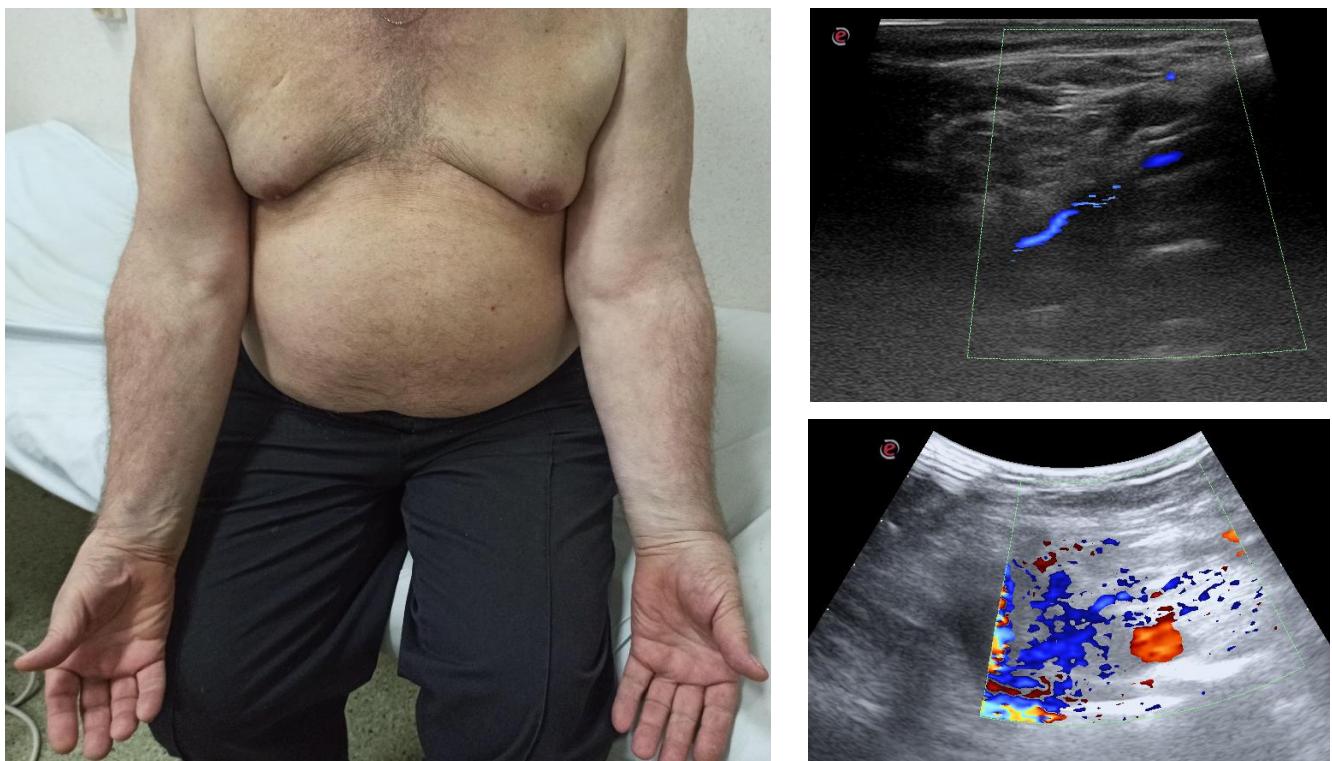


Рисунок 11 – Клиника тромбоза левой подключичной вены разрешилась (слева), данные ультразвукового исследования вен левой верхней конечности (справа)

Резюме

Данный клинический пример подтверждает возможность прогнозирования ВТЭО моделями, полученными с помощью ROC-анализа: исходные активность FV у пациента была больше порогового значения 166,67%, FVII больше 173,25%, уровень Д-димера больше 1250 мкг/л DDU, соответственно.

Прогностическая модель, полученная методом бинарной логистической регрессии так же была подтверждена клиническим примером:

$$Z = -5,487 + 0,006 * 267,5 + 0,002 * 4000 = 4,12$$

$$P = 1 / (1 + e^{-4,12}) = 0,98$$

Число 0,98 выше порога классификации прогностической модели (0,1007), подтвердилось развитие ВТЭО у пациента А. после первичной имплантации ЭКС.

Клинический пример № 2. Пациентка К., 64 года, поступала в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Рязанской области для имплантации двухкамерного ЭКС. Показанием к имплантации служило наличие АВ-блокады 2 степени 2 типа, преходящей АВ-блокады 3 степени, была определен в группу В. Из сопутствующих заболеваний и состояний у пациентки отмечалось наличие стенокардии напряжения, гипертонической болезни, ХСН ФК2, сахарный диабет 2 типа. В анамнезе у пациентки перенесенный инфаркт миокарда. Показатели системы гемостаза пациентки до операции отражены в Таблице 45.

Таблица 45 – Показатели системы гемостаза пациентки К. до операции

Показатель, единица измерения	Значение
Количество тромбоцитов, *10 ⁹ /л	205
Тромбокрит	0,208
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, %	16,6
Средний объем тромбоцита, fL	10,2
Растворимый Р-селектин, нг/мл	66
Фактор фон Виллебранда, %	150
Фактор свертывания крови I, г/л	2,68
Фактор свертывания крови II, %	166,5
Фактор свертывания крови V, %	227,96
Фактор свертывания крови VII, %	283,31
Фактор свертывания крови VIII, %	126,7
Фактор свертывания крови IX, %	177,5
Фактор свертывания крови X, %	308,18
Фактор свертывания крови XI, %	72,9
Фактор свертывания крови XII, %	111,3
Плазминоген, %	181,1
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	8
Д-димер, мкг/л DDU	2000
Ингибитор активатора плазминогена, нг/мл	37,2
Антитромбин III, %	103,3
Протеин C, %	113,2

В качестве антитромботической терапии пациентка получала ацетилсалициловую кислоту в стандартной дозировке. Во время имплантации ЭКС в качестве сосудистого доступа использовалась головная вена. Послеоперационный период протекал без особенностей. Через 1 год после операции по данным ультразвукового исследования диагностирован подклапанный тромбоз левой подключичной вены без флотации. При осмотре пациентки отек, гиперемия, болезненность левой верхней конечности не определялись. При опросе пациентка вспомнила, что обращала внимание на небольшой отек левой верхней конечности, возникающий при физической нагрузке (Рисунок 12).

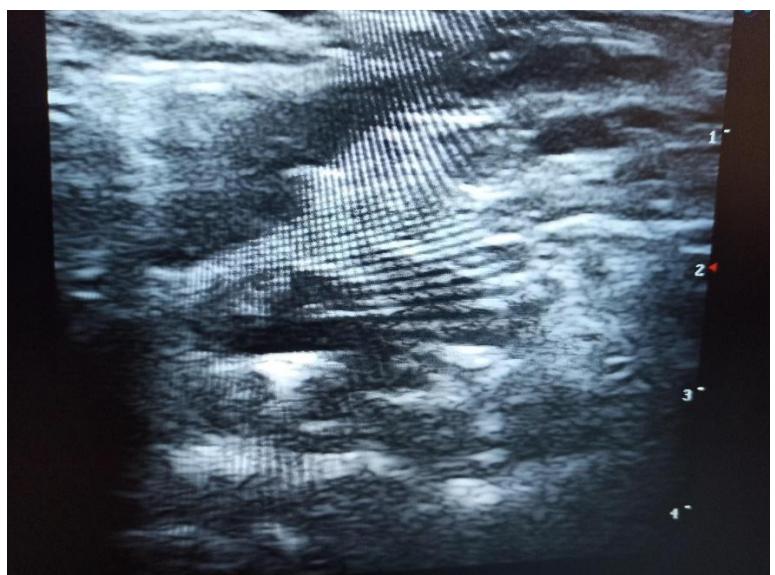


Рисунок 12 – Клиника тромбоза левой подключичной вены отсутствует (слева), данные ультразвукового исследования вен левой верхней конечности (справа)

Пациентке был назначен ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня, затем 20 мг 1 раз в день до 3 месяцев с дальнейшим контролем проходимости вен посредством ультразвукового исследования. Через 3 месяца у пациента отмечалась удовлетворительная реканализация вены, а отек после физической

нагрузки больше на возникал (Рисунок 13).

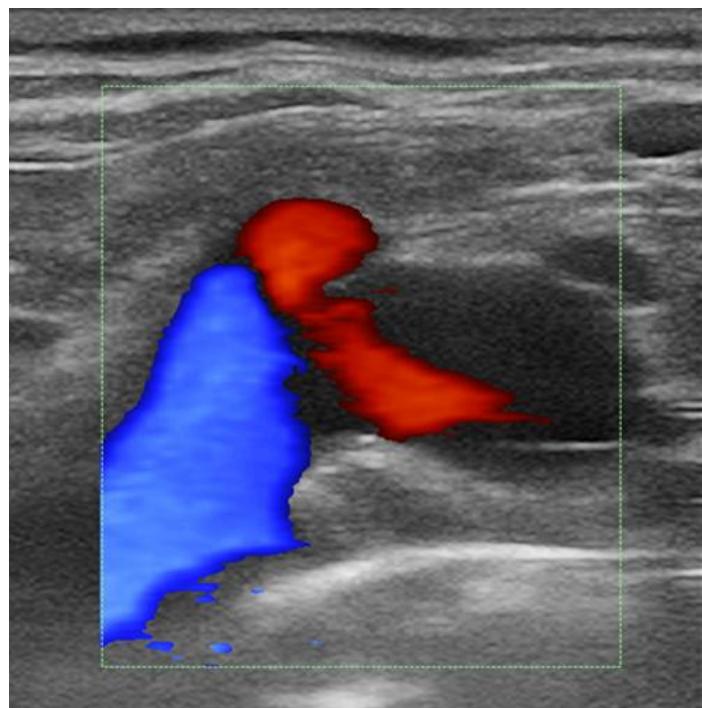


Рисунок 13 – Клиника тромбоза левой подключичной вены отсутствует (слева), данные ультразвукового исследования вен левой верхней конечности (справа)

Резюме

Клинический пример подтверждает возможность прогнозирования ВТЭО моделями, полученными с помощью ROC-анализа: исходные активность FV у пациентки была больше порогового значения 166,67%, FVII больше 173,25%, уровень Д-димера больше 1250 мкг/л DDU, соответственно.

Прогностическая модель, полученная методом бинарной логистической регрессии так же была подтверждена клиническим примером:

$$Z = -5,487 + 0,006 * 227,96 + 0,002 * 2000 = -0,12$$

$$P = 1 / (1 + e^{(-0,12)}) = 0,47$$

Число 0,47 выше порога классификации прогностической модели (0,1007), подтвердилось развитие ВТЭО у пациентки К. после первичной имплантации ЭКС.

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

Распространенность нарушения проходимости вен верхних конечностей у пациентов группы D

Среди 53 пациентов группы D при проведении ультразвукового исследования вен верхних конечностей у 9 (17%) были выявлены признаки нарушения проходимости вен верхних конечностей. У 1 пациентки дополнительно определялись признаки ранее перенесенного тромбоза большой подкожной вены с обеих сторон, у 3 – сопутствующая окклюзия ипсилатеральной брахиоцефальной вены, у 2 – двустороннее нарушение проходимости вен верхних конечностей. У 1 пациентки по данным ультразвукового исследования сердца был выявлен кальцинированный тромб на электроде ЭКС. У описанных пациентов с окклюзией брахиоцефальной вены производилась имплантация новых электродов и ЭКС с противоположной стороны. У 1 пациента с двусторонней окклюзией вен произвести замену электрода классическим путем не удалось, ему выполнялась экстракция старого электрода, а затем имплантация нового через образовавшийся канал. У остальных пациентов с нарушением проходимости вен верхних конечностей и с нормальной проходимостью вен замена ЭКС прошла без особенностей.

Распространенность стенозов/окклюзий вен верхних конечностей варьируется по данным международной литературы. В ранних работах описывается выявление нарушения проходимости вен верхних конечностей у 78% пациентов [52]. Abu-El-Haija B. и др. сообщают, что стеноз глубоких вен верхних конечностей при давности имплантации 6,24 (4,52-9,08) лет больше 50% был выявлен у 51% пациентов, окклюзия – у 26% [27]. В исследовании Boczar K. и др. нарушение проходимости вен отмечалось у 37,5% пациентов, в исследовании Pieper C.C. и др. – у 30,1% при средней давности имплантации 6,88 лет [52,53,203].

В нашем исследовании распространенность нарушения венозной проходимости выявлено у 17% пациентов. Мы полагаем, что меньший процент выявления стенозов/окклюзий связан с выбором инструментального обследования пациентов. Мы применяли ультразвуковое исследование, авторы, описанные выше, – ангиографию, обладающую большей диагностической точностью. Например, в исследовании Lelakowski J. и др., где аналогично с диагностической целью применялось ультразвуковое исследование вен, частота окклюзий составила 12% в сроки от 7 до 17 месяцев наблюдения после имплантации ЭКС [161].

Показатели системы гемостаза у пациентов группы D относительно выявленных нарушений проходимости вен верхних конечностей

Межгрупповые различия по показателям системы гемостаза были оценены среди пациентов с выявленными нарушениями проходимости вен верхних конечностей и пациентов с нормальной проходимостью вен (Таблица 46). Пациенты с выявленными стенозами/окклюзиями вен верхних конечностей отличались более высокой активностью FV, FVII, FIX и более высоким уровнем Д-димера до оперативного вмешательства.

Полученные данные подтверждают, что пациенты с выявленными стенозами/окклюзиями вен более склонны к гиперкоагуляции. В разделе «Показатели системы гемостаза у пациентов групп А, В и С относительно выявленных венозных тромбоэмбологических осложнений» нами были перечислены работы авторов, результаты которых сопоставимы с нашими. Наиболее тесно полученные результаты перекликаются с данными Lelakowski J. и др.: в их исследовании у пациентов с нарушением проходимости вен отмечалось повышение уровня Д-димера и активности FVII [161].

Таблица 46 – Сравнение показателей системы гемостаза у пациентов с нарушением проходимости и нормальной проходимостью вен верхних конечностей

Показатель, единица измерения	Нормальная проходимость вен (n=44)	Нарушение проходимости вен (n=9)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	198 (176-248)	188,5 (164-219,5)	0,575
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,163 (0,149-0,201)	0,152 (0,148-0,156)	0,23
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	15,95 (15,6-16,2)	16,1 (15,85-16,2)	0,492
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,45 (8,1-9)	8,5 (7,8-8,7)	0,511
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	95 (70-135)	84,5 (71-112)	0,624
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	230 (150-310)	320 (300-600)	0,128
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,56 (2,11-3,1)	2,76 (1,26-3,3)	0,731
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	86,85 (60,99-127)	96,6 (94,3-122,3)	0,451
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	77,2 (48,3-100,85)	93,9 (83,5-169,09)	0,02
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	86,55 (53,35-126,9)	126,2 (88,6-199)	0,025
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	87,95 (60,7-112)	87,9 (56,9-99,4)	0,491
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	82 (69,8-110,6)	110 (89,7-177,8)	0,007
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	73,35 (54,9-103,05)	90,1 (88,2-187,13)	0,091
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	73,3 (59,3-89,2)	94,7 (78,9-110,2)	0,059
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	75,48±24,2	91,98±54,71	0,428
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	96,7 (82,3-138,85)	95 (78,6-122,9)	0,506
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	10 (4,5-17)	12 (6-19)	0,552
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-800)	2000 (1000-2000)	<0,001
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	27,8 (20,15-71,95)	35,7 (31,2-56,3)	0,57
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	94,5 (84,5-103,85)	96,9 (90-116,2)	0,08
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	92,15 (78,65-104,25)	84,6 (80,6-87,5)	0,578

Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Факторы, ассоциированные с нарушением проходимости вен верхних конечностей у пациентов группы D

Оценка факторов, ассоциированных с нарушением проходимости вен верхних конечностей у пациентов, производилась методами логистической регрессии и ROC-анализа. По данным ROC-анализа прогностическое значение в отношении наличия нарушения проходимости вен верхних конечностей у пациентов, которым производилась замена ЭКС, имеет исходная активность FV, FVII, FIX и уровень Д-димера (Таблица 47, Рисунок 14).

Таблица 47 – Факторы, ассоциированные нарушением проходимости вен верхних конечностей у пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора (данные ROC-анализа)

Показатель	AUC	m	95% ДИ	p
Количество тромбоцитов	0,436	0,106	0,229-0,643	0,568
Тромбокрит	0,354	0,108	0,142-0,566	0,219
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему	0,585	0,101	0,387-0,783	0,475
Средний объем тромбоцита	0,44	0,114	0,217-0,664	0,617
Растворимый Р-селектин	0,4	0,1	0,204-0,595	0,429
Фактор фон Виллебранда	0,663	0,109	0,45-0,876	0,127
Фактор свертывания крови I	0,487	0,141	0,212-0,763	0,906
Фактор свертывания крови II	0,593	0,101	0,395-0,791	0,381
Фактор свертывания крови V	0,745	0,08	0,587-0,903	0,022
Фактор свертывания крови VII	0,686	0,09	0,496-0,855	0,025
Фактор свертывания крови VIII	0,424	0,117	0,194-0,655	0,477
Фактор свертывания крови IX	0,783	0,077	0,632-0,934	0,008
Фактор свертывания крови X	0,681	0,082	0,521-0,84	0,09
Фактор свертывания крови XI	0,702	0,114	0,479-0,925	0,058
Фактор свертывания крови XII	0,568	0,143	0,287-0,849	0,543
Плазминоген	0,428	0,099	0,234-0,622	0,5
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	0,566	0,107	0,355-0,776	0,538
Д-димер	0,871	0,061	0,752-0,99	<0,001
Ингибитор активатора плазминогена	0,576	0,096	0,387-0,764	0,55
Антитромбин III	0,639	0,106	0,432-0,846	0,193
Протеин C	0,37	0,081	0,211-0,529	0,222
Примечание – ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника, AUC – area under the curve, площадь под кривой, m – стандартная ошибка среднего, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.				

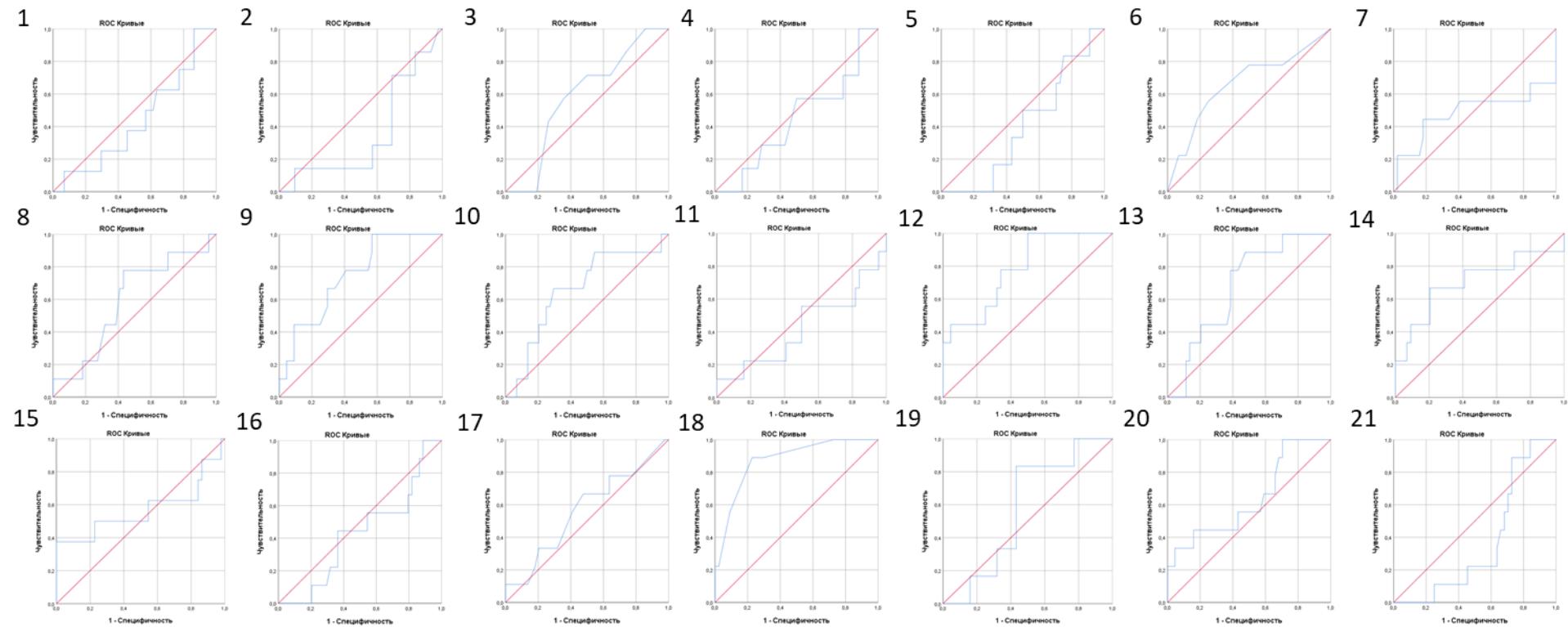


Рисунок 14 – ROC-кривые, отражающие прогностическую ценность исследуемых параметров системы гемостаза.

Примечание: 1 – количество тромбоцитов, 2 – тромбокрит, 3 – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, 4 – средний объем тромбоцита, 5 – растворимый Р-селектин, 6 – фактор фон Виллебранда, 7 – фактор свертывания крови I, 8 – фактор свертывания крови II, 9 – фактор свертывания крови V, 10 – фактор свертывания крови VII, 11 – фактор свертывания крови VIII, 12 – фактор свертывания крови IX, 13 – фактор свертывания крови X, 14 – фактор свертывания крови XI, 15 – фактор свертывания крови XII, 16 – плазминоген, 17 – растворимые фибрин-мономерные комплексы, 18 – Д-димер, 19 – ингибитор активатора плазминогена, 20 – Антитромбин III, 21 – протеин C

Примечание – ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника

Таким образом, исходно высокая активность FV, FVII, FIX, и высокий уровень Д-димера ассоциировались с нарушением проходимости вен верхних конечностей. 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 выявление нарушения проходимости вен верхних конечностей.

Метод бинарной логистической регрессии использовался для дальнейшей оценки факторов, ассоциированных с нарушением проходимости вен верхних конечностей. После проведения однофакторного анализа проводился многофакторный анализ с показателями, значимость которых была $<0,1$. По данным однофакторного анализа факторами, ассоциированными с нарушением проходимости вен верхних конечностей у пациентов с имплантированными ЭКС, являются высокая активность FV, FVII, FIX, высокий уровень Д-димера. Шансы выявления стеноза/окклюзии вен верхних конечностей также повышались в зависимости от давности имплантации ЭКС и у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии (ацетилсалациловая кислота), по сравнению с пациентами на антикоагулянтной терапии. После многофакторного анализа ассоциированными факторами определялись высокая активность FVII и АТ III, а также высокий уровень Д-димера (Таблица 48).

Таблица 48 – Факторы, ассоциированные нарушением проходимости вен верхних конечностей у пациентов, которым производилась замена ЭКС (данные регрессионного анализа)

Фактор риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,008 (0,916-1,109)	0,872	-	-
ИМТ	1,069 (0,913-1,251)	0,406	-	-
Пол				
-мужской	0,658 (0,145-2,98)	0,587	-	-
-женский	1,52 (0,336-6,873)			
Основное заболевание				
-АВ-блокада	1,192 (0,258-5,505)	0,822	-	-
-СССУ	2,857 (0,437-18,682)	0,273	-	-
-ФП	0,504 (0,118-2,143)	0,353	-	-
Сопутствующие заболевания				
-Стенокардия напряжения	1,985 (0,467-8,447)	0,353	-	-
-Инфаркт миокарда в анамнезе	2,643 (0,531-13,145)	0,235	-	-
-ОНМК в анамнезе	3,167 (0,619-16,188)	0,166	-	-
-Хроническая сердечная недостаточность	-	-	-	-
---Функциональный класс II	1,111 (0,196-6,291)	0,905	-	-
---Функциональный класс III	1,312 (0,238-7,226)	0,755	-	-
-Язвенная болезнь желудка	2,625 (0,212-32,518)	0,452	-	-
-Хронический панкреатит	5,375 (0,304-95,056)	0,251	-	-
-Хронический холецистит	2,625 (0,212-32,518)	0,452	-	-
-Хронический пиелонефрит	0,975 (0,1-9,511)	0,983	-	-
-Хроническая болезнь почек	0,554 (0,13-2,351)	0,423	-	-
-Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	6 (0,722-49,837)	0,097	4,684 (0,207-106,2)	0,332

Продолжение Таблицы 48

-Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей -Сахарный диабет	0,661 (0,071-6,146) 0,762 (0,138-4,195)	0,716 0,755	- -	- -
Данные эхокардиографии				
-диаметр левого предсердия	1,658 (0,376-7,306)	0,504	-	-
-конечный диастолический размер ЛЖ	1,038 (0,236-4,57)	0,961	-	-
-конечный систолический размер ЛЖ	0,493 (0,099-2,467)	0,389	-	-
-фракция выброса ЛЖ	1,04 (0,926-1,167)	0,509	-	-
-градиент давления на ТК	1,548 (0,452-6,256)	0,392	-	-
-регургитация на ТК	1,09 (0,911-1,21)	0,526	-	-
Антитромботическая терапия				
-Антиагрегантная	6,767 (1,248-36,693)	0,027	8,468 (0,74-96,901)	0,086
-Антикоагулянтная	0,148 (0,027-0,801)		0,118 (0,01-1,351)	
Антикоагулянт				
-Ривароксабан	0,681 (0,125-3,728)	0,658	-	-
-Апиксабан	0,975 (0,1-9,511)	0,983	-	-
-Дабигатрана этексилат	-	-	-	-
-Варфарин	-	-	-	-
Модель ЭКС				
-однокамерный	0,554 (0,13-2,353)	0,423	-	-
-двухкамерный	1,806 (0,425-7,664)			
Сроки имплантации	1,171 (1,01-1,358)	0,036	1,267 (0,994-1,615)	0,056

Продолжение Таблицы 48

Количество тромбоцитов	0,996 (0,98-1,012)	0,61	-	-
Тромбокрит	0,000042 (0-232642)	0,379	-	-
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему	1,783 (0,232-13,705)	0,578	-	-
Средний объем тромбоцита	0,697 (0,242-2,005)	0,503	-	-
Растворимый Р-селектин	0,991 (0,972-1,01)	0,341	-	-
Фактор фон Виллебранда	1,002 (0,9998-1,004)	0,081	1,001 (0,999-1,004)	0,351
Фактор свертывания крови I	0,787 (0,309-2,003)	0,615	-	-
Фактор свертывания крови II	1,007 (0,99-1,024)	0,445	-	-
Фактор свертывания крови V	1,008 (1,0002-1,016)	0,045	1,008 (0,996-1,019)	0,198
Фактор свертывания крови VII	1,013 (1,001-1,025)	0,035	1,027 (1,0002-1,05)	0,049
Фактор свертывания крови VIII	1,002 (0,986-1,019)	0,785	-	-
Фактор свертывания крови IX	1,026 (1,007-1,045)	0,008	1,028 (0,997-1,06)	0,076
Фактор свертывания крови X	1,002 (0,995-1,009)	0,572	-	-
Фактор свертывания крови XI	1,028 (0,992-1,066)	0,131	-	-
Фактор свертывания крови XII	1,017 (0,993-1,042)	0,17	-	-
Плазминоген	0,994 (0,972-1,016)	0,566	-	-
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	1,038 (0,941-1,144)	0,459	-	-
Д-димер	1,002 (1,0005-1,003)	0,006	1,003 (1,001-1,005)	0,006
Ингибитор активатора плазминогена	0,997 (0,973-1,021)	0,8	-	-
Антитромбин III	1,048 (0,993-1,106)	0,087	1,125 (1,017-1,245)	0,023
Протеин С	0,99 (0,958-1,024)	0,57	-	-

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ВРВ – варикозное расширение вен, ЛЖ – левый желудочек, ТК – триkuspidальный клапан, ЭКС – электрокардиостимулятор, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, р – уровень значимости.

По ранним результатам исследования был получен патент на изобретение «Способ прогнозирования нарушения проходимости вен верхних конечностей у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами». Предложена модель прогнозирования нарушения проходимости вен верхних конечностей у пациентов с ЭКС уровня 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.

Для проверки модели и подбора оптимального порога классификации использовался ROC-анализ (Рисунок 15). Площадь под ROC-кривой составила $0,962 \pm 0,024$ с 95% ДИ: 0,915-1. Значимость модели $<0,001$. Оптимальное значение порога классификации, определенное с помощью индекса Юдена, – 0,1573. При данном пороге классификации чувствительность и специфичность метода – 100% и 86,4%, соответственно.

Последние результаты исследования позволили предложить вторую модель прогнозирования нарушения проходимости вен верхних конечностей. Модель основана на 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.

Для проверки модели и подбора оптимального порога классификации использовался ROC-анализ (Рисунок 15). Площадь под ROC-кривой составила $0,947 \pm 0,051$ с 95% ДИ: 0,846-1. Значимость модели $<0,001$. Оптимальное значение порога классификации, определенное с помощью индекса Юдена, – 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.

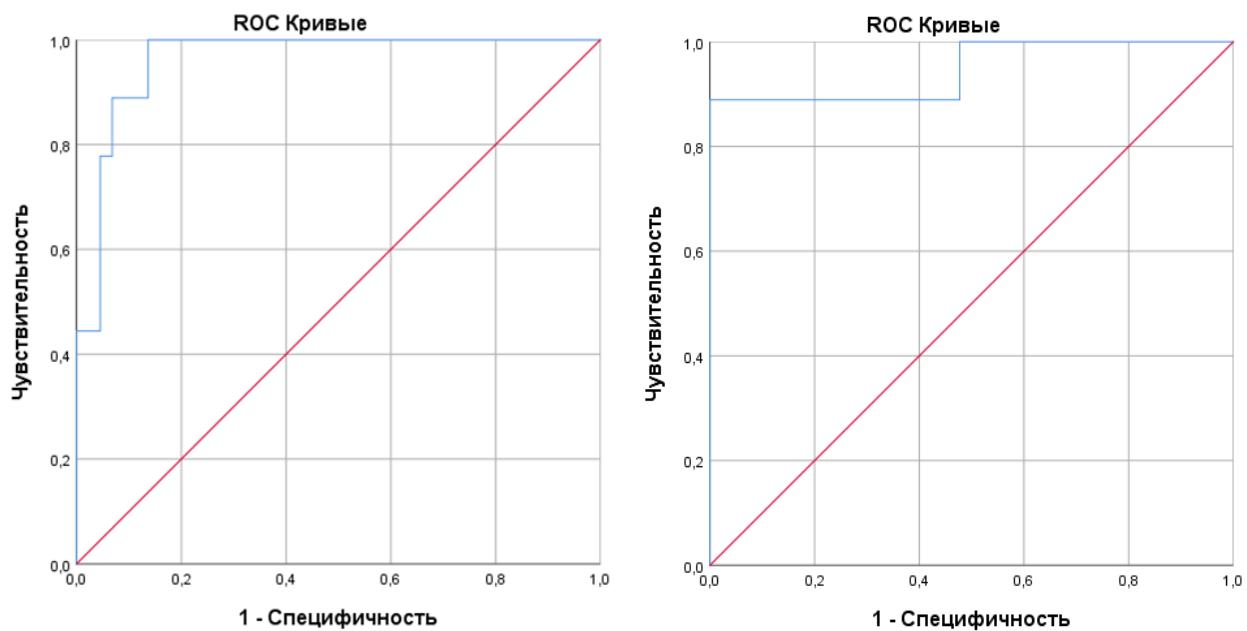


Рисунок 15 – ROC-кривые для подбора порога классификации прогностической модели: слева – для первой модели, справа – для второй

Данные однофакторного анализа показали, что и в отдаленном периоде после имплантации ЭКС важное значение имеет вид применяемой пациентом антитромботической терапии. Также как и в группе пациентов, которым производилась первичная имплантация ЭКС (группы А, В и С), в группе пациентов, которым производилась замена ЭКС (группа D) выявление непроходимости вен

верхних конечностей было выше среди пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту.

Шансы выявления нарушения проходимости вен верхних конечностей после имплантации СИЭУ возрастают ежегодно. По данным Horlbeck F.W. и др. в течение 14,3 лет наблюдения значимый стеноз или окклюзия определяется у 50% пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами [127]. По нашим данным, в результате однофакторного анализа, шансы выявления нарушения проходимости вен возрастили каждый последующий год после имплантации ЭКС в 1,171 раз. Как правило, поздние тромбозы у пациентов с СИЭУ развиваются постепенно. В этих условиях формируются венозные коллатериали, из-за которых клиника стеноза/окклюзии смазывается со временем или вообще отсутствует с самого начала. Потенциальными местами возникновения тромбоза и дальнейшего фиброза являются участки входа электродов в вену, бифуркации вен, участок подключичной вены между ключицей и первым ребром за счет постоянной механической травматизации эндотелия вены [222,269].

Наличие стеноза и окклюзии вен верхних конечностей у пациентов с имплантациями ЭКС является значимой клинической проблемой. У 4 пациентов в исследовании с выявленным нарушением проходимости вен верхних конечностей кроме замены самого ЭКС потребовалось заменить электрод. Окклюзия вены не позволяла произвести имплантацию нового электрода, поэтому у 3 из них были имплантированы новые электроды и ЭКС с противоположной стороны. У последнего пациента отмечалась двусторонняя окклюзия, заменить ему электрод и ЭКС оказалось возможным лишь после экстракции «старого» электрода в условиях Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии.

Описан ряд альтернатив для осуществления сосудистого доступа у пациентов с нарушением проходимости вен. Возможна пункция вены за участком стеноза, пункция венозной коллатериали, пункция противоположной вены, яремной вены, секция наружной яремной вены. В ряде случаев применяется доступ через систему нижней полой вены: бедренную или наружную подвздошную. Возможно проведение ангиопластики стеноза вены для образования канала для нового

электрода, или экстракция «старого» с той же целью. Имплантация безэлектродных ЭКС также позволяет обеспечить электрокардиостимуляцию у пациентов с нарушением проходимости вен. После исчерпания всех вариантов прибегают к эпикардиальной электрокардиостимуляции [70,143,152,171,179].

Использование альтернативных способов имплантации требует особых хирургических навыков, а в ряде случаев дополнительного оснащения. Далеко не во всех клиниках возможно осуществление таких оперативных вмешательств. Учитывая то, что большинство случаев стенозов и окклюзий вен верхних конечностей протекает бессимптомно, и инструментальное обследование этих вен не проводится каждому пациенту, нарушение проходимости вен обнаруживается случайно при попытке провести новый электрод. В связи с этим необходимы поиски потенциальных факторов, ассоциированных с нарушением проходимости вен верхних конечностей. Наше исследование показывает, что такими факторами могут быть высокая активность FV, FVII, FIX и AT III, а также высокий уровень Д-димера.

Резюме

Таким образом, в группах пациентов, которым имплантировался ЭКС (группы А, В и С) было выявлено 10 (6,5%) случаев ВТЭО, из них 8 (5,2%) случаев ТГВ верхних конечностей. Пациенты с выявленными ВТЭО отличались исходно более высокой активностью FV, FVII, и более высоким уровнем Д-димера. Факторами риска ВТЭО у пациентов в течение 2 лет после первичной имплантации ЭКС определялись высокая активность FV, FVII, высокий уровень Д-димера, пункция подключичной вены во время выполнения сосудистого доступа вместо секции головной вены, применение антиагрегантной терапии (ацетилсалicyловой кислоты) вместо антикоагулянтной. В группе пациентов, которым производилась замена ЭКС (группа D), было выявлено 9 (17%) случаев нарушения проходимости вен верхних конечностей. У данных пациентов отмечена более высокая активность FV, FVII, FIX и более высокий уровень Д-димера, они признаны факторами,

ассоциированными с нарушением проходимости вен верхних конечностей наряду с применением антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислоты) вместо антикоагулянтной, давностью имплантации ЭКС и высокой активностью АТ III.

Клинические примеры

Клинический пример № 3. Пациентка М., 78 лет, поступала в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Рязанской области для замены двухкамерного ЭКС. Из сопутствующих заболеваний и состояний у пациентки отмечалось наличие стенокардии напряжения, гипертонической болезни, ХСН ФК3, язвенной болезни желудка, хронического панкреатита, хронического холецистита, сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек С3А. В анамнезе у пациентки перенесенный инфаркт миокарда. В качестве антитромботической терапии пациентка получала ацетилсалициловую кислоту в стандартной дозировке. Показатели системы гемостаза пациентки до операции отражены в Таблице 49.

Пациентка при опросе сообщила о ранее перенесенном тромбозе вен левой верхней конечности и предоставила данные амбулаторно проведенной рентгеновской компьютерной томографии с контрастированием, где определялся стеноз левой подключичной вены. При осмотре у пациентки слева наблюдалась расширенные вены в левой подключичной области и области левой молочной железы (Рисунок 16). Вместо классической замены ЭКС у данной пациентки имплантирован новый двухкамерный ЭКС с электродами с правой стороны.

Таблица 49 – Показатели системы гемостаза пациентки М. до операции

Показатель, единица измерения	Значение
Количество тромбоцитов, *10 ⁹ /л	156
Тромбокрит	0,144
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, %	16
Средний объем тромбоцита, fL	9,2
Растворимый Р-селектин, нг/мл	48
Фактор фон Виллебранда, %	300
Фактор свертывания крови I, г/л	3,71
Фактор свертывания крови II, %	96,6
Фактор свертывания крови V, %	158,2
Фактор свертывания крови VII, %	77,9
Фактор свертывания крови VIII, %	99,4
Фактор свертывания крови IX, %	89,7
Фактор свертывания крови X, %	90,1
Фактор свертывания крови XI, %	60,6
Фактор свертывания крови XII, %	44,5
Плазминоген, %	146,1
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	28
Д-димер, мкг/л DDU	2000
Ингибитор активатора плазминогена, нг/мл	31,2
Антитромбин III, %	128,4
Протеин C, %	105,3



Рисунок 16 – расширение подкожных вен на фоне стеноза левой подключичной вены (слева), данные рентгеновской компьютерной томографии с контрастированием (справа)

Резюме

Клинический пример подтверждает возможность прогнозирования нарушения проходимости вен верхних конечностей моделями, полученными с помощью ROC-анализа: активность FV у пациентки была больше порогового значения 85,6%, FIX больше 88,65%, уровень Д-димера больше 900 мкг/л DDU, соответственно. Этим клиническим примером не подтверждена прогностическая модель, основанная на активности FVII.

Прогностические модели, полученные методом бинарной логистической регрессии также были подтверждены клиническим примером:

$$1) \quad Z = -25,603 + 0,003 * 2000 + 0,159 * 128,4 + 3,176 * 2 = 7,16$$

$$P = 1 / (1 + e^{-7,16}) = 1$$

$$2) \quad Z = -28,302 + 0,003 * 2000 + 0,199 * 128,4 + 0,023 * 77,9 = 5,04$$

$$P = 1 / (1 + e^{-5,04}) = 0,99$$

Число 1 и 0,99 выше порога классификации прогностической модели (0,1573 и 0,4074, соответственно), подтвердилось наличие непроходимости вен верхних конечностей.

Клинический пример № 4. Пациент П., 63 года, поступал в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Рязанской области для замены двухкамерного ЭКС на однокамерный. Из сопутствующих заболеваний и состояний у пациента отмечалось наличие стенокардии напряжения, гипертонической болезни, перманентной формы ФП, ХСН ФК3. В анамнезе у пациента перенесенное ОНМК. В качестве антитромботической терапии пациент принимал ацетилсалициловую кислоту, в условиях стационара осуществлен переход на ривароксабан. Показатели системы гемостаза пациента до операции отражены в Таблице 50.

У пациента по данным ультразвукового исследования вен верхних

конечностей выявлена окклюзия левой подключичной вены. Во время операции потребовалась замена электрода ЭКС, поэтому произведена имплантация новой системы ЭКС-электроды справа. Пациент не сообщал о каких-либо симптомах ТГВ, а при осмотре пациента никаких предпосылок к наличию окклюзии левой подключичной вены не выявлено (Рисунок 17).

Таблица 50 – Показатели системы гемостаза пациента П. до операции

Показатель, единица измерения	Значение
Количество тромбоцитов, *10 ⁹ /л	237
Тромбокрит	0,198
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, %	16,2
Средний объем тромбоцита, fL	8,2
Растворимый Р-селектин, нг/мл	71
Фактор фон Виллебранда, %	600
Фактор свертывания крови I, г/л	3,27
Фактор свертывания крови II, %	146,2
Фактор свертывания крови V, %	234,1
Фактор свертывания крови VII, %	230,4
Фактор свертывания крови VIII, %	56,9
Фактор свертывания крови IX, %	83,1
Фактор свертывания крови X, %	88,2
Фактор свертывания крови XI, %	94,7
Фактор свертывания крови XII, %	77
Плазминоген, %	122,9
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	6
Д-димер, мкг/л DDU	2000
Ингибитор активатора плазминогена, нг/мл	35,1
Антитромбин III, %	89,2
Протеин C, %	66,5



Рисунок 17 – отсутствие симптомов окклюзии левой подключичной вены (слева), данные ультразвукового исследования вен левой верхней конечности (справа)

Резюме

Клинический пример подтверждает возможность прогнозирования нарушения проходимости вен верхних конечностей моделями, полученными с помощью ROC-анализа: активность FV у пациента была больше порогового значения 85,6%, FVII больше 118,1%, уровень Д-димера больше 900 мкг/л DDU, соответственно. Этим клиническим примером не подтверждена прогностическая модель, основанная на активности FIX.

Прогностические модели, полученные методом бинарной логистической регрессии, также были подтверждены клиническим примером:

$$1) \quad Z = -25,603 + 0,003 * 2000 + 0,159 * 89,2 + 3,176 * 2 = 0,93$$

$$P = 1 / (1 + e^{-0,93}) = 0,72$$

$$2) \quad Z = -28,302 + 0,003 * 2000 + 0,199 * 89,2 + 0,023 * 230,4 = 0,75$$

$$P = 1 / (1 + e^{-5,04}) = 0,68$$

Число 0,72 и 0,68 выше порога классификации прогностической модели (0,1573 и 0,4074, соответственно), подтвердилось наличие непроходимости вен верхних конечностей.

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

Раздел основан на опубликованных работах:

1. Применение местных гемостатических препаратов для профилактики гематом ложа электрокардиостимулятора / Р.Е. Калинин [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т.9, №3. – С. 397–406. <https://doi.org/10.23888/HMJ202193397-406> (Соавт. Сучков И.А., Поваров В.О., Плоткин А.В.)

2. Применение местных гемостатических препаратов при имплантации электрокардиостимуляторов у пациентов на антикоагулянтной терапии / Р.Е. Калинин [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т.64, №2. – С. 177-183. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2022-64-2-177-183> (Соавт. Сучков И.А., Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Плоткин А.В.)

3. Профилактика геморрагических осложнений после операций, выполненных на фоне антикоагулянтной терапии / В.О. Поваров [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. – 2023. – Т.29, №4. – С. 30-39. <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2023-29-4-30-39> (Соавт. Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., Журина О.Н., Сучков И.А.)

Проведен анализ данных подгрупп пациентов по профилактике геморрагических осложнений с использованием гемостатика. Произведена оценка распространенности геморрагических осложнений, показателей системы гемостаза в подгруппах и в зависимости от развития геморрагических осложнений, оценка факторов риска геморрагических осложнений методами бинарной логистической регрессии и ROC-анализа.

3.4.1 Распространенность геморрагических осложнений в подгруппах пациентов

Согласно дизайну исследования, пациенты, которым проводилась первичная имплантация ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии (группы А и С), были разделены методом блоковой рандомизации на 2 подгруппы. В опытной подгруппе во время имплантации ЭКС использовалась неполная серебряная соль полиакриловой кислоты, в контрольной подгруппе – 0,9% раствор хлорида натрия.

Всего в обеих 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 сопровождались 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 51). Иных геморрагических осложнений за период наблюдения выявлено не было.

Таблица 51 – Геморрагические осложнения в подгруппах пациентов

Осложнение	Опытная группа (n = 44)	Контрольная группа (n = 47)	ОШ (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	p
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, p – уровень значимости.

У 1 пациента контрольной группы было проведено дренирование гематомы ложа ЭКС в условиях перевязочной. При выявлении геморрагических осложнений в обеих подгруппах отмены антикоагулянтной терапии не потребовалось. Другими

осложнениями послеоперационного периода в контрольной подгруппе были аллергическая реакция на перевязочный материал – в 2 (2,2%) случаях, инфекция послеоперационного шва – в 1 (1,1%) случае.

Распространенность гематом ложа ЭКС в нашем исследовании составила 6,6%, это сопоставимо с данными других исследователей. В среднем частота гематом ложа ЭКС по данным литературы находится в диапазоне от 0,2 до 16%, а у пациентов, получающих антитромботическую терапию – от 2 до 20% [62,95,97,242].

По данным исследования, применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты снижало шансы развития геморрагических осложнений в области ложа ЭКС в 4,42 раза (ОШ 0,226, 95% ДИ 0,089-0,574, $p=0,001$), а непосредственно гематом ложа ЭКС в опытной подгруппе выявлено не было. Это показывает эффективность медицинского изделия как гемостатического средства при его применении у пациентов во время первичной имплантации ЭКС на фоне гемостатической терапии.

В международной литературе описан опыт применения различных местных гемостатических средств для профилактики геморрагических осложнений у пациентов с имплантируемыми устройствами. Имеются данные об эффективности фибринового гемостатика у пациентов, получающих терапию гепарином [178]. В работе Awada H. и др. исследовалась эффективность гемостатической губки у при имплантации устройств у пациентов, находящихся на антикоагулантной, двойной или тройной антитромботической терапии. Использование губки не снизило распространенность гематом (ОР 0,41, 95% ДИ 0,17-1), но уменьшило риски возникновения комбинированного геморрагического и инфекционного осложнения в 2,6 раз (ОР 0,38, 95% ДИ 0,16-0,94) [39]. Beton O. и др. применяли транексамовую кислоту, блокирующую фибринолиз в послеоперационной ране. Пациенты находились на терапии варфарином, варфарином с двумя антиагрегантами или на двойной антиагрегантной терапии. Препарат снижал шанс развития гематом в 16,9 раз (ОШ 0,059, 95% ДИ 0,012-0,3) [50]. В исследовании Reymbakh O. и др. использовалась Аристат – препарат растительного

происхождения, содержащий микропористые полисахаридные полусфера. Шансы снижались в меньшей степени, в 3,3 раза (ОШ 0,3), что может быть связано с незначительным количеством пациентов на антикоагулянтной терапии – 17% в опытной и 12% в контрольной группе [216]. Клиническое исследование по изучению гемостатического препарата D-stat Hemostat (2012), состоящего преимущественно из тромбина и коллагена, было приостановлено из-за большой распространенности послеоперационных инфекционных осложнений, сам препарат был неэффективен при профилактике гематом ложа ЭКС [95,195]. В исследовании BRUISE CONTROL 1 (2016) и BRUISE CONTROL 2 (2019) не было зарегистрировано инфекционных осложнений при применении местных гемостатических средств, но их использование не повлияло на распространенность гематом [95,97].

Кроме гемостатиков снизить вероятность развития геморрагических осложнений могут устройства для вакуумного дренажа и компрессионные устройства. Вакуумный дренаж служит для удаления крови из послеоперационной раны за счет создаваемого им отрицательного давления. Его применение ограничено 48 часами из-за опасности присоединения инфекции, а эффективность четко не определена [39,195]. Компрессионные устройства – модификация стандартной профилактики гематом в виде груза, представляющая собой одноразовые или многоразовые бандажи, которые могут иметь антибактериальную внутреннюю поверхность. Описана достаточная эффективность компрессионных устройств Premofix® (РР 0,49, 95% ДИ 0,26-0,93), Pocket Pal II®, компрессионных жилетов из исследования STOP-НЕМАТОМА-I [39,177,195]. Prasertwitayakij N. и др. в рандомизированном исследовании сравнивали эффективность применения компрессионного жилета в послеоперационном периоде и стандартной тактики с применением 1-килограммового мешка с песком, приkleенного пластирем в области ложа устройства. Мешок с песком использовался в течение 2 часов постельного режима пациента, а компрессионный жилет носился в течение 16-24 часов. В итоге распространенность гематом ложа была сопоставима в обеих группах, что говорило об отсутствии преимуществ применения жилетов [206].

3.4.2 Показатели системы гемостаза в подгруппах пациентов

Пациентам опытной и контрольной подгрупп проводился забор периферической венозной крови для определения всех исследуемых показателей системы гемостаза. Для статистического анализа взаимосвязи геморрагических осложнений с показателями системы гемостаза и анализа эффективности неполной серебряной соли полиакриловой кислоты была произведена оценка сопоставимости опытной и контрольной подгрупп по исследуемым показателям системы гемостаза и межгрупповой анализ пациентов с/без выявленных геморрагических осложнений.

Выявлено, что подгруппы были сопоставимы по всем исследуемым параметрам (Таблица 52). Пациенты с геморрагическими осложнениями отличались сниженной активностью FII, FV, FX, FXI и повышенной активностью плазминогена и PrC до операции (Таблица 53). В международной литературе практически не представлено работ, посвященных оценке показателей системы гемостаза пациентов и их взаимосвязи с геморрагическими осложнениями после имплантации СИЭУ. Jing S. и др. отмечают, что фактором риска послеоперационных осложнений у пациентов с ЭКС может являться сниженное количество тромбоцитов. К сожалению, авторы при анализе данных не разделяли осложнения по видам, поэтому по их работе сложно сказать, является ли сниженное число тромбоцитов фактором риска именно геморрагических осложнений [138]. В работе Терехова Д.С. и др. оценивались уровни АЧТВ, FVIII и FIX, а также частота носительства антител к FVIII и их взаимосвязь с развитием геморрагических осложнений у пациентов, которым проводятся имплантации и замены ЭКС на фоне приема дабигатрана этексилата. По мнению авторов, включение в план предоперационного обследования FIX, FVIII и антител к FVIII у пациентов, получающих дабигатрана этексилат, не даёт преимуществ при прогнозировании геморрагических осложнений. Эти данные сопоставимы с нашими результатами: различий активности FVIII и FIX у пациентов не обнаружено [21].

Таблица 52 – Исходные значения показателей системы гемостаза опытной и контрольная подгруппы пациентов по профилактике геморрагических осложнений с использованием гемостатика

Показатель, единица измерения	Опытная подгруппа (n=44)	Контрольная подгруппа (n=47)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	212 (180,5-232)	200 (164-238)	0,432
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,171 (0,154-0,19)	0,163 (0,136-0,212)	0,693
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	15,9 (15,8-16,4)	16,05 (15,7-16,3)	0,839
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,35 (7,9-8,9)	8,65 (7,9-9,4)	0,231
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	79,5 (62-120)	96 (62-220)	0,393
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-1200)	600 (300-1200)	0,736
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,26 (1,68-3,05)	2,49 (1,83-3,03)	0,817
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	146,1 (106,6-227,9)	139,7 (83,4-202,5)	0,371
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	105,75 (76-169,9)	75,35 (56,2-122)	0,062
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	129,25 (85,1-198,8)	128,75 (83,9-189,6)	0,687
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	84,3 (59,5-107,85)	72,95 (54,5-106,4)	0,663
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	85 (69,85-104,05)	87,15 (68,7-99,6)	0,705
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	138,5 (98,9-188,9)	135 (82,6-220,4)	0,571
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	73 (59-100,65)	79,05 (63,5-106,3)	0,454
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	77,8 (68,8-92,9)	77,25 (61,8-102,2)	0,868
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	119,65 (89,3-137,8)	110,9 (87,2-134,3)	0,596
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	11,5 (6,25-18)	11 (7,5-16)	0,9
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	300 (250-500)	0,137
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	35,7 (21,8-75,3)	28,8 (18,2-82,6)	0,846
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	101,45 (93,55-109,7)	94,3 (88,9-104,6)	0,091
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	95,75 (89,15-107,55)	90,2 (71,9-109,9)	0,282

Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 53 – Сравнение показателей системы гемостаза у пациентов с и без выявленных геморрагических осложнений

Показатель, единица измерения	Пациенты без геморрагических осложнений (n=57)	Пациенты с геморрагическими осложнениями (n=34)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	216 (174,5-249)	195 (171-220,5)	0,115
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,169 (0,145-0,199)	0,171 (0,142-0,195)	0,718
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	15,9 (15,7-16,2)	16,1 (15,9-16,4)	0,197
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,2 (7,7-8,95)	8,8 (8,05-9,4)	0,078
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	86 (69-150)	91 (58,5-269,5)	0,842
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-1200)	600 (600-1200)	0,315
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,3 (1,79-3,08)	2,04 (1,72-2,73)	0,231
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	182,2 (117,2-223,1)	106,6 (67,18-146,5)	0,007
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	102,7 (75,5-169,9)	75,2 (46,25-114,85)	0,035
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	132,7 (87,3-198,8)	116,6 (82,05-181,6)	0,623
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	78,2 (51,25-107,65)	81,7 (59,8-106,65)	0,823
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	88,9 (73,15-104,1)	75,8 (68,1-96,55)	0,53
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	183,2 (110,9-249,1)	127,7 (80,05-146,2)	0,012
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	86,5 (67,65-108,8)	72,3 (61,7-88,95)	0,048
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	77,8 (67,15-102,2)	77,05 (66,3-89,2)	0,325
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	94 (86,45-118,2)	123,5 (97-142,2)	0,015
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	12,5 (6,5-22)	11 (8-14)	0,402
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (250-1000)	500 (300-500)	0,919
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	31,5 (18,4-65,7)	41,4 (25,2-79,3)	0,525
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	99,1 (89,2-107,35)	100,75 (92,5-108,3)	0,813
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	89,5 (71,9-98,8)	100,5 (86,2-112,75)	0,042

Примечание – p – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

3.4.3 Факторы риска геморрагических осложнений в подгруппах пациентов

Оценка факторов риска геморрагических осложнений у пациентов производилась методами логистической регрессии и ROC-анализа. 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, FV, FX, FXI, плазминогена и PrC, определенные до оперативного вмешательства (Таблица 54, Рисунок 18).

Таблица 54 – Факторы риска геморрагических осложнений у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии (данные ROC-анализа)

Показатель	AUC	m	95% ДИ	p
Количество тромбоцитов	0,383	0,069	0,247-0,519	0,115
Тромбокрит	0,473	0,075	0,326-0,619	0,718
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему	0,596	0,073	0,453-0,74	0,2
Средний объем тромбоцита	0,632	0,072	0,49-0,774	0,078
Растворимый Р-селектин	0,516	0,084	0,35-0,681	0,842
Фактор фон Виллебранда	0,573	0,076	0,425-0,721	0,335
Фактор свертывания крови I	0,41	0,073	0,267-0,553	0,231
Фактор свертывания крови II	0,285	0,074	0,14-0,431	0,007
Фактор свертывания крови V	0,333	0,076	0,185-0,481	0,035
Фактор свертывания крови VII	0,461	0,079	0,307-0,615	0,623
Фактор свертывания крови VIII	0,53	0,073	0,387-0,673	0,691
Фактор свертывания крови IX	0,418	0,074	0,273-0,562	0,273
Фактор свертывания крови X	0,3	0,073	0,157-0,444	0,012
Фактор свертывания крови XI	0,376	0,07	0,24-0,494	0,048
Фактор свертывания крови XII	0,441	0,079	0,286-0,597	0,47
Плазминоген	0,686	0,069	0,551-0,821	0,014
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	0,437	0,073	0,294-0,58	0,403
Д-димер	0,508	0,074	0,362-0,653	0,92
Ингибитор активатора плазминогена	0,551	0,079	0,395-0,706	0,525
Антитромбин III	0,532	0,077	0,381-0,682	0,677
Протеин С	0,655	0,069	0,52-0,79	0,042

Примечание – ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника, AUC – area under the curve, площадь под кривой, m – стандартная ошибка среднего, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.

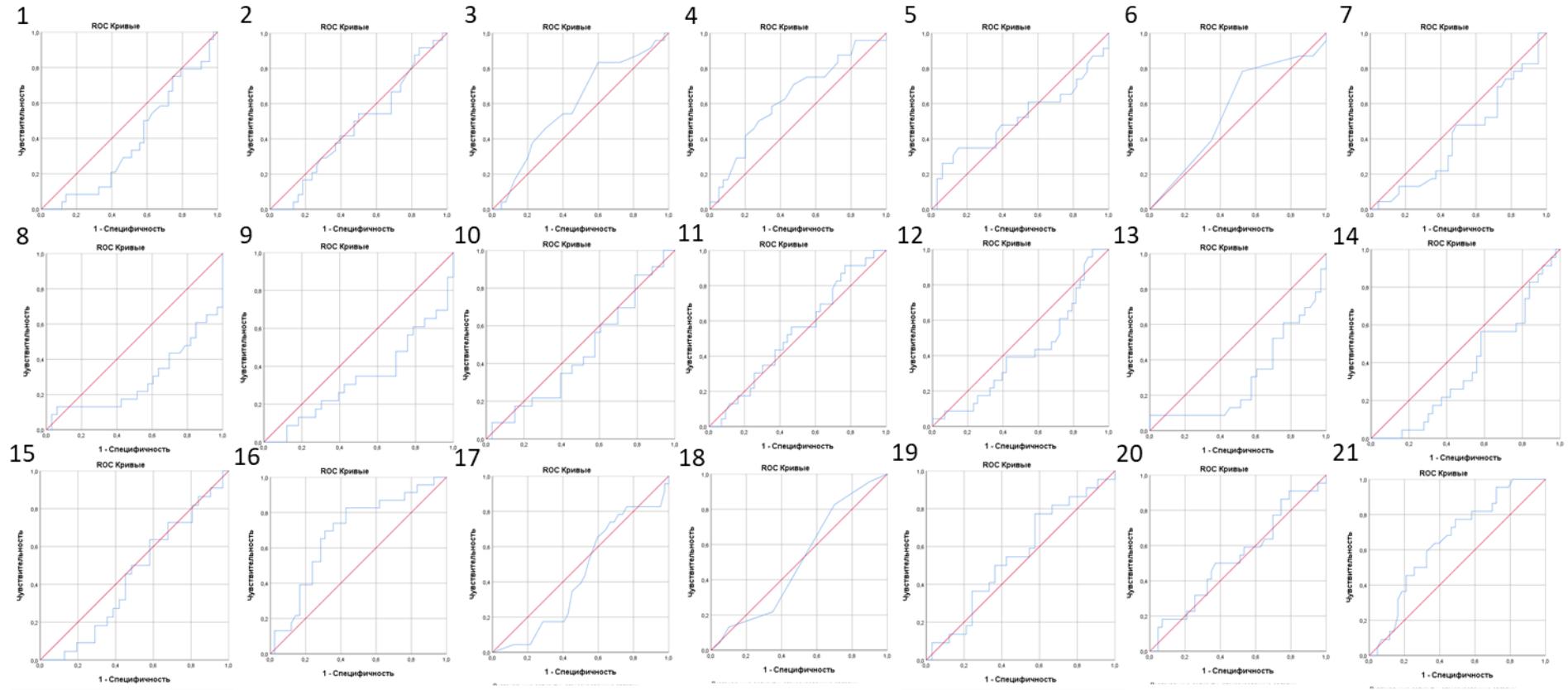


Рисунок 18 – ROC-кривые, отражающие прогностическую ценность исследуемых параметров системы гемостаза:

1 – количество тромбоцитов, 2 – тромбокрит, 3 – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, 4 – средний объем тромбоцита, 5 – растворимый Р-селектин, 6 – фактор фон Виллебранда, 7 – фактор свертывания крови I, 8 – фактор свертывания крови II, 9 – фактор свертывания крови V, 10 – фактор свертывания крови VII, 11 – фактор свертывания крови VIII, 12 – фактор свертывания крови IX, 13 – фактор свертывания крови X, 14 – фактор свертывания крови XI, 15 – фактор свертывания крови XII, 16 – плазминоген, 17 – растворимые фибрин-мономерные комплексы, 18 – Д-димер, 19 – ингибитор активатора плазминогена, 20 – Антитромбин III, 21 – протеин C

Примечание – ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника

Таким образом, исходно низкая активность FII, FV, FX, FXI и высокая активность плазминогена и PrC являлись факторами риска развития геморрагических осложнений. 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.

Метод бинарной логистической регрессии использовался для дальнейшей оценки факторов риска геморрагических осложнений. После проведения однофакторного анализа проводился многофакторный анализ с показателями, значимость которых была <0,1. По данным многофакторного анализа факторами, снижающими вероятность развития геморрагических осложнений после первичной имплантации ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии, являются применение апиксабана в качестве антикоагулянтного препарата, применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты. Риск развития осложнений повышался на фоне сниженной активности FXI (Таблица 55).

Таблица 55 – Факторы риска геморрагических осложнений у пациентов после первичной имплантации ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии (данные регрессионного анализа)

Фактор риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,014 (0,966-1,065)	0,564	-	-
ИМТ	0,989 (0,919-1,065)	0,777	-	-
Пол				
-мужской	0,94 (0,403-2,212)	0,894	-	-
-женский	1,06 (0,452-2,484)			
Показание для имплантации				
-АВ-блокада	1,041 (0,381-2,846)	0,937	-	-
-СССУ	0,562 (0,206-1,529)	0,259		
-ФП	1,51 (0,643-3,549)	0,344		
Сопутствующие заболевания				
-Гипертоническая болезнь	0,582 (0,078-4,333)	0,597		
-Стенокардия напряжения	0,957 (0,387-2,365)	0,923		
-Сахарный диабет	1,41 (0,538-3,694)	0,484		
-Инфаркт миокарда в анамнезе	1,154 (0,417-3,189)	0,783		
-ОНМК в анамнезе	0,691 (0,166-2,873)	0,611		
-Хроническая сердечная недостаточность				
---Функциональный класс I	1,719 (0,231-12,8)	0,597	-	-
---Функциональный класс II	0,533 (0,216-1,318)	0,173		
---Функциональный класс III	1,65 (0,688-3,957)	0,262		
-Хронический пиелонефрит	1,133 (0,296-4,342)	0,856		
-Мочекаменная болезнь	0,691 (0,166-2,874)	0,663		
-Хроническая болезнь почек	1,48 (0,627-3,489)	0,37		
-Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей	1,084 (0,376-3,13)	0,882		

Продолжение Таблицы 55

Данные эхокардиографии				
-диаметр левого предсердия	1,272 (0,567-2,855)	0,56	-	-
-конечный диастолический размер ЛЖ	1,066 (0,387-2,936)	0,902	-	-
-конечный систолический размер ЛЖ	1,012 (0,334-3,069)	0,983	-	-
-фракция выброса ЛЖ	0,99 (0,935-1,048)	0,721	-	-
-градиент давления на ТК	1,016 (0,337-3,436)	0,962	-	-
-регургитация на ТК	1,004 (0,142-6,036)	0,937	-	-
Антикоагулянт				
-Ривароксабан	1,745 (0,705-4,319)	0,228	-	-
-Апиксабан	0,342 (0,104-1,126)	0,078	0,25 (0,07-0,889)	0,032
-Дабигатрана этексилат	0,828 (0,143-4,781)	0,833	-	-
-Варфарин	1,767 (0,412-7,58)	0,444	-	-
Применение неполной серебряной соли поликарболовой кислоты	0,226 (0,089-0,574)	0,002	0,191 (0,072-0,504)	0,001
Модель ЭКС				
-однокамерный	1,511 (0,643-3,546)	0,344	-	-
-двухкамерный	0,662 (0,282-1,556)			
Сосудистый доступ				
-головная вена	1,447 (0,348-6,024)	0,611	-	-
-подключичная вена	0,691 (0,166-2,873)			
Сторона имплантации				
-слева	0,589 (0,036-9,709)	0,709	-	-
-справа	1,697 (0,103-28,047)			

Продолжение Таблицы 55

Количество тромбоцитов	0,993 (0,983-1,002)	0,113	-	-
Тромбокрит	0,022 (0,00001-394)	0,445	-	-
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему	1,443 (0,56-3,715)	0,448	-	-
Средний объем тромбоцита	1,372 (0,876-2,149)	0,167	-	-
Растворимый Р-селектин	1,002 (0,998-1,007)	0,299	-	-
Фактор фон Виллебранда	1,001 (0,999-1,002)	0,349	-	-
Фактор свертывания крови I	0,662 (0,336-1,301)	0,231	-	-
Фактор свертывания крови II	0,99 (0,985-1,0001)	0,05	0,994 (0,986-1,003)	0,193
Фактор свертывания крови V	0,994 (0,986-1,001)	0,11	-	-
Фактор свертывания крови VII	0,999 (0,995-1,004)	0,692	-	-
Фактор свертывания крови VIII	1,001 (0,989-1,014)	0,819	-	-
Фактор свертывания крови IX	0,993 (0,973-1,014)	0,524	-	-
Фактор свертывания крови X	0,997 (0,991-1,002)	0,245	-	-
Фактор свертывания крови XI	0,094 (0,965-1,003)	0,094	0,975 (0,951-0,999)	0,044
Фактор свертывания крови XII	0,99 (0,971-1,01)	0,321	-	-
Плазминоген	1,02 (1,003-1,04)	0,021	0,982 (0,963-1,001)	0,064
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	0,962 (0,895-1,033)	0,286	-	-
Д-димер	0,999 (0,999-1,001)	0,87	-	-
Ингибитор активатора плазминогена	1,004 (0,989-1,02)	0,584	-	-
Антитромбин III	1,004 (0,968-1,042)	0,81	-	-
Протеин С	0,973 (0,945-1,002)	0,065	0,969 (0,937-1,002)	0,062

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЛЖ – левый желудочек, ТК – трикуспидальный клапан, ЭКС – электрокардиостимулятор, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, р – уровень значимости.

По данным бинарной логистической регрессии 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.

Для проверки модели и подбора оптимального порога классификации использовался ROC-анализ (Рисунок 19). Площадь под ROC-кривой составила $0,798 \pm 0,057$ с 95% ДИ: 0,685-0,91. Значимость модели $<0,001$. Оптимальное значение порога классификации, определенное с помощью индекса Юдена, – 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.

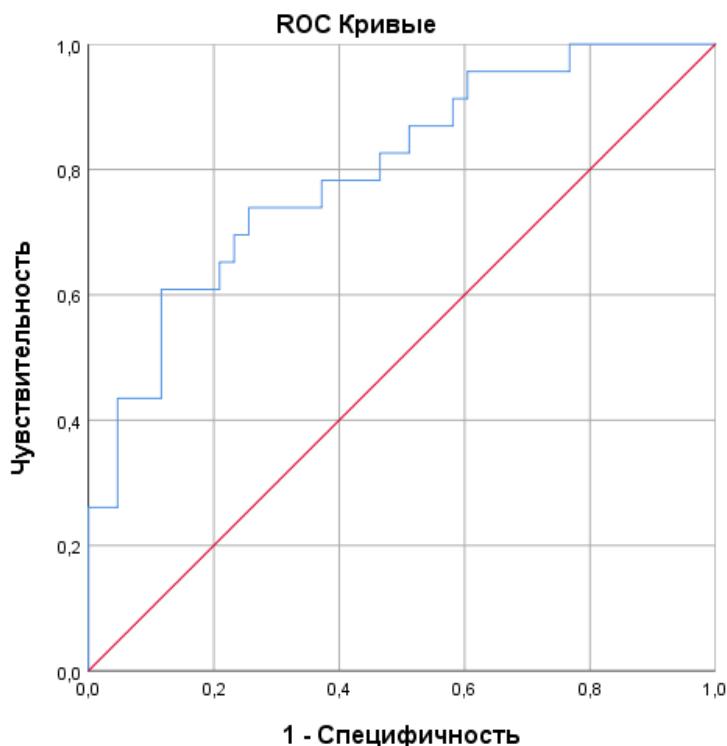


Рисунок 19 – ROC-кривые для подбора порога классификации прогностической модели

Поиски факторов риска геморрагических осложнений у пациентов с СИЭУ проводятся с момента внедрения имплантаций устройств в повсеместную практику. Терехов Д.С. и др. такими факторами определяют женский пол, формирование ложа ЭКС под большой грудной мышцей, увеличенная длительность процедуры имплантации. Снижали риски геморрагических осложнений фиксация ЭКС в ложе и применение ацетилсалациловой кислоты по сравнению с применением антикоагулянтов [21]. В многоцентровом исследовании StimAOD, по данным многофакторного анализа, факторами риска являлись апгрейд СИЭУ, применение двойной антиагрегантной терапии, а снижался риск при молодом возрасте пациента [172]. В работе Prasertwitayakij N. и др. только факт применения антикоагулянтов определялся как фактор риска геморрагических осложнений [206]. Wang B. и др. отмечают, что применение любого варианта антитромботической терапии повышает риск кровотечений, причем наиболее сильно он возрастает при применении двойной антиагрегантной терапии [263]. К аналогичным выводам пришли Fensman S.K. и др. Дополнительно в их исследовании факторами риска геморрагических осложнений являлись малый

опыт оперативных вмешательств у хирурга и имплантация устройств для СРТ и двухкамерных ИКД [102]. Ferretto S. и др. определяют факторами риска кровотечений применение тройной антитромботической терапии или низкомолекулярных гепаринов, фракцию выброса ЛЖ <30% [103]. В исследовании BRUISE CONTROL 1 и BRUISE CONTROL 2 риск геморрагический осложнений возрастал при применении «терапии моста», а также применениеmono- и двойной антиагрегантной терапии у пациентов [95,96,97]. Таким образом, ведущим фактором риска геморрагических осложнений после имплантаций СИЭУ является применение антитромботической терапии, в особенности применение «терапии моста» и двойной антиагрегантной терапии.

В результате многофакторного анализа среди всех исследуемых показателей системы гемостаза прогностическое значение имела активность FXI. Так, каждое снижение активности FXI на 1% повышало шансы развития геморрагических осложнений в 1,03 раз. Исходя из межгрупповых различий пациентов в зависимости от выявления геморрагических осложнений, данных ROC-анализа и данных бинарной логистической регрессии возможно предположить, что среди пациентов, которым проводится первичная имплантация ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии, имеются пациенты, активность коагуляционного звена системы гемостаза которых менее выражена. Активность FVII и vWF, количество и характеристики тромбоцитов не отличались у пациентов с геморрагическими осложнениями по сравнению с остальными пациентами, поэтому фаза инициации коагуляционного гемостаза по нашим данным происходит без изменений. Единственным потенциальным различием у пациентов с геморрагическими осложнениями на данном этапе может быть несколько более сниженное общее количество FII и FX, образующихся в результате фазы инициации, которые дополнительно подавляются применением антикоагулянтов. В фазе амплификации у пациентов может образовываться меньшее количество активированных FV и FXI. В фазе пропагации менее активно работает протромбиназный комплекс и менее активно образуется FII. Все это приводит к замедлению остановки кровотечения и развитию послеоперационных гематом.

Резюме

Таким образом, геморрагические осложнения были зарегистрированы у 34 (37,4%) пациентов, из них 34 (37,4%) определялись, как гематомы мягких тканей, 6 (6,6%) – гематомы ложа ЭКС. Все гематомы ложа ЭКС сопровождались гематомами мягких тканей. В подгруппе, где применялся гемостатик, было выявлено меньше гематом мягких тканей и отсутствовали гематомы ложа ЭКС. Нежелательных явлений при применении гемостатического средства не было. Пациенты с выявленными геморрагическими осложнениями отличались исходно сниженной активностью факторов свертывания крови FII, FV, FX, FXI и повышенной активностью плазминогена и PrC. Факторами, снижающими вероятность развития геморрагических осложнений после первичной имплантации ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии, являлись применение апиксабана в качестве антикоагулянтного препарата и применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты.

Клинические примеры

Клинический пример № 5. Пациентка П., 59 лет, поступала в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Рязанской области для имплантации двухкамерного ЭКС. Показанием к имплантации ЭКС служило наличие АВ блокады 2 степени 2 типа. Из сопутствующих заболеваний и состояний у пациентки отмечалось наличие персистирующей формы ФП, гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа, ХСН ФК2, хронической болезни почек СЗА.

Пациентка в качестве антикоагулянтной терапии получала ривароксабан, была рандомизирована в контрольную подгруппу. Показатели системы гемостаза пациентки до операции отражены в Таблице 56.

Таблица 56 – Показатели системы гемостаза пациентки П. до операции

Показатель, единица измерения	Значение
Количество тромбоцитов, *10 ⁹ /л	112
Тромбокрит	0,101
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, %	16,3
Средний объем тромбоцита, fL	9,1
Растворимый Р-селектин, нг/мл	452
Фактор фон Виллебранда, %	1200
Фактор свертывания крови I, г/л	1,86
Фактор свертывания крови II, %	93,3
Фактор свертывания крови V, %	72,7
Фактор свертывания крови VII, %	181,6
Фактор свертывания крови VIII, %	99,4
Фактор свертывания крови IX, %	93,4
Фактор свертывания крови X, %	82,6
Фактор свертывания крови XI, %	63
Фактор свертывания крови XII, %	70,7
Плазминоген, %	153,6
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	11
Д-димер, мкг/л DDU	300
Ингибитор активатора плазминогена, нг/мл	79,3
Антитромбин III, %	57,8
Протеин C, %	63,9

У пациентки в послеоперационном периоде была выявлена гематома ложа ЭКС (Рисунок 20).



Рисунок 20 – Клинические проявления гематомы ложа электрокардиостимулятора

Гематома не потребовала отмены антикоагулянтной терапии и какого-либо вмешательства.

Резюме

Клинический пример подтверждает возможность прогнозирования геморрагического осложнения моделями, полученными с помощью ROC-анализа: исходные активность FII у пациентки была меньше порогового значения 110,2%, FV меньше 88,4%, FX меньше 134,3%, FXI меньше 78,6%, плазминогена больше 120,3%, соответственно. Этим клиническим примером не подтверждена прогностическая модель, основанная на активности PrC.

Прогностическая модель, полученная методом бинарной логистической регрессии также была подтверждена клиническим примером:

$$Z = 2,769 - 1,961 * 0 - 2,099 * 0 - 0,025 * 63 = 1,19$$

$$P = 1 / (1 + e^{-1,19}) = 0,77$$

Число 0,77 выше порога классификации прогностической модели (0,5211), прогнозировано развитие геморрагического осложнения в области ложа ЭКС.

Клинический пример № 6. Пациентка К., 56 лет, поступала в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Рязанской области для имплантации двухкамерного ЭКС. Показанием к имплантации ЭКС служило наличие АВ блокады 2 степени 2 типа. Из сопутствующих заболеваний и состояний у пациентки отмечалось наличие пароксизмальной формы ФП, ХСН ФК1.

Пациентка в качестве антикоагулянтной терапии получала апиксабан, была рандомизирована в опытную подгруппу. Во время операции использовалась неполная серебряная соль полиакриловой кислоты. Показатели системы гемостаза пациентки до операции отражены в Таблице 57.

Таблица 57 – Показатели системы гемостаза пациента К. до операции

Показатель, единица измерения	Значение
Количество тромбоцитов, *10 ⁹ /л	324
Тромбокрит	0,279
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, %	15,4
Средний объем тромбоцита, fL	7,2
Растворимый Р-селектин, нг/мл	546
Фактор фон Виллебранда, %	600
Фактор свертывания крови I, г/л	5,36
Фактор свертывания крови II, %	211
Фактор свертывания крови III, %	282
Фактор свертывания крови VII, %	246,8
Фактор свертывания крови VIII, %	196,1
Фактор свертывания крови IX, %	139
Фактор свертывания крови X, %	238,9
Фактор свертывания крови XI, %	142,8
Фактор свертывания крови XII, %	83,9
Плазминоген, %	126
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	22
Д-димер, мкг/л DDU	1000
Ингибитор активатора плазминогена, нг/мл	90,1
Антитромбин III, %	110,7
Протеин C, %	93,4

У пациентки в послеоперационном периоде гематомы ложа ЭКС и гематомы мягких тканей в области ложа ЭКС выявлено не было (Рисунок 21).



Рисунок 21 – Отсутствие геморрагических осложнений в области ложа электрокардиостимулятора

Резюме

Клинический пример подтверждает возможность прогнозирования геморрагического осложнения моделями, полученными с помощью ROC-анализа: исходные активность FII у пациентки была больше порогового значения 110,2%, FV больше 88,4%, FX больше 134,3%, FXI больше 78,6%, соответственно. Этим клиническим примером не подтверждена прогностическая модель, основанная на активности плазминогена и PrC.

Прогностическая модель, полученная методом бинарной логистической регрессии так же была подтверждена клиническим примером:

$$Z = 2,769 - 1,961 * 1 - 2,099 * 1 - 0,025 * 142,8 = -4,86$$

$$P = 1 / (1 + e^{(-4,86)}) = 0,01$$

Число 0,01 ниже порога классификации прогностической модели (0,5211), прогнозировано, что геморрагического осложнения в области ложа ЭКС не будет.

Клинический пример № 7. Пациент С., 76 лет, поступал в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Рязанской области для имплантации однокамерного ЭКС. Показанием к имплантации ЭКС служило наличие перманентной формы ФП с замедлением АВ проведения. Из сопутствующих заболеваний и состояний у пациента отмечалось наличие гипертонической болезни, ХСН ФК3, сахарного диабета 2 типа.

Пациент в качестве антикоагулянтной терапии получал ривароксабан, был рандомизирован в опытную подгруппу. Во время операции использовалась неполная серебряная соль полиакриловой кислоты. Показатели системы гемостаза пациента до операции отражены в Таблице 58.

Таблица 58 – Показатели системы гемостаза пациента С. до операции

Показатель, единица измерения	Значение
Количество тромбоцитов, *10 ⁹ /л	226
Тромбокрит	0,173
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, %	15,7
Средний объем тромбоцита, fL	7,6
Растворимый Р-селектин, нг/мл	390
Фактор фон Виллебранда, %	600
Фактор свертывания крови I, г/л	2,49
Фактор свертывания крови II, %	239,3
Фактор свертывания крови V, %	137
Фактор свертывания крови VII, %	102,9
Фактор свертывания крови VIII, %	106,5
Фактор свертывания крови IX, %	68,1
Фактор свертывания крови X, %	133,6
Фактор свертывания крови XI, %	52,8
Фактор свертывания крови XII, %	89,2
Плазминоген, %	91,2
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	8,5
Д-димер, мкг/л DDU	500
Ингибитор активатора плазминогена, нг/мл	46,1
Антитромбин III, %	87,2
Протеин C, %	96,1

У пациента в послеоперационном периоде была выявлена гематома мягких тканей в области ложа ЭКС (Рисунок 22).



Рисунок 22 – Клинические проявления гематомы мягких тканей области ложа электрокардиостимулятора

Гематома не потребовала отмены антикоагулянтной терапии и какого-либо вмешательства.

Резюме

Клинический пример подтверждает возможность прогнозирования геморрагического осложнения моделями, полученными с помощью ROC-анализа: исходные активность FX у пациента была меньше порогового значения 134,3%, FXI меньше 78,6%. Этим клиническим примером не подтверждена прогностическая модель, основанная на активности FII, FV, плазминогена и PrC.

Прогностическая модель, полученная методом бинарной логистической регрессии ограничено была подтверждена клиническим примером:

$$Z = 2,769 - 1,961 * 0 - 2,099 * 1 - 0,025 * 52,8 = -0,65$$

$$P = 1 / (1 + e^{(-0,65)}) = 0,34$$

Число 0,34 ниже порога классификации прогностической модели (0,5211), по данной модели не ожидалось развития геморрагического осложнения в области ложа ЭКС. Только при использовании порога классификации для большей чувствительности модели (0,2707) прогнозируется развитие геморрагического осложнения.

3.5 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 тромбоэмболического 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 C – 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 23).

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 24).



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

Примечание – ЭКС – электрокардиосимулятор, ВТЭО – венозные тромбоэмбolicкие осложнения

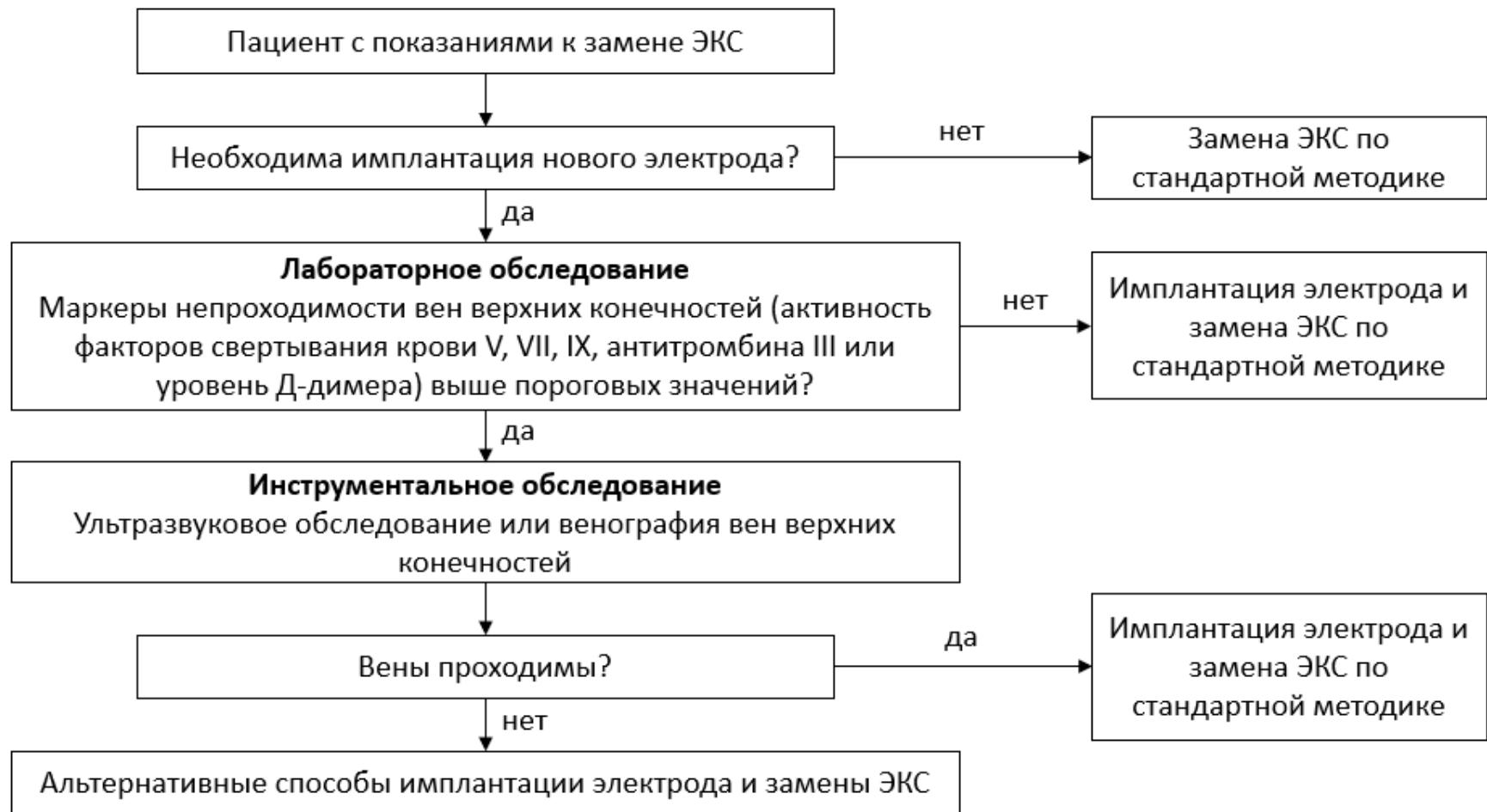


Рисунок 24 – Алгоритм ведения пациента с показаниями к замене ЭКС на основе результатов исследования

Примечание – ЭКС – электрокардиосимулятор

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 понадобится имплантация ЭКС.

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 ИБС, 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 возрастили.

Так как большая часть из этих пациентов получали ривароксабан или апиксабан, 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, как в раннем послеоперационном периоде после имплантации ЭКС, 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.

Пациенты, которым имплантировали ЭКС продолжительное время назад (группа D), были менее склонны к гиперкоагуляции по сравнению с пациентами, которым проводилась первичная имплантация ЭКС (группы А, В и С). Так, в сравнении с исходными данными пациентов групп А-С они отличались более низкой активностью vWF на 6,3% ($p=0,001$), FII на 41% ($p<0,001$), FV на 36,4% ($p<0,001$), FVII на 39,9% ($p<0,001$), FX на 44,8% ($p<0,001$), PrC на 10,2% ($p=0,003$).

В раннем послеоперационном периоде, через 7 дней и через 1 месяц после имплантации ЭКС, у пациентов групп А, В и С, все еще была более выражена гиперкоагуляция по сравнению с пациентами группы D, особенно у пациентов группы В. Ождалось, что через год после имплантации ЭКС пациенты групп А, В и С по показателям системы гемостаза приблизятся к показателям группы D, но этого не произошло и активность системы гемостаза пациентов групп А, В и С все еще была выше: В группе D отмечались более низкие показатели активности: vWF на 6,3% ($p=0,001$), FII на 24,1% ($p<0,001$), FVII на 16,3% ($p=0,049$), FX на 36,6% ($p=0,001$), FXI на 18,3% ($p=0,043$), FXII на 37,1% ($p<0,001$), АТ III на 10,8% ($p=0,002$), PrC на 7,7% ($p=0,007$). Это показывает, что напряженность системы гемостаза после имплантации ЭКС, особенно среди пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии, сохраняется больше года. Показатели системы гемостаза пациентов консервативной группы (группа Е) занимали промежуточное положение относительно показателей остальных групп. На разных сроках наблюдения прослеживалась меньшая их склонность к гиперкоагуляции по сравнению с

пациентами с показаниями к первичной имплантации ЭКС. Вероятно, в целом эти пациенты менее склонны к гиперкоагуляции в сравнении с пациентами с выраженной брадиаритмии и показаниями к имплантации ЭКС, как описывают некоторые авторы, но полученные нами данные не позволяют в достаточной степени подтвердить эту гипотезу.

У всех пациентов в исследовании параллельно с изучением параметров системы гемостаза проводилась оценка распространенности и факторов риска ВТЭО. В группах пациентов, которым имплантировался ЭКС (группы А, В и С) было выявлено 10 (6,5%) случаев ВТЭО, из них 8 (5,2%) случаев ТГВ верхних конечностей. Пациенты с выявленными ВТЭО отличались более высокой активностью FV на 102% ($p<0,001$), FVII на 79% ($p=0,005$) и более высоким уровнем Д-димера на 250% ($p=0,01$).

Факторами риска ВТЭО у пациентов после первичной имплантации ЭКС определялись: 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, $p=0,04$), 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, $p=0,012$). В группе пациентов, которым производилась замена ЭКС (группа D), было выявлено 9 (17%) случаев нарушения проходимости вен верхних конечностей. У данных пациентов отмечена более высокая активность FV (на 21,6%, $p=0,02$; ОШ 1,008, 95% ДИ 1,0002-1,016, $p=0,045$), FVII (на 45,8%, $p=0,025$; ОШ 1,013, 95% ДИ 1,001-1,025, $p=0,035$), FIX (на 34,1%, $p=0,007$; ОШ 1,026, 95% ДИ 1,007-1,045, $p=0,008$), и более высокий уровень Д-димера (на 300%, $p<0,001$; ОШ 1,003, 95% ДИ 1,001-1,005, $p=0,006$), они признаны факторами, ассоциированными с нарушением проходимости вен верхних конечностей наряду с применением антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислоты) вместо антикоагулянтной (ОШ 6,767, 95% ДИ 1,248-36,693, $p=0,027$), давностью имплантации ЭКС (ОШ 1,171, 95% ДИ 1,01-1,358, $p=0,036$) и высокой активностью

АТ III (ОШ 1,125, 95% ДИ 1,017-1,245, $p=0,023$).

Прослеживается модель пациента, у которого с большей вероятностью можно ожидать развития ВТЭО после имплантации ЭКС: это пациент, находящийся на антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой, для сосудистого доступа у которого была применена пункция подключичной вены и у которого отмечается склонность к гиперкоагуляции, выражаясь в высокой активности FV, FVII, и более высоким уровнем Д-димера. В будущем, когда у этого пациента придет время замены ЭКС, при необходимости имплантации нового электрода следует ожидать непроходимости вен верхних конечностей. В нашей работе предложен ряд прогностических моделей, которые позволяют прогнозировать развитие ВТЭО у пациентов в послеоперационном периоде имплантаций ЭКС и позволяют облегчить выявление нарушения проходимости вен верхних конечностей в дальнейшем.

Дополнительно нами оценивались распространенность и факторы риска геморрагических осложнений у пациентов после первичной имплантации ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии, а также эффективность их профилактики с помощью гемостатического средства неполная серебряная соль полиакриловой кислоты.

Геморрагические осложнения были зарегистрированы у 34 (37,4%) пациентов, из них 34 (37,4%) определялись, как гематомы мягких тканей, 6 (6,6%) – гематомы ложа ЭКС. Все гематомы ложа ЭКС сопровождались гематомами мягких тканей. В подгруппе, где применялся гемостатик, было выявлено меньше гематом мягких тканей (ОР 0,431, 95% ДИ 0,237-0,783, $p=0,001$) и гематом ложа ЭКС ($p=0,027$). Нежелательных явлений при применении гемостатического средства не было. Пациенты с выявленными геморрагическими осложнениями отличались сниженной активностью факторов свертывания крови 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%, $p=0,048$) и повышенной активностью плазминогена (на 31,4%, $p=0,015$) и PrC (на 12,3%, $p=0,042$). Факторами, снижающими вероятность развития геморрагических осложнений после первичной имплантации ЭКС на фоне антикоагулянтной

терапии, являлись 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 (ОШ 0,191, 95% ДИ 0,072-0,504, $p=0,001$).

Таким образом, исследование позволяет в достаточной степени оценить состояние системы гемостаза пациентов с брадиаритмиями, различные факторы, влияющие на параметры системы гемостаза этих пациентов. Исследование показывает распространенность, факторы риска тромбоэмбологических и геморрагических осложнений у пациентов с ЭКС, их взаимосвязь с параметрами системы гемостаза и предлагает ряд прогностических моделей, позволяющих облегчить ведение разных групп пациентов с ЭКС. В дополнение к этому в исследование подтверждена эффективность использования неполной серебряной соли полиакриловой кислоты в качестве гемостатического средства для профилактики геморрагических осложнений у пациентов после первичной имплантации ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии.

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 C 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 антикоагулантной 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 тромбоэмбологических осложнений у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора составила 6,5%, тромбоза глубоких вен верхних конечностей – 5,2%. У пациентов с венозными тромбоэмбологическими 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 тромбоэмбологических 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 C ($p=0,042$). 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 геморрагических 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 тромбоэмболических 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 C.

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 C 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 СОКРАЩЕНИЙ

- AUC – area under the curve, площадь под кривой
- Ca²⁺ – ионы кальция
- DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы
- FI – фактор свертывания крови I
- FII – фактор свертывания крови II
- FIIa – активированная форма фактора свертывания крови II
- FIX – фактор свертывания крови IX
- FIXa – активированная форма фактора свертывания крови IX
- FIa – активированная форма фактора свертывания крови I
- FV – фактор свертывания крови V
- FVII – фактор свертывания крови VII
- FVIII – фактор свертывания крови VIII
- FVIIIa – активированная форма фактора свертывания крови VIII
- FVIIa – активированная форма фактора свертывания крови VII
- FVa – активированная форма фактора свертывания крови V
- FX – фактор свертывания крови X
- FXI – фактор свертывания крови XI
- FXII – фактор свертывания крови XII
- FXIII – фактор свертывания крови XIII
- FXIIIa – активированная форма фактора свертывания крови XIII
- FXIIa – активированная форма фактора свертывания крови XII
- FXIa – активированная форма фактора свертывания крови XI
- FXa – активированная форма фактора свертывания крови X
- NO – оксид азота II
- NYHA – New York Hearth Association
- PAI-1 – plasminogen activator inhibitor type 1, ингибитор активатора плазминогена 1 типа
- PAI-2 – plasminogen activator inhibitor type 2, ингибитор активатора плазминогена 2 типа
- PrC – protein C, протеин C
- PrS – protein S, протеин S
- ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника
- sP-селектин – soluble P-selectin, растворимый P-селектин
- TAFI – thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
- TFPI – tissue factor pathway inhibitor, ингибитор пути тканевого фактора
- vWF – von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда
- АДФ – аденоzinидифосфат
- АТ III – антитромбин III
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВПВ – верхняя полая вена
- ВТЭО – венозные тромбоэмбolicкие осложнения
- ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМТ – индекс массы тела
ЛЖ – левый желудочек
ООО – открытое овальное окно
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
ПВ – протромбиновое время
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
СИЭУ – сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства
СССУ – синдром слабости синусового узла
ТАП – тканевой активатор плазминогена
ТВ – тромбиновое время
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТК – трикуспидальный клапан
ТФ – тканевой фактор
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УАП – урокиназный активатор плазминогена
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКС – электрокардиостимулятор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блинова, В.В. Тромбоэмболия легочной артерии у пациентов с постоянной электрокардиостимуляцией: трудности диагностики / В.В. Блинова, Т.М. Богданова, В.А. Семенова, А.П. Вологина – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – С. 101.
2. Голухова, Е.З. Аритмология – 2022. Нарушения ритма сердца и проводимости / Е.З. Голухова, Е.Б. Милиевская, А.Г. Филатов [и др.] – М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2023. – 148 с. – Текст : непосредственный.
3. Калинин, Р.Е. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Э.А. Климентова [и др.] – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 1 (28). – С. 79-87.
4. Калинин, Р.Е. Венозные тромбоэмбolicеские осложнения у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, И.И. Шитов [и др.] – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – № 4 (23). – С. 69-74.
5. Калинин, Р.Е. Динамика показателей коагулограммы и их взаимосвязь с венозными тромбоэмбolicескими осложнениями у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] – Текст : непосредственный // Флебология. – 2019. – № 1 (13). – С. 21-26.
6. Калинин, Р.Е. Дисфункция эндотелия у пациентов с имплантируемыми сердечно-сосудистыми электронными устройствами (обзор литературы) / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров – Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2016. – № 3. – С. 84-92.
7. Калинин, Р.Е. Качество жизни пациентов с венозными тромбозами после имплантации электрокардиостимулятора / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров – Текст : непосредственный // Флебология. – 2020. – № 3 (14). – С. 191–195.
8. Калинин, Р.Е. Применение опросника aquarel при оценке качества жизни у

пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров – Текст : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 3 (13). – С. 85-88.

9. Кивва, В.Н. Патогенез сердечной недостаточности / В.Н. Кивва, Т.Н. Абрамова – Текст : непосредственный // Астраханский медицинский журнал. – 2009. – № 1 (4). – С. 73-81.

10. Кириченко, Л.Л. Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертонией / Л.Л. Кириченко, А.П. Шарандак, О.С. Щека [и др.] – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4 (4). – С. 21-28.

11. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. / Российское кардиологическое общество – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2024_IBS.pdf (Дата обращения 01.05.2025). – Режим доступа: для зарегистрированных пользователей. – Текст : электронный.

12. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий. / Российское кардиологическое общество – URL: [https://scardio.ru/ content/ Guidelines/ 2020/ Clinic_rekom_FP_TP-unlocked.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/ Clinic_rekom_FP_TP-unlocked.pdf) (Дата обращения 01.05.2025). – Режим доступа: для зарегистрированных пользователей. – Текст : электронный.

13. Кривоногов, Н.Г. Перфузационная сцинтиграфия легких в диагностике тромбоэмболии дистальных ветвей легочной артерии у больных с имплантированными электрокардиостимуляторами / Н.Г. Кривоногов, Е.Е. Васильченко, И.В. Антонченко – Текст: непосредственный // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2010. – № 4-1 (25). – С. 76-79.

14. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей / М.С. Кушаковский, Ю.Н. Гришкин – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2017 – 788 с. – Текст : непосредственный.

15. Мирсаева, Г.Х. Особенности коагуляционного гемостаза и

антикоагулянтной системы у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Г.Х. Мирсаева, Н.Н. Мирончук – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 5 (96). – С. 716-22.

16. Москалец, О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии / О.В. Москалец – Текст : непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 21–25.

17. Мусинов, И.М. Система гемостаза / И.М. Мусинов – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 3, № 55. – С. 167-170.

18. Петрухина, А.А. Модуляция сердечной сократимости – новый метод в терапии сердечной недостаточности / А.А. Петрухина, С.Н. Терещенко, И.В. Жиров – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 5 (12). – С. 574-581.

19. Рамазанов, Г.Р. Диагностика и лечение церебрального венозного тромбоза / Г.Р. Рамазанов, Х.В. Коригова, С.С. Петриков – Текст : непосредственный // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2021. – № 1 (10). – С. 122–134.

20. Ревишвили, А.Ш. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых устройств / А.Ш. Ревишвили, С.А. Бойцов, К.В. Давтян [и др.] – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2017. – 701 с. – Текст : непосредственный.

21. Терехов, Д.С. Геморрагические осложнения при имплантации электрокардиостимуляторов на фоне терапии дабигатраном: роль фактора VIII и антител к нему / Д.С. Терехов, В.В. Масляков, В.В. Самитин – Текст : непосредственный // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» (РЕАБИЛИТАЦИЯ, ВРАЧИ ЗДОРОВЬЕ). – 2018. – № 36 (6). – С. 126-134.

22. Тюкалова, Л.И. «Маски» немассивной тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором / Л.И. Тюкалова, О.В. Пермякова, С.В. Попов – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 4 (28). – С. 76-79.

23. Шмелева, В.М. Активация системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В.М. Шмелева, О.Н. Семенова, Л.П. Папаян, С.И. Ягашкина – Текст : непосредственный // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – № 1 (11). – Р. 37-43.
24. Abe, H. Effect of low dose aspirin on augmented plasminogen activator inhibitor type 1 activity in patients with permanent pacemakers / H. Abe, K. Takahara, Y. Nakashima, A. Kuroiwa – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE – 1994. – No 2 (17). – P. 146-151.
25. Abhayaratna, W.P. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons > or = 65 years of age / W.P. Abhayaratna, K. Fatema, M.E. Barnes [et al.] – Text : visual // The American journal of cardiology – 2008. – No 11 (101). – P. 1626-1629.
26. Abraham, W.T. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation / W.T. Abraham, K.H. Kuck, R.L. Goldsmith [et al] – Text : visual // JACC. Heart failure. – 2018. – No 10 (6). – P. 874-883.
27. Abu-El-Haija, B. Venous Stenosis After Transvenous Lead Placement: A Study of Outcomes and Risk Factors in 212 Consecutive Patients / B. Abu-El-Haija, P.D. Bhave, D.N. Campbell [et al.] – Text : visual // Journal of the American Heart Association. – 2015. – No 8 (4). – P. e001878.
28. Akhtar, A. Left internal jugular vein thrombosis secondary to pacemaker insertion / A. Akhtar, S. Dhungana, N. Bhagat, G. Bachuwa – Text : visual // Clinical case reports. – 2022. – No 6 (10). – P. e05935.
29. Albertini, C.M.M. Upper extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism after transvenous lead replacement or upgrade procedures / C.M.M. Albertini, K.R. da Silva, M.F. Lima [et al] – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2020. –No 5 (43). – P. 495-502.
30. Allessie, M.A. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation / M.A. Allessie, P.A. Boyden, A.J. Camm [et al] – Text : visual // Circulation. – 2001. – No 5 (103). – P. 769-777.

31. Alper, A.T. Effect of cardiac resynchronization therapy on mean platelet volume / A.T. Alper, A. Akyol, H. Hasdemir [et al.] – Text : visual // Acta cardiologica. – 2008. – No 6 (63). – P. 735-739.
32. Antonelli, D. Short-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker insertion / D. Antonelli, Y. Turgeman, Z. Kaveh [et al.] – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 1989. – No 2. – P. 280-2.
33. Arhi, C.S. Internal jugular vein thrombosis secondary to a permanent cardiac pacemaker: an unusual case of lateral neck swelling / C.S. Arhi, M.A. Buchanan, S.A. Allen, J. Pickles – Text : visual // The Journal of laryngology and otology. – 2010. – No 8 (124). – P. 916-918.
34. Ariëns, R.A. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms / R.A. Ariëns, T.S. Lai, J.W. Weisel [et al] – Text : visual // Blood. – 2002. – No 3 (100). – P. 743-754.
35. Arthur, J.F. Glycoprotein VI is associated with GPIb-IX-V on the membrane of resting and activated platelets / J.F. Arthur, E.E. Gardiner, M. Matzaris [et al] – Text : visual // Thrombosis and haemostasis. – 2005. – No 4 (93). – P. 716-723.
36. Ascher, E. Morbidity and mortality associated with internal jugular vein thromboses / E. Ascher, S. Salles-Cunha, A. Hingorani – Text : visual // Vascular and endovascular surgery. – 2005. – No 4 (39). – P. 335-339.
37. Atreya, A.R. Complications arising from cardiac implantable electrophysiological devices: review of epidemiology, pathogenesis and prevention for the clinician / A.R. Atreya, J.R. Cook, P.K. Lindenauer – Text : visual // Postgraduate medicine. – 2016. – No 2 (128). – P. 223-230.
38. Ausubel, K. The pacemaker syndrome / K. Ausubel, S. Furman. – Text : visual // Annals of internal medicine. – 1985. – No 3 (103). – P. 420-429.
39. Awada, H. Pocket related complications following cardiac electronic device implantation in patients receiving anticoagulation and/or dual antiplatelet therapy: prospective evaluation of different preventive strategies / H. Awada, J.C. Geller, M. Brunelli, M.A. Ohlow – Text : visual // Journal of interventional cardiac electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing. – 2019. – No 3

(54). – P. 247-255.

40. Badimon, L. A sudden increase in plasma epinephrine levels transiently enhances platelet deposition on severely damaged arterial wall--studies in a porcine model / L. Badimon, J. Martínez-González, T. Royo [et al] – Text : visual // Thrombosis and haemostasis. – 1999. – No 6 (82). – P. 1736-1742.
41. Barakat, K. Transvenous pacing lead-induced thrombosis: a series of cases with a review of the literature / K. Barakat, N.M. Robinson, R.A. Spurrell – Text : visual // Cardiology. – 2000. – No 3 (9). – P. 142–148.
42. Barba-Pichardo, R. Permanent His-bundle pacing: seeking physiological ventricular pacing / R. Barba-Pichardo, P. Moriña-Vázquez, J.M. Fernández-Gómez [et al] – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2010. – No 4 (12). – P. 527-533.
43. Barold, S.S. Pacemaker-induced mitral regurgitation / S.S. Barold, I.E. Ovsyshcher. – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2005. – No 5 (28). – P. 357-360.
44. Barold, S.S. The changing landscape of cardiac pacing / S.S. Barold, C.W. Israel. – Text : visual // Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie. – 2015. – No 1 (26). – P. 32-38.
45. Baylis, R.A. Epidemiology and Genetics of Venous Thromboembolism and Chronic Venous Disease. / R.A. Baylis, N.L. Smith, D. Klarin, E. Fukaya – Text : visual // Circulation research. – 2021. – No 12 (128). – P. 1988-2002.
46. Beck, H. Right Ventricular Versus Biventricular Pacing for Heart Failure and Atrioventricular Block / H. Beck, A.B. Curtis. – Text : visual // Current heart failure reports. – 2016. – No 5 (13). – P. 230-236.
47. Becker, B.F. Endothelial function and hemostasis / B.F. Becker, B. Heindl, C. Kupatt, S. Zahler – Text : visual // Zeitschrift fur Kardiologie. – 2000. – No 3 (89). – P. 160-167.
48. Becker, R. Multisite pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias:

potential mechanisms / R. Becker, R. Klinkott, A. Bauer J [et al.] – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – No 7 (35). – P. 1939-1946.

49. Bedsted, T. Heparin and calcium ions dramatically enhance antithrombin reactivity with factor IXa by generating new interaction exosites / T. Bedsted, R. Swanson, Y.J. Chuang [et al] – Text: visual // Biochemistry. – 2003. – No 27 (42). – P. 8143-8152.

50. Beton, O. Bleeding complications during cardiac electronic device implantation in patients receiving antithrombotic therapy: is there any value of local tranexamic acid? / O. Beton, E. Saricam, H. Kaya [et al.] – Text : visual // BMC cardiovascular disorders. – 2016. – (16). – P. 73.

51. Birnie, D.H. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thromboembolic events (BRUISE CONTROL-2) / D.H. Birnie, J.S. Healey, G.A. Wells [et al.] – Text : visual // European heart journal. – 2018. – No 44 (39). – P. 3973-3979.

52. Boczar, K. Venous Stenosis and Occlusion in the Presence of Endocardial Leads / K. Boczar, A. Ząbek, K. Haberka [et al.] – Text : visual // Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University. – 2016. – No 1 (25). – P. 83-91.

53. Boczar, K. Venous stenosis and occlusion in the presence of endocardial leads in patients referred for transvenous lead extraction / K. Boczar, A. Zabek, K. Haberka [et al.] – Text : visual // Acta cardiologica. – 2017. – No 1 (72). – P. 61-67.

54. Bosch, F.T.M. Diagnostic and Therapeutic Management of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis / F.T.M. Bosch, M.D. Nisio, H.R. Büller [et al] – Text : visual // Journal of clinical medicine. – 2020. – No 7 (9). – P. 2069.

55. Boyle, T.A. Reimplantation and Repeat Infection After Cardiac-Implantable Electronic Device Infections: Experience From the MEDIC (Multicenter Electrophysiologic Device Infection Cohort) Database / T.A. Boyle, D.Z. Uslan, J.M. Prutkin [et al.] – Text : visual // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. – 2017. –No 3 (10). – P. e004822.

56. Bozkurt, B. Factor Xa Inhibition, A New Strategy for Prevention of Adverse

Cardiac Remodeling in Early Stages? / B. Bozkurt – Text : visual // JACC. Basic to translational science. – 2020. – No 1 (5). – P. 84-87.

57. Broze, G.J. Jr. The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII-tissue factor complex also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action / G.J. Jr. Broze, L.A. Warren, W.F. Novotny [et al] – Text : visual // Blood. – 1988. – No 2 (71). – P. 335-343.

58. Broze, G.J. Jr. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function / G.J. Jr. Broze, T.J. Girard. – Text : visual // Frontiers in bioscience (Landmark edition). – 2012. – No 1 (17). – P. 262-280.

59. Bruni-Fitzgerald, K.R. Venous thromboembolism: An overview / K.R. Bruni-Fitzgerald – Text : visual // Journal of vascular nursing: official publication of the Society for Peripheral Vascular Nursing. – 2015. – No 3 (33). – P. 95-99.

60. Budak, Y.U. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review / Y.U. Budak, M. Polat, K. Huysal – Text: visual // Biochimia medica. – 2016. – No 2 (26). – P. 178-93.

61. Burri, H. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) / H. Burri, M. Jastrzebski, Ó. Cano [et al] – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2023. – No 4 (25). – P. 1208-1236.

62. Burri, H. 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) / H. Burri, C. Starck, A. Auricchio [et al] – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of

Cardiology. – 2021. – No 7 (23). – P. 983-1008.

63. Burri, H. Thresholds and complications with right ventricular septal pacing compared to apical pacing / H. Burri, H. Sunthorn, P.A. Dorsaz [et al.] – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2007. – Suppl 1 (30). P. 75-78.
64. Cacko, A. The role of hemostatic markers as venous stenosis or occlusion predictors following first transvenous cardiac device implantation / A. Cacko, E. Kozyra-Pydyś, M. Gawałko [et al.] – Text : visual // Cardiology journal. – 2021. – No 5 (28). – P. 690-696.
65. Calvert, P.A. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure / P.A. Calvert, B.S. Rana, A.C. Kydd, L.M. Shapiro – Text : visual // Nature reviews. Cardiology. – 2011. – No 3 (8). – P. 148-160.
66. Cannan, C.R. Pacemaker induced mitral regurgitation: an alternative form of pacemaker syndrome / C.R. Cannan, S.T. Higano, D.R. Jr. Holmes – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 1997. – No 3 Pt1 (20). – P. 735-738.
67. Castellino, F.J. Structure and function of the plasminogen/plasmin system / F.J. Castellino, V.A. Ploplis – Text : visual // Thrombosis and haemostasis. – 2005. – No 4 (93). – P. 647-654.
68. Castoldi, E. Hereditary and acquired protein S deficiencies are associated with low TFPI levels in plasma / E. Castoldi, P. Simioni, D. Tormene [et al.] – Text : visual // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2010. – No 2 (8). – P. 294-300.
69. Catană, A. Possible Correlations between Mean Platelet Volume and Biological, Electrocardiographic, and Echocardiographic Parameters in Patients with Heart Failure / A. Catană, C.L. Andrei, S. Guberna [et al.] – Text : visual // Life (Basel, Switzerland) – 2024. – No 2 (14). – P. 260.
70. Cha, M.J. Safety and Performance of the Micra VR Leadless Pacemaker in a South Korean Cohort: A Comparison to Global Studies / M.J. Cha, S.J. Park, Y. Cho [et al.] – Text : visual // Korean circulation journal. – 2025.
71. Chan, A.K. The coagulation system in humans / A.K. Chan, N. Paredes – Text : visual // Methods in molecular biology (Clifton, N.J.). – 2013. – (992). – P. 3-12.
72. Chang, J.D. Tricuspid Valve Dysfunction Following Pacemaker or

Cardioverter-Defibrillator Implantation / J.D. Chang, W.J. Manning, E. Ebrille, P.J. Zimetbaum – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – No 18 (69). – P. 2331-2341.

73. Chen, Y. Strains of a virtuoso: pacemaker infection and ventricular tachycardia in a violinist / Y. Chen, H. Zhang, Q. Qiao, L. Ma – Text : visual // BMC cardiovascular disorders. – 2025. – No 1 (25). – P. 45.

74. Chin, B.S. Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure / B.S. Chin, A.D. Blann, C.R. Gibbs [et al] – Text : visual // European journal of clinical investigation. – 2003. – No 11 (33). – P. 941-948.

75. Choi, S.H. Polyphosphate is a cofactor for the activation of factor XI by thrombin / S.H. Choi, S.A. Smith, J.H. Morrissey – Text : visual // Blood. – 2011. – No 26 (118). – P. 6963-6970.

76. Christopoulou-Cokkinou, V. Evidence of low-grade intravascular coagulation in patients with transvenous pacemakers / V. Christopoulou-Cokkinou, Kourepi-Logotheti, A. Kontaxis [et al] – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 1982. – No 3 (5). – P. 341-344.

77. Chung, I. Platelets and heart failure / I. Chung, G.Y. Lip. – Text : visual // European heart journal. – 2006. – No 22 (27). – P. 2623-2631.

78. Chung, I. Soluble, platelet-bound, and total P-selectin as indices of platelet activation in congestive heart failure / I. Chung, A. Choudhury, J. Patel, G.Y. Lip – Text : visual // Annals of medicine. – 2009. – No 1 (41). – P. 45-51.

79. Coleman, D.B. Pacemaker lead thrombosis treated with atrial thrombectomy and biventricular pacemaker and defibrillator insertion / D.B. Coleman, D.M. DeBarr, D.L. Morales, H.M. Spotnitz – Text : visual // The Annals of thoracic surgery. – 2004. – No 5 (78). – P. 83-84.

80. Coutinho, J.M. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study / J.M. Coutinho, S.M. Zuurbier, M. Aramideh, J. Stam – Text : visual // Stroke. – 2012. – No 12 (43). P. 3375-3377.

81. Crook, B.R. Occlusion of the subclavian vein associated with cephalic vein

pacemaker electrodes / B.R. Crook, P. Gishen, C.R. Robinson, S. Oram – Text : visual // The British journal of surgery. – 1977. – No 5 (64). – P. 329-31.

82. Cugno, M. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation / M. Cugno, D. Mari, P.L. Meroni [et al] – Text : visual // British journal of haematology. – 2004. – No 1 (126). – P. 85-92.

83. Da Costa, S.S. Incidence and risk factors of upper extremity deep vein lesions after permanent transvenous pacemaker implant: a 6-month follow-up prospective study / S.S. Da Costa, A. Scalabrini Neto, R. Costa [et al.] – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology : PACE. – 2002. – No 9. – P. 1301-6.

84. Dahlbäck, B. The anticoagulant protein C pathway / B. Dahlbäck, B.O. Villoutreix. – Text : visual // FEBS letters. – 2005. – No 15 (579). – P. 3310-3316.

85. Davie, E.W. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting / E.W. Davie, O.D. Ratnoff. – Text : visual // Science (New York, N.Y.). – 1964. – No 3638 (145). – P. 1310-1312.

86. de Cock, C.C. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review / C.C. de Cock, M.C. Giudici, J.W. Twisk – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2003. – No 3 (5). – P. 275-278.

87. Del Monaco, G. Intramural Hematoma and Acute Pulmonary Embolism Following Pacemaker Implantation: A Case Report / G. Del Monaco, A. Taormina, A. Giaj Levra [et al.] – Text : visual // Cureus. – 2024. – No 7 (16). – P. e65475.

88. Deryugina, E.I. Cell surface remodeling by plasmin: a new function for an old enzyme / E.I. Deryugina, J.P. Quigley. – Text : visual // Journal of biomedicine & biotechnology. – 2012. – (2012). – P. 564259.

89. Deshmukh, P. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation / P. Deshmukh, D.A. Casavant, M. Romanyshyn, K. Anderson – Text : visual // Circulation. – 2000. – No 8

(101). – P. 869-877.

90. DeSimone, C.V. Stroke or transient ischemic attack in patients with transvenous pacemaker or defibrillator and echocardiographically detected patent foramen ovale / C.V. DeSimone, P.A. Friedman, A. Noheria [et al.] – Text : visual // Circulation. – 2013. – No 13 (128). – P. 1433-1441.

91. Drake, T.A. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis / T.A. Drake, J.H. Morrissey, T.S. Edgington – Text : visual // The American journal of pathology. – 1989. – No 5 (134). – P. 1087-1097.

92. Drakos, P. A systematic review on internal jugular vein thrombosis and pulmonary embolism / P. Drakos, B.C. Ford, N. Labropoulos – Text : visual // Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders. – 2020. – No 4 (8). – P. 662-666.

93. Erdem, A. Inadvertent misplacement of pacemaker lead presented with acute ischemic stroke / A. Erdem, A. Torun, Ş. Kılıç [et al.] – Text: visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2024. – No 4 (47). – P. 558-560.

94. Esposito, M. Morphologic and immunohistochemical observations of tissues surrounding retrieved transvenous pacemaker leads / M. Esposito, C. Kennergren, N. Holmström [et al.] – Text : visual // Journal of biomedical materials research. – 2002. – No 5 (63). – P. 548-58.

95. Essebag, V. Clinically Significant Pocket Hematoma Increases Long-Term Risk of Device Infection: BRUISE CONTROL INFECTION Study / V. Essebag, A. Verma, J.S. Healey [et al.] – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – No 11 (67). – P. 1300-1308.

96. Essebag, V. Concomitant anti-platelet therapy in warfarin-treated patients undergoing cardiac rhythm device implantation: A secondary analysis of the BRUISE CONTROL trial / V. Essebag, A. AlTurki, R. Proietti [et al.] – Text : visual // International journal of cardiology. – 2019. – (288). – P. 87-93.

97. Essebag, V. Effect of Direct Oral Anticoagulants, Warfarin, and Antiplatelet Agents on Risk of Device Pocket Hematoma: Combined Analysis of BRUISE CONTROL 1 and 2 / V. Essebag, J.S. Healey, J. Joza [et al.] – Text : visual // Circulation.

Arrhythmia and electrophysiology. – 2019. – No 10 (12). – P. e007545.

98. Ezenna, C. Perioperative direct oral anticoagulant management during cardiac implantable electronic device surgery: an updated systematic review and meta-analysis / C. Ezenna, V. Pereira, M. Abozenah [et al.] – Text : visual // Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing. – 2024.

99. Faber, T.S. A unique pacemaker complication of thrombus formation in the right internal jugular vein due to unusual migration of an atrial pacemaker electrode / Faber T.S., Grom A., Zehender M. – Text : visual // The Journal of invasive cardiology. – 2003. – No 7 (15). – P. 423-425.

100. Farouq, M. Successful percutaneous extraction of malpositioned pacemaker lead in the left ventricle after proper dabigatran treatment / M. Farouq, R. Borgquist, J. Brandt [et al.] – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2022. – No 9 (45). – P. 1101-1105.

101. Fazio, S. Platelet aggregability in patients with a VVI pacemaker / S. Fazio, A. Cittadini, D. Sabatini [et al] – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 1993. – No 2 (16). – P. 254-256.

102. Fensman, S.K. Predictors of pocket hematoma after cardiac implantable electronic device surgery: A nationwide cohort study / S.K. Fensman, E.L. Grove, J.B. Johansen [et al.] – Text : visual // Journal of arrhythmia. – 2022. – No 5 (38). – P. 748-755.

103. Ferretto, S. Clinical predictors of pocket hematoma after cardiac device implantation and replacement / S. Ferretto, G. Mattesi, F. Migliore [et al.] – Text : visual // Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.). – 2020. – No 2 (21). – P. 123-127.

104. Fitzgerald, S.P. Thrombosis complicating transvenous pacemaker lead presenting as contralateral internal jugular vein occlusion / S.P. Fitzgerald, W.J. Leckie – Text : visual // American heart journal. – 1985. – No 3 Pt 1 (109) – P. 593-595.

105. Fleischmann, K.E. Pacemaker implantation and quality of life in the Mode Selection Trial (MOST) / K.E. Fleischmann, E.J. Orav, G.A. Lamas [et al] – Text : visual // Heart Rhythm. – 2006. – No 6 (3). – P. 653-659.

106. Floyd, W.L. Cerebral dural venous sinus thrombosis following cardiac pacemaker implantation / W.L. Floyd, M.S. Mahaley – Text : visual // Archives of internal medicine. – 1969. – No 3 (124). – P. 368-372.
107. Forauer, A.R. Histologic changes in the human vein wall adjacent to indwelling central venous catheters / A.R. Forauer, C. Theoharis – Text : visual // Journal of vascular and interventional radiology: JVIR. – 2003. – No 9 Pt 1 (14) – P. 1163-8.
108. Furlan, M. Sticky and promiscuous plasma proteins maintain the equilibrium between bleeding and thrombosis / M. Furlan. – Text : visual // Swiss medical weekly. – 2002. – No 15-16 (132). – P. 181-189.
109. Gailani, D. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis / D. Gailani, T. Renné. – Text : visual // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2007. – No 12 (27). – P. 2507-2513.
110. Gbaguidi, X. Internal jugular vein thrombosis: outcome and risk factors / X. Gbaguidi, A. Janvresse, J. Benichou [et al.] – Text : visual // QJM: monthly journal of the Association of Physicians. – 2011. – No 3 (104). – P. 209–219.
111. Geddings, J.E. New players in haemostasis and thrombosis / J.E. Geddings, N. Mackman. – Text : visual // Thrombosis and haemostasis. – 2014. – No 4 (111). – P. 570-574.
112. Geng, Y. The dimeric structure of factor XI and zymogen activation / Y. Geng, I.M. Verhamme, S.B. Smith [et al] – Text : visual // Blood. – 2013. – No 19 (121). – P. 3962-3969.
113. Ghani, A. Incidence of lead dislodgement, malfunction and perforation during the first year following device implantation / A. Ghani, P.P. Delnoy, A.R. Ramdat Misier [et al.] – Text : visual // Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation. – 2014. – No 6 (22). – P. 286–91.
114. Girard, D.E. Cerebral venous sinus thrombosis due to indwelling transvenous pacemaker catheter / D.E. Girard, J.B. Reuler, B.S. Mayer [et al.] – Text : visual // Archives of neurology. – 1980. – No 2 (37). – P. 113-114.
115. Gjesdal, G. Does bipolar pacemaker current activate blood platelets? / G.

Gjesdal, A.B. Hansen, A. Brandes – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2009. – No 5 (32). – P. 627-631.

116. Gombos, T. Levels of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity predict clinical events in chronic heart failure / T. Gombos, V. Makó, L. Cervenak [et al] – Text : visual // Thrombosis and haemostasis. – 2009. – No 3 (102). – P. 573-580.

117. Goto, Y. Long-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker implantation / Y. Goto, T. Abe, S. Sekine, T. Sakurada – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 1998. – No 6. (21) – P. 1192-5.

118. Gould, J. Chronic Right Ventricular Pacing in the Heart Failure Population / J. Gould, B. Sieniewicz, B. Porter [et al] – Text : visual // Current heart failure reports. – 2018. – No 2 (15). – P. 61-69.

119. Greenspon, A.J. Predictors of stroke in patients paced for sick sinus syndrome / A.J. Greenspon, R.G. Hart, D. Dawson [et al.] – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – No 9 (43). – P. 1617-1622.

120. Greinacher, A. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient / A. Greinacher, K. Selleng – Text : visual // Hematology. American Society of Hematology. Education Program. – 2010. – (2010). – P. 135-143.

121. Guilabert. P. Factor XIII and surgical bleeding / P. Guilabert, L. Asmis, V. Cortina [et al] – Text : visual // Minerva anestesiologica. – 2022. – No 3 (88). – P. 156-165.

122. Haghjoo, M. Predictors of venous obstruction following pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a contrast venographic study on 100 patients admitted for generator change, lead revision, or device upgrade / M. Haghjoo, M.H. Nikoo, A.F. Fazelifar [et al.] – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2007. – No 5 (9). – P. 328-32.

123. Hashemzadeh, M. A comprehensive review of the ten main platelet receptors involved in platelet activity and cardiovascular disease / M. Hashemzadeh, F. Haseefa, L.

Peyton [et al] – Text : visual // American journal of blood research. – 2023. – No 6 (13). – P. 168-188. 7

124. Herscovici, R. Superior vena cava syndrome - changing etiology in the third millennium / R. Herscovici, M. Szyper-Kravitz, A. Altman [et al.] – Text : visual // Lupus. – 2012. – No 1 (21). – P. 93-6.

125. Hingorani, A. Upper extremity deep venous thrombosis: an underrecognized manifestation of a hypercoagulable state / A. Hingorani, E. Ascher, W. Yorkovich [et al] – Text : visual // Annals of vascular surgery. – 2000. – No 5 (14). – P. 421-426.

126. Hinojos, A. Removal of Misplaced Left Ventricular Single Lead Pacemaker in a Patient Presenting with Recurrent Transient Ischemic Attacks / A. Hinojos, K. Ilg. – Text : visual // Spartan medical research journal. – 2017. – No 1 (2). – P. 60-68.

127. Horlbeck, F.W. Long-term incidence of upper extremity venous obstruction in implantable cardioverter defibrillator patients / F.W. Horlbeck, C. Eckerth, M. Linhart [et al] – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2021. – No 6 (44). – P. 1027-1032.

128. Hsu, C.C. High-intensity interval training recuperates capacity of endogenous thrombin generation in heart failure patients with reduced ejection fraction / C.C. Hsu, T.C. Fu, S.C. Huang, J.S. Wang – Text: visual // Thrombosis research. – 2020. – (187). – P. 159-165.

129. Huang, Y.Y. Uncommon Cardiac Perforation and Lead Displacement After Pacemaker Implantation: A Case Study and Diagnostic Insights / Y.Y. Huang, P.Y. Chen, Y.N. Lin, C. Lo – Text: visual // The American journal of case reports. – 2024. – (25). – P. e945008.

130. Ismer, B. Approximation des individuell optimalen AV-Delays mittels linksatrialer Elektrokardiographie / B. Ismer, G. Knorre, W. Voss [et al.] – Text : visual // Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie. – 2004. – (15). – P. i33-i38.

131. Israel C.W. The role of pacing mode in the development of atrial fibrillation / C.W. Israel – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2006. – No

2 (8). – P. 89-95.

132. Ito, T. Prethrombotic state due to hypercoagulability in patients with permanent transvenous pacemakers / T. Ito, J. Tanouchi, J. Kato [et al] – Text : visual // Angiology. – 1997. – No 10 (48). – P. 901-906.

133. Izzi, B. Platelet Distribution Width Is Associated with P-Selectin Dependent Platelet Function: Results from the Moli-Family Cohort Study / B. Izzi, A. Gialluisi, F. Gianfagna [et al.] – Text : visual // Cells. – 2021. – No 10 (10). – P. 2737.

134. Jackson, S.P. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms / S.P. Jackson, R. Darbouset, S.M. Schoenwaelder – Text : visual // Blood. – 2019. – No 9 (133). – P. 906-918.

135. Jafri, S.M. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure / S.M. Jafri, T. Ozawa, E. Mammen [et al] – Text : visual // European heart journal. – 1993. – No 2 (14). – P. 205-212.

136. Jastrzębski, M. Left bundle branch area pacing outcomes: the multicentre European MELOS study / M. Jastrzębski, G. Kiełbasa, O. Cano [et al] – Text : visual // European heart journal. – 2022. – No 40 (43). – P. 4161-4173.

137. Jesty, J. The inhibition of activated bovine coagulation factors X and VII by antithrombin III / J. Jesty. – Text: visual // Archives of biochemistry and biophysics. – 1978. – No. 1 (185). – P. 165-173.

138. Jing, S. Analysis of postoperative complications and risk factors in patients with permanent pacemaker implantation / S. Jing, S. Hu, S. Ma – Text : visual // Journal of thoracic disease. – 2020. – No 10 (12). – P. 5980-5985.

139. Johnson, C. Multiple systemic emboli complicating the course of a patient with an atrial septal defect, an atrial septal aneurysm and an endocardial right atrial pacemaker lead / C. Johnson, L. Galindez – Text : visual // Puerto Rico health sciences journal. – 1998. – No 3 (17). – P. 281-284.

140. Jordan, R.E. The kinetics of hemostatic enzyme-antithrombin interactions in the presence of low molecular weight heparin / R.E. Jordan, G.M. Oosta, W.T. Gardner, R.D. Rosenberg – Text : visual // The Journal of biological chemistry. – 1980. – No 21 (255). – P. 10081-10090.

141. Jug, B. Procoagulant state in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction / B. Jug, N. Vene, B.G. Salobir [et al] – Text : visual // International heart journal. – 2009. – No 5 (50). – P. 591-600.
142. Kanagala, P. Plasma P-selectin is a predictor of mortality in heart failure with preserved ejection fraction / P. Kanagala, J.R. Arnold, J.N. Khan [et al.] – Text : visual // ESC heart failure. – 2021. – No 3 (8). – P. 2328-2333.
143. Kansakar, S. Leadless Pacemaker vs. Transvenous Pacemaker in End Stage Kidney Disease: Insights from the Nationwide Readmission Database / S. Kansakar, A. Naeem, N. Moskovits [et al.] – Text : visual // Journal of clinical medicine. – 2025. – 14, No 1 (14). – P. 202.
144. Kato, Y. Ischemic Stroke with Cardiac Pacemaker Implantation: Comparison of Physiological and Ventricular Pacing Modes / Y. Kato, T. Hayashi, R. Kato [et al.] – Text : visual // Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association. – 2017. – No 9 (26). – P. 1948-1952.
145. Kaya, H. Mean Platelet Volume as a Predictor of Heart Failure-Related Hospitalizations in Stable Heart Failure Outpatients with Sinus Rhythm / H. Kaya, M. Kutay Yıldırımlı, R. Kurt [et al.] – Text : visual // Acta Cardiologica Sinica. – 2017. – No 3 (33). – P. 292-300.
146. Khairy, P. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts: a multicenter study / P. Khairy, M.J. Landzberg, M.A. Gatzoulis [et al.] – Text : visual // Circulation. – 2006. – No 20 (113). – P. 2391-2397.
147. Khalifa, M.M.M. Preventive infection control in cardiac device implantation. Prävention von Infektionen bei der Implantation kardialer Devices / M.M.M. Khalifa, M.L. Kolta, M. Tawfik [et al.] – Text : visual // Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie. – 2021. – No 1 (32). – P. 54-61.
148. Khan, H.R. Left Atrial Function Predicts Atrial Arrhythmia Recurrence Following Ablation of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation / H.R. Khan, H.Y. Yakupoglu, I. Kralj-Hans [et al.] – Text : visual // Circulation. Cardiovascular imaging. – 2023. – No 6 (16). – P. e015352.
149. Kirkfeldt, R.E. Complications after cardiac implantable electronic device

implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark / R.E. Kirkfeldt, J.B. Johansen, E.A. Nohr, O.D. Jørgensen [et al.] – Text : visual // European heart journal. – 2014. – (35). – P. 1186–94.

150. Kleber, M.E. Von Willebrand factor improves risk prediction in addition to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients referred to coronary angiography and signs and symptoms of heart failure and preserved ejection fraction / M.E. Kleber, L. Koller, G. Goliasch [et al] – Text : visual // Circulation. Heart failure. – 2015. – No 1 (8). – P. 25-32.

151. Klein, L.S. Effect of atrioventricular interval during pacing or reciprocating tachycardia on atrial size, pressure, and refractory period. Contraction-excitation feedback in human atrium / L.S. Klein, W.M. Miles, D.P. Zipes – Text : visual // Circulation. – 1990. – No 1 (82). – P. 60-68.

152. Knops, R.E. A Dual-Chamber Leadless Pacemaker / R.E. Knops, V.Y. Reddy, J.E. Ip [et al.] – Text : visual // The New England journal of medicine. – 2023. –No 25 (388). – P. 2360-2370.

153. Kokotsakis, J. Surgical management of superior vena cava syndrome following pacemaker lead infection: a case report and review of the literature / J. Kokotsakis, U.A.R. Chaudhry, D. Tassopoulos [et al.] – Text : visual // Journal of cardiothoracic surgery. – 2014. – No 9. – P. 107.

154. Kondo, S. Regulation of factor VIIa activity in plasma: evidence that antithrombin III is the sole plasma protease inhibitor of human factor VIIa / S. Kondo, W. Kisiel – Text : visual // Thrombosis research. – 1987. – No 2 (46). – P. 325-335.

155. Kong, C.W. Acute and chronic phase platelet aggregability studies in Chinese patients after implantation of a permanent transvenous pacemaker / C.W. Kong, C.J. Shih, H.C. Hsiao [et al.] – Text : visual // International journal of cardiology. – 1999. – No 1 (69). – P. 83-6.

156. Korkeila, P. Clinical and laboratory risk factors of thrombotic complications after pacemaker implantation: a prospective study. / P. Korkeila, P. Mustonen, J. Koistinen [et al] – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and

cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2010. – No 6 (12). – P. 817-824.

157. Laske, T.G. High pacing impedances: are you overtorquing your leads? / T.G. Laske, S.A. Vieau, N.D. Skadsberg, P.A. Iaizzo [et al.] – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2005. – No 9 (28). – P. 883-891.

158. Lau, C.P. Effects of atrioventricular asynchrony on platelet activation: implication of thromboembolism in paced patients / C.P. Lau, H.F. Tse, G. Cheng – Text : visual // Heart (British Cardiac Society). – 1997. – No 4 (78). – P. 358-63.

159. Lau, D.H. New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms / D.H. Lau, D. Linz, P. Sanders – Text : visual // Cardiac electrophysiology clinics. – 2019. – No 4 (11). – P. 563-571.

160. Lefevre, M. Dietary fatty acids, hemostasis, and cardiovascular disease risk / M. Lefevre, P.M. Kris-Etherton, G. Zhao, R.P. Tracy – Text : visual // Journal of the American Dietetic Association. – 2004. – No 3 (104). – P. 410-492.

161. Lelakowski, J. Effect of selected prothrombotic and proinflammatory factors on the incidence of venous thrombosis after pacemaker implantation / J. Lelakowski, T.B. Domagała, A. Rydlewska [et al] – Text: visual // Kardiologia polska. – 2012. – No 3 (70). – P. 260-267.

162. Lelakowski, J. Relationship between changes in selected thrombotic and inflammatory factors, echocardiographic parameters and the incidence of venous thrombosis after pacemaker implantation based on our own observations / J. Lelakowski, T.B. Domagała, A. Rydlewska [et al.] – Text : visual // Archives of medical science : AMS. – 2012. – No 6 (8). – P. 1027-34.

163. Lelakowski, J. Zakrzepica zylna jako powikłanie po wszczepieniu rozrusznika serca--własne obserwacje [Venous thrombosis as a complication of pacemaker implantation--own observations] / J. Lelakowski, A. Rydlewska, T.B. Domagała [et al.] – Text : visual // Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. – 2011. – No 176 (30). – P. 102-10.

164. Li, X. Prevalence of venous occlusion in patients referred for lead extraction: implications for tool selection / X. Li, F. Ze, L. Wang [et al.] – Text : visual // Europace:

European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2014. – No 12. – P. 1795-9.

165. Li, Y.P. Proposed strategies to overcome venous occlusion in the implantation of a cardiac implantable electronic device: A case report and literature review / Y.P. Li, C.H. Lee, J.Y. Chen – Text : visual // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2022. – (9). – P. 1005596.

166. Ma, J. Correlation between Deep Venous Thrombosis and Inflammation in Patients after Implantation of Permanent Pacemaker / J. Ma, L. Cui, W. Huo [et al] – Text : visual // Iranian journal of public health. – 2020. – No 1 (49). – P. 30-36.

167. Maas, C. Activated factor V is a cofactor for the activation of factor XI by thrombin in plasma / C. Maas, J.C. Meijers, J.A. Marquart [et al] – Text : visual // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2010. – No 20 (107). P. 9083-9087.

168. Mackman, N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis / N. Mackman. – Text : visual // Anesthesia and analgesia. – 2009. – No 5 (108). – P. 1447-1452.

169. Malhotra, S. Upper extremity deep vein thrombosis / S. Malhotra, V.P. Punia – Text : visual // The Journal of the Association of Physicians of India. – 2004. – (52). – P. 237-241.

170. Mandle, R. Jr. Hageman factor substrates. Human plasma prekallikrein: mechanism of activation by Hageman factor and participation in hageman factor-dependent fibrinolysis / R. Jr. Mandle, A.P. Kaplan. – Text : visual // The Journal of biological chemistry. – 1977. – No 17 (252). – P. 6097-6104.

171. Marcial, J.M. Venous System Interventions for Device Implantation / J.M. Marcial, S.J. Worley – Text : visual // Cardiac electrophysiology clinics. – 2018. – No 1 (10). – P. 163-177.

172. Martin, A.C. Impact of peri-procedural management of direct oral anticoagulants on pocket haematoma after cardiac electronic device implantation: the StimAOD multicentre prospective study / A.C. Martin, O. Weizman, J.M. Sellal [et al.]

– Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2023. – No 5 (25). – P. euad057.

173. Martini, N. Cough-induced sudden acute chest pain and massive left hemothorax soon after pacemaker implantation / N. Martini, F. Migliore, R. Pittorru [et al.] – Text : visual // Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing. – 2024. – No 4 (67). – P. 697-698.

174. Matafonov, A. Activation of factor XI by products of prothrombin activation / A. Matafonov, S. Sarilla, M.F. Sun [et al] – Text : visual // Blood. – 2011. – Vol. 118, No 2 (118). – P. 437-445.

175. Mazzetti, H. Superior vena cava occlusion and/or syndrome related to pacemaker leads / H. Mazzetti, A. Dussaut, C. Tentori [et al.] – Text: visual // American heart journal. – 1993. – No 3 (9). – P. 831–837.

176. Mehta, J. Platelet function studies in heart disease. VI. Enhanced platelet aggregate formation activity in congestive heart failure: inhibition by sodium nitroprusside / J. Mehta, P. Mehta. – Text : visual // Circulation. – 1979. – No 3 (60). – P. 497-503.

177. Mehta, N.K. Current strategies to minimize postoperative hematoma formation in patients undergoing cardiac implantable electronic device implantation: A review / N.K. Mehta, K. Doerr, A. Skipper [et al.] – Text : visual // Heart Rhythm. – 2021. – No 4 (18). – P. 641-650.

178. Milic, D.J. Prevention of pocket related complications with fibrin sealant in patients undergoing pacemaker implantation who are receiving anticoagulant treatment / D.J. Milic, Z.D. Perisic, S.S. Zivic [et al.] – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2005. – No 4 (7). – P. 374-379.

179. Molitor, N. Leadless pacemaker implantation via the internal jugular vein / N. Molitor, S. Saleem-Talib, H. Ramanna [et al.] – Text : visual // Europace: European

pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2024. – No 8 (26). – P. euae199.

180. Mond, H.G. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009--a World Society of Arrhythmia's project / H.G. Mond, A. Proclemer – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2011. – No 8 (34). – P. 1013-1027.

181. Monroe, D.M. What does it take to make the perfect clot? / D.M. Monroe, M. Hoffman. – Text : visual // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2006. – No. 1 (26). – P. 41-48.

182. Morrissey, J.H. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation / J.H. Morrissey, B.G. Macik, P.F. Neuenschwander, P.C. Comp – Text : visual // Blood. – 1993. – No 3 (81). – P. 734-744.

183. Müller, F. Novel roles for factor XII-driven plasma contact activation system / F. Müller, T. Renné. – Text : visual // Current opinion in hematology. – 2008. – No 5 (15). – P. 516-521.

184. Nagrebetsky, A. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. / A. Nagrebetsky, H. Al-Samkari, N.M. Davis [et al.] – Text : visual // British journal of anaesthesia. – 2019. – No 1 (122). – P. 19-31.

185. Nakae, T. Short-term venous patency after implantation of permanent pacemakers or implantable cardioverter defibrillators / T. Nakae, Y. Enjoji, M. Noro [et al.] – Text: visual // Arrhythmia. – 2010. – No 1 (26). – P. 30-37.

186. Napolitano, F. Plasminogen System in the Pathophysiology of Sepsis: Upcoming Biomarkers / F. Napolitano, V. Giudice, C. Selleri, N. Montuori – Text : visual // International journal of molecular sciences. – 2023. – No 15 (24). – P. 12376.

187. Napolitano, F. Role of Plasminogen Activation System in Platelet Pathophysiology: Emerging Concepts for Translational Applications / F. Napolitano, N. Montuori – Text : visual // International journal of molecular sciences. – 2022. – No 11 (23). – P. 60-65.

188. Neuenschwander, P.F. Factor VII autoactivation proceeds via interaction of distinct protease-cofactor and zymogen-cofactor complexes. Implications of a two-dimensional enzyme kinetic mechanism / P.F. Neuenschwander, M.M. Fiore, J.H. Morrissey. – Text : visual // The Journal of biological chemistry. – 1993. – No 29 (268). – P. 21489-21492.
189. Ng, A.K. Cardiac implantable electronic device surgery with interruption of warfarin forgoing postoperative bridging therapy in patients with moderate or high thromboembolic risks // A.K. Ng, P.Y. Ng, E.W. Tam [et al.] – Text : visual // Thrombosis journal. – 2021. – No 1 (19). – P. 28.
190. Ning, X.H. Clinical characteristics of patients with indication of cardiac implantable electronic devices implantation complicating with acute pulmonary thromboembolism / X.H. Ning, W.T. Ma, X.H. Fan [et al] – Text : visual // Zhonghua xin xue guan bing za zhi. – 2020. – No 10 (48). – P. 837-841.
191. Noheria, A. Pulmonary embolism in patients with transvenous cardiac implantable electronic device leads / A. Noheria, S.P. Ponamgi, C.V. Desimone [et al] – Text: visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2016. – No 2 (18). – P. 246-52.
192. Novak, M. Autopsy and clinical context in deceased patients with implanted pacemakers and defibrillators: intracardiac findings near their leads and electrodes / M. Novak, P. Dvorak, P. Kamaryt [et al.] – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2009. – No 11 (11). – P. 1510–6.
193. Oh, C.S. Assessment of thrombosis in right internal jugular vein after percutaneous superior vena cava catheter insertion during cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass / C.S. Oh, K.Y. Rhee, T.G. Yoon, Kim, S. H. – Text : visual // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2016. – No 6 (152). – P. 1592-1599.
194. Ohlow, M.A. Incidence and predictors of pericardial effusion after permanent

heart rhythm device implantation: prospective evaluation of 968 consecutive patients / M.A. Ohlow, B. Lauer, M. Brunelli [et al.] – Text : visual // Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society. – 2013. – No 4 (77). – P. 975-981.

195. Ohlow, M.A. Pocket related complications in 163 patients receiving anticoagulation or dual antiplatelet therapy: D-Stat Hemostat versus standard of care / M.A. Ohlow, B. Lauer, B. Buchter [et al.] – Text : visual // International journal of cardiology. – 2012. – No 3 (159). – P. 177-180.

196. Olson, S.T. Accelerating ability of synthetic oligosaccharides on antithrombin inhibition of proteinases of the clotting and fibrinolytic systems. Comparison with heparin and low-molecular-weight heparin / S.T. Olson, R. Swanson, E. Raub-Segall [et al] – Text : visual // Thrombosis and haemostasis. – 2004. – No 5 (92). – P. 929-939.

197. Osman, A. Saved by anticoagulants: Incidental discovery of a misplaced defibrillator lead 6 years after implantation. Inadvertent lead placement inside the left ventricular cavity / A. Osman, A. Ahmad – Text : visual // Clinical case reports. – 2021. – No 4 (9). – P. 2445-2448.

198. Palatianos, G.M. Comparative thrombogenicity of pacemaker leads / G.M. Palatianos, M.K. Dewanjee, G. Panoutsopoulos [et al.] – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 1994. – No 2 (17). – P. 141-145.

199. Pandian, N.G. Transfemoral temporary pacing and deep vein thrombosis / N.G. Pandian, B.D. Kosowsky, V. Gurewich – Text : visual // American heart journal. – 1980. – No 6 Pt 1 (100). – P. 847-851.

200. Pastore, G. The risk of atrial fibrillation during right ventricular pacing / G. Pastore, F. Zanon, E. Baracca [et al.] – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2016. – No 3 (18). – P. 353-358.

201. Patlolla, S.H. Incidence and Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients with Atrial Fibrillation / S.H. Patlolla, H.V. Schaff, R.A. Nishimura [et al.] – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2022. – No 24 (80). – P. 2289-2298.

202. Petrovan R.J. Residue Met(156) contributes to the labile enzyme

conformation of coagulation factor VIIa. / R.J. Petrovan, W. Ruf. – Text : visual // The Journal of biological chemistry. – 2001. – No 9 (276). – P. 6616-6620.

203. Pieper, C.C. Venous Obstruction in Asymptomatic Patients Undergoing First Implantation or Revision of a Cardiac Pacemaker or Implantable Cardioverter-Defibrillator: A Retrospective Single Center Analysis / C.C. Pieper, V. Weis, R. Fimmers [et al.] – Text : visual // RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. – 2015. – No 11 (187). – P. 1029-35.

204. Placci, A. Internal Jugular Vein Complete Thrombosis After Dual Chamber Pacemaker Implant / A. Placci, M. Mattioli, M.F. Notarangelo [et al.] – Text : visual // Journal of atrial fibrillation. – 2016. – No 1 (9). – P. 1406.

205. Pourbashash, B. Platelet Volume Parameters as Predictors of Valvular Thrombosis Risk in Patients with Aortic and Mitral Valve Replacement / B. Pourbashash, S.P. Eftekhar, P. Ahmadi [et al.] – Text : visual // Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2025. – (31). – P. 10760296241311268.

206. Prasertwitayakij, N. Effect of pocket compression device on pocket hematoma after cardiac implantable electronic device implantation / N. Prasertwitayakij, J. Yanyongmathe, N. Pongbangli [et al.] – Text: visual // Scientific reports. – 2025. – No 1 (15). – P. 3214.

207. Prinzen, F.W. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging / F.W. Prinzen, W.C. Hunter, B.T. Wyman, E.R. McVeigh – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 1999. – No 6 (33). – P. 1735-1742.

208. Prinzen, F.W. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals / F.W. Prinzen, M. Peschar. – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2002. – No 4 Pt1 (25). – P. 484-498.

209. Puy, C. The endothelial cells downregulate the generation of factor VIIa through EPCR binding / C. Puy, J. López-Sagasteta, J. Hermida, R. Montes – Text : visual // British journal of haematology. – 2010. – No 1 (149). – P. 111-117.

210. Qaseem, A. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a

clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians / A. Qaseem, V. Snow, P. Barry [et al] – Text : visual // Annals of internal medicine. – 2007. – No 6 (146). – P. 454-458.

211. Raatikainen, M.J.P. 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 / M.J.P. Raatikainen, D.O. Arnar, B. Merkely [et al] – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2017. – (19, suppl_2). – P. ii1-ii90.

212. Rahbar, A.S. Risk factors and prognosis for clot formation on cardiac device leads / A.S. Rahbar, P.N. Azadani, S. Thatipelli [et al.] – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2013. – No 10 (36). – P. 1294-1300.

213. Ranka, S. A Case of Leadless Pacemaker in the Left Ventricle With Cardioembolic Stroke / S. Ranka, S.H. Sheldon, P.S. Downey, A. Noheria – Text : visual // JACC. Clinical electrophysiology. – 2021. – No 4 (7). – P. 563-564.

214. Refaat, M.M. Late perforation by cardiac implantable electronic device leads: clinical presentation, diagnostic clues, and management / M.M. Refaat, J.G. Hashash, A.A. Shalaby – Text : visual // Clinical cardiology. – 2010. – No 8 (33). – P. 466–75.

215. Reichman-Warmusz, E. Tissue factor is unregulated in microvascular endothelial cells of patients with heart failure / E. Reichman-Warmusz, D. Domal-Kwiatkowska, N. Matysiak [et al] – Text : visual // Journal of clinical pathology. – 2016. – No 3 (69). – P. 221-225.

216. Reynbakh, O. Use of MPH hemostatic powder for electrophysiology device implantation reduces postoperative rates of pocket hematoma and infection / O. Reynbakh, P. Akhrass, N. Souvaliotis [et al.] – Text : visual // Current medical research and opinion. – 2018. – No 10 (34). – P. 1861-1867.

217. Reynolds, M.R. The frequency and incremental cost of major complications among medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators / M.R. Reynolds, D.J. Cohen, A.D. Kugelmass [et al.] – Text : visual // Journal of the American

College of Cardiology. – 2006. – No 12 (47). – P. 2493.

218. Ribier, G. Thromboses artérielles multifocales à partir d'un foyer emboligène intracardiaque dû à la malposition d'une sonde de stimulation / G. Ribier, C. Ramialison, S. Schroder – Text : visual // La Revue de medecine interne. – 1999. – No 5 (20). – P. 445-446.

219. Rice, T.W. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology / T.W. Rice, R.M. Rodriguez, R.W. Light – Text : visual // Medicine. – 2006. – No 85. – P. 37–42.

220. Riley, R.F. Managing superior vena cava syndrome as a complication of pacemaker implantation: a pooled analysis of clinical practice / R.F. Riley, S.E. Petersen, J.D. Ferguson, Bashir Y. – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2010. – No 4 (33). – P. 420-5.

221. Risman, R.A. Fibrinolysis: an illustrated review / R.A. Risman, N.C. Kirby, B.E. Bannish [et al] – Text : visual // Research and practice in thrombosis and haemostasis. – 2023. – No 2 (7). – P. 100081.

222. Robboy, S.J. Autopsy findings with permanent perivenous pacemakers S.J. Robboy, J.W. Harthorne, R.C. Leinbach [et al.] – Text: visual // Circulation. – 1969. – No 4 (39). – P. 495-501.

223. Rokosh, R.S. High Prevalence and Mortality Associated with Upper Extremity Deep Venous Thrombosis in Hospitalized Patients at a Tertiary Care Center / R.S. Rokosh, N. Ranganath, P. Yau [et al] – Text : visual // Annals of vascular surgery. – 2020. – (65). – P. 55-65.

224. Rozmus, G. Venous thrombosis and stenosis after implantation of pacemakers and defibrillators / G. Rozmus, J.P. Daubert, D.T. Huang [et al] – Text : visual // Journal of interventional cardiac electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing. – 2005. – No 1 (13). – P. 9-19.

225. Sachdev, R. Establishing biological reference intervals for novel platelet parameters (immature platelet fraction, high immature platelet fraction, platelet distribution width, platelet large cell ratio, platelet-X, plateletcrit, and platelet distribution width) and their correlations among each other / R. Sachdev, A.K. Tiwari, S. Goel, M.

Sethi – Text : visual // Indian journal of pathology & microbiology. – 2014. – No 2 (57). – P. 231-5.

226. Safi, M. Upper extremity deep venous thrombosis and stenosis after implantation of pacemakers and defibrillators; A prospective study / M. Safi, M.A. Akbarzadeh, A. Azinfar [et al.] – Text : visual // Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne. – 2017. – No 3 (55). – P. 139-144.

227. Sagris, M. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics / M. Sagris, E.P. Vardas, P. Theofilis [et al.] – Text : visual // International journal of molecular sciences. – 2021. – No 1 (23). – P. 6.

228. Sang, Y. Interplay between platelets and coagulation / Y. Sang, M. Roest, B. de Laat. [et al] – Text : visual // Blood reviews. – 2021. – Vol. 46. – P. 100733.

229. Santini, M. Prevalence and predictor factors of severe venous obstruction after cardiovascular electronic device implantation / M. Santini, S.A. Di Fusco, A. Santini [et al.] – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2016. – No 8 (18). – P. 1220-6.

230. Schastlivtsev, I. Rivaroxaban in the treatment of upper extremity deep vein thrombosis: A single-center experience and review of the literature / I. Schastlivtsev, K. Lobastov, S. Tsaplin [et al.] – Text : visual // Thrombosis research. – 2019. – No 181, - P. 24-28.

231. Seligmann, C. Adenosine endogenously released during early reperfusion mitigates postischemic myocardial dysfunction by inhibiting platelet adhesion / C. Seligmann, C. Kupatt, B.F. Becker [et al.] – Text : visual // Journal of cardiovascular pharmacology. –1998. – No 1 (32). – P. 156-163.

232. Selleng, S. Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive / S. Selleng, B. Malowsky, U. Strobel [et al.] – Text : visual // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2010. – No 1 (8). – P. 30-36.

233. Sharifi, M. Left heart pacing and cardioembolic stroke / M. Sharifi, R. Sorkin,

J.B. Lakier – Text: visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 1994. – No 10 (17). – P. 1691-1696.

234. Sharma, P.S. Permanent His-bundle pacing is feasible, safe, and superior to right ventricular pacing in routine clinical practice / P.S. Sharma, G. Dandamudi, A. Naperkowski [et al] – Text : visual // Heart Rhythm. – 2015. – No 2 (12). – P. 305-312.

235. Shiomi, S. Complete atrial screw lead penetration and contralateral pneumothorax post-pacemaker implantation / S. Shiomi, M. Tokuda, H. Sato [et al.] – Text: visual // Journal of cardiology cases. – 2024. – No 1 (31). – P. 1-4.

236. Siliste, R.N. Anticoagulation in heart failure without atrial fibrillation: gaps and dilemmas in current clinical practice / R.N. Siliste, E.L. Antohi, S. Pepoyan [et al] – Text: visual // European journal of heart failure. – 2018. – No 6 (20). – P. 978-988.

237. Silka, M.J. Paradoxic embolism due to altered hemodynamic sequencing following transvenous pacing / M.J. Silka, M.J. Rice – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 1991. – No 4 Pt 1 (14). – P. 499-503.

238. Sillen, M. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI): An Updated Narrative Review / M. Sillen, P.J. Declerck – Text : visual // International journal of molecular sciences. – 2021. – No 7 (22). – P. 3670.

239. Singer, I. Pathologic findings related to the lead system and repeated defibrillations in patients with the automatic implantable cardioverter-defibrillator / I. Singer, G.M. Hutchins, M. Mirowski [et al.] – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 1987. – No 10 (2). – P. 382-8.

240. Skeith, L. A practical approach to evaluating postoperative thrombocytopenia / L. Skeith, L. Baumann Kreuziger, M.A. Crowther, T.E. Warkentin – Text : visual // Blood advances. – 2020. – No 4 (4). – P. 776-783.

241. Smith, S.A. How it all starts: Initiation of the clotting cascade / S.A. Smith, R.J. Travers, J.H. Morrissey. – Text : visual // Critical reviews in biochemistry and molecular biology. – 2015. – No 4 (50). – P. 326-336.

242. Song, J. The relationship between pocket hematoma and risk of wound infection among patients with a cardiovascular implantable electronic device: An integrative review / Song J., Tark A., Larson E.L. – Text : visual // Heart & lung: the

journal of critical care. – 2020. – No 1 (49). – P. 92-98.

243. Straka, C. Review of evolving etiologies, implications and treatment strategies for the superior vena cava syndrome / C. Straka, J. Ying, F.M. Kong [et al.] – Text: visual // SpringerPlus. – 2016. – No 5 (29). – P. 229.

244. Sugrue, A. Mobile thrombus on cardiac implantable electronic device leads of patients undergoing cardiac ablation: incidence, management, and outcomes / A. Sugrue, C.V. DeSimone, C.J. Lenz [et al.] – Text : visual // Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing. – 2016. – No 2 (46). – P. 115-120.

245. Supple, G.E. Mobile thrombus on device leads in patients undergoing ablation: identification, incidence, location, and association with increased pulmonary artery systolic pressure / G.E. Supple, J.F. Ren, E.S. Zado, F.E. Marchlinski – Text : visual // Circulation. – 2011. – No 7 (124). – P. 772-778.

246. Suzuki, K. Structure and expression of human thrombomodulin, a thrombin receptor on endothelium acting as a cofactor for protein C activation / K. Suzuki, H. Kusumoto, Y. Deyashiki [et al] – Text : visual // The EMBO journal. – 1987. – No 7 (6). – P. 1891-1897.

247. Svendsen, J.H. CHADS2 and CHA2DS2-VASc score to assess risk of stroke and death in patients paced for sick sinus syndrome / J.H. Svendsen, J.C. Nielsen, S. Darkner [et al.] – Text : visual // Heart (British Cardiac Society). – 2013. – No 12 (99). – P. 843-848.

248. Thorsen, S. Kinetics of inhibition of tissue-type and urokinase-type plasminogen activator by plasminogen-activator inhibitor type 1 and type 2 / S. Thorsen, M. Philips, J. Selmer [et al] – Text : visual // European journal of biochemistry. – 1988. – No 1 (175). – P. 33-39.

249. Tohme, S. Predictable Risk Factors of Upper-Extremity Deep Venous Thrombosis in a Level I Trauma Center / S. Tohme, A. Vancheswaran, K. Mobbs [et al] – Text : visual // International journal of general medicine. – 2021. – (14). – P. 2637-2644.

250. Tousoulis, D. Effects of atorvastatin on reactive hyperaemia and the

thrombosis-fibrinolysis system in patients with heart failure / D. Tousoulis, C. Antoniades, E. Bosinakou [et al] – Text : visual // Heart (British Cardiac Society). – 2005. – No 1 (91). – P. 27-31.

251. Turagam, M.K. Use of a pocket compression device for the prevention and treatment of pocket hematoma after pacemaker and defibrillator implantation (STOP-HEMATOMA-I) / M.K. Turagam, D.V. Nagarajan, K. Bartus [et al.] – Text : visual // Journal of interventional cardiac electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing. – 2017. – No 2 (49). – P. 197-204.

252. Udo, E.O. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study / E.O. Udo, N.P. Zuihoff, N.M. van Hemel [et al.] – Text : visual // Heart Rhythm. – 2012. – No 5 (9). – P. 728-35.

253. Udo, E.O. Long term quality-of-life in patients with bradycardia pacemaker implantation / E.O. Udo, N.M. van Hemel, N.P. Zuihoff [et al] – Text : visual // International journal of cardiology. – 2013. – No 3 (168). – P. 2159-2163.

254. Uhrikova, I. Changes in Hematologic and Coagulation Profiles in Rabbits with Right-ventricle Pacing / I. Uhrikova, M. Sepsi, J. Hlozkova [et al] – Text : visual // Folia medica. – 2016. – No 2 (58). – P. 89-94.

255. Ulrych, J. 28 day post-operative persisted hypercoagulability after surgery for benign diseases: a prospective cohort study / J. Ulrych, T. Kvasnicka, V. Fryba [et al] – Text: visual // BMC surgery. – 2016. – No 16 (16).

256. Uslan, D.Z. Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: results from the REPLACE Registry / D.Z. Uslan, M.J. Gleva, D.K. Warren [et al.] – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2012. – No 1 (35). – P. 81-87.

257. Valeriani, E. Anticoagulant treatment for upper extremity deep vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis / E. Valeriani, M. Di Nisio, E. Porceddu [et al.] – Text : visual // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2022. – No 3 (20). – P. 661-670.

258. Vamos, M. Incidence of cardiac perforation with conventional and with leadless pacemaker systems: a systematic review and meta-analysis / M. Vamos, J.W.

Erath, A.P. Benz [et al.] – Text : visual // Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2017. – No 3 (28). – P. 336–46.

259. van Rooden, C.J. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads / C.J. van Rooden, S.G. Molhoek, F.R. Rosendaal [et al.] – Text : visual // Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2004. – No 11 (15). – P. 1258-62.

260. Vernooy, K. Ventricular remodeling during long-term right ventricular pacing following His bundle ablation / K. Vernooy, B. Dijkman, E.C. Cheriex [et al] – Text : visual // The American journal of cardiology. – 2006. – No 8 (97). – P. 1223-1227.

261. Versteeg, H.H. New fundamentals in hemostasis / H.H. Versteeg, J.W. Heemskerk, M. Levi, P.H. Reitsma – Text : visual // Physiological reviews. – 2013. – No 1 (93). – P. 327-358.

262. Waddingham, P.H. Iatrogenic cardiac perforation due to pacemaker and defibrillator leads: a contemporary multicentre experience / P.H. Waddingham, J. Elliott, A. Bates [et al.] – Text : visual // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. – 2022. – No 11 (24). – P. 1824-1833.

263. Wang, B. Risk Factors of Haematoma Formation Following Cardiac Implantable Electronic Device Procedures / B. Wang, J. Yao, A. Sethwala [et al.] – Text : visual // Heart, lung & circulation. – 2022. – No 11 (31). – P. 1539-1546.

264. Wannamethee, S.G. Associations between blood coagulation markers, NT-proBNP and risk of incident heart failure in older men: The British Regional Heart Study / S.G. Wannamethee, P.H. Whincup, O. Papacosta [et al] – Text : visual // International journal of cardiology. – 2017. – (230). – P. 567-571.

265. Warkentin, T.E. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin / T.E. Warkentin, M.N. Levine, J. Hirsh [et al.] – Text : visual // The New England journal of medicine. – 1995. – No 20 (332). – P. 1330-5.

266. Watson, T. Relationship of indices of inflammation and thrombogenesis to

- arrhythmia burden in paroxysmal atrial fibrillation / T. Watson, A. Arya, N. Sulke, G.Y. Lip – Text : visual // Chest. – 2010. – No 4 (137). – P. 869-76.
267. Weymann, A. Platelets Cellular and Functional Characteristics in Patients with Atrial Fibrillation: A Comprehensive Meta-Analysis and Systematic Review / A. Weymann, S. Ali-Hasan-Al-Saegh, A. Sabashnikov [et al.] – Text : visual // Medical science monitor basic research. – 2017. – (23). – P. 58-86.
268. Whyte, C.S. uPA-mediated plasminogen activation is enhanced by polyphosphate / C.S. Whyte, N.J. Mutch – Text : visual // Haematologica. – 2021. – No 2 (106). – P. 522-531.
269. Worley, S.J. Subclavian venoplasty by the implanting physicians in 373 patients over 11 years. / S.J. Worley, D.C. Gohn, R.W. Pulliam [et al.] – Text : visual // Heart Rhythm. – 2011. – No 4 (8). – P. 526-33.
270. Wysokinski, W.E. Association between P-selectin levels and left atrial blood stasis in patients with nonvalvular atrial fibrillation / W.E. Wysokinski, K.P. Cohoon, R.M. Melduni [et al.] – Text : visual // Thrombosis research. – 2018. – (172). – P. 4-8.
271. Xia, Z.Y. Expression of P-selectin, von Willebrand and endothelin-1 after carotid artery stenting / Z.Y. Xia, H. Yang, H.Q. Qu [et al.] – Text : visual // VASA. Zeitschrift fur Gefasskrankheiten. – 2011. – No 3 (40). – P. 199-204.
272. Yanagino, Y. Surgical explantation of an infected Lotus Edge valve: a case report / Y. Yanagino, S. Kainuma, N. Kawamoto [et al.] – Text : visual // General thoracic and cardiovascular surgery cases. – 2024 – No 1 (3). – P. 56.
273. Yang, H. Aortic velocity measurements derived from phase-contrast MRI are influenced by a cardiac implantable electronic device in both adult and pediatric human subjects / H. Yang, O.B. Aboyewa, G. Webster [et al.] – Text : visual // Magnetic resonance in medicine. – 2025. – No 5 (93). – P. 2099-2107.
274. Ye, Y. Feasibility and safety of endomyocardial biopsy by lumenless pacing lead sheath-directed method during cardiac implantable electronic device implantation / Y. Ye, Y. Chen, H. Jiang [et al.] – Text : visual // Heart Rhythm. – 2025. – No 4 (22). – P. 989-997.
275. Yeo, Y.H. Risk of infection and vascular complications with cardiac

implantable electronic device implantation in patients with a history of mastectomy / Y.H. Yeo, B.J. San, J.Y. [et al.] – Text : visual // Heart Rhythm. – 2024. – No 10 (21). – P. 2058-2059.

276. Yu, C.M. Cardiac resynchronization therapy: state of the art 2013 / C.M. Yu, D.L. Hayes. – Text : visual // European heart journal. – 2013. – No 19 (34). – P. 1396-1403.

277. Zabczyk, M. Active tissue factor and activated factor XI in circulating blood of patients with systolic heart failure due to ischemic cardiomyopathy / M. Zabczyk, S. Butenas, I. Palka [et al] – Text : visual // Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. – 2010. – No 9 (120). – P. 334-340.

278. Zarrella, M.N. Pacemaker-Induced Superior Vena Cava Syndrome / M.N. Zarrella, K. Wynne, B. Saadeh, G. Gersten – Text : visual // Cureus. – 2024. – No 12 (16). – P. e75758.

279. Zhang, W. Delayed development of a huge chest wall hematoma post pacemaker implantation: A case report / W. Zhang, J. Pang, Y. Zhou – Text : visual // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 2024. – No 4 (47). – P. 564-567.

280. Zhang, W. Impact of permanent pacemaker for iatrogenic atrioventricular block on outcomes after congenital heart surgery / W. Zhang, K. Gauvreau, E.S. DeWitt [et al] – Text : visual // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2025. – No 2 (169). – P. 411-419.e5.

281. Zhang, X. Effects of permanent cardiac pacemaker implantation on vascular endothelial function, blood coagulation and cardiac function in patients with bradycardia / X. Zhang, Y. Li, N. Wang [et al] – Text : visual // Experimental and therapeutic medicine. – 2018. – No 6 (16). – P. 4717-4721.

282. Zimetbaum, P. Lead-Related Venous Obstruction in Patients with Implanted Cardiac Devices: JACC Review Topic of the Week / P. Zimetbaum, B.J. Carroll, A.H. Locke [et al.] – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2022. – No 3 (79). – P. 299-308.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица 1 – Сравнение исходных показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, в зависимости от основного заболевания (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	АВ-блокада (1, n=58)	СССУ (2, n=45)	ФП с замедлением АВ-проведения (3, n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	223 (185,5-263)	220,5 (178-256,5)	195,5 (169-230)	0,062
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,189 (0,155-0,22)	0,175 (0,1565-0,2125)	0,173 (0,145-0,19)	0,202
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16,1 (15,8-16,2)	15,9 (15,7-16,2)	15,9 (15,7-16,3)	0,984
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,6 (7,85-9,1)	8,7 (7,7-9,4)	8,5 (8,1-9,3)	0,878
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	83 (61-116)	76,5 (52-100)	77 (62-109)	0,393
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	300 (160-640)	320 (300-600)	600 (300-1200)	0,55
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,585 (2-3,09)	2,61 (2,2-3)	2,5 (1,84-3,19)	0,993
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	145,7 (91,9-259)	156,9 (109,7-227,9)	153,8 (106,6-212,1)	0,893
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	110,3 (74,8-195,1)	151,8 (101,5-245,3)	112,15 (64,87-225)	0,121
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	153,7 (88,8-307,3)	211,9 (141,9-340)	125,65 (83,1-295,4)	0,054
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	80,6 (60,3-114,1)	79,5 (61,2-104,3)	90 (63,9-111,2)	0,655

Продолжение Таблицы 1

Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	84,1 (74,4-111,9)	90,7 (73,2-103,2)	86,75 (68,1-98,9)	0,37
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	129,9 (82,6-260,8)	186,7 (117-285,3)	134,3 (72,7-280)	0,124
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	91,1 (68,7-104,6)	86 (69-106,4)	75,9 (58,8-106,3)	0,317
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	87,7 (72,2-101,3)	81,75 (67,2-99,7)	80,7 (69,9-110,8)	0,964
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	117,1 (85,6-146,1)	120,4 (76,8-141,8)	104,35 (88,1-128)	0,63
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	10 (6,5-16)	9 (6,5-13)	13,5 (10-17)	0,017 $p_{1-2}=0,073$ $p_{1-3}=0,026$ $p_{2-3}=1$
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	300 (250-500)	500 (300-1000)	0,02 $p_{1-2}=0,023$ $p_{1-3}=1$ $p_{2-3}=0,109$
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	37,2 (23,4-70,8)	27 (22,2-57,7)	38,8 (18,65-85,5)	0,344
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	100,6 (88,8-107,9)	104,6 (92,8-112,2)	97,35 (90,2-105)	0,092
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	100,5 (88,3-113,2)	103,3 (95,4-115,1)	96,4 (77-105,9)	0,037 $p_{1-2}=0,843$ $p_{1-3}=0,4$ $p_{2-3}=0,032$

Примечание – АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 2 – Сравнение показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, в зависимости от основного заболевания через 7 дней после операции (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	АВ-блокада (1, n=58)	СССУ (2, n=45)	ФП с замедлением АВ-проведения (3, n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	199 (165-225)	194 (160-232,5)	195 (159-234)	0,834
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,164 (0,131-0,181)	0,161 (0,141-0,191)	0,161 (0,141-0,196)	0,677
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16,1 (15,8-16,3)	16 (15,8-16,3)	16,1 (15,8-16,4)	0,78
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,3 (7,55-8,7)	8,7 (7,7-9,3)	8,6 (8,2-9)	0,08
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	88 (65-155)	80 (58-126)	93 (67,5-140)	0,367
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	320 (160-640)	320 (300-640)	600 (300-640)	0,183
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,765 (2,195-3,34)	2,75 (2,29-3,24)	2,8 (1,94-3,42)	0,817
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	139 (84,1-173,9)	114,95 (76,15-173,7)	117,7 (89,5-197,3)	0,885
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	80,1 (50-155,25)	100,9 (49,6-145)	75,5 (40,53-126,4)	0,667
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	152,8 (108,85-308,55)	161,65 (97,5-266,55)	103,8 (74,5-209,04)	0,028 $p_{1-2}=1$ $p_{1-3}=0,029$ $p_{2-3}=0,205$
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	78,6 (67,85-94,35)	58,95 (47,8-85,6)	75,6 (46,6-96,9)	0,101

Продолжение Таблицы 2

Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	82,15 (70,6-104,9)	72,35 (53,15-86,25)	70,8 (58,2-83,3)	0,01 $p_{1-2}=0,056$ $p_{1-3}=0,013$ $p_{2-3}=1$
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	106,6 (69,45-203,15)	103,4 (77,65-179,3)	127,7 (68,8-206,3)	0,861
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	90 (65,9-102,5)	63,7 (54,5-98,2)	62,9 (52,8-84,9)	0,063
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	82,85 (63,9-92,25)	76,2 (63,7-95,5)	74,4 (63,1-93,2)	0,622
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	101,3 (83,95-133,8)	100,65 (79,5-139,65)	108,1 (88,6-128,9)	1
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	16 (12-22)	12 (7,75-21,5)	11 (8,5-21)	0,029 $p_{1-2}=0,181$ $p_{1-3}=0,032$ $p_{2-3}=1$
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	600 (400-1100)	500 (400-1000)	500 (300-1000)	0,399
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	29,4 (22-64,6)	29,95 (17,6-46,1)	28,9 (20,95-56,05)	0,741
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	103,25 (92,15-113,5)	103,35 (95,25-112,95)	100 (91,7-105,4)	0,111
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	96,1 (83,5-111,8)	98,05 (81,65-108,5)	86,2 (71,8-98,7)	0,042 $p_{1-2}=1$ $p_{1-3}=0,025$ $p_{2-3}=0,041$
Примечание – АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.				

Таблица 3 – Сравнение показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, в зависимости от основного заболевания через 1 месяц после операции (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	АВ-блокада (1, n=58)	СССУ (2, n=45)	ФП с замедлением АВ-проведения (3, n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	221 (153,5-253,5)	206 (187-261)	190 (161-224)	0,4
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,161 (0,1365-0,193)	0,166 (0,1495-0,198)	0,167 (0,14-0,189)	0,703
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16 (15,7-16,25)	16 (15,65-16,2)	16,2 (15,8-16,4)	0,095
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	7,95 (7,3-8,75)	8 (7,5-8,8)	8,4 (8,1-9,1)	0,178
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	118,5 (85-160)	88,5 (52-133)	110 (73-260)	0,151
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	320 (160-600)	300 (160-600)	600 (300-1200)	0,17
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,36 (2,04-2,91)	2,58 (2,18-2,93)	2,36 (2,1-2,91)	0,663
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	140,5 (95,6-187,9)	144,6 (97,9-178,7)	119,9 (83,4-156)	0,433
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	87,4 (58-141,3)	83,4 (61,3-129,6)	72,2 (55,4-116,4)	0,684
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	151,8 (102,3-226)	197,7 (91,3-266,1)	116,9 (71-173,9)	0,042 $p_{1-2}=1$ $p_{1-3}=0,211$ $p_{2-3}=0,03$
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	70,6 (59,1-103,5)	67 (42,3-86,5)	54,6 (40,8-84,4)	0,098

Продолжение Таблицы 3

Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	87,2 (64,5-97,4)	85,8 (63,7-96,7)	55,7 (35,6-80,6)	0,003 $p_{1-2}=1$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,023$
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	135 (100,8-194,9)	159,1 (112,9-228,4)	99,7 (65,7-136,7)	0,007 $p_{1-2}=1$ $p_{1-3}=0,068$ $p_{2-3}=0,007$
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	82,7 (65-103,6)	89,5 (58,2-103)	65,6 (51-86,5)	0,064
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	86,2 (67,7-100,3)	80,6 (68,8-96,7)	74,5 (57,9-99,3)	0,291
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	97,7 (82,9-112,9)	117,6 (89,6-146,2)	104 (91-134,5)	0,127
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	12 (8-22)	10 (6,5-14)	12 (8,5-21)	0,146
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	500 (300-800)	300 (300-500)	0,167
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	30,85 (19,3-69,5)	25,1 (13,15-36,25)	27,55 (16,3-41,3)	0,397
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	105,45 (90,4-112,1)	103,1 (94,7-108,8)	99 (90,8-103,5)	0,143
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	97,4 (81,95-109,2)	103,3 (86,2-115,8)	85,6 (69,1-99,3)	0,019 $p_{1-2}=0,996$ $p_{1-3}=0,206$ $p_{2-3}=0,018$
Примечание – АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.				

Таблица 4 – Сравнение показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация электрокардиостимулятора, в зависимости от основного заболевания через 1 год после операции (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	АВ-блокада (1, n=58)	СССУ (2, n=45)	ФП с замедлением АВ-проведения (3, n=50)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	215,5 (179-244)	221,5 (178-288)	209 (175,5-243,5)	0,381
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,161 (0,1565-0,182)	0,184 (0,155-0,204)	0,172 (0,149-0,198)	0,204
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16 (15,8-16,35)	15,9 (15,7-16,2)	16 (15,85-16,25)	0,346
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,15 (7,6-8,5)	8,25 (7,3-9,2)	8,25 (7,75-9,05)	0,467
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	67 (55-90)	95,5 (71-174)	175 (114,5-230)	0,014 $p_{1-2}=0,612$ $p_{1-3}=0,012$ $p_{2-3}=0,199$
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	300 (160-900)	600 (160-1200)	320 (230-1200)	0,534
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,39 (1,895-2,705)	2,42 (2,06-2,88)	2,43 (2,075-2,82)	0,708
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	134,65 (91,9-174,8)	117,1 (87-147,5)	103,8 (91,35-140,05)	0,38
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	127,15 (65,15-320,65)	170,4 (98,6-307,5)	75,9 (52,6-130,2)	0,007 $p_{1-2}=0,903$ $p_{1-3}=0,101$ $p_{2-3}=0,006$
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	127,25 (71,4-190,3)	109,8 (78,2-233,7)	115,2 (74,55-158,1)	0,72

Продолжение Таблицы 4

Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	88,65 (56,4-113,25)	67,5 (37,7-108,5)	67,4 (50,8-99,9)	0,431
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	107,05 (86,15-125,2)	96,3 (63,5-125)	83,4 (57,15-118,35)	0,172
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	117,6 (85,3-187,6)	145,8 (92,5-231,8)	141,3 (74,05-196,2)	0,807
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	94,35 (68,9-119,55)	100,8 (78,4-116,8)	69,05 (54,35-95,7)	0,023 $p_{1-2}=1$ $p_{1-3}=0,047$ $p_{2-3}=0,06$
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	140,1 (83,7-140,1)	126,4 (85,9-140,1)	110,6 (74,5-140,1)	0,865
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	105,2 (77,45-143,9)	118,3 (81,2-142)	102,8 (71,45-121,65)	0,539
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	14 (6,5-25)	17 (11-26)	12 (10,5-19)	0,468
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	300 (300-500)	300 (300-500)	500 (300-1000)	0,144
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	13,8 (8,9-21,5)	21,5 (11,4-32,2)	20,95 (10,9-58,2)	0,634
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	107,1 (93,85-128,25)	105,8 (92,6-122,1)	107,1 (88,7-118,15)	0,411
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	102 (94,75-115,45)	96,3 (92,7-116,9)	90,5 (85,15-101,6)	0,07

Примечание – АВ – атриовентрикулярный, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП – фибрилляция предсердий, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 5 – Сравнение прироста/убыли показателей системы гемостаза, по которым исходно были несопоставимы группы исследуемых пациентов по основному заболеванию, через 7 дней, через 1 месяц и через 1 год после операции (группы А, В, С)

Показатель	p через 7 дней после операции (V1)	p через 1 месяц после операции (V2)	p через 1 год после операции (V3)
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	<0,001 $p_{1-2}=1$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,003$	0,306	0,116
Д-димер	0,058	0,367	0,103
Протеин С	0,211	0,055	0,734
Примечание – р – уровень значимости.			

Таблица 6 – Сравнение исходных показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, в зависимости от вида антитромботической терапии (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Антикоагулянтная терапия (n=96)	Антиагрегантная терапия (n=57)	p
Количество тромбоцитов, Мe (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	206,5 (172-234)	226 (187-277)	0,015
Тромбокрит, Мe (Q1-Q3)	0,17 (0,145-0,196)	0,196 (0,162-0,22)	0,011
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Мe (Q1-Q3) %	15,9 (15,75-16,3)	16,1 (15,8-16,2)	0,878
Средний объем тромбоцита, Мe (Q1-Q3) fL	8,5 (7,9-9,2)	8,8 (7,85-9,25)	0,878
Растворимый Р-селектин, Мe (Q1-Q3) нг/мл	78 (59-119)	76 (57,5-99,5)	0,47
Фактор фон Виллебранда, Мe (Q1-Q3) %	460 (300-640)	300 (160-640)	0,304
Фактор свертывания крови I, Мe (Q1-Q3) г/л	2,51 (1,86-3,09)	2,66 (2,09-3,01)	0,5
Фактор свертывания крови II, Мe (Q1-Q3) %	142,15 (97,3-217,3)	157,4 (92,07-262,1)	0,812
Фактор свертывания крови V, Мe (Q1-Q3) %	114 (69,8-187,9)	144,9 (77,6-249,8)	0,079
Фактор свертывания крови VII, Мe (Q1-Q3) %	139,3 (88,3-295,4)	185,9 (107,5-379,8)	0,155
Фактор свертывания крови VIII, Мe (Q1-Q3) %	80,95 (60,3-106,8)	83,35 (62,7-125,5)	0,272
Фактор свертывания крови IX, Мe (Q1-Q3) %	88,6 (68,6-106)	85,35 (75-110,5)	0,496
Фактор свертывания крови X, Мe (Q1-Q3) %	139,9 (82,5-259,3)	150,1 (93,7-304)	0,239
Фактор свертывания крови XI, Мe (Q1-Q3) %	80,25 (63,5-110,6)	87,15 (68,7-102)	0,586
Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	80,7 (69,9-105,9)	82,3 (66,15-101,3)	0,925
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	105,1 (86,5-131,5)	119,05 (85,6-155,9)	0,04
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	12 (7,5-16)	10 (7-15)	0,1
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	500 (300-1000)	0,687
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	32,7 (21-79,3)	33,4 (22,15-68)	0,783
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	99,85 (91-107,3)	102,15 (89,2-108,4)	0,802
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	96,7 (83,6-106,6)	104,6 (91,5-118,4)	0,012

Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 7 – Сравнение показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, в зависимости от вида антитромботической терапии через 7 дней после операции (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Антикоагулянтная терапия (n=96)	Антиагрегантная терапия (n=57)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	194 (153,5-231,5)	200 (172-231)	0,281
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,158 (0,137-0,19)	0,167 (0,148-0,189)	0,262
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16 (15,8-16,3)	16,1 (15,9-16,4)	0,157
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,6 (7,95-9)	8,4 (7,8-9,1)	0,947
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	90 (63,5-165)	80 (64-129,5)	0,666
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-640)	300 (160-600)	0,006
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,74 (1,97-3,42)	2,8 (2,36-3,27)	0,262
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	115,8 (81,65-166,5)	144,8 (81,4-192,5)	0,159
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	75,5 (45,45-123,8)	112,4 (62,2-160,8)	0,024
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	116,6 (77,2-236,5)	157,2 (112,7-404)	0,007
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	66,7 (47,2-86,35)	83 (64,4-97,5)	0,002
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	69,8 (56,5-82,05)	83,75 (78-107,8)	<0,001
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	113,4 (69,7-188,75)	140,8 (79,5-214)	0,045
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	63 (52,8-85,6)	93,9 (66-107,3)	0,001
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	77,4 (63,4-94,8)	81,2 (63,9-97,05)	0,378
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	100,6 (85,6-129,35)	105,5 (83,5-148,4)	0,39
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	12 (8-21)	16 (12-22)	0,039
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	700 (500-2000)	0,023
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	28,8 (19,55-57,95)	30,3 (22,25-52,35)	0,732
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	101,4 (92,5-106,95)	103,5 (93-113,5)	0,248
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	92,1 (76,35-102,3)	101,3 (83,6-113,8)	0,018

Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 8 – Сравнение показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, в зависимости от вида антитромботической терапии через 1 месяц после операции (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Антикоагулянтная терапия (n=96)	Антиагрегантная терапия (n=57)	p
Количество тромбоцитов, Мe (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	191 (157-225,5)	237 (196-269)	0,004
Тромбокрит, Мe (Q1-Q3)	0,162 (0,135-0,186)	0,189 (0,155-0,211)	0,003
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Мe (Q1-Q3) %	16,1 (15,75-16,3)	16 (15,6-16,2)	0,394
Средний объем тромбоцита, Мe (Q1-Q3) fL	8,2 (7,6-8,9)	8 (7,5-8,8)	0,937
Растворимый Р-селектин, Мe (Q1-Q3) нг/мл	118 (73-200)	100 (77,5-129)	0,361
Фактор фон Виллебранда, Мe (Q1-Q3) %	320 (300-640)	300 (160-800)	0,482
Фактор свертывания крови I, Мe (Q1-Q3) г/л	2,47 (2,15-2,91)	2,56 (1,98-3,16)	0,795
Фактор свертывания крови II, Мe (Q1-Q3) %	125,3 (93,8-156,9)	144,7 (96,8-202,2)	0,207
Фактор свертывания крови V, Мe (Q1-Q3) %	74,8 (53,4-102,9)	93,4 (67,4-146)	0,059
Фактор свертывания крови VII, Мe (Q1-Q3) %	132,7 (79,5-199,1)	188,6 (110-301,7)	0,022
Фактор свертывания крови VIII, Мe (Q1-Q3) %	59,2 (41,6-90)	74,85 (55,6-100,5)	0,096
Фактор свертывания крови IX, Мe (Q1-Q3) %	64,3 (41,7-82,9)	92,05 (77,3-104)	<0,001
Фактор свертывания крови X, Мe (Q1-Q3) %	120,9 (81,4-165,8)	152,95 (113,9-204,9)	0,045
Фактор свертывания крови XI, Мe (Q1-Q3) %	66,3 (51-94,7)	94,6 (74-106,8)	0,001
Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	75,3 (60,9-91,5)	90,5 (75,7-105,8)	0,04
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	104 (89,3-132,6)	109,8 (85,2-135,5)	0,476
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	11 (7,5-17)	12 (7,5-17)	0,879
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	300 (300-500)	650 (300-1000)	0,009
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	26,8 (17,8-41,45)	29,8 (15,4-49,15)	0,846
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	102,2 (93,9-110,7)	100,5 (93,2-107,4)	0,922
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	92,1 (73,7-103,3)	99,3 (86,9-113,8)	0,063
Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.			

Таблица 9 – Сравнение показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, в зависимости от вида антитромботической терапии через 1 год после операции (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Антикоагулянтная терапия (n=96)	Антиагрегантная терапия (n=57)	p
Количество тромбоцитов, Мe (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	206 (175-251,5)	217 (189-250)	0,562
Тромбокрит, Мe (Q1-Q3)	0,163 (0,146-0,199)	0,177 (0,159-0,197)	0,427
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Мe (Q1-Q3) %	16 (15,7-16,2)	16 (15,8-16,3)	0,394
Средний объем тромбоцита, Мe (Q1-Q3) fL	8,2 (7,4-9)	8,2 (7,8-8,8)	0,965
Растворимый Р-селектин, Мe (Q1-Q3) нг/мл	130 (75-205)	86 (56-140,5)	0,139
Фактор фон Виллебранда, Мe (Q1-Q3) %	460 (160-1200)	300 (160-600)	0,114
Фактор свертывания крови I, Мe (Q1-Q3) г/л	2,45 (1,97-2,84)	2,38 (2,06-2,85)	0,542
Фактор свертывания крови II, Мe (Q1-Q3) %	113,5 (91,35-149,3)	120,1 (91,9-174,8)	0,302
Фактор свертывания крови V, Мe (Q1-Q3) %	105,9 (60,5-182,2)	127,9 (84,2-319,8)	0,109
Фактор свертывания крови VII, Мe (Q1-Q3) %	91,6 (68-171,15)	149 (91,6-200)	0,047
Фактор свертывания крови VIII, Мe (Q1-Q3) %	67,85 (43,15-106,65)	86 (53,5-114,5)	0,211
Фактор свертывания крови IX, Мe (Q1-Q3) %	83,65 (57,1-117,1)	112 (91,8-127,7)	0,004
Фактор свертывания крови X, Мe (Q1-Q3) %	132 (64,8-196,8)	122,3 (103,7-199,8)	0,366
Фактор свертывания крови XI, Мe (Q1-Q3) %	73,1 (55,6-99,05)	106,1 (87,3-19,8)	<0,001
Фактор свертывания крови XII, Мe (Q1-Q3) %	125,35 (75,4-143)	120,3 (80,55-140,1)	0,868
Плазминоген, Мe (Q1-Q3) %	108,3 (72,95-138,15)	105,8 (79,3-132,6)	0,985
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Мe (Q1-Q3) мг%	13,5 (10-22)	14 (7-24)	0,985
Д-димер, Мe (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	300 (300-500)	0,093
Ингибитор активатора плазминогена, Мe (Q1-Q3) нг/мл	16,5 (10,9-46)	21,5 (11,3-32,15)	0,918
Антитромбин III, Мe (Q1-Q3) %	107,1 (89,8-121,3)	106,2 (93,7-120,95)	0,556
Протеин C, Мe (Q1-Q3) %	93,1 (86,55-107,35)	97,9 (93,4-113,15)	0,369

Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Мe – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 10 – Сравнение прироста/убыли показателей системы гемостаза, по которым исходно были несопоставимы группы исследуемых пациентов по виду антитромботической терапии, через 7 дней, через 1 месяц и через 1 год после операции (группы А, В, С)

Показатель	p через 7 дней после операции (V1)	p через 1 месяц после операции (V2)	p через 1 год после операции (V3)
Количество тромбоцитов	0,013	0,051	0,294
Тромбокрит	0,005	0,142	0,071
Плазминоген	0,886	0,43	0,529
Протеин С	0,55	0,326	0,277
Примечание – p – уровень значимости.			

Таблица 11 – Сравнение исходных показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, в зависимости от вида ЭКС (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Однокамерный ЭКС (n=50)	Двухкамерный ЭКС (n=103)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	195,5 (169-230)	221 (183-259,5)	0,019
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,173 (0,145-0,19)	0,182 (0,156-0,219)	0,089
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	15,9 (15,7-16,3)	16 (15,8-16,2)	0,906
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,5 (8,1-9,3)	8,6 (7,7-9,2)	0,685
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	77 (62-109)	79 (57-108)	0,543
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-1200)	320 (300-640)	0,296
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,5 (1,84-3,19)	2,5 (1,84-3,19)	0,955
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	153,8 (106,6-212,1)	147,9 (93,3-247,3)	0,86
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	112,15 (64,87-225)	127,58 (76,5-220,5)	0,238
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	125,65 (83,1-295,4)	189,5 (97,8-340)	0,074
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	90 (63,9-111,2)	80,4 (60,7-106,8)	0,439
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	86,75 (68,1-98,9)	89,05 (73,2-107,2)	0,244
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	134,3 (72,7-280)	147,6 (92,05-272,65)	0,661
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	75,9 (58,8-106,3)	87,85 (68,7-106,3)	0,13
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	80,7 (69,9-110,8)	83,7 (67,95-101,05)	0,951
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	104,35 (88,1-128)	117,5 (83,16-145,4)	0,407
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	13,5 (10-17)	10 (6,5-15)	0,005
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	500 (300-1000)	0,412
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	38,8 (18,65-85,5)	31,4 (22,5-65,7)	0,348
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	97,35 (90,2-105)	102,9 (89,8-108,5)	0,152
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	96,4 (77-105,9)	102,3 (91,5-113,8)	0,02

Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 12 – Сравнение показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, в зависимости от вида ЭКС через 7 дней после операции (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Однокамерный ЭКС (n=50)	Двухкамерный ЭКС (n=103)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	195 (159-234)	194,5 (161-231)	0,862
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,161 (0,141-0,196)	0,163 (0,1365-0,187)	0,384
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16,1 (15,8-16,4)	16 (15,8-16,3)	0,544
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,6 (8,2-9)	8,35 (7,6-9)	0,169
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	93 (67,5-140)	85 (63-153,5)	0,391
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-640)	320 (300-640)	0,086
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,8 (1,94-3,42)	2,75 (2,24-3,34)	0,725
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	117,7 (89,5-197,3)	136,6 (80,55-173,9)	0,779
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	75,5 (40,53-126,4)	91,9 (49,9-150,1)	0,308
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	103,8 (74,5-209,04)	157,3 (105-283,8)	0,009
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	75,6 (46,6-96,9)	71,2 (55,7-90)	0,924
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	70,8 (58,2-83,3)	78,65 (64,55-93,9)	0,054
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	127,7 (68,8-206,3)	104,5 (72,5-194,25)	0,597
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	62,9 (52,8-84,9)	78,8 (56,85-100,8)	0,086
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	74,4 (63,1-93,2)	80,5 (63,7-97,1)	0,446
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	108,1 (88,6-128,9)	100,8 (81,35-133,8)	0,991
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	11 (8,5-21)	15 (9,5-22)	0,06
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	500 (400-1000)	0,275
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	28,9 (20,95-56,05)	29,9 (18,8-60,8)	0,672
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	100 (91,7-105,4)	103,25 (93,3-113,35)	0,036
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	86,2 (71,8-98,7)	96,7 (82,85-110,85)	0,012

Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 13 – Сравнение показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, в зависимости от вида ЭКС через 1 месяц после операции (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Однокамерный ЭКС (n=50)	Двухкамерный ЭКС (n=103)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	190 (161-224)	206 (173-257)	0,197
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,167 (0,14-0,189)	0,164 (0,138-0,194)	0,96
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16,2 (15,8-16,4)	16 (15,7-16,2)	0,041
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,4 (8,1-9,1)	8 (7,35-8,8)	0,025
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	110 (73-260)	100,5 (73-156)	0,376
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	600 (300-1200)	300 (160-600)	0,067
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,36 (2,1-2,91)	2,56 (2,11-2,93)	0,434
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	119,9 (83,4-156)	141,4 (96,8-184,6)	0,199
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	72,2 (55,4-116,4)	85,1 (58-138,5)	0,383
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	116,9 (71-173,9)	183,8 (98,9-244,3)	0,012
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	54,6 (40,8-84,4)	69,25 (48,3-98,6)	0,116
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	55,7 (35,6-80,6)	86,5 (63,7-97)	0,001
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	99,7 (65,7-136,7)	139,4 (104,5-218,3)	0,002
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	65,6 (51-86,5)	87,95 (61,5-103,6)	0,019
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	74,5 (57,9-99,3)	82,4 (68,8-98,1)	0,256
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	104 (91-134,5)	105,85 (83,7-132,3)	0,728
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	12 (8,5-21)	11 (6,5-17)	0,28
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	300 (300-500)	500 (300-1000)	0,207
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	27,55 (16,3-41,3)	27,9 (19,1-53,6)	0,94
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	99 (90,8-103,5)	104,3 (93,9-111,4)	0,049
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	85,6 (69,1-99,3)	98,7 (83-110,5)	0,008

Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 14 – Сравнение показателей системы гемостаза у исследуемых пациентов, которым проводилась первичная имплантация ЭКС, в зависимости от вида ЭКС через 1 год после операции (группы А, В, С)

Показатель, единица измерения	Однокамерный ЭКС (n=50)	Двухкамерный ЭКС (n=103)	p
Количество тромбоцитов, Me (Q1-Q3) *10 ⁹ /л	209 (175,5-243,5)	215,5 (179-254)	0,682
Тромбокрит, Me (Q1-Q3)	0,172 (0,149-0,198)	0,1675 (0,156-0,199)	0,8
Ширина распределения тромбоцитов по объему, Me (Q1-Q3) %	16 (15,85-16,25)	16 (15,7-16,2)	0,464
Средний объем тромбоцита, Me (Q1-Q3) fL	8,25 (7,75-9,05)	8,2 (7,3-8,8)	0,296
Растворимый Р-селектин, Me (Q1-Q3) нг/мл	175 (114,5-230)	80 (56-129,5)	0,007
Фактор фон Виллебранда, Me (Q1-Q3) %	320 (230-1200)	320 (160-1200)	0,497
Фактор свертывания крови I, Me (Q1-Q3) г/л	2,43 (2,075-2,82)	2,4 (1,95-2,85)	0,634
Фактор свертывания крови II, Me (Q1-Q3) %	103,8 (91,35-140,05)	118,5 (91,9-170,4)	0,278
Фактор свертывания крови V, Me (Q1-Q3) %	75,9 (52,6-130,2)	140,1 (80,8-319,8)	0,003
Фактор свертывания крови VII, Me (Q1-Q3) %	115,2 (74,55-158,1)	122,6 (74,5-194,7)	0,512
Фактор свертывания крови VIII, Me (Q1-Q3) %	67,4 (50,8-99,9)	72,2 (46,7-112)	0,522
Фактор свертывания крови IX, Me (Q1-Q3) %	83,4 (57,15-118,35)	104,8 (76,8-125)	0,146
Фактор свертывания крови X, Me (Q1-Q3) %	141,3 (74,05-196,2)	119,95 (88,3-213,95)	0,687
Фактор свертывания крови XI, Me (Q1-Q3) %	69,05 (54,35-95,7)	97,7 (71,9-119,3)	0,006
Фактор свертывания крови XII, Me (Q1-Q3) %	110,6 (74,5-140,1)	126,8 (83,7-140,1)	0,632
Плазминоген, Me (Q1-Q3) %	102,8 (71,45-121,65)	111,6 (79,8-143,2)	0,225
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, Me (Q1-Q3) мг%	12 (10,5-19)	15 (7-26)	0,501
Д-димер, Me (Q1-Q3) мкг/л DDU	500 (300-1000)	300 (300-500)	0,049
Ингибитор активатора плазминогена, Me (Q1-Q3) нг/мл	20,95 (10,9-58,2)	18,95 (9,2-32,1)	0,582
Антитромбин III, Me (Q1-Q3) %	107,1 (88,7-118,15)	106,5 (92,35-125,95)	0,181
Протеин C, Me (Q1-Q3) %	90,5 (85,15-101,6)	98,55 (92,75-116,35)	0,021

Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор, р – уровень значимости, n – абсолютное число пациентов, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Таблица 15 – Сравнение прироста/убыли показателей системы гемостаза, по которым исходно были несопоставимы группы исследуемых пациентов по виду электроокардиостимулятора, через 7 дней, через 1 месяц и через 1 год после операции (группы А, В, С)

Показатель	p через 7 дней после операции (V1)	p через 1 месяц после операции (V2)	p через 1 год после операции (V3)
Количество тромбоцитов	<0,001	0,451	1
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	<0,001	0,313	0,048
Протеин С	0,612	0,016	0,641
Примечание – р – уровень значимости.			