

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  
Венозные тромбозно-эмболические осложнения у пациентов с  
сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными  
устройствами

14.01.26 – сердечно–сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Сучков Игорь Александрович

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	3
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>Глава 1. Обзор литературы</b> .....	10
1.1 Статистика применения сердечно-сосудистых имплантируемых электронных устройств.....	10
1.2 Тромбоз глубоких вен верхних конечностей у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.....	12
1.3 Синдром верхней полой вены у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.....	20
1.4 Тромбоэмболия легочной артерии у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.....	25
1.5 Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.....	32
1.6 Качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.....	36
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b> .....	40
<b>Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение</b> .....	48
3.1 Распространенность венозных тромбоэмболических осложнений у исследуемых пациентов.....	48
3.2 Базовые показатели коагулограммы у исследуемых пациентов.....	60
3.3 Оценка качества жизни у исследуемых пациентов.....	95
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	122
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	128
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	129
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	130

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

NYHA – New York Heart Association

AB – атриовентрикулярный

ABK – антагонисты витамина K

АД – артериальное давление

ВПВ – верхняя полая вена

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

КЖ – качество жизни

МРТ – магнитная резонансная томография

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НОАК – новые оральные антикоагулянты

НПВ – нижняя полая вена

НФГ – нефракционированный гепарин

ПЖ – правый желудочек

ПТИ – протромбиновый индекс

РКТ – рентгеновская компьютерная томография

СИЭУ – сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства

СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия

СССУ – синдром слабости синусового узла

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХПЭЛГ – хроническая постэмболическая легочная гипертензия

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Имплантация сердечно-сосудистые электронного устройства (СИЭУ) – электрокардиостимулятора (ЭКС), имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и устройства для модуляции сердечных сокращений (оптимайзер), – эффективный способ коррекции брадиаритмий и недостаточности кровообращения [9,26]. С каждым годом растет количество выполняемых оперативных вмешательств.

При имплантации СИЭУ в большинстве случаев осуществляется сосудистый доступ через вены верхней конечности, в связи с чем операция может сопровождаться венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО). В процессе тромбообразования принимают участие все известные компоненты триады Вирхова. Во-первых, данная группа пациентов часто изначально склонна к гиперкоагуляции из-за наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других заболеваний. Само оперативное вмешательство также обеспечивает сдвиг в сторону гиперкоагуляции [134,135]. Во-вторых, при травматизации сосудистой стенки во время проведения электродов высвобождается множество протромбогенных факторов [6,32]. В-третьих, интравенозное расположение электродов нарушает привычный кровоток по сосуду. Ламинарное течение крови сменяется турбулентным, что создает предпосылки к агрегации тромбоцитов и накоплению фибрина. Эти явления в итоге приводят к развитию ВТЭО [33,88].

Наиболее ярко у данной группы пациентов описан тромбоз глубоких вен (ТГВ) верхних конечностей. Несмотря на это до сих пор не определена распространенность и факторы риска возникновения ТГВ. По данным различных источников, сужение вен различной степени наблюдаются у 7–78% пациентов, тотальная окклюзия – у 1–28% [21,24,31,33,35,41,49,51,53,68,73,81, 85,95,102-104,106,121,128,136,148,169,171,184,192,196,211,225]. Отсутствие в 97-99% случаев клинической симптоматики ТГВ верхних конечностей усложняет его выявление [150,168].

Гораздо реже по сравнению с ТГВ у пациентов с СИЭУ встречается синдром верхней полой вены (ВПВ), в 0.2-3.3% случаев. Синдром в основном описан у пациентов при сдавлении ВПВ опухолями, в связи с чем в первую очередь следует исключить онкологическое заболевание.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является наиболее опасным вариантом ВТЭО. Тромботический процесс у таких пациентов может развиваться непосредственно на электродах. Хотя такие тромбэмболы чаще попадают в мелкие либо сегментарные, и в меньшей степени долевыми ветви легочной артерии, в 30–40 % случаев после эмболии мелких ветвей развивается массивная ТЭЛА. В дополнение у пациента может формироваться хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ). Выключение пораженных ветвей приводит к легочной вазоконстрикции, морфологическим изменениям (гипертрофии меди и пролиферации интимы) в интактных сосудах и повышению давления в малом круге кровообращения для поддержания нормального объема кровотока. В этих условиях возрастает нагрузка на правые отделы сердца, развивается правожелудочковая ХСН. Формируется порочный круг, в котором ХСН порождает легочную гипертензию, а она в свою очередь порождает ХСН [10,15,20,131,168,211].

ВТЭО после имплантации СИЭУ в большинстве случаев протекают бессимптомно и могут маскироваться под другие распространенные заболевания. Доказать наличие тромботических осложнений возможно лишь применяя ряд инструментальных методов диагностики – ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ), магнитную резонансную томографию (МРТ), сцинтиграфию, ангиографию и другие. В настоящее время ни один из этих методов не используется рутинно, осложнение легко пропустить. Лабораторные методы диагностики, в частности определение уровня Д-димера в периферической крови полезны в качестве критерия исключения ВТЭО, но изучены лишь у пациентов с ТГВ нижних конечностей. Оценка значимости лабораторных исследований у пациентов с ВТЭО после имплантации СИЭУ актуальна, она может расширить диагностические возможности по выявлению осложнений [56,86,172,209,210].

### **Цель исследования**

Улучшение результатов диагностики и тактики ведения пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.

### **Задачи исследования**

1. Оценка распространенности и факторов риска развития венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.

2. Определение параметров коагулограммы у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.

3. Изучение динамики качества жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.

### **Научная новизна**

В различные сроки наблюдения произведена оценка распространенности венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами посредством физикальных методов исследования и ультразвукового дуплексного сканирования вен верхних и нижних конечностей. У пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами до и через 1, 6 и 12 месяцев были определены значения Д-димера, протромбинового индекса, фибриногена, тромбинового времени, активированного частичного тромбoplastинового времени. В те же сроки изучена динамика показателей качества жизни при использовании специализированного опросника Aquarel.

### **Теоретическая значимость работы**

1. Оценены распространенность и факторы риска венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.

2. Определены параметры коагулограммы у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами и их динамика в различные сроки наблюдения.

3. Изучена динамика качества жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами в различные сроки наблюдения.

### **Практическая значимость работы**

1. Изучено влияние различных факторов риска на развитие венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами и их корреляционные взаимосвязи.

2. Подтверждена перспективность оценки уровня Д-димера у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами для выявления и прогнозирования развития венозных тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

3. Оценена возможность определения показателей качества жизни при использовании специализированного опросника Aquarel для улучшения тактики ведения пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Распространенность венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами составила 10%.

2. Повышения уровня Д-димера до 1000 мкг/л DDU и более в особенности у пациентов мужского пола, с атриовентрикулярной блокадой в качестве основного заболевания, хронической сердечной недостаточностью 3 функционального класса по классификации NYHA и двухкамерным электрокардиостимулятором позволяет прогнозировать возникновение венозного тромбоэмболического осложнения в послеоперационном периоде у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.

3. Использование специализированного опросника Aquarel эффективно при оценке качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами.

## **Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс**

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения хирургического лечения нарушений ритма и проводимости и электрокардиостимуляции государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер» в учебную работу кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии 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. Основные результаты доложены и обсуждены на пленуме президиума Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Тромботические осложнения в практике хирургов, кардиологов, онкологов, травматологов, урологов и акушер-гинекологов – нерешенные вопросы» (Ростов, 2016), VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты исследования качества жизни в здравоохранении» (Москва, 2017), XXIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2017), 26<sup>th</sup> Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (Москва, 2018), 19<sup>th</sup> Annual Meeting, European venous forum (Греция, Афины, 2018), XII Научно-практической конференции ассоциации флебологов России (Рязань, 2018), XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2018), 11 Санкт-Петербургском венозном форуме «Рождественские встречи»/1 Международном венозном форуме (Санкт-Петербург, 2018).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 3 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для



публикации научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 154 страницах печатного текста и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 57 рисунками и диаграммами, 26 таблицами. Список литературы содержит 20 отечественных и 205 зарубежных источников.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Статистика применения сердечно-сосудистых имплантируемых электронных устройств

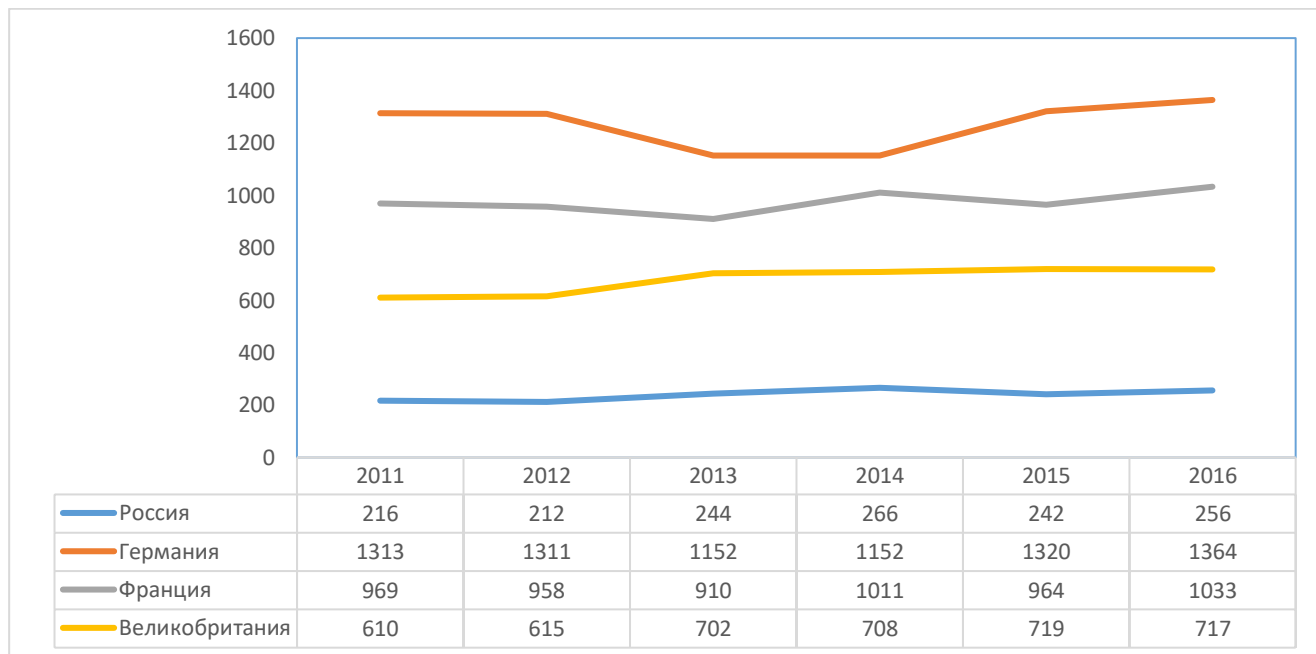
Сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства (СИЭУ), включающие в себя электрокардиостимуляторы (ЭКС), имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) и устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и устройства для модуляции сердечных сокращений (оптимайзеры), зачастую являются единственным методом коррекции жизнеугрожающих аритмий и недостаточности кровообращения [9,26]. Ежегодно увеличивается число пациентов, нуждающихся в СИЭУ, соответственно, растет количество выполняемых оперативных вмешательств.

Крупнейшим статистическим исследованием, посвященным СИЭУ, является исследование Всемирного Общества Аритмий (World Society of Arrhythmias), которое проводится с 1972 года. Согласно последним данным, полученным от ученых 61 страны мира, за 2009 год было имплантировано 1002664 ЭКС и 328027 ИКД, из них 737840 (73.59%) и 222407 (67.8%) первичных имплантаций, 264824 (26.41%) и 105620 (32.2%) замен СИЭУ, соответственно. По сравнению с прошлым аналогичным исследованием, проведенным в 2005 году, количество имплантаций ЭКС увеличилось на 16.39%, ИКД – на 26.59% [123,124].

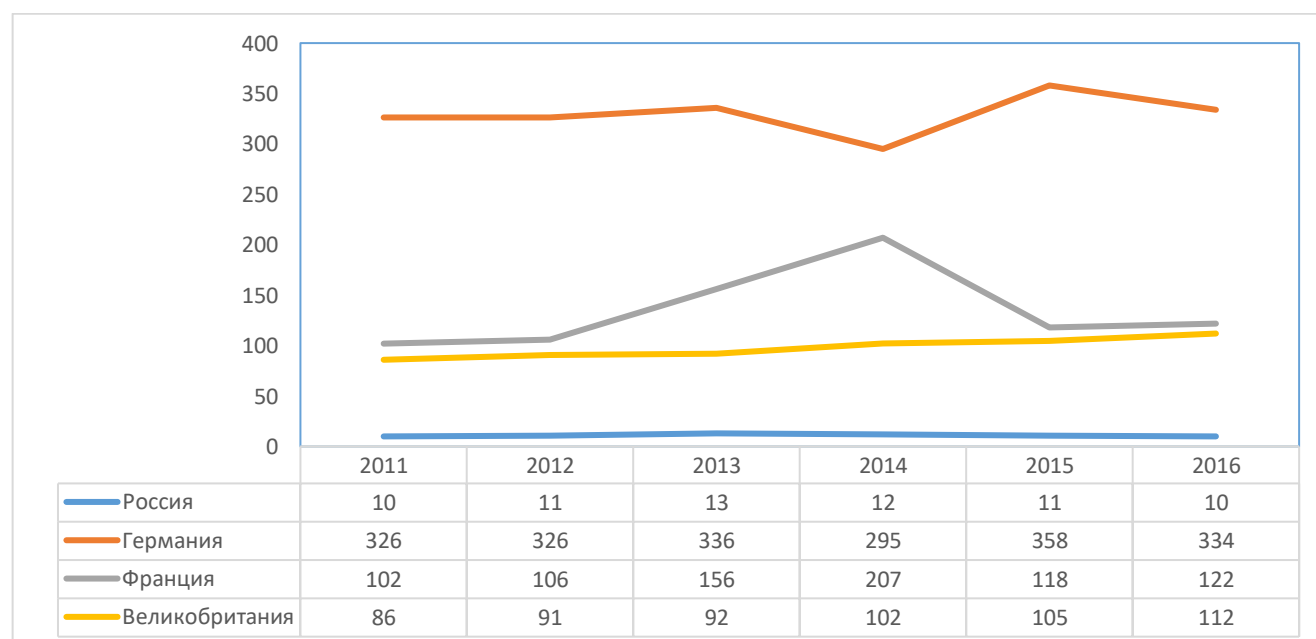
Европейская ассоциация ритма сердца опубликовала данные за 2015 год: в 56 странах-участницах сообщества пациентам было установлено 528441 ЭКС, 103399 ИКД и 84205 устройств для СРТ. В 2016 году наблюдалось значительное увеличение применения СРТ – на 22.19%, – и небольшое ЭКС и ИКД – на 0.42% и 1.85% [156,157].

В Российской Федерации отмечается схожая тенденция к увеличению оперативной активности в данной области. В 2014 году имплантировано 40296 ЭКС, сохраняется темп роста вмешательств более 15% в год. Реже применяются ИКД и устройства для СРТ (2774 и 1752 имплантаций). Несмотря на ежегодное увеличение количества имплантаций СИЭУ, наша страна сильно отстает от

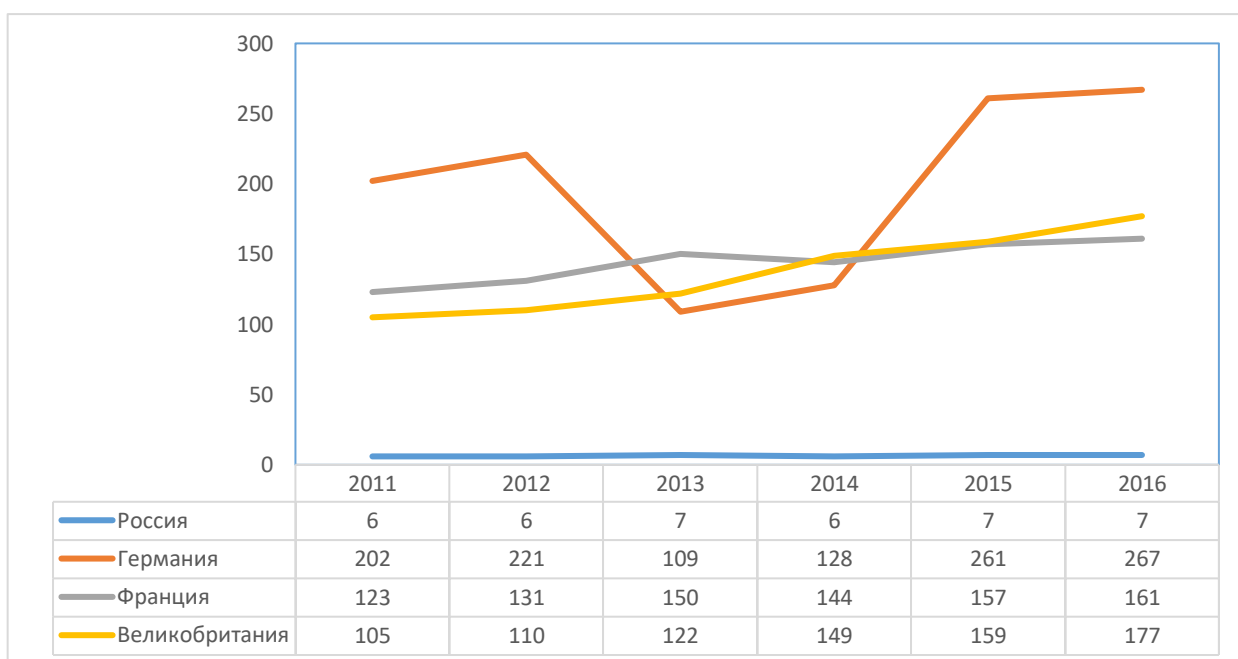
большинства стран-участниц Европейской ассоциации ритма сердца, имея более высокую потребность в повышении числа оперативных вмешательств (рисунок 1–3) [9,156,157].



**Рисунок 1.** Количество имплантаций ЭКС на 1 млн. населения в Российской Федерации и ведущих странах Европы за период 2011-2016 гг



**Рисунок 2.** Количество имплантаций ИКД на 1 млн. населения в Российской Федерации и ведущих странах Европы за период 2011-2016 гг



**Рисунок 3.** Количество имплантаций устройств для СРТ на 1 млн. населения в Российской Федерации и ведущих странах Европы за период 2011-2016 гг

### **1.2 Тромбоз глубоких вен верхних конечностей у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами**

Оперативные вмешательства на глубоких венах верхних конечностей, в число которых входит имплантация СИЭУ, могут сопровождаться осложнениями, причем одними из наиболее значимых являются венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). В процессе тромбообразования принимают участие все известные компоненты триады Вирхова. Во-первых, данная группа пациентов часто изначально склонна к гиперкоагуляции. Это состояние может быть обусловлено наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий (ФП), ожирения, сахарного диабета и иных сопутствующих заболеваний, а также различных наследственных тромбофилий. Само оперативное вмешательство также обеспечивает сдвиг в сторону гиперкоагуляции [134,135]. Во-вторых, при неизбежной травматизации сосудистой стенки во время проведения электродов высвобождается множество протромбогенных факторов – ингибиторов тканевого активатора плазминогена-1 и -2, фактора фон Виллебранда, фибронектина, тромбоспондина, фактора активации тромбоцитов и других [6,32]. В-третьих, интравенозное расположение электродов

нарушает привычный кровоток по сосуду. Ламинарное течение крови сменяется турбулентным, что создает предпосылки к агрегации тромбоцитов и накоплению фибрина. Кульминацией данных явлений служит развитие тромбоза затронутых во время вмешательства вен со снижением их просвета вплоть до развития тотальной окклюзии [33,88].

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) верхних конечностей встречается примерно в 4–10% (3 случая на 100000 человек в год) всех случаев ТГВ, частота его развития растет прямо пропорционально количеству используемых интрасосудистых устройств [39,48,126]. Чаще всего поражается подключичная вена (18–67%), затем подмышечная (5–25%) и плечевая (4–11%). Дистальные участки венозной сети тромбируются редко [78,111,153]. Ранее было доказано, что вены верхних конечностей меньше вовлекаются в тромботический процесс в связи с наличием ряда анатомических и физиологических преимуществ. Влияет на это сниженное гидростатическое давление, меньшее количество и размер венозных клапанов и склонность к фибринолизу эндотелия сосудистой стенки по сравнению с венами нижних конечностей. В дополнение отмечается большая эффективность мышечной помпы верхних конечностей из-за большей их физической активности, в том числе у длительно иммобилизованных пациентов [70,142,165,173].

Распространенность ТГВ верхних конечностей у пациентов с СИЭУ интересовала множество ученых, исследования продолжаются и по сей день. Работы носят разносторонний характер, значительно отличаются дизайном и количеством объектов исследования. По данным различных источников, нарушение проходимости глубоких вен может обнаруживаться в сроки от 1 недели до 30 лет с момента первичной имплантации. Сужение вен различной степени наблюдаются у 7–78% пациентов, тотальная окклюзия – у 1–28% (таблица 1) [21,24,31,33,35,41,49,51,53,68,73,81,85,95,102-104,106,121,128,136,148,169,171,184,192,196,211,225].

Таблица 1 – Эпидемиология тромбоза глубоких вен верхних конечностей у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами

Авторы	Год публикации	Общее количество пациентов в исследовании	Количество пациентов с нарушенной проходимостью глубоких вен верхних конечностей (% от общего количества пациентов)	Количество пациентов с тотальной окклюзией глубоких вен верхних конечностей (% от общего количества пациентов)	Метод диагностики ТГВ верхних конечностей	Время выявления ТГВ верхних конечностей после имплантации СИЭУ
Stoney W.S. et al.	1976	32	25 (78 %)	7 (22 %)	Венография	1.5 – 2.5 лет
Crook B.R. et al.	1977	125	3 (2 %)	3 (2 %)	Венография*	3 мес. – 5 лет
Mitrovic V. et al.	1983	100	39 (39 %)	15 (15 %)	Венография	2.8 – 4.5 лет
Celiker C. et al.	1988	52	17 (33 %)	2 (4 %)	Сцинтиграфия	1.7 – 9.6 лет
Antonelli D. et al.	1989	40	14 (35 %)	3 (8 %)	Венография	1 – 12 мес.
Goto Y. et al.	1998	100	23 (23 %)	12 (12 %)	Венография	4.6 – 7.4 лет
Zuber M. et al.	1998	56	32 (57 %)	6 (11 %)	УЗДС	3.4 – 7.2 лет
de Cock C.C. et al.	2000	48	8 (17 %)	2 (5 %)	УЗДС	5.2 – 9.6 лет
Kar A.K. et al.	2000	6256	22 (0.35 %)	22 (0.35 %)	Венография*	10 лет
Sticherling C. et al.	2001	30	15 (50 %)	1 (3 %)	Венография	2 – 5.5 лет
Da Costa S.S. et al.	2002	202	129 (64 %)	12 (6 %)	Венография	6 мес.
Oginosawa Y. et al.	2002	131	43 (33 %)	17 (13 %)	Венография	3.2 – 4.2 лет
Brake F. et al.	2003	89	22 (25 %)	5 (6 %)	Венография	1.1 – 11 лет
Van Rooden C.J. et al.	2004	145	34 (23 %)	11 (8 %)	УЗДС	3 – 12 мес.
Lickfett L. et al.	2004	105	26 (25 %)	9 (9 %)	Венография	2.9 – 5 лет

Таблица 1 – Эпидемиология тромбоза глубоких вен верхних конечностей у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами (продолжение)

Авторы	Год публикации	Общее количество пациентов в исследовании	Количество пациентов с нарушенной проходимостью глубоких вен верхних конечностей (% от общего количества пациентов)	Количество пациентов с тотальной окклюзией глубоких вен верхних конечностей (% от общего количества пациентов)	Метод диагностики ТГВ верхних конечностей	Время выявления ТГВ верхних конечностей после имплантации СИЭУ
Korkeila P. et al.	2007	150	19 (14 %)	5 (3 %)	Венография	6 мес.
Haghjoo M. et al.	2007	100	26 (26 %)	9 (9 %)	Венография	3.6 – 12.6 лет
Bulur S. et al.	2010	86	33 (38 %)	10 (12 %)	Венография	3 мес. – 3 лет
Nakae T. et al.	2010	25	14 (56 %)	7 (28 %)	Венография	1 неделя
Linhart M. et al.	2011	302	20 (7 %)	3 (1 %)	Венография	Нет данных
Lelakowski J. et al.	2012	81	10 (12 %)	10 (12 %)	УЗДС	7 – 17 мес.
Sohal M. et al.	2014	242	71 (29 %)	52 (21 %)	Венография	1.5 – 11.8 лет
Li X. et al.	2014	202	52 (26 %)	Нет данных	Венография	1 мес. – 32 лет
Hosoda J. et al.	2014	107	27 (25 %)	18 (17 %)	РКТ-венография	4.1 – 15.8 лет
Abu-El-Haija B. et al.	2015	212	130 (61 %)	56 (26 %)	Венография	1.5 мес. – 28.7 лет
Pieper C.C. et al.	2015	456	118 (26 %)	Нет данных	Венография	7 мес. – 12.9 лет
Boczar K. et al.	2016	280	54 (19 %)	Нет данных	Венография	Нет данных
Santini M. et al.	2016	184	70 (38 %)	6 (3 %)	Венография	1 мес. – 10.4 лет
Safi M. et al.	2017	42	9 (21 %)	0 (0 %)	Венография	3 – 6 мес.

\*В исследованиях Crook B.R. et al. и Kar A.K. et al. венография проводилась только при клинически выраженном ТГВ верхних конечностей.

Отсутствие в 97-99% случаев клинической симптоматики ТГВ верхних конечностей усложняет его выявление [150,168]. Это утверждение наиболее удачно отражено в исследованиях Каг А.К. и др. и Crook В.Р. и др. Инструментальному исследованию подвергались лишь пациенты с симптомами тромбоза, поэтому нарушение проходимости вен наблюдалось значительно реже, чем у других авторов [49,85]. Если тромботический процесс развивается постепенно, клинической манифестации препятствуют распространенные в этой зоне венозные коллатерали. В тех случаях, когда остро тромбируется одна или несколько крупных вен, могут отмечаться отечность (90%), боли (45%) и цианоз (15%) пораженной конечности. Иногда пациент может предъявлять жалобы на онемение и слабость, а также болезненный при пальпации тяж, если заболевание прогрессирует на поверхностные вены [110,134]. Некоторые авторы используют индекс Wells, хотя он был разработан для оценки ТГВ нижних конечностей [174]. Зачастую ТГВ верхних конечностей у пациентов с СИЭУ обнаруживается случайно при безуспешных имплантациях новых электродов во время ревизии/замены системы СИЭУ-электроды, либо при проведении инструментальных методов исследования [134,150].

«Золотым стандартом» диагностики ТГВ верхних конечностей является рентгеноконтрастная ангиография (венография). Хотя данное исследование позволяет наиболее точно определить степень обструкции вен и развития венозных коллатералей, оно является инвазивной процедурой и может сопровождаться осложнениями. Венография противопоказана при наличии аллергии на контрастное вещество, контраст-индуцированной нефропатии в анамнезе и выраженной хронической болезни почек [86,108,148].

Рентгеновская компьютерная томографическая (РКТ) ангиография (венография) отличается от рентгеноконтрастной венографии отсутствием необходимости в хирургических манипуляциях и меньшей лучевой нагрузкой на пациента. Другие ее преимущества – возможность построения трехмерного изображения и оценка проходимости вены проксимальнее места обструкции даже при тотальной окклюзии. Недостатком РКТ-ангиографии служит низкое



пространственное разрешение изображений, что затрудняет определение степени сужения просвета сосуда [86,89,134].

Наиболее безопасным методом инструментальной диагностики ТГВ служит ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС). Чувствительность УЗДС при диагностике ТГВ верхних конечностей составляет 56–100%, специфичность – 82–100%. Общими признаками тромбоза являются несжимаемость вены при компрессии, наличие эхогенного тромба в просвете и расширение вены, отсутствие сигнала при цветном доплеровском картировании. Ультразвуковое исследование позволяет провести дифференциальную диагностику между острым и хроническим течением тромботического процесса. При остром тромбозе вена расширена гипоэхогенным тромбом, не сжимается либо частично сжимается при компрессии, коллатерали не развиты. При хроническом тромбозе вена узкая и несжимаемая, к ее стенке фиксирован эхогенный тромб, развита сеть коллатералей. УЗДС является быстрой, низкочувствительной и неинвазивной процедурой, но имеет ряд ограничений. Подключичная и брахоцефальная вены частично скрыты ключицей, их исследование наиболее затруднено. Сложности может вызвать также выраженный отек и ожирение у пациента. Предоперационное ультразвуковое исследование позволяет выявить аномалии строения венозной сети и локализовать головную вену, что ускоряет дальнейшее оперативное вмешательство [45,46,86].

Возможно использование радионуклидной ангиографии (сцинтиграфии), особенно при дифференцировании острого и хронического тромбоза. Рутинное применение сцинтиграфии в отношении ТГВ ограничено низкой распространенностью и дорогостоящим методом, а также лучевой нагрузкой на пациента [41,86]. Применение магнитной резонансной томографии (МРТ) при наличии СИЭУ может нарушить его работу и спровоцировать серьезный риск для жизни пациента. Существуют МРТ-совместимые устройства, но их доля среди всех СИЭУ незначительна [86,188].

Заподозрить ТГВ верхних конечностей при его асимптомном течении позволяют повышенные концентрации провоспалительных и протромботических факторов в крови пациентов [94,102]. Согласно Российским клиническим

рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО основным лабораторным маркером текущего тромботического процесса является уровень Д-димера. Нормальный его показатель опровергает диагноз ТГВ с высокой степенью вероятности [2]. Повышенные уровни Д-димера могут определяться не только при тромбозе, но и при травмах, злокачественных новообразованиях, беременности, воспалительных заболеваниях, в раннем послеоперационном периоде, в пожилом возрасте. Например, в работе Воробьевой Н.М. и др. концентрация Д-димера прямо коррелировала с такими факторами, как женский пол, возраст более 68 лет, легочная гипертензия, острый воспалительный процесс и декомпенсация ХСН [4].

По данным метаанализа, проведенного Di Nisio M. и др., чувствительность исследования на Д-димер в отношении ТГВ верхних конечностей 78-100%, специфичность – 4-29% [56]. Ряд авторов предполагают, что в проведении ультразвукового обследования верхних конечностей нет необходимости, если у пациента отсутствуют симптомы тромбоза и определяется нормальный уровень Д-димера. Только у некоторых подгрупп пациентов, в число которых входят и пациенты с СИЭУ, эффективность такой тактики четко не определена [172,209,210]. Зарегистрированы случаи ТГВ, подтвержденного при УЗДС, после имплантации СИЭУ с нормальными значениями Д-димера [37].

Диагностическая ценность других лабораторных показателей изучена слабо. Отмечено, что у пациентов с СИЭУ кроме Д-димера могут наблюдаться повышенные уровни фибриногена, тканевого фактора, VII фактора коагуляции, ингибитора активатора плазминогена-1, фрагментов протромбина 1+2, фактора фон Виллебранда, тромбомодулина, интерлейкина-6, С-реактивного белка. Еще не определено, служат ли эти показатели предикторами или критериями текущего тромботического процесса, либо их повышение связано с гиперкоагуляционным состоянием после имплантации СИЭУ, как и любого оперативного вмешательства [94,102].

Оптимальная тактика ведения пациента с ТГВ верхних конечностей после имплантации СИЭУ в настоящее время неизвестна. Лечение острого тромбоза чаще всего начинается с назначения антикоагулянтной терапии. В активной фазе

лечения возможно применение нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), фондапаринукса натрия, ривароксабана или апиксабана.

Введение НФГ, НМГ и фондапаринукса натрия в лечебных дозах осуществляется в течение 5 суток. Назначение НФГ, особенно на сроки более 5 дней, сопряжено с риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2 типа, что требует дополнительного контроля числа тромбоцитов в крови пациента. Ривароксабан в лечебных дозах назначается в течение 21 суток, апиксабан – 7 суток. По истечению указанных сроков активная фаза лечения ТГВ переходит в фазу поддерживающей терапии.

В условиях стационара поддерживающую терапию можно продолжить НФГ, НМГ и фондапаринуксом натрия в профилактических дозах, но в большинстве случаев эти препараты заменяются антагонистами витамина К (АВК) или новыми оральными антикоагулянтами (НОАК). НОАК не требуют строгого контроля показателей свертывающей системы крови при применении и имеют меньший риск гемorragических осложнений по сравнению с АВК. Сроки поддерживающей терапии у пациентов с СИЭУ не определены, у иных групп пациентов она длится от 3 до 6 месяцев [2,74,134,173,176,208].

Быстрых результатов позволяет достичь тромболитическая терапия, в частности селективный катетерный тромболизис. Принцип метода заключается в проведении катетера под рентгеновским или ультразвуковым контролем и введении тромболитиков непосредственно в место образования тромба. Применение данной методики рекомендовано не позднее 14 суток с момента начала заболевания и возможно у пациентов без тяжелой сопутствующей соматической патологии и низкими рисками кровотечения. После катетерного тромболизиса назначается антикоагулянтная терапия на сроки не менее 3 месяцев. Системный тромболизис не используется, так как опасен развитием гемorragических осложнений, а его эффективность обратно пропорциональна степени сужения просвета тромбированной вены [2,39,74,173,208].

Разработаны различные варианты хирургического лечения ТГВ. Открытые оперативные вмешательства в настоящее время не используются, на их место пришли многочисленные эндоваскулярные методики. При эндоваскулярной катетерной тромбэктомии применяются ротационные или гидродинамические устройства, разрушающие тромб с дальнейшей аспирацией его фрагментов. Ее комбинация с тромболитической терапией носит название фармакомеханического катетерного тромболизиса (фармакомеханической терапии) и обладает большей эффективностью по сравнению с этими методами, примененными по одиночке [69,74,140,173,198,213].

Вышеописанные методы лечения способны купировать острый тромботический процесс, но не приводят к положительному результату у пациентов с хроническим течением тромбоза. Проведение новых электродов через пораженные вены невозможно, таким пациентам проводится имплантация СИЭУ на противоположной стороне, либо открытая кардиохирургическая операция с применением эпикардальных электродов. Альтернативой этому может служить эндоваскулярная венопластика с возможным стентированием. Несмотря на убедительные результаты, особенно стентирования, эти методики используются редко. По мнению Американской ассоциации ритма сердца (American Heart Association), стенты повреждают электроды и нарушают работу устройства, хотя такие случаи почти не описаны в литературе. [74,82,83,134,187,221,223].

### **1.3 Синдром верхней полой вены у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами**

Более редким осложнением имплантации СИЭУ является развитие синдрома верхней полой вены (ВПВ). Тромботический процесс в глубоких венах верхних конечностей прогрессирует в дистальном направлении и практически никогда не переходит на плечеголовые и ВПВ. Препятствует этому интенсивный поток крови по яремным венам и благоприятное влияние гравитационного фактора на кровоток [14]. Риск развития тромбоза ВПВ возрастает, если периоперационному периоду сопутствует инфекционный процесс – нагноение ложа СИЭУ, сепсис или инфекционный эндокардит [25,93,170].

Синдром ВПВ с момента его первого описания в 1757 году выявлялся у различных групп пациентов. Долгое время первопричиной синдрома служили инфекционные заболевания (сифилис, туберкулез). Повсеместное распространение антибиотиков вывело на первый план пациентов с злокачественными новообразованиями, в 1970–1980 годы они сопровождали 78–93% всех случаев синдрома [44,143,197]. В настоящее время тромбоз ВПВ развивается у 1-28% пациентов с интрасосудистыми устройствами, в частности у 0.2–3.3% пациентов с СИЭУ, и его частота ежегодно возрастает [28,77,160,197]. Обнаруживается синдром ВПВ в сроки от 2 дней до 33 лет с момента имплантации [93,114,163].

ВПВ принимает треть всего венозного возврата к сердцу, собирая кровь с сосудов головы, шеи, верхних конечностей, стенок и органов грудной полости и частично стенок брюшной полости. Нарушение кровотока по ВПВ может отразиться на всех перечисленных анатомических областях [197,215,222]. Как и ТГВ верхних конечностей, синдром ВПВ может иметь острое и хроническое течение. Клинически наиболее показательное острое течение синдрома, у пациента могут выявляться отек шеи (82–100%), одышка (54–83%), отек верхних конечностей и/или верхней половины тела (38–75%), отек лица (48–82%), боль в груди (15%), кашель (22–58%), расширение подкожных вен груди (38%), расширение яремных вен (27%), потеря веса (10–31%), парез диафрагмального нерва (16%), цианоз кожных покровов (13%), дисфагия (10–13%). Иногда пациент отмечает охриплость голоса, головную боль, головокружение, ночную потливость, синкопальные состояния, эпизоды расстройства сознания в виде обнубиляции или оглушения. Хроническое течение синдрома обладает скудной симптоматикой или протекает бессимптомно в связи с развитием венозных коллатералей, берущих на себя функцию ВПВ [120,160,197,215,224].

Yu J.B. и др. предложили классификацию синдрома ВПВ в зависимости от выраженности клинической симптоматики. Схожие симптомы, вызванные иными заболеваниями и состояниями не должны учитываться при определении тяжести синдрома (таблица 2) [224].

Таблица 2 – Клиническая классификация синдрома верхней полой вены

(Yu J.B. и др., 2008)

Степень	Категория выраженности синдрома ВПВ (предполагаемая распространенность)	Признаки
0	Бессимптомный (10 %)	Отсутствие симптомов, обнаружение обструкции ВПВ при инструментальном обследовании
1	Легкий (25 %)	Отек головы или шеи, расширение вен, цианоз
2	Средний (50 %)	Отек головы или шеи с функциональными нарушениями (слабая дисфагия, кашель, слабые или умеренные нарушения движения головы, челюстей, век, ухудшение зрения из-за отека окологлазничного пространства)
3	Тяжелый (10 %)	Слабые или умеренно выраженные неврологические симптомы (головная боль, головокружение), слабый или умеренный отек гортани, обмороки при наклоне тела
4	Жизнеугрожающий (5 %)	Тяжелые неврологические симптомы (обнубиляция, оглушение), тяжелый отек гортани (стридор), выраженные гемодинамические нарушения без иных предрасполагающих факторов (обмороки, гипотензия, почечная недостаточность)
5	Смертельный (< 1 %)	Смерть

Обнаружение признаков синдрома ВПВ у пациента даже при имеющимся СИЭУ должно в первую очередь вызвать подозрение о наличии онкологического заболевания. Диагностический поиск следует начать с проведения РКТ или МРТ (при наличии МРТ-совместимого СИЭУ) органов грудной клетки. Упростит определение степени сужения ВПВ применение рентгеноконтрастных средств. Чувствительность и специфичность этих исследований в отношении синдрома ВПВ составляет 96% и 92% для РКТ, 100 % для МРТ [90,99,158,197]. Классификация синдрома ВПВ в зависимости от полученных данных РКТ предложена Qanadli S.D. и др. (таблица 3) [155].

Таблица 3 – Классификация синдрома верхней полой вены по данным рентгеновской компьютерной томографии. (Qanadli S.D. et al., 1999)

Стадия	Признаки
I	Сужение просвета ВПВ < 90%
II	Сужение просвета ВПВ 90-99 %
III	Окклюзия ВПВ
IV	Окклюзия ВПВ и одного/нескольких ее притоков

Другие методы обследования носят вспомогательный характер. При рентгенографии органов грудной клетки можно заметить расширение верхнего средостения, преимущественно вправо, и плевральный выпот [3,197]. Классической ультразвуковой диагностике ВПВ недоступна, так как скрыта грудиной и грудинными концами ребер. Косвенным признаком сужения просвета ВПВ может служить реверсия кровотока по внутренней грудной вене, выявляемая при цветном доплеровском картировании [112]. Чреспищеводное ультразвуковое исследование, напротив, позволяет оценить состояние ВПВ, а также правых отделов сердца [91]. Хотя рентгеноконтрастная венография обладает наибольшей точностью и позволяет одновременно оценить проходимость венозных коллатералей, она в основном используется перед эндоваскулярными вмешательствами [197,203]. Если по данным инструментальных методов обследования выявляется злокачественное новообразование или иное заболевание, которое привело к развитию синдрома ВПВ, оно становится первоочередной целью для дальнейшей диагностики и лечения. Если же эти заболевания не выявлены, то можно сделать вывод, что причиной возникновения синдрома являются электроды СИЭУ [158,197,224].

Лечение синдрома ВПВ определяется тяжестью состояния пациента и давностью заболевания. Оставленный без внимания тромботический процесс способен распространиться на правые отделы сердца и нижнюю полую вену (НПВ), что значительно повышает риски неблагоприятного исхода [36,43,183]. Консервативная терапия, заключающаяся в применении антикоагулянтных или тромболитических препаратов, часто бывает неэффективна. В литературе описаны случаи купирования острого клинически слабо выраженного тромбоза, но чаще всего наблюдается рецидивирование процесса. Кроме того, консервативная терапия не способна в полной мере устранить хронически протекающий синдром ВПВ [28,160,163].

Безуспешность консервативной терапии требует проведения хирургического лечения. По мнению многих ученых, синдром ВПВ является одним

из показаний к экстракции электрода [5,221]. В исследовании Rice T.W. и др. экстракция была произведена у 82% пациентов с СИЭУ, причем у трети из них не понадобилось дальнейшее лечение синдрома [160]. Устаревшая методика прямой тракции (в том числе системой вытяжения Бака) и открытые кардиохирургические операции в связи с высоким риском серьезных осложнений уступают место эндоваскулярным вмешательствам. Созданы специальные катетеры, способные безопасно вывести конец электрода из фиброзной ткани. Фиброзная ткань может быть разрушена механическим путем с применением двойного катетера Бирда, фотоабляцией катетером с эксимерным лазером, электрохирургическим (радиочастотным) катетером [5,30,93].

Восстановление просвета ВПВ достигается применением венопластики, стентирования или эндопротезирования. Технически более простой и быстрой процедурой является венопластика, но часть авторов отмечает рецидивирование синдрома после ее проведения. Эффективнее венопластику дополнять стентированием, что позволяет не только добиться быстрого купирования симптомов, но и имеет благоприятные отдаленные результаты. Riley R.F. и др. докладывают о 95% проходимости стентов ВПВ в течение в среднем 1 года наблюдения (от 2 до 60 месяцев). В исследовании Breault S. и др. в течении 3.5 лет наблюдались 44 пациента после венопластики (9%) и венопластики, дополненной стентированием (91%). Рецидив синдрома, успешно устраненный теми же процедурами, был обнаружен у 9 пациентов в среднем через 1 год после вмешательства. Свежие тромботические массы рекомендуют подвергнуть тромболизису, прежде чем переходить к любой эндоваскулярной процедуре [34,65,163,197]. Вместо стента можно использовать эндопротез, Kishi K. и др. разработали соответствующие показания в зависимости от выраженности синдрома ВПВ. Результат в 4 и более баллов свидетельствует о необходимости установки эндопротеза [92,99].

Открытые хирургические вмешательства при поражении ВПВ у пациентов с СИЭУ в основном применяются при наличии противопоказаний либо неэффективности эндоваскулярных. Осложнения эндоваскулярных процедур



также могут потребовать открытой операции. Для протезирования или шунтирования ВПВ используются различные варианты трансплантатов – аутовены (преимущественно большая подкожная), аллотрансплантаты человеческих вен, политетрафторэтиленовые протезы и другие. Все виды вмешательств характеризуются высокой эффективностью, быстро купируют симптомы и сохраняют проходимость в долгосрочном периоде [93,163,164,179]. Doty J.R. и др. сообщают о 87.5% проходимости спиральных венозных ауотрансплантатов в сроки до 10.9 лет, Kalra M. и др. – о 80–90% проходимости в сроки до 5 лет. В обеих работах отсутствовали смертельные исходы в периоперационном периоде [57,84].

Sfyroeras G.S. и др. в своем обзоре произвели сравнение открытых и эндоваскулярных вмешательств при лечении синдрома ВПВ неопухолевой этиологии. Авторами были проанализированы 13 научных работ. Эндоваскулярные процедуры применялись в основном у пациентов с интрасосудистыми устройствами (80.6%), прошли успешно в 95.6% случаев, симптомы купированы у 97.3%. Рецидив синдрома ВПВ потребовал повторных вмешательств у 26.9% пациентов. Открытые вмешательства, напротив, применялись при иных заболеваниях, лишь у 28.5% пациентов с интрасосудистыми устройствами была избрана такая тактика лечения. Все операции прошли успешно, регрессия симптомов наблюдалась в 93.5% случаев, повторное вмешательство проводилось в 28.4% случаев из-за тромбоза трансплантата. В обеих группах отсутствовала периоперационная летальность. Таким образом, хирургическое лечение синдрома ВПВ рекомендуется начинать с проведения эндоваскулярного вмешательства и переходить на открытую операцию только при неэффективности последнего [34,57,84,163,179].

#### **1.4 Тромбоэмболия легочной артерии у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами**

Наиболее значимым из всех ВТЭО является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). У пациентов с СИЭУ ее источником может служить электрод-индуцированный тромботический процесс, развивающийся в системе ВПВ. Тромбэмболы, возникающие из этих вен, попадают в мелкие либо сегментарные, и

в меньшей степени долевые ветви легочной артерии. В 30–40% случаев после эмболии мелких ветвей развивается массивная ТЭЛА. Если проходимость сосуда после ТЭЛА не восстанавливается, у пациента формируется хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ). Выключение пораженных ветвей приводит к легочной вазоконстрикции, морфологическим изменениям (гипертрофии меди и пролиферации интимы) в интактных сосудах и повышению давления в малом круге кровообращения для поддержания нормального объема кровотока. В этих условиях возрастает нагрузка на правые отделы сердца, развивается правожелудочковая ХСН. Формируется порочный круг, в котором ХСН порождает легочную гипертензию, а она в свою очередь порождает ХСН [10,15,20,168,131,211].

Распространенность ТЭЛА в популяции составляет 29–78 случаев на 100000 человек в год [75,127,185,186]. По данным разных авторов, она может сопровождать 15–50% всех имплантаций устройств и выявляться, начиная со 2 недели после вмешательства. У 0.1–9.1% пациентов в первые два года после симптоматичной ТЭЛА формируется ХПЭЛГ [15,101,181,199]. Интерес представляют данные аутопсии, полученные у пациентов с СИЭУ. Lindblad В. и др. сообщает об обнаружении признаков ТЭЛА в 26% секций: в 10% – источником служил тромбоз в системе НПВ, в 3% – в системе ВПВ, в 3% – правых отделов сердца. В остальных 10% случаев источник не был найден [105]. В 8% секций пациентов с ИКД, выполняемых Singer I. и др., также были выявлены признаки этого осложнения [182]. Novak M. и др. определял ТЭЛА как непосредственную причину смерти в 5% секций, и как одну из причин – в 10% [132].

Клинически ТЭЛА у пациентов с СИЭУ манифестирует лишь в 0.4–5% случаев, ее симптомы зачастую неспецифичны и значительно варьируются [51,94,96]. Наиболее частыми из них являются одышка инспираторного характера, ангиальные, плевральные или абдоминальные боли, артериальная гипотония, сердцебиение, кашель, кровохарканье, ощущение пульсации в области шеи, слабость, обмороки. Также пациент может жаловаться на заболевание, послужившее источником тромбоэмболии, – на симптомы тромбозов вен в системе

ВПВ или НПВ. ТЭЛА способна имитировать другие, более распространенные заболевания и состояния: рецидивирующие пневмонии неясной этиологии, бронхит, сухой и экссудативный (чаще геморрагический) плевриты, бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, ишемическую болезнь сердца, перикардит, ХСН, холецистит, панкреатит, острую почечную недостаточность, переломы ребер, пневмоторакс, синкопальные состояния, лихорадку неясного генеза. Неэффективность классического лечения этих заболеваний должна вызвать подозрение о наличии ТЭЛА [15,17,66,116]. Обнаружение ТЭЛА у пациентов с СИЭУ в два раза повышает смертность по сравнению с общей популяцией, по мнению Noheria A. и др. [131].

Создано множество клинических классификаций и оценочных шкал, способствующих выбору оптимальной тактики ведения пациента. Широко известны модифицированный индекс Geneva и индекс Wells, используемые для оценки вероятности ТЭЛА, индекс PESI/sPESI для оценки вероятности смерти при ТЭЛА в ближайшие 30 суток и другие [2,42,162,174,220]. Большой интерес представляет шкала Тюкаловой Л.И. и др., применяемая к пациентам с атриовентрикулярной (АВ) блокадой или синдромом слабости синусового узла (СССУ) и имплантированным ЭКС. 6 и более баллов указывает на высокую степень вероятности ТЭЛА, от 6 до 2 – умеренную, менее 2 – низкую (таблица 5) [18].

Таблица 5 – Шкала оценки вероятности тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с электрокардиостимуляторами (Тюкалова Л.А. и др., 2006)

Признаки	Балл
Большая вероятность альтернативного диагноза	-3
Кровохарканье	+1
Два и более типичных для ТЭЛА респираторных или кардиальных симптомов <sup>1</sup>	+3
Появление на ЭКГ признаков ФП	+1.5
Имплантация ЭКС в предшествующие 6 месяцев	+1
Тромбоз вен верхних конечностей после имплантации ЭКС	+1.5
СССУ II типа <sup>2</sup>	+1
Однокамерная желудочковая стимуляция (VVI) <sup>2</sup>	+1
Один или несколько факторов риска <sup>3</sup>	+1

<sup>1</sup>Типичные для ТЭЛА респираторные и кардиальные симптомы – возникновение или усиление существующей ранее одышки, плевральные боли в грудной клетке, кашель, боли за грудиной, гипотония. <sup>2</sup>Признаки только для пациентов с СССУ.

Методом выбора для диагностики ТЭЛА является мультиспиральная РКТ с контрастированием легочных артерий, ее чувствительность составляет 83%, специфичность – 96%. Дополнительное проведение РКТ-венографии через тот же доступ повышает чувствительность метода до 90%, но увеличивает лучевую нагрузку на пациента. Также возможна оценка размеров правого желудочка (ПЖ), позволяющая предположить о наличии легочной гипертензии. Согласно данным исследования PIONEER II, отрицательные результаты РКТ исключают тромбоэмболию у пациентов с низкой и умеренной степенью вероятности ТЭЛА по индексу Wells (в 96% и 89% случаев, соответственно). При высокой степени вероятности (ТЭЛА была исключена только в 60% случаев) рекомендовано продолжить диагностику [2,67,190].

Равнозначным РКТ можно назвать вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию (радионуклидное сканирование) легких. Перфузионное сканирование основано на оценке легочного кровотока после введения макроагрегатов альбумина, меченного технецием-99m ( $Tc^{99m}$ ). Вентиляционное исследование с газом ксеноном-133 ( $Xe^{133}$ ), аэрозолем  $Tc^{99m}$  или микрочастицами углерода, меченного  $Tc^{99m}$  и другими радионуклидными препаратами, увеличивает специфичность данного метода диагностики [2,119]. Диагностическая значимость сцинтиграфии зависит от степени поражения легочного русла, ее чувствительность и специфичность прямо коррелирует с клинической выраженностью ТЭЛА. Исходя из этого для подтверждения диагноза при высокой и средней степени вероятности ТЭЛА проведения сцинтиграфии вполне достаточно, тогда как при низкой степени требуются дополнительные исследования [2,167,200]. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия - метод первой линии при диагностике ХПЭЛГ, ее чувствительность достигает 96-97%, специфичность – 90-95% [202]. Преимуществом сцинтиграфии перед РКТ также является в среднем в 3-4 раза меньшая лучевая нагрузка на пациента [175]. Ожидается, что использование технологии позитронно-эмиссионной томографии еще больше повысит эффективность диагностики ТЭЛА и поставит радионуклидные методы на первый план в иерархии инструментальных методов обследования [71,79].

Ангиопульмонография позволяет непосредственно обнаружить тромбэмболы размерами до 1-2 мм в легочных сосудах. Оценить объем поражения возможно применяя индекс Миллера, где каждый значимый сосуд легочного русла имеет определенную ценность, выраженную в баллах. Чем выше сумма баллов, тем обширнее объем поражения. При катетеризации правых отделов сердца измеряется среднее давление в легочной артерии, сосудистое сопротивление и давление заклинивания легочных капилляров, что важно для диагностики ХПЭЛГ. В настоящее время ангиопульмонография уступила место РКТ и сцинтиграфии, которые являются менее инвазивными процедурами и сопровождаются меньшим количеством осложнений. Она применяется при отрицательных результатах неинвазивных процедур при клиническом подозрении на ТЭЛА, либо при совместном проведении эндоваскулярных вмешательств [2,113,118,200].

Данные других методов инструментального обследования часто неспецифичны и используются скорее для дифференциальной диагностики. УЗДС вен верхних и нижних конечностей позволяет обнаружить источник тромбоза.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) оценивается состояние ПЖ и степень легочной гипертензии. В пользу ТЭЛА говорят расширение правых отделов сердца, выбухание межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки в диастолу, наличие тромба в легочной артерии или правых отделах сердца, выраженная регургитация на трикуспидальном клапане, признак Мак-Конелла (нормо- или гипокинезия апикального сегмента ПЖ при наличии гипо- или акинеза средних и базальных отделов), признак 60/60 (время выброса из ПЖ <60 мс при наличии трикуспидальной недостаточности и градиента давления  $\leq 60$  мм.рт.ст.) [2, 97,154].

Критериями ТЭЛА при рентгенографии органов грудной клетки могут быть расширение корней легких, дисковидные ателектазы, высокое стояние купола диафрагмы, наличие плеврального выпота, признаки инфаркта легкого или инфарктной пневмонии, расширение правой границы сердца, расширение тени ВПВ, симптом Вестермарка (обеднение легочного рисунка) [166].

Электрокардиографическими изменениями при ТЭЛА являются синдром Макгина-Уайта (глубокие зубцы  $S_I$  и  $Q_{III}$ , отрицательный зубец  $T_{III}$ ), инверсия зубца  $T_{V1-V4}$ , элевация сегмента  $ST_{aVR}$ , блокада правой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия, фибрилляция или трепетание предсердий, правожелудочковая экстрасистолия [180].

МРТ-ангиография для диагностики ТЭЛА не применяется из-за низкой чувствительности. Большинство СИЭУ ограничивают применение МРТ [159,189].

Изменения лабораторных показателей служат косвенными признаками ТЭЛА. Определение уровня Д-димера обладает высокой чувствительностью (96-99%), но низкой специфичностью (<50%), и используется только как метод исключения ВТЭО. При перегрузках правых отделов сердца в крови выявляются высокие уровни мозгового натрийуретического пептида или N-концевого фрагмента его предшественника, сердечных тропонинов Т/І. Маркерами развития ХПЭЛГ могут быть повышение активности фибринопептида А, волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидных антител, VIII фактора, фактора фон Виллебранда, эндотелина-1 и сосудистого фактора роста и снижение концентрации тромбомодулина [20,59,76,101,177].

Алгоритм ведения пациента зависит от степени нарушения гемодинамики. При нестабильной гемодинамике, выражающейся стойкой артериальной гипотонией или признаками шока (систолическое артериальное давление (АД) <90 мм.рт.ст. или его снижение  $\geq 40$  мм.рт.ст более чем на 15 минут, не вызванное появившейся аритмией, гиповолемией или сепсисом; диурез менее 20 мл/ч; бледность кожных покровов; расстройство сознания), диагностику ТЭЛА начинают с мультиспиральной РКТ. Если это невозможно, определяют состояние правых отделов сердца на ЭхоКГ [2, 201,214].

При стабильной гемодинамике рекомендовано клинически или с помощью шкал Wells/Geneva оценить степень вероятности ТЭЛА. При высокой вероятности приступают к проведению РКТ. В иных случаях РКТ проводится только после получения положительного результата анализа на уровень Д-димера в крови. Далее ведется поиск источника тромбоэмболии [2,161,207].

При подозрении на ХПЭЛГ в первую очередь измеряется скорость трикуспидальной регургитации. Если она превышает 2.8 м/с, а пациент по данным анамнеза находится на антикоагулянтной терапии более 3 месяцев, проводят вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких. После обнаружения участков гипоперфузии выполняется катетеризация правых отделов сердца и ангиопульмонография/РКТ/МРТ. Диагноз ХПЭЛГ устанавливается при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм.рт.ст., давлении заклинивания менее 15 мм.рт.ст. и доказанных инструментальными методами окклюзии легочной артерии либо дефекта перфузии в легких [55,113,202].

Ведущим методом лечения ТЭЛА является консервативная терапия. У гемодинамически стабильных пациентов в остром периоде применяют НФГ, НМГ, фондапаринукс натрия, ривароксабан и апиксабан длительностью, аналогичной длительности лечения ТГВ. Продолжение лечения возможно АВК, дабигатраном, ривароксабаном и апиксабаном. Стандартные сроки антикоагулянтной терапии – от 3 до 12 месяцев. У больных ХПЭЛГ антикоагулянты назначаются пожизненно. [2,22,60,178].

Гемодинамически нестабильным пациентам, а также при неэффективности антикоагулянтной терапии у стабильных пациентов с высокой степенью вероятности смертельного исхода (PESI/sPESI) проводится тромболизис. Регрессии симптомов можно добиться в 90% случаев, причем чем раньше было начато лечение, тем эффективнее его результат. Поддерживающая терапия пациентам в тяжелом состоянии включает в себя ингаляции кислорода для коррекции гипоксемии, инфузии до 500 мл жидкости при низком сердечном индексе и нормальном АД, вазопрессоры (норэпинефрин, добутамин, допамин) при артериальной гипотензии [2,52,115,117,216].

Альтернативой при наличии противопоказаний либо безуспешности системного тромболизиса является катетерный тромболизис и фармакомеханическая терапия. Их преимуществами является сниженная доза применяемого тромболитика, меньшая частота геморрагических осложнений, эффективное восстановление легочного капиллярного кровотока, что снижает

вероятность развития ХПЭЛГ. Обе методики можно проводить под контролем ультразвуковой аппаратуры, избегая лучевой нагрузки на пациента. Периоперационная смертность после эндоваскулярных методик колеблется от 0 до 25%. Если нет возможности произвести эндоваскулярное вмешательство, проводится открытая хирургическая эмболэктомия из легочных артерий. Она считается технически простой операцией и может быть выполнена в любом хирургическом стационаре. Периоперационная летальность после эмболэктомии составляет менее 6% [2,54,145,147].

Хирургическое лечение ХПЭЛГ включает в себя проведение тромбэндартерэктомии при поддержке аппарата искусственного кровообращения. Вмешательству доступны главные, долевыe и сегментарные ветви. Операция снижает среднее давление в легочных артериях и сосудистое сопротивление, улучшает сердечный выброс. Периоперационная смертность тромбэндартерэктомии – менее 4.7%. Неоперабельных пациентов можно подвергнуть балонной ангиопластике легочных артерий, ее эффективность пристально изучается в последние годы. Крайним вариантом является трансплантация всего сердечно-легочного комплекса [2,19,47,64,109,146].

Профилактика ТЭЛА включает в себя купирование тромботического процесса, способного стать ее источником, что чаще всего достигается применением антикоагулянтной терапии. Для пациентов с высокими рисками геморрагических осложнений или непереносимостью антикоагулянтов разработаны фильтры, имплантируемые в ВПВ. Имеется достаточно данных об их использовании у пациентов с злокачественными новообразованиями, эффективность и безопасность такой профилактики у пациентов с СИЭУ не изучалась [2,139,206].

### **1.5 Факторы риска венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами**

Выявление факторов риска любого заболевания позволяет существенно облегчить его диагностику, лечение и профилактику. На сегодняшний день известны множество предикторов ВТЭО, возникающих в системе НПВ [2].



Попытки выявить истинные факторы риска ВТЭО в системе ВПВ, а в частности у пациентов с СИЭУ, до сих пор не увенчались успехом из-за получения исследователями противоречивых данных.

Все известные факторы риска ВТЭО возможно разделить на две большие группы. Общие факторы присущи любому пациенту кардиологического, хирургического и иного профиля. Частные факторы связаны исключительно с имплантацией СИЭУ.

По данным литературы последних лет многие классические общие факторы риска не являются предикторами тромботического процесса у пациентов с имплантированными устройствами. Пол [21,31,51,73, 81,103,106, 131,136,169,171,211,225], возраст [21,31,51,73,81,103,131,136,148,169,211, 225], раса [51,211], рост и вес [211] не влияют на риск ВТЭО. Только в исследовании Piereg С.С. и др. была отмечена большая распространенность ТГВ верхних конечностей у лиц мужского пола в подгруппе пациентов, которым осуществлялась замена СИЭУ [148]. Lelakowski J. и др. докладывают о склонности к тромбозам курящих лиц [102], но данный факт опровергается другими авторами [31,81,148,211].

Врожденные тромбофилии при тромбозах в системе ВПВ встречаются реже, чем при тромбозах в системе НПВ. Тромбофилия скорее выявляется у молодых лиц с идиопатическим ТГВ верхних конечностей, у пациентов с СИЭУ их влияние мало изучено [62,148,192]. Аномалии строения венозной системы, например, гипоплазия подключичной вены, могут содействовать более легкому формированию тромботического процесса [102].

Часть исследователей отмечают о вкладе заболеваний сердечно-сосудистой системы при возникновении ВТЭО. При ФП [35,95,102] и идиовентрикулярном желудочковом ритме [148] наблюдаются нарушения гемостаза, выражающиеся в повышенной активации тромбоцитов и образовании фибрина. Стаз крови внутри предсердий способствует формированию тромбэмболов, особенно в ушке правого предсердия, служащих в дальнейшем причиной ТЭЛА. При наличии открытого овального окна может произойти парадоксальная эмболия [61]. В некоторых

работах не найдено взаимосвязей между аритмиями и ВТЭО [31,51,73,81,136,211]. Кроме аритмий повышенная вероятность тромбоза была описана у пациентов с СИЭУ и ХСН III-IV функционального класса (ФК) [10,102], инфарктом миокарда в анамнезе [102], дилатационной кардиомиопатией [73], заболеваниями периферических артерий [148], варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей [10].

Сопутствующие заболевания дыхательной, мочевыделительной систем [31,148], злокачественные новообразования [148], сахарный диабет [81,148,169,171,211] не связаны с ВТЭО. Wozzar K. и др. напротив обнаружили, что пациенты с сахарным диабетом менее подвержены тромбозу после имплантации СИЭУ. При гипергликемии нарушаются процессы фагоцитоза, опсонизации, гликозилирования и инактивации циркулирующих иммуноглобулинов. В этих условиях может ослабляется ответ организма на инородное тело и повреждение электродами сосудистой стенки, тормозится воспалительная реакция [31]. Наличие ВТЭО в анамнезе не всегда предвещает рецидив ВТЭО после операции [10,31,148,211].

В исследовании Da Costa S.S. и др. фракция выброса менее 40% по данным ЭхоКГ является независимым предиктором ТГВ верхних конечностей. В других работах это не подтверждается [31,73,81,106,136]. Размеры левого предсердия не коррелируют с рисками развития ВТЭО [136].

До сих пор не существует определенного мнения о влиянии различных видов антитромботической терапии на ВТЭО у пациентов с СИЭУ. Naghjoo M. и др. считают, что отсутствие любых антитромботических препаратов создает предпосылки к формированию тромботических осложнений [73]. Van Rooden C.J. и др. и Mandal S. и др. отмечают, что антиагреганты не предотвращают ВТЭО в системе ВПВ [110,211], а по данным Pieper C.C. и др. этого не достигается и при применении АВК (фенпрокоумона) [148]. В остальных исследованиях преимуществ какого-либо варианта терапии не выявлено [21,31,68,81,103,128,131,169,171]. Применение женских половых гормонов в периоперационном периоде увеличивает риск тромбоза из-за их способности

повышать уровни VII и IX факторов свертывания крови и снижать уровни антитромбина III, протеина C и протеина S [211]. Статины [31], ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы рецепторов к ангиотензину,  $\beta$ -адреноблокаторы [81] не влияют на риски возникновения ВТЭО.

Частные факторы риска ВТЭО четко не определены, хотя исследовались более широко. Однозначное мнение сложилось лишь о сопутствующем имплантации СИЭУ инфекционному процессу. Ключевую роль в этом играет тканевой фактор, который высвобождается при повреждении сосудистой стенки и вырабатывается активированными эндотелиоцитами и клетками крови во время воспалительного ответа на инфекцию. Запускается внешний путь свертывания крови, результирующий образованием тромба [33,93,102,103].

Влияние вида применяемого СИЭУ на ВТЭО обусловлено скорее количеством и типом необходимых эндокардиальных электродов. Чем больше используется электродов, тем больше повреждается сосудистая стенка и сильнее снижается просвет вены [21,35,73,93,95,104,128,144,169,171,211]. Соответственно риск ВТЭО повышается при имплантации ИКД и устройств для СРТ, ведь они часто требуют большего количества электродов по сравнению с ЭКС [35,95,128,171]. Двухкатушечные шоковые электроды ИКД и устройств для СРТ с функцией дефибрилляции также способствуют возникновению тромбоза из-за расположения проксимальной катушки в просвете ВПВ [35,73,128,171]. Celiker С. и др. обнаружили, что диаметр электрода прямо коррелирует с вероятностью ТГВ верхних конечностей. В их исследовании тромбоз развивался чаще, если применялись электроды с силиконовой изоляцией по сравнению с полиуретановой [41]. Это подтвердили Palatianos G.M. и др. В эксперименте на свиньях повышенное тромбообразование также было отмечено у силиконовой изоляции [141]. В литературе представлен ряд работ, в которых ни количество электродов [33,51, 68,81,103,128,131,136,148,225], ни их диаметр [21,51,136], ни материал изоляции [21,24,31,51,68,104] никак не связаны с риском ВТЭО.

Четкие сроки развития ВТЭО остаются неизвестными, давность имплантации СИЭУ не коррелирует с риском их возникновения

[21,81,103,171,225]. Часть авторов докладывает о большей вероятности тромботических осложнений у пациентов с предшествующими имплантациями устройств [21,93,104] или временной стимуляцией [51,102], что может объясняться повторным повреждением сосудистой стенки во время проведения электродов, часть опровергает этот факт [31,106,148]. Применение однокамерной стимуляции в случаях, где показана двухкамерная, приводит к асинхронной работе предсердий и желудочков и способствует образованию тромбов [15]. В статье Santini M. и др. ТГВ верхних конечностей ассоциировался с группой пациентов, которым проводилась имплантация ИКД как вторичная профилактика внезапной сердечной смерти. Особенность этих пациентов состояла в том, что они имели относительно молодой возраст и не принимали антикоагулянтов [171].

Выбор вены для доступа не влияет на возникновение тромбоза [21,24,51,68,73,103,128,211,225], только в работе Crook B.R. и др. лучший результат достигался при проведении электрода через головную вену [49]. Сторона имплантации также не имеет значения [21,73,148,171,211]. Nakaе T. и др. предполагают, что при операции с левой стороны большая часть электрода находится в венозном русле, отсюда наблюдается больший контакт со стенкой вены. Левая брахиоцефальная вена длиннее правой и вступает в ВПВ под прямым углом, поэтому электрод оказывает на нее большее механическое давление. В этих условиях повышается риск тромбообразования (таблица 6) [128].

### **1.6 Качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами**

Целями медицины всегда были не только излечение определенного заболевания и продление сроков жизни, сколько лечение пациента в целом. Множество видов аритмий накладывают на пациента различные физические, психические и социальные ограничения, тем самым снижая его качество жизни (КЖ). Инструментами измерения КЖ являются специфические опросники, дающие возможность перевести субъективные представления пациента о своем здоровье в объективные количественные показатели.

Таблица 6 – Предполагаемые факторы риска венозных тромбозных эмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами

Авторы	Год публикации	Факторы риска
Pauletti M. et al.	1981	Количество электродов
Celiker C. et al.	1988	Диаметр электрода, изоляция электрода (силикон)
Da Costa S.S. et al.	2002	Фракция выброса <40 % по данным ЭхоКГ, предшествующая временная ЭКС
Brake F. et al.	2003	Инфекция
Van Rooden C.J. et al.	2004	Количество электродов, ВТЭО в анамнезе, отсутствие антикоагулянтной терапии, гормональная терапия женскими половыми гормонами
Lickfett L. et al.	2004	Количество электродов, предшествующие имплантации
Korkeila P. et al.	2007	Фибрилляция предсердий, применение устройства СРТ
Haghjoo M. et al.	2007	Количество электродов, двухкатушечные электроды, дилатационная кардиомиопатия, отсутствие антитромботической терапии
Bulur S. et al.	2010	Количество электродов, двухкатушечные электроды, фибрилляция предсердий
Nakae T. et al.	2010	Двухкатушечные электроды, имплантация с левой стороны
Lelakowski J. et al.	2012	Инфаркт миокарда в анамнезе, предшествующая временная ЭКС, аномалии строения венозной системы, курение, ХСН III-IV функционального класса
Li X. et al.	2014	Инфекция
Abu-El-Haija B. et al.	2015	Количество электродов, предшествующие имплантации
Pieper C.C. et al.	2015	Идиовентрикулярный желудочковый ритм, мужской пол, отсутствие антикоагулянтной терапии, заболевания периферических артерий
Boczar K. et al.	2016	Количество электродов
Santini M. et al.	2016	Количество электродов (более 3), вторичная профилактика внезапной сердечной смерти
Safi M. et al.	2017	Количество электродов

Любой опросник должен обладать рядом критериев для его применения. Критерий надежности опросника отражает точность и постоянство измерений КЖ, критерий валидности - способность опросника измерять ту характеристику, для которой он разработан, а критерий чувствительности - это способность давать

достоверные изменения параметров КЖ в соответствии с изменением состояния пациента.

В наши дни одним из самых действенных методов коррекции аритмий является имплантация СИЭУ. Современные устройства обладают способностью не только купировать симптомы заболевания, но и многочисленными функциями, позволяющими настраивать СИЭУ под каждого конкретного пациента. Все эти действия по-разному отражаются на КЖ, в связи с чем повышается необходимость в разработке эффективных опросников [137,195].

Ранее исследования КЖ у пациентов с СИЭУ осуществлялись с помощью опросников SIP (Sickness Impact Profile, Профиль воздействия на болезнь), NHP (Nottingham Health Profile, Ноттингемский профиль здоровья), SF-36 (Short Form-36, Краткая форма-36), Haceterpe, CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, Исследование по подавлению аритмии сердца) и другими, в том числе авторскими. Все они неспецифичны, сложны и требуют большого количества времени для заполнения пациентом и обработки исследователем [195].

В 2001 году в Голландии Stofmeel M.A.M. и др. опубликовали опросник Aquarel (Assessment of quality of life and related events, Оценка качества жизни и связанных событий), разработанный для пациентов с ЭКС как расширение к опроснику SF-36. Aquarel состоит из 24 вопросов, разбитых по категориям «Аритмия», «Дискомфорт в груди», «Одышка/утомляемость» и «Когнитивные функции». Психометрические свойства Aquarel были признаны удовлетворительными [194]. Позже авторы сравнили влияние имплантации ЭКС на КЖ пациентов. По данным опросника, КЖ повысилось в среднем на 3.7 – 19.2 %, более высокие показатели выявлялись при двухкамерной стимуляции. Категория «Когнитивные функции» была удалена из финальной версии опросника, так как не обладала необходимой валидностью и чувствительностью. Также выяснилось, что Aquarel обладает большей чувствительностью при исследовании пациентов с ЭКС, чем SF-36 [193,194].

В 2006 году Aquarel был переведен на португальский язык, произведена его адаптация и валидация в Бразилии. Oliveira B.G. и др. отмечают, что простого

перевода опросника с английского языка было не достаточно, часть вопросов перефразировалось для упрощения понимания населением. Как и в работах голландцев, все финальные категории опросника признаны валидными и чувствительными [137,138]. De Barros R.T. и др. оценивали КЖ пациентов после имплантации СИЭУ и его зависимость от пола, возраста и давности вмешательства. КЖ обратно коррелировало с возрастом пациента и давностью имплантации, особенно в категории «Дискомфорт в груди». У лиц мужского пола определялось большее повышение КЖ в категории «Одышка/утомляемость» по сравнению с женщинами [29]. Пациенты мужского пола в основном отражают лучшие значения КЖ. Существует предположение, что у мужчин больше распространены брадиаритмии, в частности АВ блокады, а имплантация СИЭУ проводится им в более ранние сроки в отличие от женщин [133,138,204].

Опубликованы ряд работ, где исследования КЖ у пациентов с СИЭУ проводились в длительные сроки наблюдения. Общая тенденция изменений КЖ в данном случае описывается авторами как его повышение в ранние сроки с дальнейшим постепенным падением показателей до исходного уровня или даже ниже исходного. Обычно имплантация устройства полностью устраняет брадиаритмию и ее влияние на состояние пациента, отсюда и наблюдается резкий скачок показателей КЖ. Последующая отрицательная динамика обычно объясняется прогрессированием ишемической болезни сердца, ХСН, гипертонической болезни и других сопутствующих заболеваний [11,63,204]. Преимущество двухкамерной стимуляции перед однокамерной также стирается в отдаленном периоде [11,87,100,212].

Таким образом, исследование КЖ у пациентов с СИЭУ имеет большую актуальность. Разработка и применение специализированных опросников не только позволяет следить за динамикой КЖ, но и открывает возможности для оценки различных параметров стимуляции, влияния сопутствующих заболеваний, осложнений оперативных вмешательств, вариантов терапии и многих других видов исследования.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии РязГМУ имени академика И.П. Павлова, по дизайну исследование проспективное, в параллельных группах пациентов.

В исследование было включено 130 пациентов, 67 мужчин (51.5%) и 63 женщины (48.5%) со средним возрастом 69 (60-76) лет, средний индекс массы тела (ИМТ) –  $28.3 \pm 4.4$  кг/м<sup>2</sup>.

Пациенты были разделены на 2 группы:

Группа А (оперативная группа) – 100 пациентов с показаниями к имплантации ЭКС.

Группа В (контрольная группа) – 30 пациентов со схожими с группой А заболеваниями, но без показаний к имплантации ЭКС.

Группы были сопоставимы по возрастному и гендерному составу.

Критерии включения в исследование: мужчины или женщины старше 40 лет; наличие показаний к имплантации ЭКС у группы А и схожие заболевания с отсутствием показаний к имплантации ЭКС у группы В.

Критерии исключения из исследования: мужчины или женщины младше 40 лет; активный рак или период ремиссии менее 5 лет; декомпенсированный сахарный диабет; беременность или кормление грудью у женщин.

Показания к имплантации ЭКС определялись согласно Российским клиническим рекомендациям по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств (2017) [13].

Клиническая характеристика пациентов отражена в таблице 7.



Таблица 7 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Показатель, единица измерения	Группа А (n=100)	Группа В (n=30)
Возраст, лет, Me (Q1-Q3)	71 (64-76)	68 (59-74)
Мужчины, n (%)	57 (57%)	16 (53%)
Женщины, n (%)	43 (43%)	14 (47%)
Антропометрические данные		
Нормальная масса тела, n (%)	22 (22%)	8 (27%)
Избыточная масса тела, n (%)	40 (40%)	7 (23%)
Ожирение I степени, n (%)	26 (26%)	13 (43%)
Ожирение II степени, n (%)	8 (8%)	2 (7%)
Ожирение III степени, n (%)	4 (4%)	0 (0%)
Основное заболевание (показание к имплантации ЭКС у группы А)		
Атриовентрикулярная блокада, n (%)	40 (40%)	6 (20%)
Фибрилляция предсердий с замедлением атриовентрикулярного проведения, n (%)	35 (35%)	14 (47%)
Синдром слабости синусового узла, n (%)	24 (24%)	10 (33%)
Синдром каротидного синуса, n (%)	1 (1%)	0 (0%)
Сопутствующие заболевания		
Хроническая сердечная недостаточность по NYHA, n (%)	98 (98%)	30 (100%)
Функциональный класс 1, n (%)	5 (5%)	9 (30%)
Функциональный класс 2, n (%)	26 (26%)	13 (43%)
Функциональный класс 3, n (%)	67 (67%)	8 (27%)
Функциональный класс 4, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Стенокардия напряжения	43 (43%)	11 (11%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	89 (89%)	29 (97%)
Сахарный диабет, n (%)	18 (18%)	0 (0%)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	13 (13%)	0 (0%)

Таблица 7 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов  
(продолжение)

Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	12 (12%)	0 (0%)
Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей по классификации CEAP, n (%)	25 (25%)	2 (7%)
C1, n (%)	5 (5%)	2 (7%)
C2, n (%)	15 (15%)	0 (0%)
C3, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
C4, n (%)	5 (5%)	0 (0%)
C5, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
C6, n (%)	0 (0%)	0 (0%)

Примечание: Me – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал, ЭКС – электрокардиостимулятор, NYHA – New York Heart Association.

Пациентам оперативной группы производилась имплантация ЭКС по стандартной методике. Использовались однокамерные и двухкамерные ЭКС, один или два эндокардиальных электрода, соответственно. Все желудочковые электроды имели пассивный тип фиксации, все предсердные – активный. Данные об особенностях оперативных вмешательств представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Особенности оперативных вмешательств у пациентов группы А

Вид имплантированного устройства	
Однокамерный ЭКС, n (%)	43 (43%)
Двухкамерный ЭКС, n (%)	57 (57%)
Сосудистый доступ	
Головная вена, n (%)	87 (87%)
Подключичная вена, n (%)	9 (9%)
Мышечная ветвь подключичной вены, n (%)	4 (4%)

Примечание: ЭКС – электрокардиостимулятор.

В послеоперационном периоде и весь дальнейший период наблюдения пациенты оперативной группы получали антитромботическую терапию:

антиагрегантную или антикоагулянтную. Пациенты контрольной группы также находились на антиагрегантной или антикоагулянтной терапии. Антикоагулянтную терапию получали только пациенты с ФП, имеющие 2 и более баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc. Данные о видах антитромботической терапии представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Виды антитромботической терапии у исследуемых пациентов

Вид терапии	Группа А (n=100)	Группа В (n=30)
Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота)	65 (65%)	16 (54%)
НОАК (ривароксабан/дабигатран)	24 (24%)	13 (43%)
АВК (варфарин)	11 (11%)	1 (3%)

Примечание: НОАК – новые оральные антикоагулянты, АВК – антагонисты витамина К.

Согласно дизайну исследования, всем пациентам оперативной группы осуществлялся забор периферической венозной крови до, через 1, 6 и 12 месяцев после имплантации ЭКС для определения значений базовых показателей коагулограммы – протромбинового индекса (ПТИ), фибриногена, тромбинового времени (ТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и Д-димера.

ПТИ – лабораторный показатель, характеризующий внешний путь свертывания крови, в частности активность факторов свертывания крови I, II, V, VII и X. Рассчитывается как отношение стандартного протромбинового времени к протромбиновому времени у обследуемого больного, выражается в процентах или в долях. Нормальные значения ПТИ находятся в диапазоне 0.73-1.23 (73-123%). Низкие показатели говорят о склонности пациента к гипокоагуляции, высокие – к гиперкоагуляции.

Фибриноген – белок плазмы крови, вырабатываемый в печени. Является фактором свертывания крови I, в процессе тромбообразования расщепляется тромбином до фибрин-мономера. Нормальные значения фибриногена – 2-4 г/л.

Низкие показатели говорят о склонности пациента к гипокоагуляции, высокие – к гиперкоагуляции.

ТВ – время, за которое из фибриногена образуется фибрин. Нормальные значения ТВ – 14-21 секунд. Низкие показатели говорят о склонности пациента к гиперкоагуляции, высокие – к гипокоагуляции.

АЧТВ – показатель, характеризующий внутренний путь свертывания крови, отражает активность факторов I, II, V, VIII, IX, X, XI и XII. Нормальные значения АЧТВ – 23-36 секунд. Низкие показатели говорят о склонности пациента к гиперкоагуляции, высокие – к гипокоагуляции.

Д-димер – растворимый продукт деградации фибрина. При тромбообразовании активируется фибринолитическая система. Циркулирующий в крови плазминоген активируется тканевым активатором плазминогена, который вырабатывается клетками эндотелия непосредственно на месте тромбоза, и превращается в плазмин. Плазмин расщепляет многочисленные нити фибрина на фрагменты, одним из них является Д-димер. В дальнейшем он выводится почками или уничтожается клетками ретикулоэндотелиальной системы. Период полувыведения Д-димера составляет в среднем 8 часов, его значение в норме не должно превышать 250 мкг/л димер-эквивалентных единиц (DDU) или 500 мкг/л фибриноген эквивалентных единиц (FEU) [12,218].

Определение ПТИ, фибриногена, ТВ и АЧТВ производилось на базе лаборатории ГБУ РО ОККД. Определение Д-димера производилось на базе Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Оценка проходимости вен верхних и нижних конечностей пациентам оперативной группы осуществлялась в те же сроки путем физикального обследования и проведения УЗДС на аппарате ACUSON Cypress производства Siemens.

Оценка КЖ производилась в те же сроки с использованием специализированного для пациентов с ЭКС опросника «Оценка качества жизни и

связанных событий» («Assessment of quality of life and related events», Aquarel, Stofmeel M.A.M. et al., 2001).

Aquarel состоит из 24 вопросов, распределенных по 4 категориям – «Аритмия», «Дискомфорт в груди», «Одышка/утомляемость» и «Когнитивные функции». В вопросе предлагается охарактеризовать определенный симптом заболевания, 5 вариантов ответов отражают степень выраженности данного симптома от его полного отсутствия до крайней выраженности. Ответы пациента оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта. Затем при использовании авторских синтаксисов для программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) они переводятся в баллы КЖ, расположенные в диапазоне от 0 до 100, где 100 показывает наивысшее КЖ. Возможен расчёт КЖ отдельно по каждой из категорий, а также по всем категориям вместе (таблица 10) [193,194].

Пациентам контрольной группы производился забор периферической венозной крови для определения тех же показателей коагулограммы и физикальное обследование однократно при включении в исследование.

Статистический анализ полученных данных производился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0 после оценки распределения показателей по критерию Шапиро – Уилка ( $p > 0.05$ ). При нормальном распределении средние значения представлялись средним арифметическим и средним квадратическим отклонением –  $M \pm \sigma$ . Корреляционный анализ осуществлялся по методике Пирсона, оценка связанных и несвязанных совокупностей с использованием t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, средние значения представлялись медианой и межквартильным интервалом –  $Me (Q1-Q3)$ . Корреляционный анализ проводился по методике Спирмена, оценка связанных совокупностей – по критерию Уилкоксона, несвязанных – Манна – Уитни. Критический уровень значимости ( $p$ ) принимался за 0.05.

Таблица 10 – Опросник «Оценка качества жизни и связанных событий»  
 («Assessment of quality of life and related events», Aquarel, Stofmeel M.A.M. et  
 al., 2001)

**1. Ощущаете ли вы дискомфорт в груди?**

Нет Слабый Умеренный Выраженный Очень сильный

**2. Ощущаете ли вы дискомфорт в груди во время подъема по лестнице или в гору?**

Нет Слабый Умеренный Выраженный Очень сильный

**3. Ощущаете ли вы дискомфорт в груди во время быстрой ходьбы по ровной поверхности?**

Нет Слабый Умеренный Выраженный Очень сильный

**4. Ощущаете ли вы дискомфорт в груди во время ходьбы по ровной поверхности в привычном темпе, характерном для людей вашего возраста?**

Нет Слабый Умеренный Выраженный Очень сильный

**5. Способен ли дискомфорт в груди вызывать у Вас ограничения физической активности?**

Нет Слегка ограничивает Умеренно ограничивает

Сильно ограничивает Очень сильно ограничивает

**6. Ощущали ли вы когда-либо дискомфорт в груди в покое?**

Нет Слабый Умеренный Выраженный Очень сильный

**7. Возникает ли у вас чувство нехватки воздуха во время подъема по лестнице или в гору?**

Нет Слабое Умеренное Выраженное Очень сильное

**8. Возникает ли у вас чувство нехватки воздуха во время быстрой ходьбы по ровной поверхности?**

Нет Слабое Умеренное Выраженное Очень сильное

**9. Возникает ли у вас чувство нехватки воздуха во время ходьбы по ровной поверхности в привычном темпе, характерном для людей вашего возраста?**

Нет Слабое Умеренное Выраженное Очень сильное

**10. Способно ли чувство нехватки воздуха вызывать у Вас ограничения физической активности?**

Нет Слегка ограничивает Умеренно ограничивает

Сильно ограничивает Очень сильно ограничивает

**11. Возникало ли у вас чувство нехватки воздуха в покое?**

Нет Слабое Умеренное Выраженное Очень сильное

Таблица 10 – Опросник «Оценка качества жизни и связанных событий» («Assessment of quality of life and related events», Aquarel, Stofmeel M.A.M. et al., 2001, продолжение)

<b>12. Можете ли вы проснуться из-за чувства нехватки воздуха?</b>				
Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
<b>13. Возникали ли у вас отеки ног?</b>				
Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
<b>14. Возникали ли у вас перебои в работе сердца (ощущение неправильного ритма сердца)?</b>				
Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
<b>15. Возникало ли у вас чувство сердцебиения?</b>				
Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
<b>16. Возникало ли у вас чувство биения в животе или в шее?</b>				
Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
<b>17. Возникало ли у вас когда-либо предобморочное состояние?</b>				
Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
<b>18. Бывало ли вам тяжело собраться с мыслями?</b>				
Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
<b>19. Бывали ли у вас проблемы с памятью?</b>				
Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
<b>20. Сложно ли вам концентрировать внимание?</b>				
Нет	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
<b>21. Сложно ли вам уснуть?</b>				
Нет	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
<b>22. Возникало ли у вас чувство усталости после пробуждения?</b>				
Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
<b>23. Мешало ли вам чувство усталости во время выполнения повседневных дел?</b>				
Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
<b>24. Приходится ли вам присесть или прилечь в течение дня, чтобы отдохнуть?</b>				
Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1 Распространенность венозных тромбоэмболических осложнений у исследуемых пациентов

Выявление ВТЭО у пациентов с СИЭУ сегодня является непростой задачей. Тромбозы вен верхних конечностей после имплантации устройств лишь в 1-3% случаев проявляются специфической клинической симптоматикой, хотя по данным мировой литературы сужение вен различной степени обнаруживаются в сроки от 1 недели до 30 лет с момента оперативного вмешательства у 7-78% пациентов, тотальная окклюзия вены наблюдается у 1-28% [21,24,31,33,35,41,49,51,53,68,73,81,85,95,102-104,106,121,128,136,148,169,171,184,192,196,211,225]. Синдром ВПВ выявляется у 0.2-3.3% пациентов в сроки от 2 дней до 33 лет и является скорее осложнением онкологических заболеваний [28,77,93,114,160,163,197]. ТЭЛА встречается после 15-50% имплантаций, чаще поражает мелкие и сегментарные ветви и поэтому либо протекает бессимптомно, либо маскируется под другие, более распространенные заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем [15,17,66,116].

В нашем исследовании 100 пациентам оперативной группы были имплантированы СИЭУ – ЭКС. За период наблюдения ВТЭО были обнаружены в 10 (10%) случаях (таблица 11).

Таблица 11 – Венозные тромбоэмболические осложнения после имплантации электрокардиостимулятора у пациентов группы А

Вид осложнения	Распространенность, n (%)
Тромбоз подключичной вены	6 (6%)
Тромбоз головной вены	2 (2%)
Тромбоз глубоких вен левой нижней конечности	1 (1%)
Тромбоз дополнительного ствола большой подкожной вены	1 (1%)



1 случай тромбоза подключичной вены был выявлен через 6 месяцев, 1 случай – через 1 месяц, ТГВ левой нижней конечности и тромбоз дополнительного ствола большой подкожной вены выявлены через 1 месяц, остальные – в первые сутки после операции. ТГВ левой нижней конечности обнаружен у пациента женского пола, остальные ВТЭО у лиц мужского пола, средний возраст составил  $75.9 \pm 3.4$  лет.

Полученные данные о распространенности ВТЭО у пациентов с СИЭУ сопоставимы с данными мировой литературы. Большая часть исследователей для выявления тромбоза использовали метод венографии, в нашем исследовании для определения проходимости вен применялось УЗДС [21,24, 31,33,35,41,49,51,53,68,73,81,85,95,102-104,106,121,128,136,148,169,171,184,192, 196,211,225]. УЗДС является эффективным методом визуализации, но уступает венографии, его результаты могут зависеть от навыков диагноста и анатомических особенностей пациента [45,46,86]. К примеру, Lelakowski J. и др. в своей работе также использовали УЗДС и достигли схожих результатов – 12% случаев ВТЭО в сроки от 7 до 17 месяцев наблюдения [102]. Возраст пациентов с ВТЭО был выше остальных пациентов оперативной группы, но эти различия оказались не значимы ( $p > 0.05$ ), что сходится с работами других авторов [21,31,51,73,81,103,131, 136,148,169,211,225]. 9 из 10 случаев тромбозов в работе обнаружены у лиц мужского пола. Этот же факт отражен в работе Pieper С.С. и др., хотя опровергается другими учеными [21,31,51,73,81,103,106,131,136,148,169,171,211,225].

Клинически осложнения проявлялись в виде отека (50%), боли в конечности (30%), цианоза конечности (20%), болезненности при пальпации вены (40%), гиперемии по ходу пораженной вены (10%, таблица 12).

Не все случаи ВТЭО проявлялись типичной клиникой, у двух пациентов тромбозы оказались случайной находкой на УЗДС. Асимптомность течения тромботических осложнений у пациентов с СИЭУ хорошо отражена в работах Crook В.Р. и др. и Каг А.К. и др., которые проводили инструментальную диагностику – венографию, – только тем пациентам, у которых имелась ярко выраженная клиника тромбоза. С таким подходом распространённость ВТЭО в их

исследованиях составила 2% и 0.35%, соответственно, что является одними из самых низких значений относительно других работ [49,85].

Таблица 12 – Клинические проявления венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов группы А

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Локализация тромбоза	П	П	П	П	П	П	Г	Г	Н	Д
Отек	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-
Боль	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-
Цианоз	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Болезненность при пальпации	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-
Гиперемия по ходу вены	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-

Примечание: П – подключичная вена, Г – головная вена, Н – вены левой нижней конечности, Д – дополнительный ствол большой подкожной вены.

4 (40%) пациентам с ВТЭО были имплантированы однокамерные ЭКС, остальным 6 (60%) – двухкамерные. Все вмешательства выполнены с левой стороны доступом через головную вену. Только у пациента с тромбозом дополнительного ствола большой подкожной вены сосудистый доступ обеспечивался посредством пункции подключичной вены по методике Сельдингера. Показаниями к операции в 7 (70%) случаев послужило наличие АВ блокады, в 3 (30%) – ФП с замедлением АВ проведения (таблица 13).

Количество пациентов с ВТЭО при имплантированном двухкамерном ЭКС было несколько выше, что может объясняться наличием в просвете вены двух электродов вместо одного. Ряд авторов выявили ту же закономерность [35,95,128,171]. Тромботические осложнения выявлены у пациентов с АВ блокадами и ФП, но не у пациентов с СССУ. Вероятно, такие пациенты обладают меньшей склонностью к гиперкоагуляции [35,95,102,148].

Таблица 13 – Вид электрокардиостимулятора и показание к имплантации у пациентов группы А с венозными тромбозными осложнениями

№	Локализация тромбоза	Вид ЭКС	Показание к имплантации
1	Подключичная вена	Однокамерный	Фибрилляция предсердий
2	Подключичная вена	Двухкамерный	Атриовентрикулярная блокада
3	Подключичная вена	Однокамерный	Фибрилляция предсердий
4	Подключичная вена	Двухкамерный	Атриовентрикулярная блокада
5	Подключичная вена	Двухкамерный	Атриовентрикулярная блокада
6	Подключичная вена	Двухкамерный	Атриовентрикулярная блокада
7	Головная вена	Двухкамерный	Атриовентрикулярная блокада
8	Головная вена	Двухкамерный	Атриовентрикулярная блокада
9	Вены левой н/к	Однокамерный	Атриовентрикулярная блокада
10	Дополнительный ствол БПВ	Однокамерный	Фибрилляция предсердий

Примечание: ЭКС – электрокардиостимулятор, н/к – нижняя конечность, БПВ – большая подкожная вена.

Из сопутствующих заболеваний у всех пациентов отмечалась ХСН 3 ФК по NYHA (New York Heart Association, Нью-йоркская ассоциация сердца), у 9 (90%) – гипертоническая болезнь, у 1 (10%) – сахарный диабет 2 типа. В двух случаях определялось варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей в стадии С4 и С2 по CEAP (таблица 14).

Сопутствующие заболевания в большинстве исследований не определяются как факторы риска ВТЭО [31,51,73,81,136,148,171,169,211]. Бабуев Н.С. и др. определяют ХСН 3-4 ФК по NYHA и наличие варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей как предикторы развития тромботических осложнений после имплантации ЭКС [10]. Сахарный диабет, напротив, снижает риск тромбоза по мнению Восзар К. и др. и Саско А. и др. [31,38].

Таблица 14 – Сопутствующие заболевания у пациентов группы А с венозными тромбоэмболическими осложнениями

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Локализация тромбоза	П	П	П	П	П	П	Г	Г	Н	Д
ХСН	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гипертоническая болезнь	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Сахарный диабет	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
ОНМК в анамнезе	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ПИКС	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Стадия варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей	С4	-	-	-	-	-	-	-	-	С2

Примечание: П – подключичная вена, Г – головная вена, Н – вены левой нижней конечности, Д – дополнительный ствол большой подкожной вены, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Большая часть пациентов (80%) находилась на антиагрегантной терапии (таблица 15). После выявления ВТЭО всем пациентам назначались НМГ в лечебных дозах в течение 5 суток с дальнейшим переходом на НОАК или АВК. Пациентам с тромбозом головной вены назначалась местная терапия с применением гепариновой мази.

В мировой литературе не описано преимуществ какого-либо варианта антитромботической терапии в предотвращении ВТЭО у пациентов с СИЭУ [21,31,68,81,103,128,131,169,171]. В нашей работе тромбозы выявлены в основном у пациентов, находившихся на антиагрегантной терапии, что согласуется с исследованиями Van Rooden C.J. и др. и Mandal S. и др. [110,211].

Кроме ВТЭО осложнениями имплантации ЭКС у 2 пациентов были дислокация предсердного электрода, у 2 – дислокация желудочкового электрода, у 1 – блок выхода ЭКС по предсердному контуру. 6 пациентам по техническим

причинам были имплантированы однокамерные ЭКС вместо двухкамерных, в связи с чем у них отмечался пейсмейкерный синдром.

Таблица 15 – Варианты антитромботической терапии у пациентов группы А с венозными тромбозами до оперативного вмешательства и выявления осложнения.

№	Локализация тромбоза	Антитромботическая терапия
1	Подключичная вена	АВК (варфарин)
2	Подключичная вена	Антиагреганты (АСК)
3	Подключичная вена	НОАК (дабигатран)
4	Подключичная вена	Антиагреганты (АСК)
5	Подключичная вена	Антиагреганты (АСК)
6	Подключичная вена	Антиагреганты (АСК)
7	Головная вена	Антиагреганты (АСК)
8	Головная вена	Антиагреганты (АСК)
9	Вены левой н/к	Антиагреганты (АСК)
10	Дополнительный ствол БПВ	Антиагреганты (АСК)

Примечание: АВК – антагонисты витамина К, АСК – ацетилсалициловая кислота, НОАК – новые оральные антикоагулянты, н/к – нижняя конечность, БПВ – большая подкожная вена.

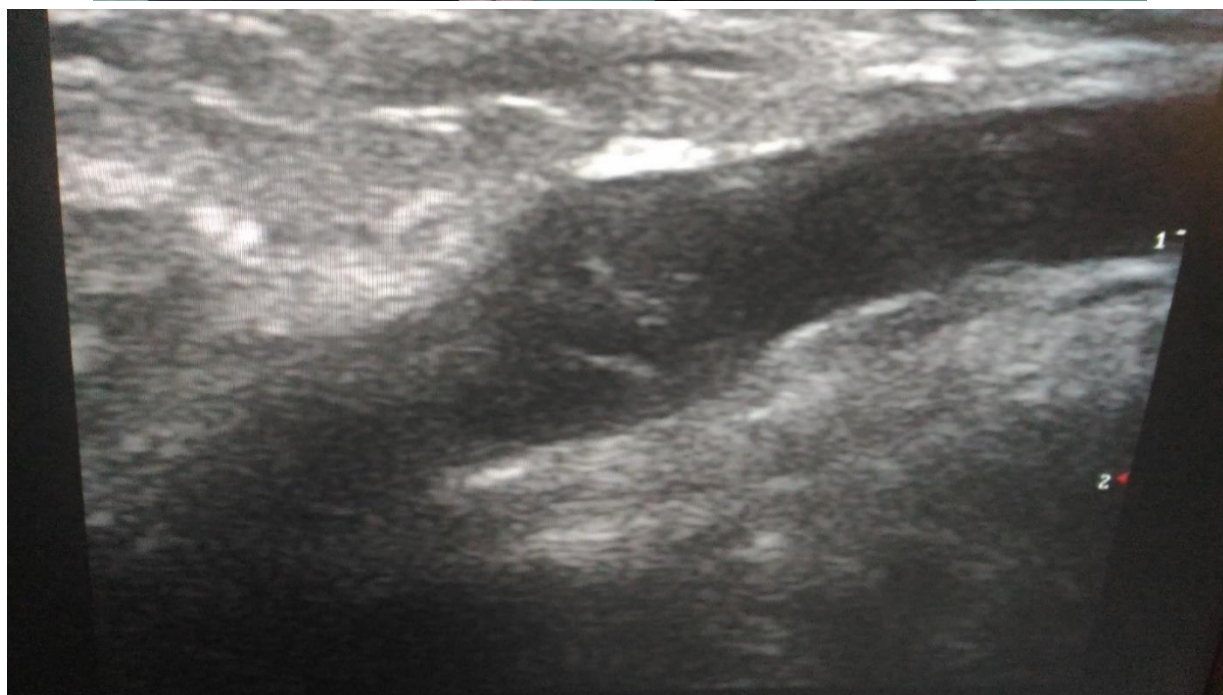
### Клинический пример №1

Пациент Г., 1945 г.р. поступил в ОХЛНР и ЭКС ГБУ РО ОККД (история болезни №10316) 8.12.2016 с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца: перманентная форма фибрилляции предсердий с замедлением атриовентрикулярного проведения. Приступы Морганьи-Эдемса-Стокса. Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Хроническая сердечная недостаточность 2А стадии, функциональный класс 3 по NYHA. Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей, С4S с обеих сторон».

9.12.16 произведено оперативное вмешательство: имплантация однокамерного ЭКС слева доступом через головную вену. Послеоперационный

период протекал без особенностей, пациент был выписан на антикоагулянтной терапии (АВК, варфарин).

Через 1 месяц при проведении УЗДС выявлен тромбоз левой подключичной вены. Отмечалось асимптомное течение тромботического процесса (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Клинические проявления (сверху) и данные ультразвукового дуплексного сканирования (снизу) пациента Г. с тромбозом левой подключичной вены

Терапия низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин) в течение 5 суток с АВК (варфарин) привело к регрессу тромботического процесса. Параметры

коагулограммы и КЖ пациента Г. за весь период наблюдения представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Параметры коагулограммы и показатели качества жизни пациента Г. за период наблюдения

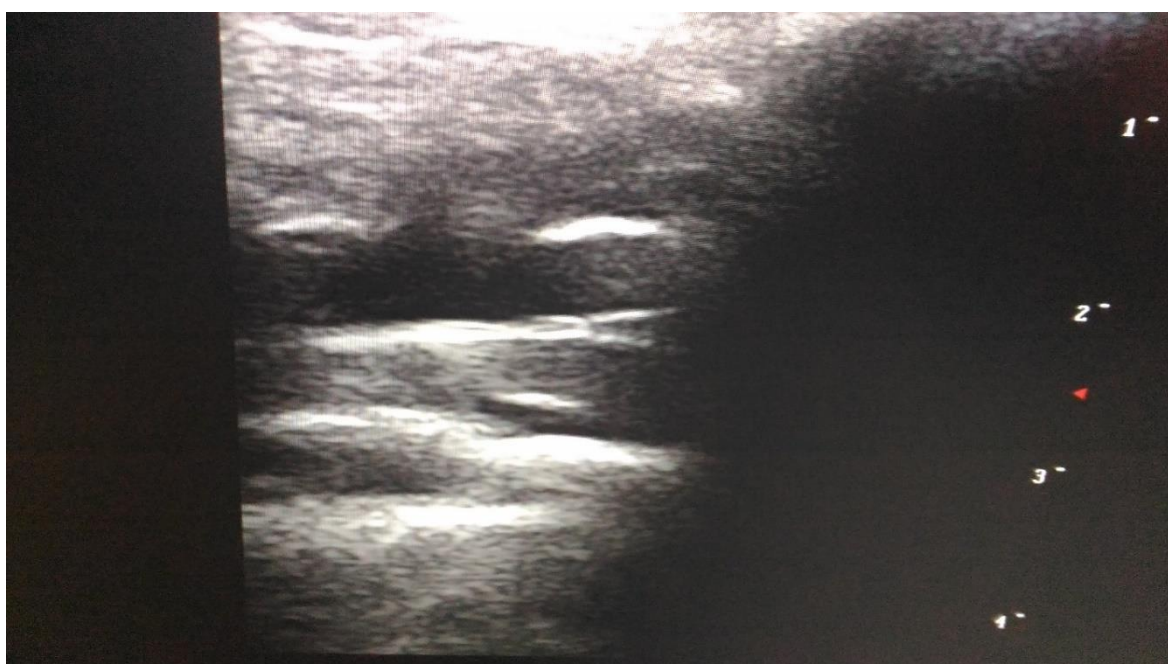
Параметры коагулограммы				
Показатель	До операции	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Д-димер, мкг/л DDU	1000	2000	500	300
ПТИ	0.9	0.92	0.87	0.86
Фибриноген, г/л	3.3	3	3.1	2.9
ТВ, секунд	14.7	15	14.4	14.5
АЧТВ, секунд	29.4	28.6	33	32.8
Параметры качества жизни, баллы				
Общее	74	85.4	76	79.2
«Аритмия»	60	75	65	75
«Дискомфорт в груди»	87.5	93.8	87.5	71.9
«Одышка/утомляемость»	71.4	82.1	64.3	92.9
«Когнитивные функции»	68.8	87.5	87.5	75

Примечание: ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

ПТИ, фибриноген, ТВ и АЧТВ пациента Г находились в пределах нормы за весь период наблюдения. Определялись высокие значения Д-димера до операции и в момент выявления тромбоза подключичной вены – через 1 месяц после операции. Выявление осложнения в данном случае – случайная находка, течение тромбоза было полностью бессимптомным. ВТЭО развилось у пациента Г. несмотря на терапию АВК (варфарин). В работе Ріерер и др. АВК также не предотвращали развития тромботического процесса [148]. ВТЭО не отразилось на показателях КЖ, наблюдалась схожая динамика по сравнению с остальными пациентами, в том числе без тромботических осложнений.

### Клинический пример №2

Пациент А., 1926 г.р. поступил в ОХЛНР и ЭКС ГБУ РО ОККД (история болезни №5274) 16.02.2018 с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца: атриовентрикулярная блокада 3 степени. Эквиваленты приступов Морганьи-Эдемса-Стокса. Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Хроническая сердечная недостаточность 2А стадии, функциональный класс 3 по NYHA».



**Рисунок 5.** Клинические проявления (сверху) и данные ультразвукового дуплексного сканирования (снизу) пациента Г. с тромбозом левой подключичной вены



18.02.18 произведено оперативное вмешательство: имплантация двухкамерного ЭКС слева доступом через головную вену.

Через день пациент предъявлял жалобы на боли и отек левой верхней конечности, при осмотре определялся цианоз, при пальпации – болезненность. При УЗДС выявлен тромбоз левой подключичной вены (рисунок 5).

Терапия низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин) в течение 5 суток с дальнейшим переходом на НОАК (дабигатран) привела к регрессу тромботического процесса.

Параметры коагулограммы и КЖ пациента Г. за весь период наблюдения представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Параметры коагулограммы и показатели качества жизни пациента А. за период наблюдения

Параметры коагулограммы				
Показатель	До операции	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Д-димер, мкг/л DDU	1000	500	300	250
ПТИ	0.93	0.9	0.88	0.82
Фибриноген, г/л	3.8	3.2	3.1	2.6
ТВ, секунд	14.2	16	14	14.8
АЧТВ, секунд	26.8	31.5	34	32
Параметры качества жизни, баллы				
Общее	55.2	85.4	82.3	87.5
«Аритмия»	70	100	90	100
«Дискомфорт в груди»	50	87.5	84.4	90.6
«Одышка/утомляемость»	42.9	75	71.4	75
«Когнитивные функции»	68.8	81.3	87.5	87.5

Примечание: ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

У пациента А. аналогично пациенту Г. наблюдались нормальные значения всех параметров коагулограммы, кроме Д-димера. Наибольшего уровня последний достигал до операции. Пройодимость подключичной вены была полностью восстановлена антикоагулянтной терапией, на КЖ ВТЭО не отразилось.

### **Клинический пример №3**

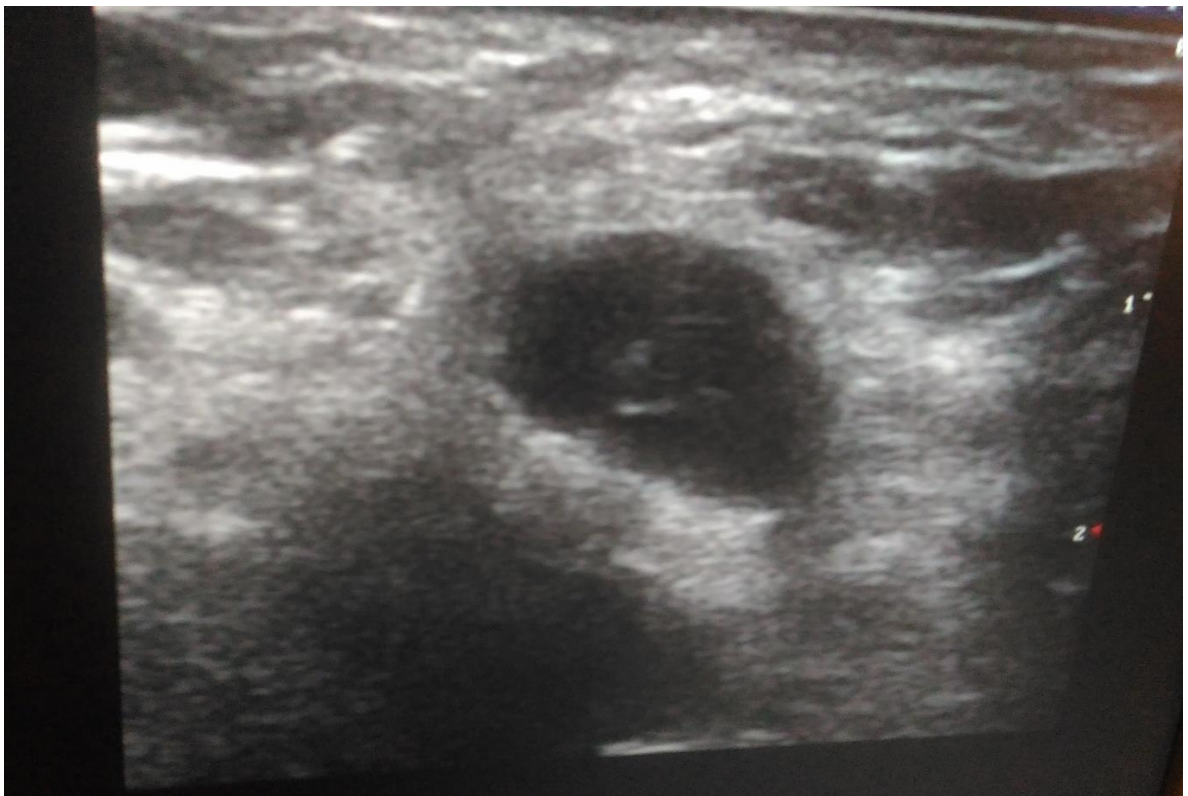
Пациент Ш., 1939 г.р. поступил в ОХЛНР и ЭКС ГБУ РО ОККД (история болезни №325) 10.01.2017 с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца: атриовентрикулярная блокада 3 степени. Эквиваленты приступов Морганьи-Эдемса-Стокса. Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Хроническая сердечная недостаточность 2А стадии, функциональный класс 3 по NYHA».

12.01.17 произведено оперативное вмешательство: имплантация двухкамерного ЭКС слева доступом через головную вену. Послеоперационный период протекал без особенностей, пациент был выписан на антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота).

Через 6 месяцев после операции пациент отметил увеличение в объеме левых плеча, предплечья и кисти. 31.07.2017 госпитализирован в отделение сердечно-сосудистой хирургии ГБУ РО ОККД (история болезни №6618/1156), при УЗДС выявлен окклюзивный тромбоз левой подключичной вены до плечевого ствола (рисунок 6).

Пациенту производилась терапия НМГ (фраксипарин) в лечебной дозе в течение 5 суток. В связи с положительной динамикой, выразившейся в уменьшении отека левой верхней конечности, пациент был выписан под амбулаторное наблюдение, назначена антикоагулянтная терапия НОАК (ксарелто) с последующим контролем проходимости вен посредством УЗДС после выписки.

Параметры коагулограммы и КЖ пациента Г. за весь период наблюдения представлены в таблице 18.



**Рисунок 6.** Клинические проявления (сверху) и данные ультразвукового дуплексного сканирования (снизу) пациента Ш. с тромбозом левой подключичной вены

Таблица 18 – Параметры коагулограммы и показатели качества жизни пациента  
Ш. за период наблюдения

Параметры коагулограммы				
Показатель	До операции	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Д-димер, мкг/л DDU	500	500	1000	300
ПТИ	0.9	0.89	0.94	0.88
Фибриноген, г/л	3.3	3	3.2	2.7
ТВ, секунд	15	14.8	13.4	14.4
АЧТВ, секунд	30.6	32.2	33	33.4
Параметры качества жизни, баллы				
Общее	85.4	89.6	88.5	88.5
«Аритмия»	85	95	85	90
«Дискомфорт в груди»	90.6	96.9	93.8	96.9
«Одышка/утомляемость»	78.6	78.6	85.7	78.6
«Когнитивные функции»	87.5	87.5	87.5	87.5

Примечание: ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Уровень Д-димера пациента Ш. наибольших значений достигал через 6 месяцев после операции – в момент выявления тромбоза. До этого момента Д-димер хоть и превышал нормальные значения, но не насколько значительно, как у предыдущих пациентов. В данном случае ВТЭО также не отразилось на показателях КЖ.

### 3.2 Базовые показатели коагулограммы у исследуемых пациентов

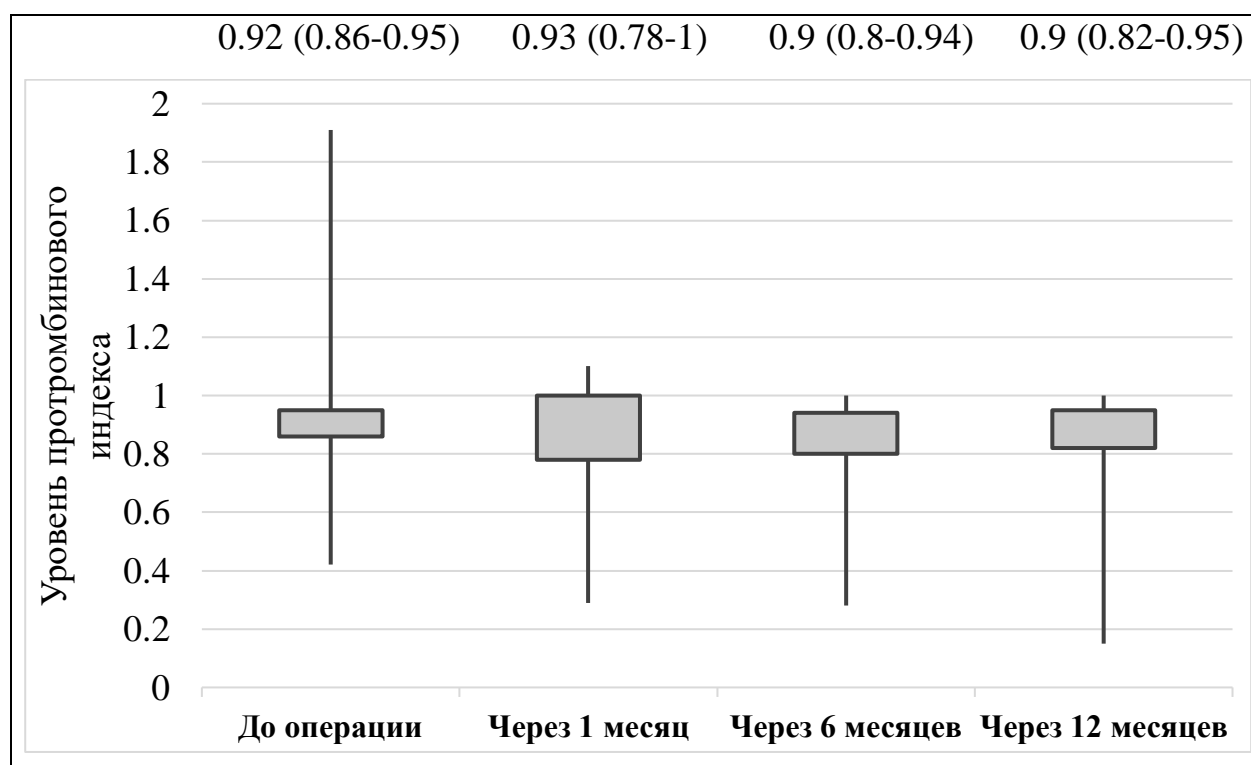
Анализ показателей коагулограммы для оценки состояния системы гемостаза у пациента зачастую входит в минимальный список лабораторных исследований при госпитализации в стационар. Такими показателями могут быть протромбиновое время, ПТИ, ТВ, АЧТВ, Д-димер, международное нормализованное отношение, активированное время рекальцификации, уровень

фибриногена и другие. В большинстве клиник не исследуются сразу все показатели коагулограммы, чаще используются один или два наиболее распространенных.

Оценка уровня Д-димера в периферической крови применяется как критерий исключения ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА [2]. Значимость этого исследования у пациентов с тромбозами вен верхних конечностей, в том числе при наличии СИЭУ, практически не изучалась. В мировой литературе представлены как положительные, так и отрицательные результаты такой оценки [37,56,172,209,210].

В нашей работе у пациентов исследовались такие показатели коагулограммы, как ПТИ, ТВ, АЧТВ, уровни фибриногена и Д-димера.

Наблюдалось небольшое увеличение ПТИ через 1 месяц после операции с последующим снижением до исходного уровня на 6 и 12 месяцев периода наблюдения. Все изменения ПТИ статистически незначимы ( $p > 0.05$ , рисунок 7).

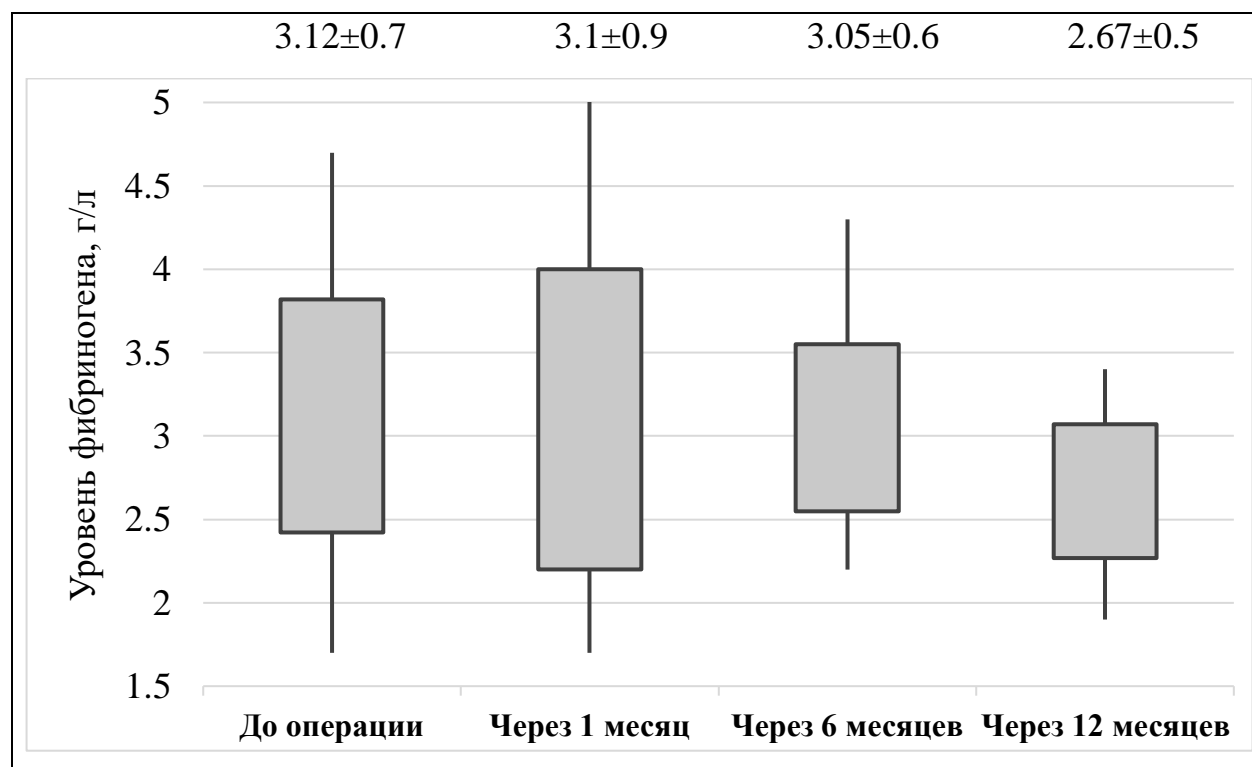


**Рисунок 7.** Средние значения протромбинового индекса у пациентов группы А за период наблюдения

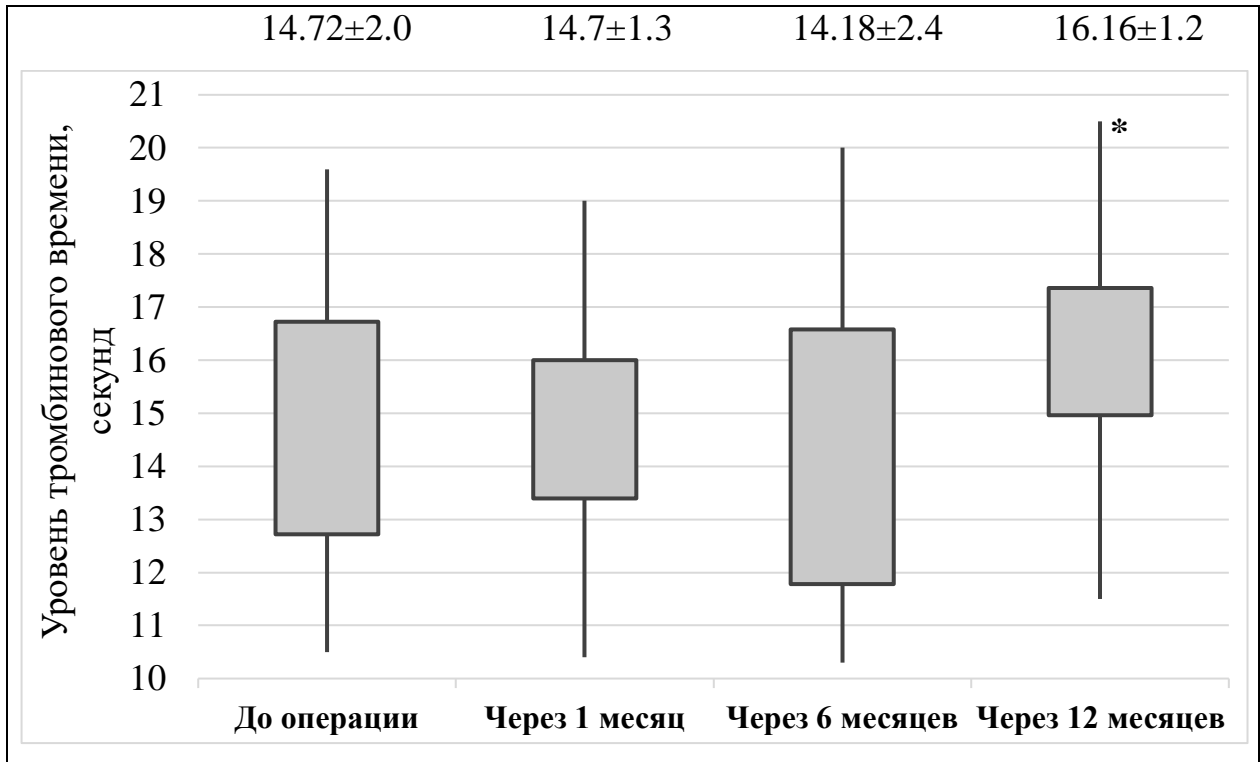
Уровень фибриногена практически не менялся через 1 и 6 месяцев после имплантации и снизился на 12 месяце периода наблюдения. Все изменения значений фибриногена статистически незначимы ( $p>0.05$ , рисунок 8).

ТВ незначительно колебалось в первые 6 месяцев периода наблюдения с дальнейшим повышением через 12 месяцев с момента оперативного вмешательства. Это повышение статистически значимо ( $p<0.001$  при сравнении с значениями по остальным срокам периода наблюдения). Иные изменения ТВ статистически незначимы ( $p>0.05$ , рисунок 9).

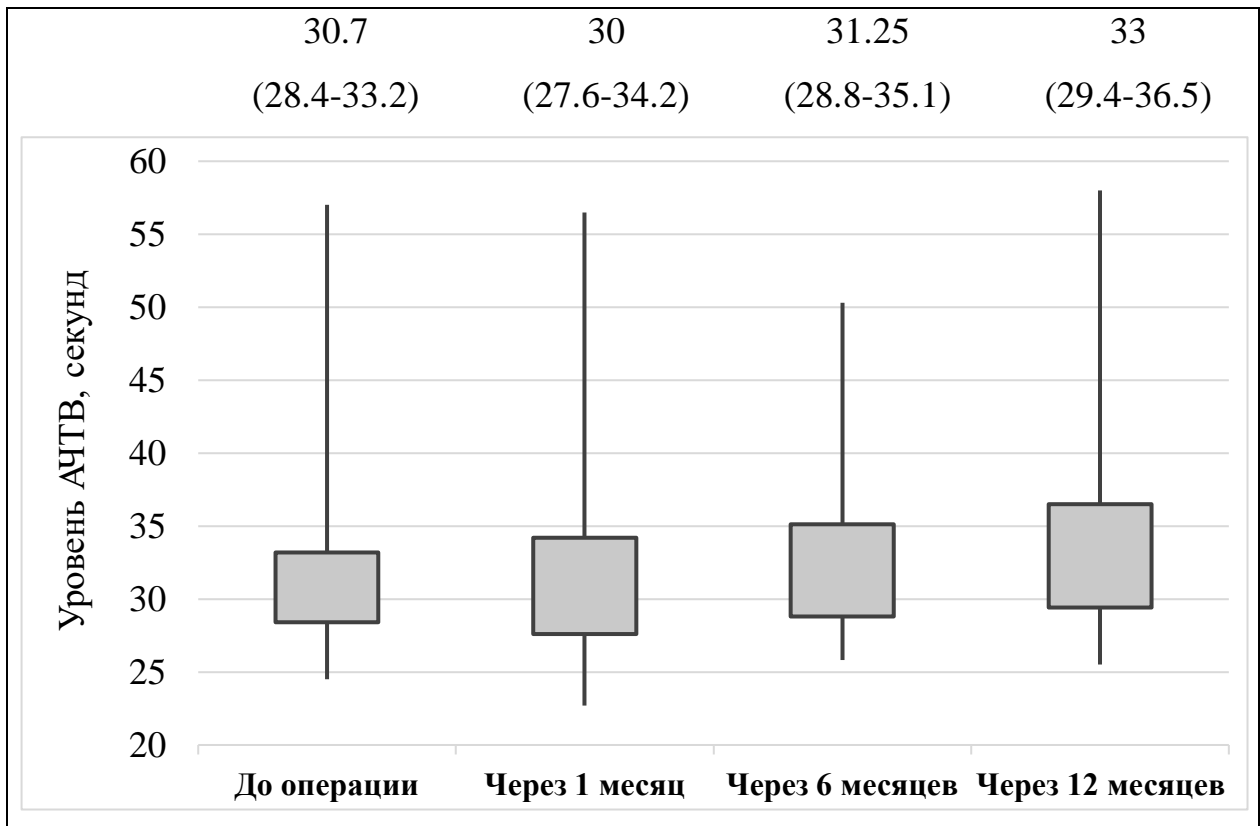
Значения АЧТВ постепенно возрастали за период наблюдения, но эти изменения статистически незначимы ( $p>0.05$ , рисунок 10).



**Рисунок 8.** Средние значения фибриногена у пациентов группы А за период наблюдения

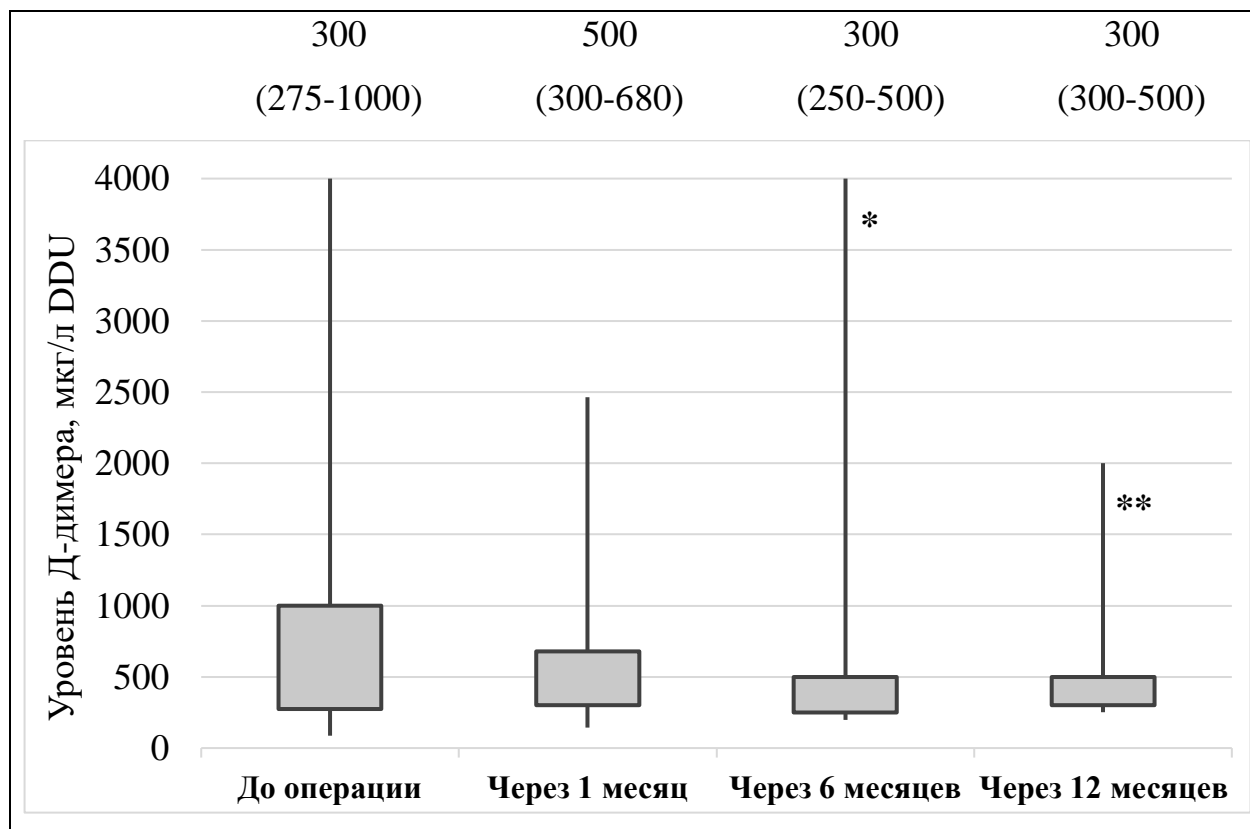


**Рисунок 9.** Средние значения тромбинового времени у пациентов группы А за период наблюдения, \* - статистически значимые отличия показателей (описание в тексте)



**Рисунок 10.** Средние значения активированного частичного тромбопластинового времени у пациентов группы А за период наблюдения, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Уровень Д-димера повысился через 1 месяц после операции, затем снижался в 6 и 12-месячные сроки периода наблюдения. Значимые изменения получены при сравнении показателей до и через 6 месяцев после операции ( $p=0.014$ ), а также 1- и 12-месячных показателей ( $p=0.007$ ). Остальные изменения Д-димера статистически незначимы ( $p>0.05$ , рисунок 11).



**Рисунок 11.** Средние значения Д-димера у пациентов группы А за период наблюдения, DDU – димер-эквивалентные единицы, \* - статистически значимое отличие показателей через 6 месяцев по сравнению с показателями до операции, \*\* - статистически значимое отличие показателей через 12 месяцев по сравнению с показателями через 1 месяц наблюдения (описание в тексте)

Изменения уровня Д-димера заключались в незначимом сдвиге в сторону гиперкоагуляции в первый месяц после имплантации, что может объясняться влиянием самого оперативного вмешательства. Общая тенденция изменений остальных показателей и Д-димера в дальнейшем расценивается как постепенное движение в сторону гипокоагуляции, связанное с положительным эффектом электрокардиостимуляции в отношении коррекции брадиаритмий и ХСН, которые



описаны как одна из причин гиперкоагулянтного состояния системы гемостаза данной группы пациентов [134,135]. В нашей работе статистически значимые различия наблюдались лишь при оценке уровня Д-димера.

При сравнении показателей коагулограммы у пациентов оперативной и контрольной групп при включении в исследование статистически значимые отличия выявлены только для уровня Д-димера ( $p=0.009$ ). Различия остальных показателей статистически незначимы ( $p>0.05$ , таблица 19).

Таблица 19 – Сравнение показателей коагулограммы у пациентов групп А и В при включении в исследование

Показатель		Значение
Протромбиновый индекс	Группа А	0.92 (0.86-0.95)
	Группа В	0.91 (0.89-0.95)
Фибриноген, г/л	Группа А	3.12±0.7
	Группа В	2.9±0.5
Тромбиновое время, секунд	Группа А	14.72±2.0
	Группа В	15.2±1.6
Активированное частичное тромбопластиновое время, секунд	Группа А	30.7 (28.4-33.2)
	Группа В	29.8 (27-32.4)
Д-димер, мкг/л DDU*	Группа А	300 (275-1000)
	Группа В	250 (250-300)

Примечание: \* - статистически значимые отличия уровня Д-димера у пациентов группы А и В (описание в тексте)

При сравнении исследуемых показателей у оперативной группы за весь период наблюдения с группой контроля не выявлено отличий между уровнями ПТИ, фибриногена, ТВ и АЧТВ ( $p>0.05$ ). Статистически значимы только различия в уровне Д-димера до операции ( $p=0.009$ ), через 1 месяц ( $p=0.002$ ) и 12 месяцев после операции ( $p=0.007$ ) по сравнению с группой контроля (таблица 20).

Таблица 20 – Сравнение уровня Д-димера у пациентов группы А за период наблюдения и группы В

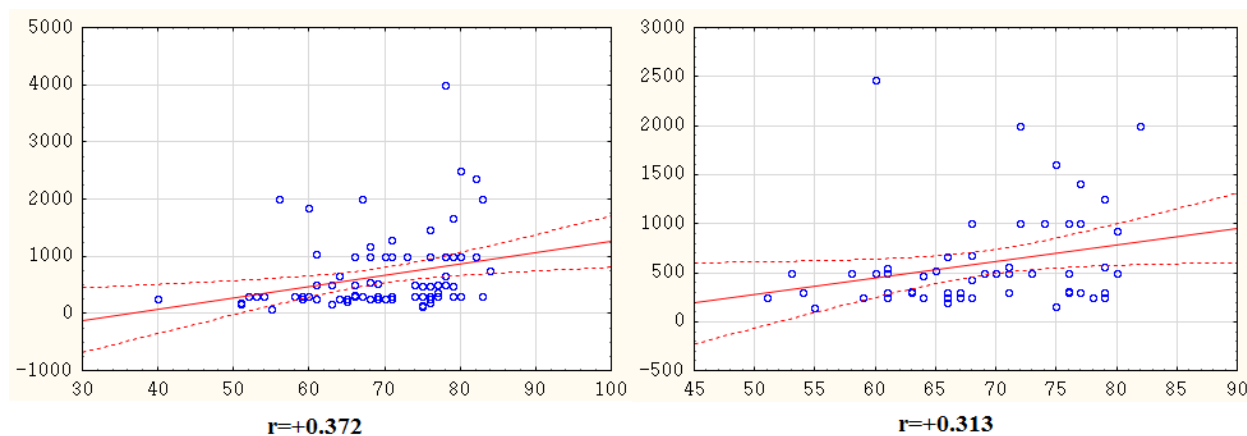
Пациенты	Уровень Д-димера, мкг/л DDU			
Группа А	300 * (275-1000)	500 * (300-680)	300 (250-500)	300 * (300-500)
Группа В	250 (250-300)			

Примечание: \* - статистически значимые отличия уровня Д-димера у пациентов группы А по сравнению с пациентами группы В (описание в тексте).

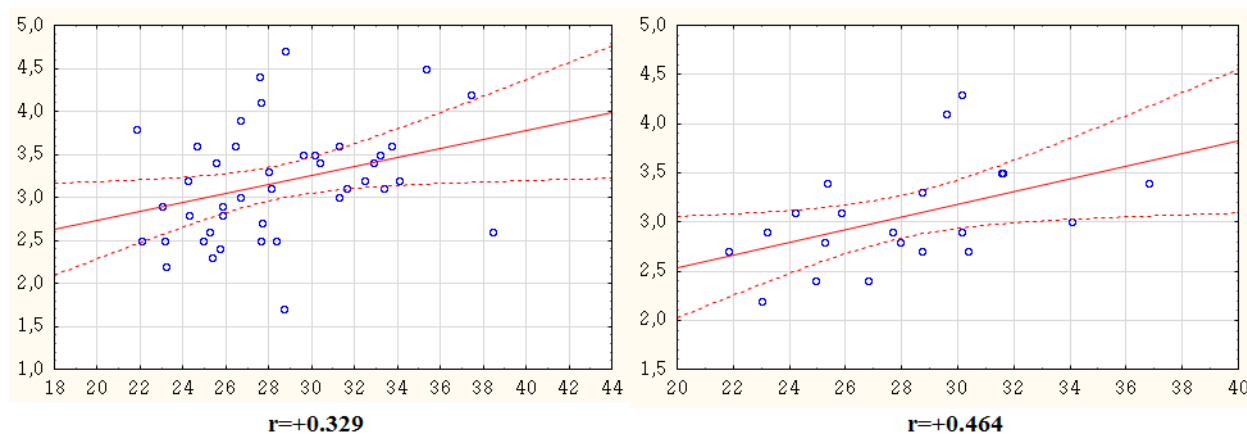
У пациентов контрольной группы в нашем исследовании определялись схожие заболевания, но отсутствовали показания к имплантации устройства. ФП у них носила пароксизмальный или персистирующий характер и не сопровождалась нарушением АВ проведения, АВ блокады были преходящими и имели низкую степень, а СССУ проявлялся незначительной синусовой брадикардией. В обеих группах основному заболеванию сопутствовала ХСН, хотя и более выраженная у оперативной группы. Это отразилось в показателях коагулограммы – ПТИ, фибриноген и Д-димер в среднем были ниже, а ТВ и АЧТВ выше у пациентов контрольной группы, но эти различия, кроме уровня Д-димера, статистически незначимы. Известно, что при ХСН повышается выработка многих прокоагулянтных факторов – фибриногена, Д-димера, фактора фон Вилебранда, тканевой активатор плазминогена, селектины, молекулы адгезии, цитокины и многие другие. По мнению исследователей, их уровни значительно превышают таковые у здоровых людей и отражают большую склонность к тромботическим осложнениям [23,50,125,205,217].

Через месяц после операции у пациентов оперативной группы уровень Д-димера значительно отличался от группы контроля, что объясняется влиянием самого оперативного вмешательства. Через 6 месяцев показатели наиболее приближаются к таковым контрольной группы – положительный эффект электрокардиостимуляции в плане коррекции брадиаритмии и ХСН. Повторное повышение через 12 месяцев – прогрессирование ХСН у оперативной группы.

В результате корреляционного анализа выявлены положительные связи уровня Д-димера до операции и через месяц после операции с возрастом пациентов ( $r=+0.372$  и  $r=+0.313$ , соответственно, рисунок 12), а также уровня фибриногена до операции и через 6 месяцев после операции с ИМТ ( $r=+0.329$  и  $r=+0.464$ , соответственно, рисунок 13).



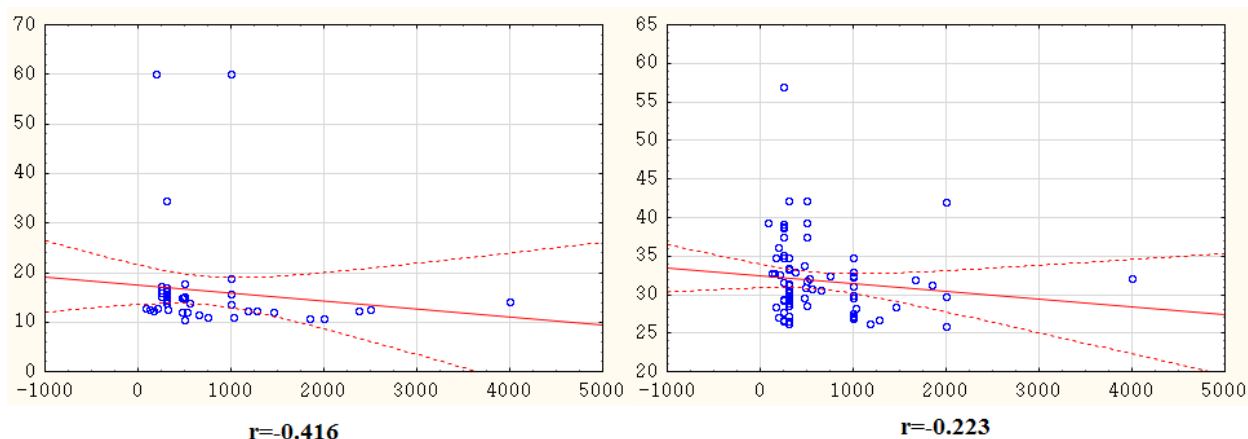
**Рисунок 12.** Корреляционный анализ. Связь уровня Д-димера до операции (слева) и через месяц после операции (справа) с возрастом пациентов



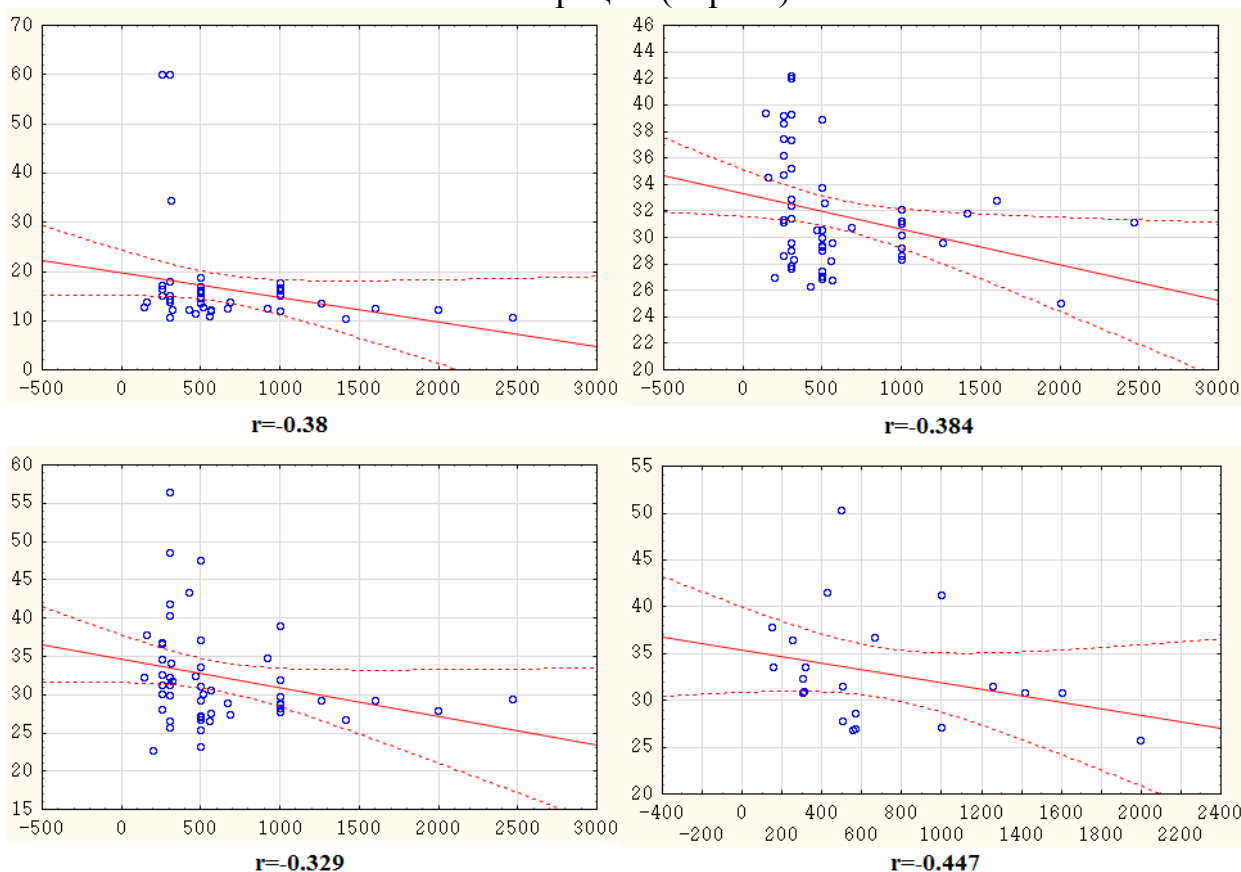
**Рисунок 13.** Корреляционный анализ. Связь уровня фибриногена до операции (слева) и через 6 месяцев после операции (справа) с индексом массы тела пациентов

Д-димер до операции отрицательно коррелировал с АЧТВ до операции ( $r=-0.223$ ) и ТВ через 1 месяц после операции ( $r=-0.416$ , рисунок 14). Д-димер через 1 месяц после операции отрицательно коррелировал с АЧТВ до, через 1 и 6 месяцев после операции ( $r=-0.384$ ,  $r=-0.329$ ,  $r=-0.447$ ) и с ТВ через 1 месяц после операции ( $r=-0.38$ , рисунок 15). Выявлена положительная связь полугодовых показателей Д-

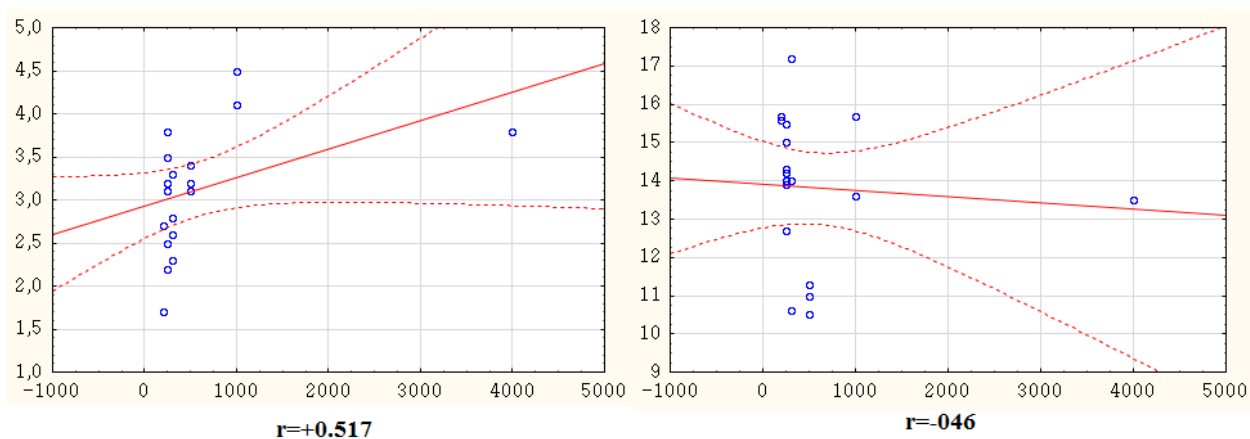
димера с уровнем фибриногена ( $r=+0.517$ ) и отрицательная с ТВ ( $r=-0.46$ ) до операции (рисунок 16).



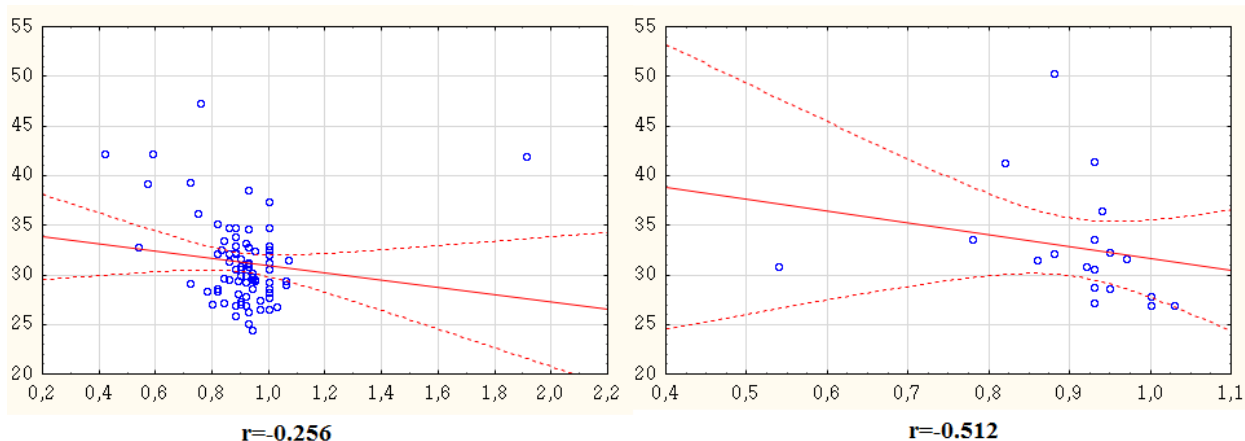
**Рисунок 14.** Корреляционный анализ. Связь уровня Д-димера до операции с уровнем тромбинового времени через 1 месяц после операции (слева) и с уровнем активированного частичного тромбoplastинового времени до операции (справа)



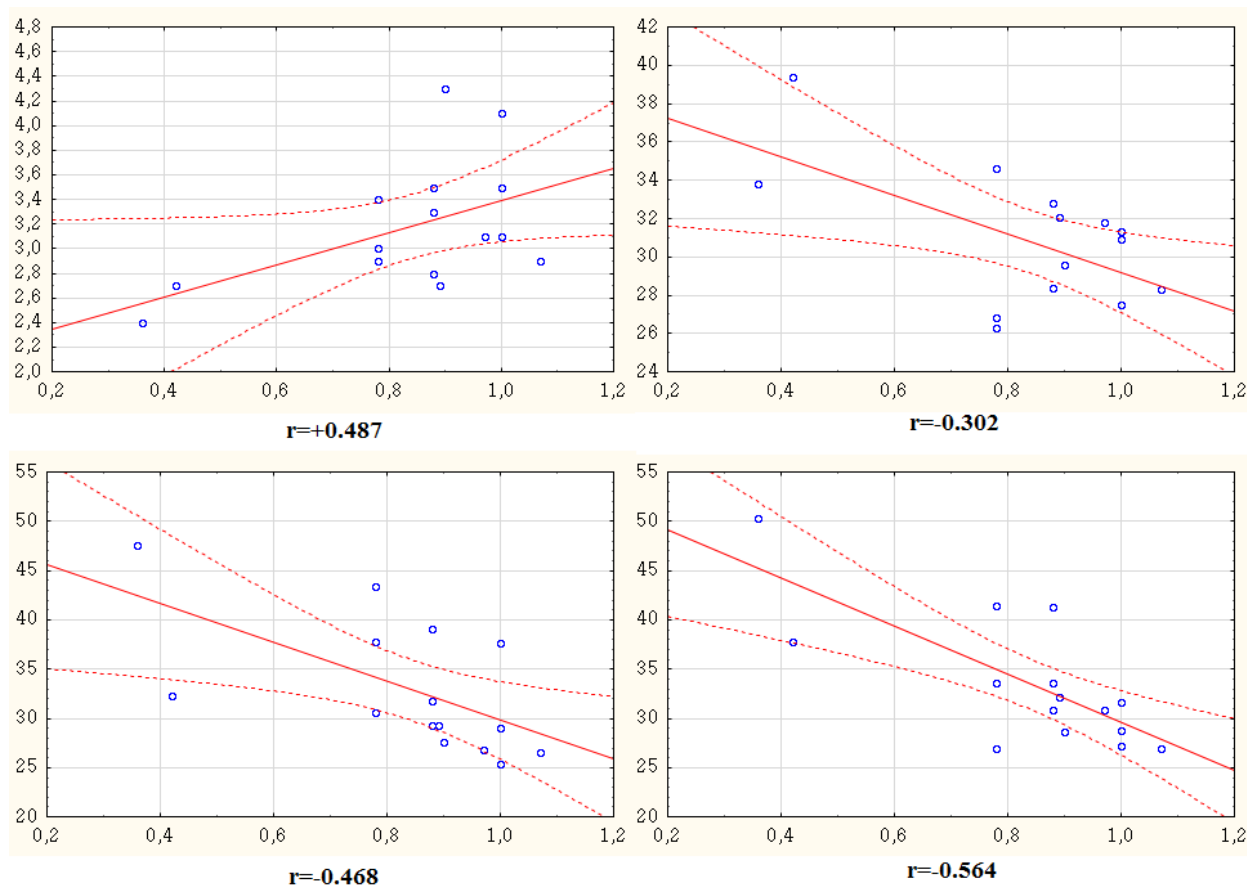
**Рисунок 15.** Корреляционный анализ. Связь уровня Д-димера через месяц после операции с уровнем тромбинового времени через 1 месяц после операции (слева сверху), с уровнем активированного частичного тромбoplastинового времени до операции (справа сверху), через месяц (слева снизу) и через 6 месяцев (справа снизу) после операции



**Рисунок 16.** Корреляционный анализ. Связь уровня Д-димера через 6 месяцев после операции с уровнем фибриногена (слева) и тромбинового времени через 1 месяц после операции (справа) до операции ПТИ до операции отрицательно коррелировал с АЧТВ до и через 6 месяцев после операции ( $r=-0.256$ ,  $r=-0.512$ , рисунок 17). Значения ПТИ через месяц положительно коррелировали с уровнем фибриногена через 6 месяцев ( $r=+0.487$ ) и отрицательно с АЧТВ до, через 1 и 6 месяцев после операции ( $r=-0.302$ ,  $r=-0.468$ ,  $r=-0.564$ , рисунок 18). Обнаружена положительная связь полугодовых значений ПТИ с уровнем фибриногена через месяц после операции ( $r=+0.474$ ) и отрицательная с полугодовыми значениями АЧТВ ( $r=-0.601$ , рисунок 19). Значения ПТИ через 12 месяцев после операции положительно коррелировали с уровнем фибриногена через 1 месяц ( $r=+0.491$ ) и через 12 месяцев после операции ( $r=+0.758$ , рисунок 20).



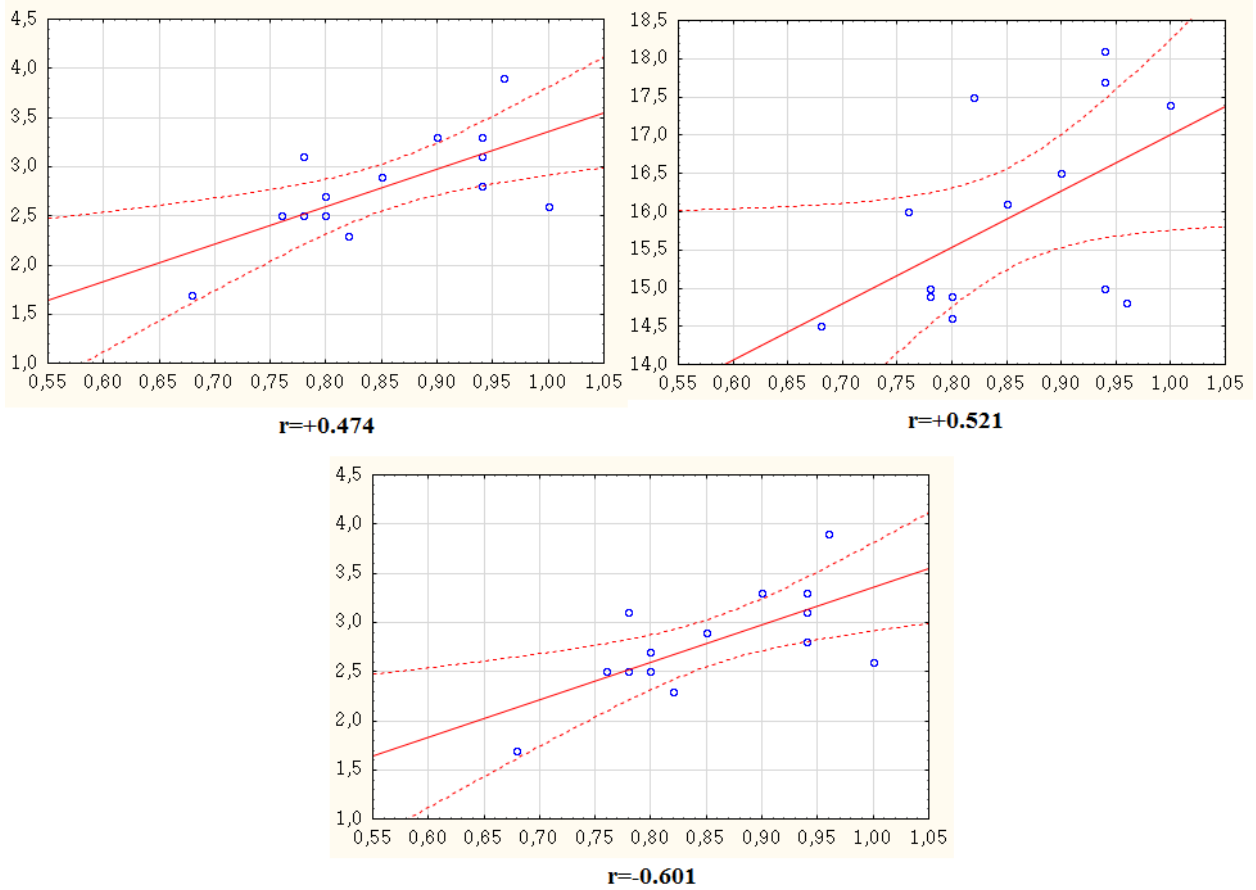
**Рисунок 17.** Корреляционный анализ. Связь уровня протромбинового индекса до операции с уровнем активированного частичного тромбопластинового времени до операции (слева) и через 6 месяцев после операции (справа)



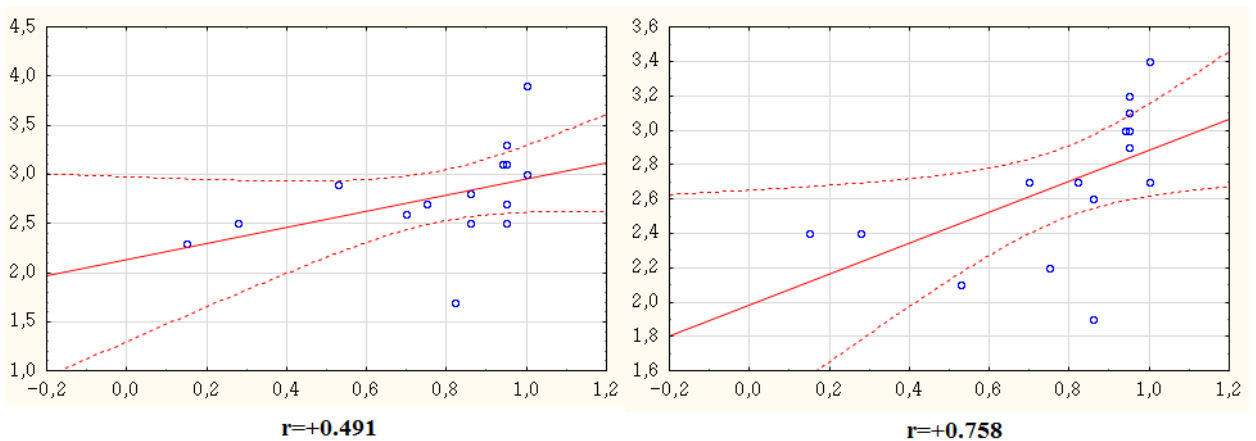
**Рисунок 18.** Корреляционный анализ. Связь уровня протромбинового индекса через месяц после операции с уровнем фибриногена через 6 месяцев после операции (слева сверху) и активированного частичного тромбопластинового времени до операции (справа сверху), через 1 месяц после операции (слева снизу) и через 6 месяцев после операции (справа снизу)

До операции фибриноген отрицательно коррелировал с ТВ ( $r=-0.3$ , рисунок 21). Через месяц после операции выявлена отрицательная связь фибриногена с месячными и полугодовыми показателями АЧТВ ( $r=-0.292$ ,  $r=-0.561$ , рисунок 22). Через 6 месяцев уровень фибриногена отрицательно коррелировал с АЧТВ до операции ( $r=-0.563$ , рисунок 23). Через год отмечалась отрицательная связь фибриногена с АЧТВ ( $r=-0.501$ , рисунок 24).

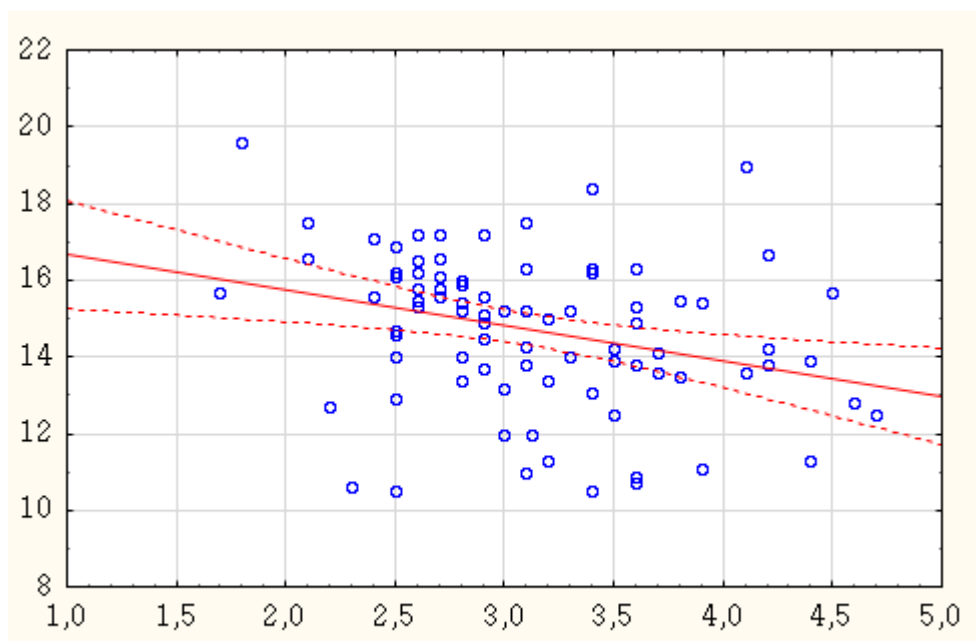
Уровень АЧТВ до операции положительно коррелировал с уровнем ТВ через 12 месяцев после операции ( $r=+0.62$ , рисунок 25).



**Рисунок 19.** Корреляционный анализ. Связь уровня протромбинового индекса через 6 месяцев после операции с уровнем фибриногена через месяц после операции (слева сверху), тромбинового времени через 12 месяцев после операции (справа сверху) и активированного частичного тромбопластинового времени через 6 месяцев после операции (снизу)

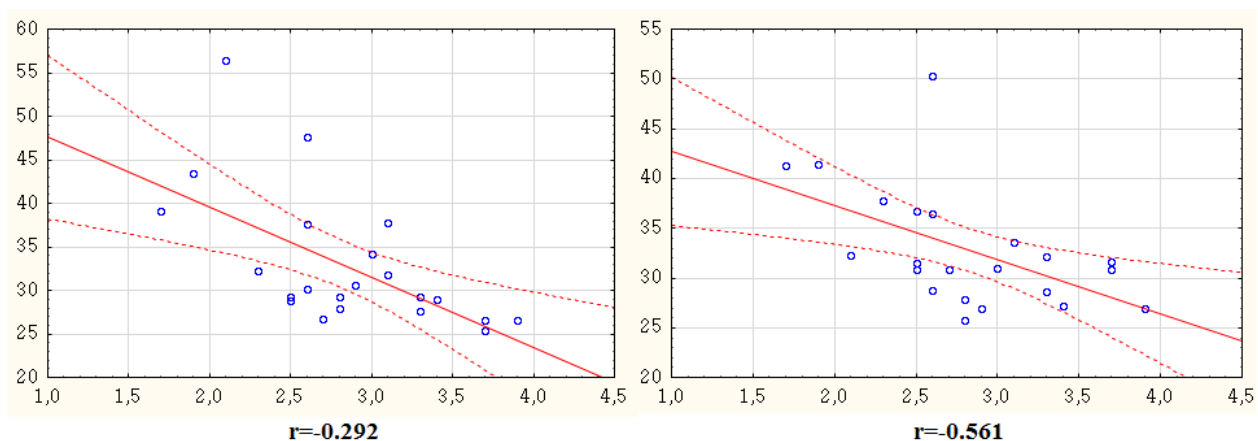


**Рисунок 20.** Корреляционный анализ. Связь уровня протромбинового индекса через 12 месяцев после операции с уровнем фибриногена через месяц (слева) и 12 месяцев после операции (справа)



$$r = -0.3$$

**Рисунок 21.** Корреляционный анализ. Связь уровня фибриногена с уровнем тромбинового времени до операции

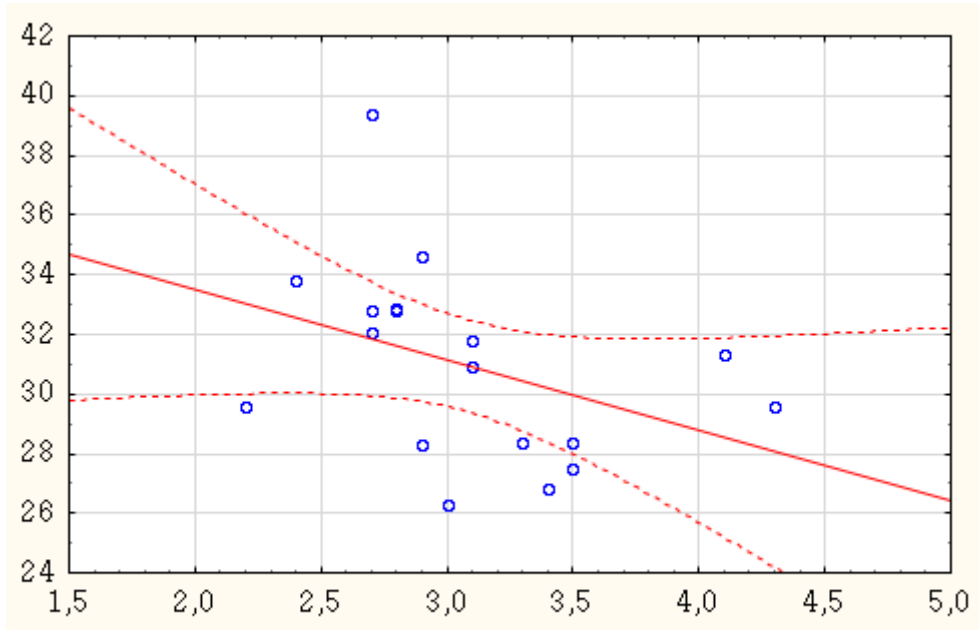


$$r = -0.292$$

$$r = -0.561$$

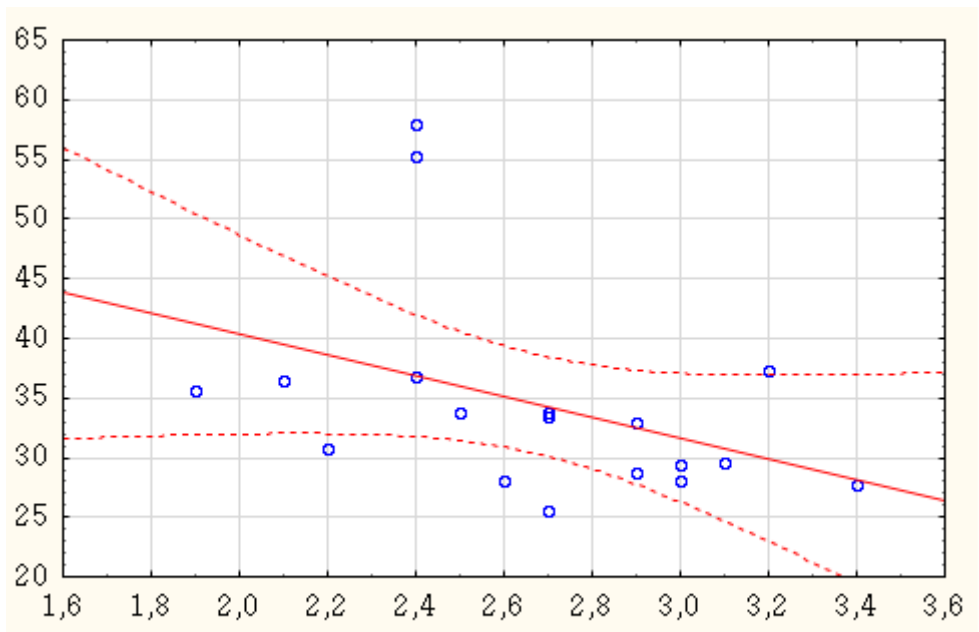
**Рисунок 22.** Корреляционный анализ. Связь уровня фибриногена через месяц после операции с уровнем активированного частичного тромбопластинового времени через месяц (слева) и 6 месяцев после операции





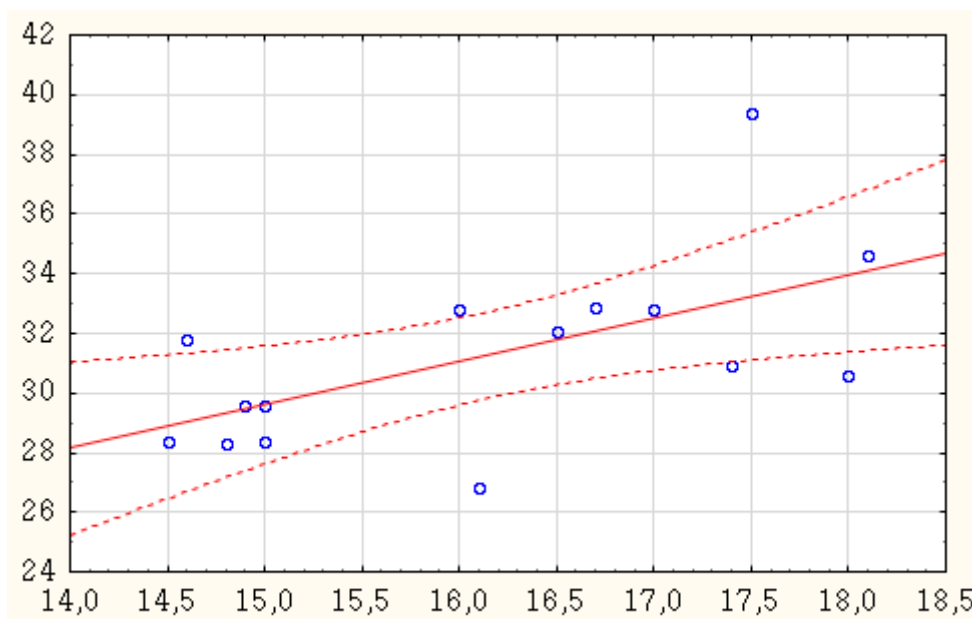
$$r = -0.561$$

**Рисунок 23.** Корреляционный анализ. Связь уровня фибриногена через 6 месяцев после операции с уровнем активированного частичного тромбопластинового времени до операции



$$r = -0.501$$

**Рисунок 24.** Корреляционный анализ. Связь уровня фибриногена с уровнем активированного частичного тромбопластинового времени через 12 месяцев после операции



$$r=+0.62$$

**Рисунок 25.** Корреляционный анализ. Связь уровня активированного частичного тромбoplastинового времени до операции с уровнем тромбинового времени через 12 месяцев после операции

Положительная корреляция Д-димера с возрастом давно описана в литературе. Авторы, изучающие возможности оценки уровня Д-димера при диагностике ВТЭО у пожилых пациентов, сталкивались с пониженной специфичностью такого анализа. При возрасте пациента старше 50 лет предлагается рассчитывать норму Д-димера как «Возраст пациента\*10» [4,16,58,72]. В нашем исследовании положительная связь только до и через 1 месяц после имплантации. Вероятно, в другие сроки наблюдения отмечалось влияние на показатель проведенного оперативного вмешательства. Корреляция фибриногена с ИМТ также известна. Считается, что у пациентов с ожирением наблюдается воспалительный процесс в печени, при котором повышается продукция множества факторов, один из них – фибриноген [40,149]. Корреляционный анализ выявил стандартные отношения показателей коагулограммы друг к другу. Известно, что высокие значения ПТИ, Д-димера, фибриногена и низкие ТВ, АЧТВ говорят от склонности к гиперкоагуляции и наоборот [1,8,219].

При сравнении показателей коагулограммы у пациентов оперативной группы в зависимости от показаний к операции выявлен ряд различий. Наименьшие значения Д-димера до и через месяц после операции наблюдались у пациентов с ФП, причем по сравнению с пациентами с АВ блокадами эти различия статистически значимы ( $p=0.016$  и  $p=0.004$ ). Через 6 и 12 месяцев уровни Д-димера принимают почти равные значения.

Уровень ПТИ наиболее низок у пациентов с ФП. Статистически значимые отличия наблюдаются при сравнении месячных показателей с пациентами с СССУ и АВ блокадами ( $p=0.003$  и  $p<0.001$ ) и годовых показателей с пациентами с АВ блокадами ( $p=0.024$ ).

Уровень фибриногена практически не отличался в подгруппах пациентов по показаниям к операции. Только у пациентов с СССУ отмечено незначительное увеличение показателя в сроки через 6 и 12 месяцев после операции. Статистически значимые различия выявлены только при сравнении уровня фибриногена у пациентов с ФП и СССУ через 12 месяцев после операции ( $p=0.039$ ).

Не выявлено различий при сравнении ТВ в подгруппах пациентов ( $p>0.05$ ). Наибольшие значения АЧТВ наблюдались у пациентов с ФП до и через 1 месяц после операции по сравнению с пациентами с АВ блокадами ( $p=0.004$  и  $p=0.001$ ). Через 6 и 12 месяцев наблюдения уровень АЧТВ у пациентов с АВ блокадами приближается к таковому у пациентов с ФП. У пациентов с СССУ АЧТВ практически не меняется за весь период наблюдения (таблица 21).

Наибольшую склонность к гиперкоагуляции показывали пациенты с АВ блокадами. ХСН у таких пациентов обусловлена не только снижением ЧСС, но и уменьшением сердечного выброса из-за нарушения синхронизации между предсердиями и желудочками. При ФП также нарушается синхронизация и прогрессирует ХСН, хотя в нашем исследовании при ней наблюдались наилучшие показатели. Связано это с тем, что пациенты с ФП находились на антикоагулянтной терапии. Показатели пациентов с СССУ в среднем были лучше, чем у пациентов с АВ блокадами, хотя эти различия незначимы [98,191].

Таблица 21 – Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с различными показаниями к операции

Показатель	Атриовен-трикулярная блокада (n=40)	Фибрилляция предсердий (n=35)	Синдром слабости синусового узла (n=24)
Д-димер, мкг/л DDU			
• До операции	525 (300-1000) *	300 (250-500)	300 (275-1000)
• Через 1 месяц	508 (317-1000) *	300 (250-500)	500 (300-1000)
• Через 6 месяцев	400 (300-500)	250 (250-300)	250 (250-300)
• Через 12 месяцев	300 (300-500)	300 (300-500)	400 (300-500)
ПТИ			
• До операции	0.92 (0.88-0.97)	0.89 (0.82-0.95)	0.92 (0.88-0.97) **
• Через 1 месяц	0.94 (0.89-1) *	0.75 (0.57-0.88)	0.96 (0.85-1)
• Через 6 месяцев	0.94 (0.78-1)	0.87 (0.76-0.94)	0.91 (0.84-0.97)
• Через 12 месяцев	0.95 (0.86-1) *	0.84 (0.53-0.9)	0.98 (0.95-1)
Фибриноген, г/л			
• До операции	3.14±0.7	3.08±0.7	3.1±0.5
• Через 1 месяц	3.17±0.8	2.99±1	3.18±0.6
• Через 6 месяцев	2.8±0.5	3.05±0.5	3.57±0.5
• Через 12 месяцев	2.58±0.5	2.61±0.3	3.25±0.2 **
ТВ, секунд			
• До операции	14.83±2	14.41±2.1	14.83±1.6
• Через 1 месяц	14.15±2.2	14.77±2.4	15.02±2.4
• Через 6 месяцев	13.67±1.7	14.15±2.8	15.05±2
• Через 12 месяцев	16.09±1.2	16.2±1.2	16.3±2.4
АЧТВ, секунд			
• До операции	29.9 (28.4-31.4) *	32.9 (29-37.4)	29.9 (27.4-33.6)
• Через 1 месяц	28.8 (26.6-31.1) *	32.5 (30-39.1)	29.6 (27.2-34.7)
• Через 6 месяцев	30.8 (26.9-32.1)	33.6 (30.9-37.8)	29.4 (27.6-31.2)
• Через 12 месяцев	33.7 (30.7-35.6)	33.2 (28.7-36.8)	28.7 (27.8-29.6)

Примечание: ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, \* – статистически значимые различия показателей при сравнении пациентов с фибрилляцией предсердий и атриовентрикулярными блокадами (описание в тексте), \*\* – статистически значимые различия показателей при сравнении пациентов с фибрилляцией предсердий и синдромом слабости синусового узла (описание в тексте).

При сравнении показателей коагулограммы у пациентов оперативной группы с различными видами имплантированных ЭКС выявлены повышенные значения уровня Д-димера у пациентов с двухкамерными ЭКС за весь период наблюдения, причем через 1 месяц после операции эти различия статистически значимы ( $p=0.011$ ).

Уровень ПТИ были выше у пациентов с двухкамерными ЭКС через 1, 6 и 12 месяцев после операции ( $p<0.001$ ,  $p=0.013$  и  $p=0.012$ ). Различия в уровне фибриногена незначимы ( $p>0.05$ ), хотя и в данном случае большие значения наблюдались у пациентов с двухкамерными ЭКС.

ТВ практически не отличалось у пациентов оперативной группы с различными видами стимуляции ( $p>0.05$ ). Наибольший уровень АЧТВ выявлены у пациентов с однокамерными ЭКС, значимы результаты до, через 1 и 6 месяцев после операции ( $p=0.011$ ,  $p<0.001$  и  $p=0.003$ , таблица 22).

Таблица 22 – Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с различными видами электрокардиостимуляторов

Показатель	Однокамерные (n=43)	Двухкамерные (n=57)
Д-димер, мкг/л DDU		
• До операции	311 (250-995)	300 (300-1000)
• Через 1 месяц	300 (250-500) *	500 (300-1000)
• Через 6 месяцев	275 (225-650)	300 (250-500)
• Через 12 месяцев	300 (300-500)	400 (300-500)
ПТИ		
• До операции	0.88 (0.79-0.95)	0.92 (0.88-0.96)
• Через 1 месяц	0.75 (0.57-88) *	0.89 (0.89-1)
• Через 6 месяцев	0.82 (0.76-93) *	0.9 (0.76-1)
• Через 12 месяцев	0.86 (0.62-0.92) *	0.92 (0.53-1)

Таблица 22 – Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с различными видами электрокардиостимуляторов (продолжение)

Фибриноген, г/л		
• До операции	3.04±0.6	3.14±0.7
• Через 1 месяц	2.96±1	3.2±0.8
• Через 6 месяцев	2.92±0.4	3.26±0.7
• Через 12 месяцев	2.66±0.3	2.7±0.6
ТВ, секунд		
• До операции	14.52±1.9	14.77±2
• Через 1 месяц	14.48±1.7	14.48±2.3
• Через 6 месяцев	14.06±2.6	14.36±2
• Через 12 месяцев	16.02±1.2	16.35±1.4
АЧТВ, секунд		
• До операции	32.8 (28.6-37.4) *	29.9 (28.1-32.1)
• Через 1 месяц	32.3 (30-39.1) *	28.9 (27-31.6)
• Через 6 месяцев	33.6 (31-37.8) *	27.8 (27.2-30.8)
• Через 12 месяцев	33.6 (28.8-37.1)	30.7 (29.6-33.7)

Примечание: ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, \* – статистически значимые различия (описание в тексте).

Пациенты с двухкамерными ЭКС имели большую склонность к гиперкоагуляции, что отражалось в повышенных значениях Д-димера, ПТИ и сниженных – АЧТВ. В отличие от однокамерной стимуляции в данном случае в венозном русле находится два электрода, что более ухудшает течение крови по сосуду. Количество электродов – один из описанных факторов риска ВТЭО у пациентов с СИЭУ [31,171].

При сравнении показателей коагулограммы у пациентов оперативной группы наибольшие уровни Д-димера до и через 1 месяц после операции выявлены у получавших антиагреганты. До операции Д-димер был значимо ниже у

получавших АВК по сравнению с остальными пациентами ( $p=0.011$  и  $p=0.022$ , соответственно). Через месяц уровень Д-димера был значимо выше у пациентов на антиагрегантах по сравнению с пациентами на НОАК ( $p=0.004$ ). Через 6 и 12 месяцев периода наблюдения значения Д-димера в подгруппах выравнивались, хотя у получавших антиагреганты сохранялись наибольшие уровни ( $p>0.05$ ).

ПТИ до операции практически не отличался в подгруппах по антитромботической терапии ( $p>0.05$ ). Через месяц у пациентов на НОАК и АВК уровень ПТИ значительно снизился ( $p<0.001$  и  $p=0.001$ ) по сравнению с получавшими аспирин, у которых наблюдался небольшой рост. Через 6 месяцев наименьшие значения ПТИ сохранялись у пациентов на АВК ( $p>0.05$ ). Через 12 месяцев у находившихся на антиагрегантной терапии уровень ПТИ повышался, у остальных сохранялись сниженные значения ( $p>0.05$ ).

Значения фибриногена за весь период наблюдения и ТВ до операции в подгруппах практически не отличались ( $p>0.05$ ). Через 1 месяц ТВ повысилось у пациентов на НОАК, у остальных – снизилось, причем у получавших АВК наблюдались наименьшие значения ( $p=0.009$  и  $p=0.032$ ). Через 6 и 12 месяцев у пациентов, находившихся на антиагрегантной терапии выявлялся наименьший уровень ТВ ( $p>0.05$ ).

АЧТВ до операции был незначительно выше у получавших АВК по сравнению с получавшими НОАК ( $p>0.05$ ) и значимо по сравнению с получавшими антиагреганты ( $p<0.001$ ). Через 1 месяц после операции АЧТВ повышалось у пациентов на НОАК (значимо по сравнению с пациентами на антиагрегантной терапии,  $p<0.001$ ), у остальных – снижалось. В дальнейшем различий в уровне АЧТВ практически не наблюдалось ( $p>0.05$ , таблица 23).

Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует циклоксигеназу и синтез тромбоксана А<sub>2</sub> в тромбоцитах, что подавляет их агрегацию. НОАК ингибируют факторы свертывания крови, а Варфарин нарушает синтез витамин-К-зависимых факторов, блокируя внешний и внутренний пути каскада коагуляции. Параметры коагулограммы, выбранные нами в исследовании, обычно не

используются при оценке эффективности антикоагулянтной терапии, хотя в данном случае показали ее преимущество перед антиагрегантной [151].

Таблица 23 – Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с различными вариантами антитромботической терапии

Показатель	Антиагреганты (n=65)	Новые пероральные антикоагулянты (n=24)	Антагонисты витамина К (n=11)
Д-димер, мкг/л DDU			
• До операции	489 (300-1000)	300 (300-500) **	250 (152-250) ***
• Через 1 месяц	500 (317-1000) *	300 (250-495)	275 (250-500)
• Через 6 месяцев	300 (250-500)	250 (250-300)	250 (250-500)
• Через 12 месяцев	400 (300-500)	300 (300-400)	300 (250-500)
ПТИ			
• До операции	0.92 (0.88-0.95)	0.89 (0.84-0.95)	0.9 (0.57-0.93)
• Через 1 месяц	0.94 (0.89-1) *	0.75 (0.6-0.85)	0.55 (0.42-0.74) ***
• Через 6 месяцев	0.9 (0.8-0.96)	0.92 (0.85-0.93)	0.82 (0.76-0.95)
• Через 12 месяцев	0.95 (0.86-1)	0.86 (0.7-0.94)	0.86 (0.7-0.9)
Фибриноген, г/л			
• До операции	3.09±0.6	3.1±0.5	3.02±0.8
• Через 1 месяц	3.03±0.7	3.09±1	3.5±1.2
• Через 6 месяцев	3.15±0.5	3.03±0.7	2.7±0.1
• Через 12 месяцев	2.7±0.5	2.64±0.4	2.6±0.3
ТВ, секунд			
• До операции	14.85±2	14.39±2	14.6±1.9
• Через 1 месяц	14.04±2.2 *	15.7±2.3 **	12.6±2.4
• Через 6 месяцев	13.26±2.0	14.88±2.7	15.9±1.4
• Через 12 месяцев	15.9±1.3	16.45±1.3	16.8±0.8



Таблица 23 – Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с различными вариантами антитромботической терапии (продолжение)

АЧТВ, секунд			
• До операции	29.7 (28.1-32)	31.4 (28.6-34.8)	35.2 (31.6-39.4) ***
• Через 1 месяц	28.3 (26.8-31.3) *	34.2 (30.6-37.8)	32.3 (29.5-32.6)
• Через 6 месяцев	30.8 (28.7-33.6)	31.9 (29.1-35.1)	30.9 (30.6-37.8)
• Через 12 месяцев	33.4 (30.3-35.6)	29.4 (28.1-36.5)	33 (28-58)

Примечание: ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, \* – статистически значимые различия показателей при сравнении пациентов, принимавших антиагреганты и новые пероральные антикоагулянты, \*\* – статистически значимые различия показателей при сравнении пациентов, принимавших новые пероральные антикоагулянты и антагонисты витамина К, \*\*\* – статистически значимые различия показателей при сравнении пациентов, принимавших антиагреганты и антагонисты витамина К (описание в тексте).

Дополнительный статистический анализ проведен в отношении пациентов с разными типами ЭКС для исключения возможного влияния вида антитромботической терапии на полученные данные. Различий между исследуемыми показателями при наличии двухкамерного или однокамерного устройства у принимавших оральные антикоагулянты и АВК не обнаружено ( $p > 0.05$ ). В подгруппе пациентов с двухкамерными ЭКС, получавших аспирин, значимо выше определялись уровень Д-димера ( $p = 0.024$ ), фибриногена ( $p = 0.036$ ) и ПТИ ( $p = 0.045$ ) и ниже уровень АЧТВ ( $p = 0.027$ ) по сравнению с пациентами с двухкамерными ЭКС, получавшими антикоагулянты.

У пациентов с ВТЭО отмечались в 5 раз более повышенные значения Д-димера до имплантации ЭКС ( $p = 0.028$ ) и в 1.3 раза через месяц после операции ( $p > 0.05$ ). В дальнейшем показатели выравнивались. Уровни ПТИ, фибриногена, ТВ и АЧТВ практически не различались в подгруппах пациентов ( $p > 0.05$ , таблица 24).

Определение ПТИ, фибриногена, ТВ и АЧТВ не позволяют заподозрить наличие ВТЭО у пациента после оперативного вмешательства. В нашем исследовании пациенты с тромботическими осложнениями от остальных

отличались только по уровню Д-димера. В настоящее время полезность такого анализа в отношении пациентов с СИЭУ четко не определена [2,37,56,172,209,210].

Таблица 24 – Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с наличием и отсутствием венозных тромбоэмболических осложнений

Показатель	Пациенты с венозными тромбоэмболическими осложнениями (n=10)	Пациенты без венозных тромбоэмболических осложнений (n=90)
Д-димер, мкг/л DDU		
• До операции	1460 (1000-1665) *	300 (250-1000)
• Через 1 месяц	650 (300-1000)	500 (300-665)
• Через 6 месяцев	300 (300-500)	300 (250-500)
• Через 12 месяцев	300 (300-500)	300 (300-500)
ПТИ		
• До операции	0.93 (0.82-1)	0.9 (0.86-0.95)
• Через 1 месяц	0.91 (0.88-0.93)	0.93 (0.75-1)
• Через 6 месяцев	0.84 (0.68-1)	0.9 (0.8-0.94)
• Через 12 месяцев	0.82 (0.72-0.91)	0.91 (0.81-0.95)
Фибриноген, г/л		
• До операции	3.6±0.4	3.1±0.1
• Через 1 месяц	2.7±0.3	3.1±0.1
• Через 6 месяцев	3.3±0.2	3±0.1
• Через 12 месяцев	2.7±0.1	2.7±0.1
ТВ, секунд		
• До операции	15.15±1.1	14.7±0.2
• Через 1 месяц	15±1.6	16.5±1.4
• Через 6 месяцев	11.5±0.9	14.3±0.5
• Через 12 месяцев	14.5±1.7	16.3±0.3
АЧТВ, секунд		
• До операции	30.5 (26.6-32)	31.8 (28.6-33.5)
• Через 1 месяц	32.9 (26.6-32)	32 (27.7-33.6)
• Через 6 месяцев	36.1 (30.8-41.3)	32.4 (28.7-33.6)
• Через 12 месяцев	33.4 (30.4-37.5)	34.3 (29.1-36.7)

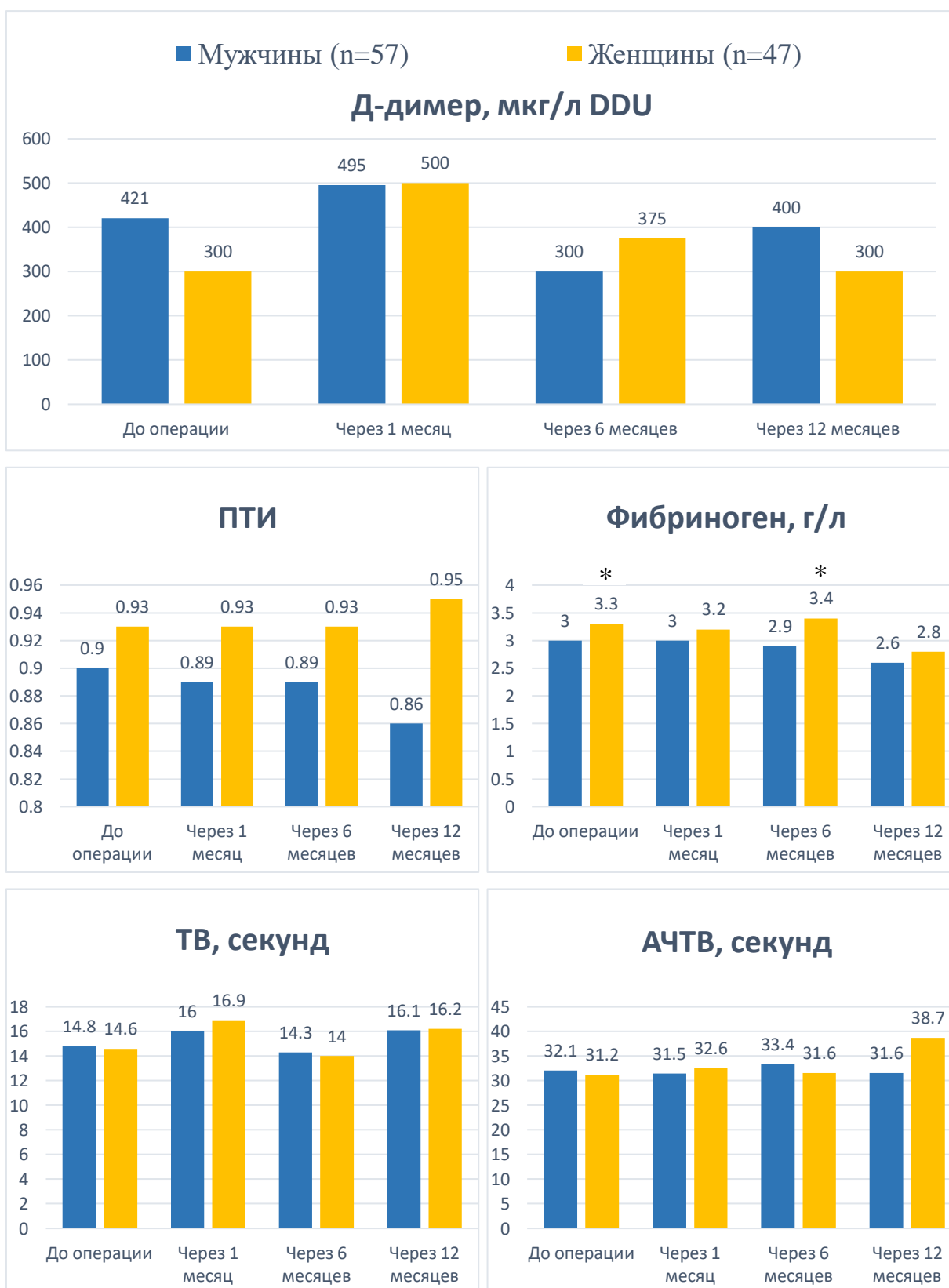
Примечание: ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, \* – статистически значимые различия (описание в тексте).

Женщины отличались большими показателями фибриногена до ( $p=0.045$ ) и через 6 месяцев после операции ( $p=0.044$ , рисунок 26). Статистический анализ в отношении других категорий сравнения не дал выраженных результатов. Не получено значимых различий при оценке параметров коагулограммы у пациентов с разными видами сосудистого доступа на операции ( $p>0.05$ , рисунок 27), наличием или отсутствием пейсмейкерного синдрома ( $p>0.05$ , рисунок 28).

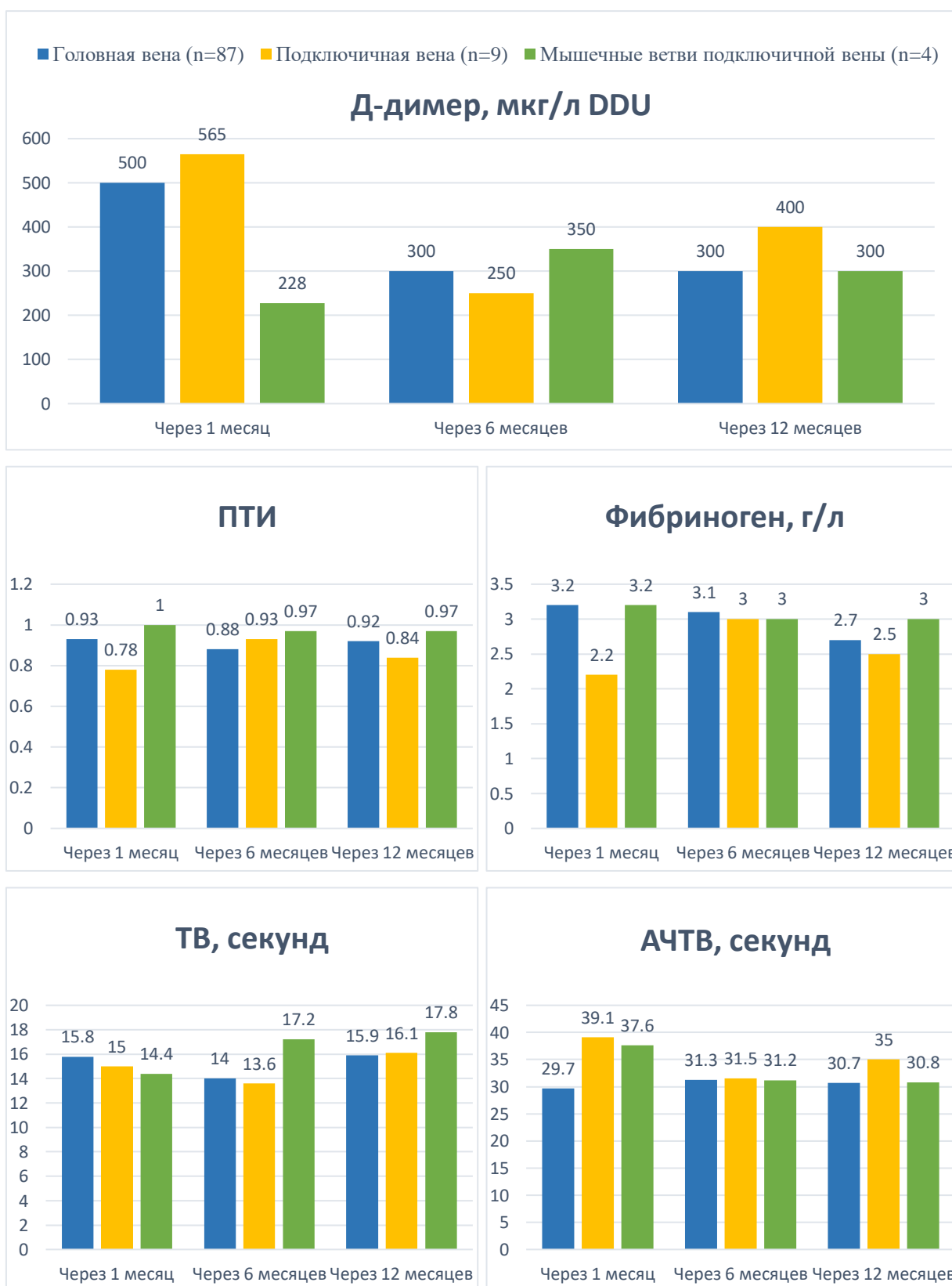
При сравнении пациентов с фибрилляцией предсердий с остальными пациентами оперативной группы выявлены более низкие показатели Д-димера, значимо через месяц после операции ( $p=0.011$ ), ПТИ, значимо до ( $p=0.016$ ), через месяц ( $p<0.001$ ), через 6 месяцев ( $p=0.023$ ) после операции, и высокие – АЧТВ, значимо до ( $p=0.005$ ), через месяц ( $p<0.001$ ) и через 6 месяцев ( $p=0.037$ ) после операции (рисунок 29). Эти различия описывались нами ранее и обусловлены нахождением на антикоагулянтной терапии.

Не получено значимых различий между пациентами с наличием или отсутствием гипертонической болезни ( $p>0.05$ , рисунок 30), стенокардии напряжения ( $p>0.05$ , рисунок 31). В отношении ХСН выявлены пониженные уровни ПТИ до ( $p=0.015$ ) и через 6 месяцев ( $p=0.01$ ) после операции, ТВ до операции ( $p=0.024$ ) у пациентов с ФК 3 по сравнению с пациентами с ФК 2. У пациентов с ФК 1 было снижено ТВ до ( $p=0.006$ ) и через месяц ( $p=0.021$ ) после операции по сравнению с пациентами с ФК 2, остальные различия незначимы ( $p>0.05$ , рисунок 32). Пациенты с сахарным диабетом отличались только по уровню фибриногена через месяц после операции ( $p=0.031$ , рисунок 33), с инфарктом миокарда в анамнезе – по уровню Д-димера до операции ( $p=0.021$ , рисунок 34). Не обнаружено статистически значимых отличий в показателях коагулограммы при наличии острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе ( $p>0.05$ , рисунок 35) и варикозным расширением вен нижних конечностей ( $p>0.05$ , рисунок 36).

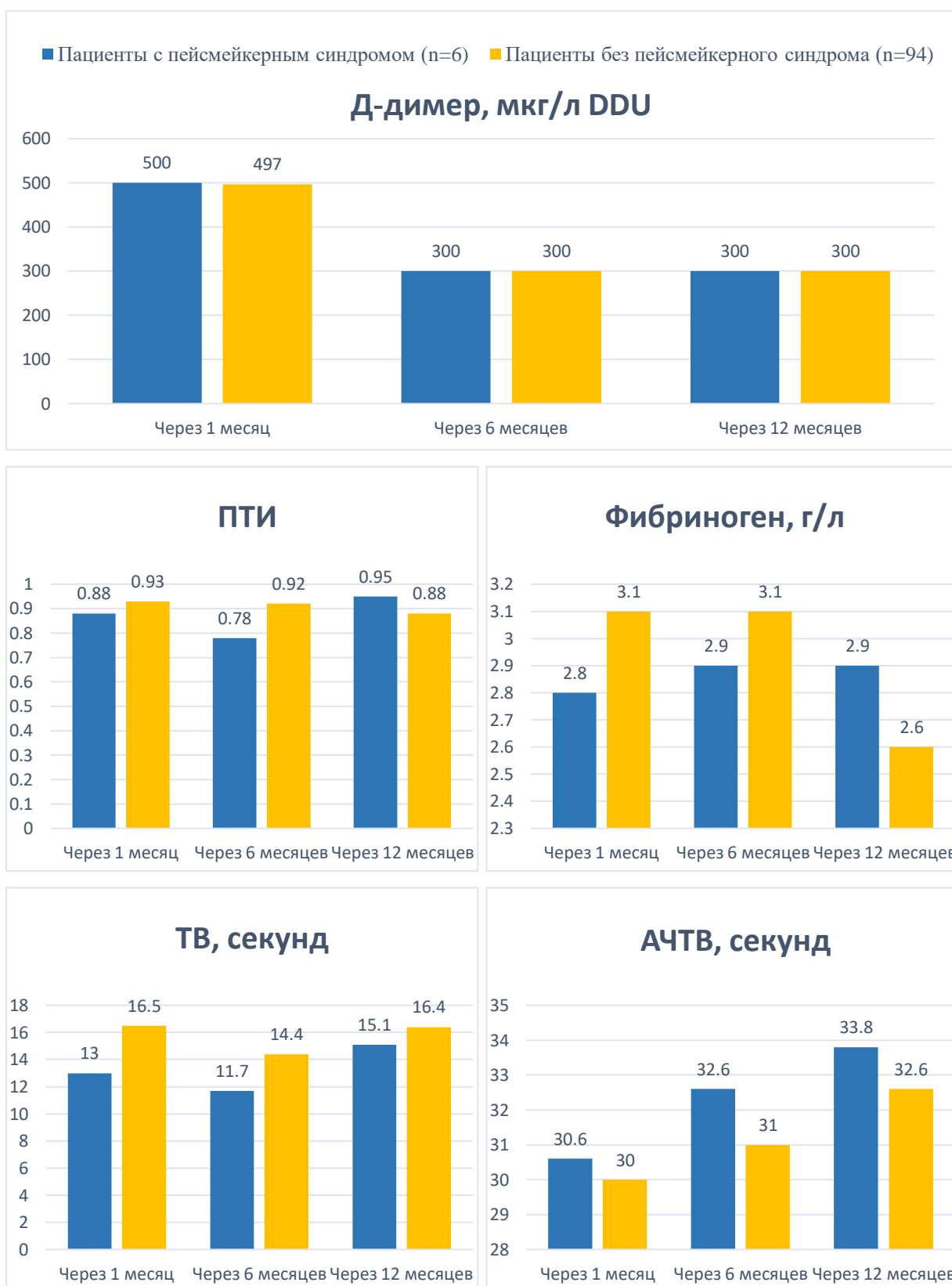
До сих пор не доказано вклада какого-либо из сопутствующих заболеваний в вероятность развития ВТЭО у пациентов с СИЭУ кроме инфекционных осложнений самой имплантации [31,51,73,81,136,148,169,171,211].



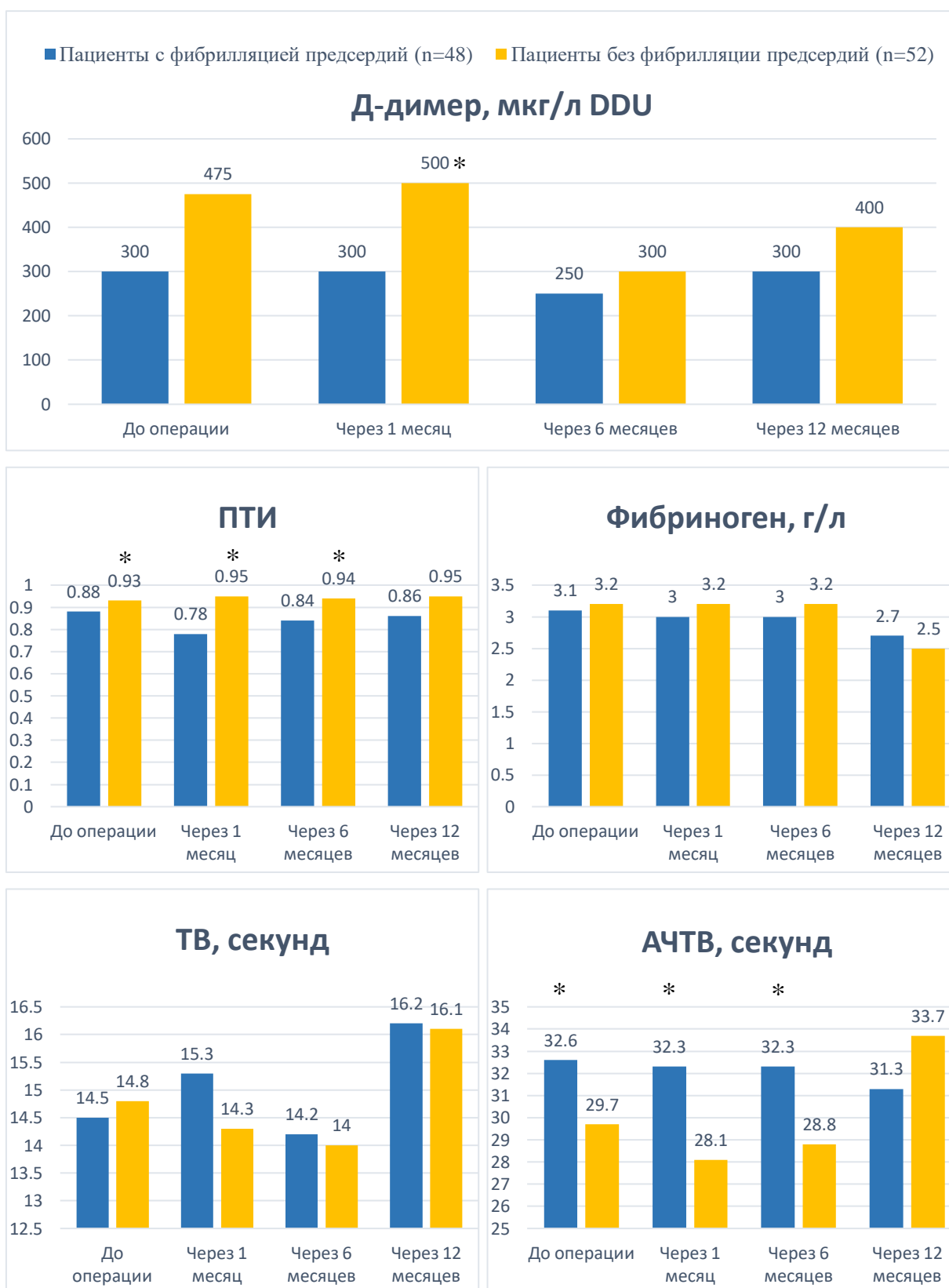
**Рисунок 26.** Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А в зависимости от пола, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, \* – статистически значимые различия (описание в тексте)



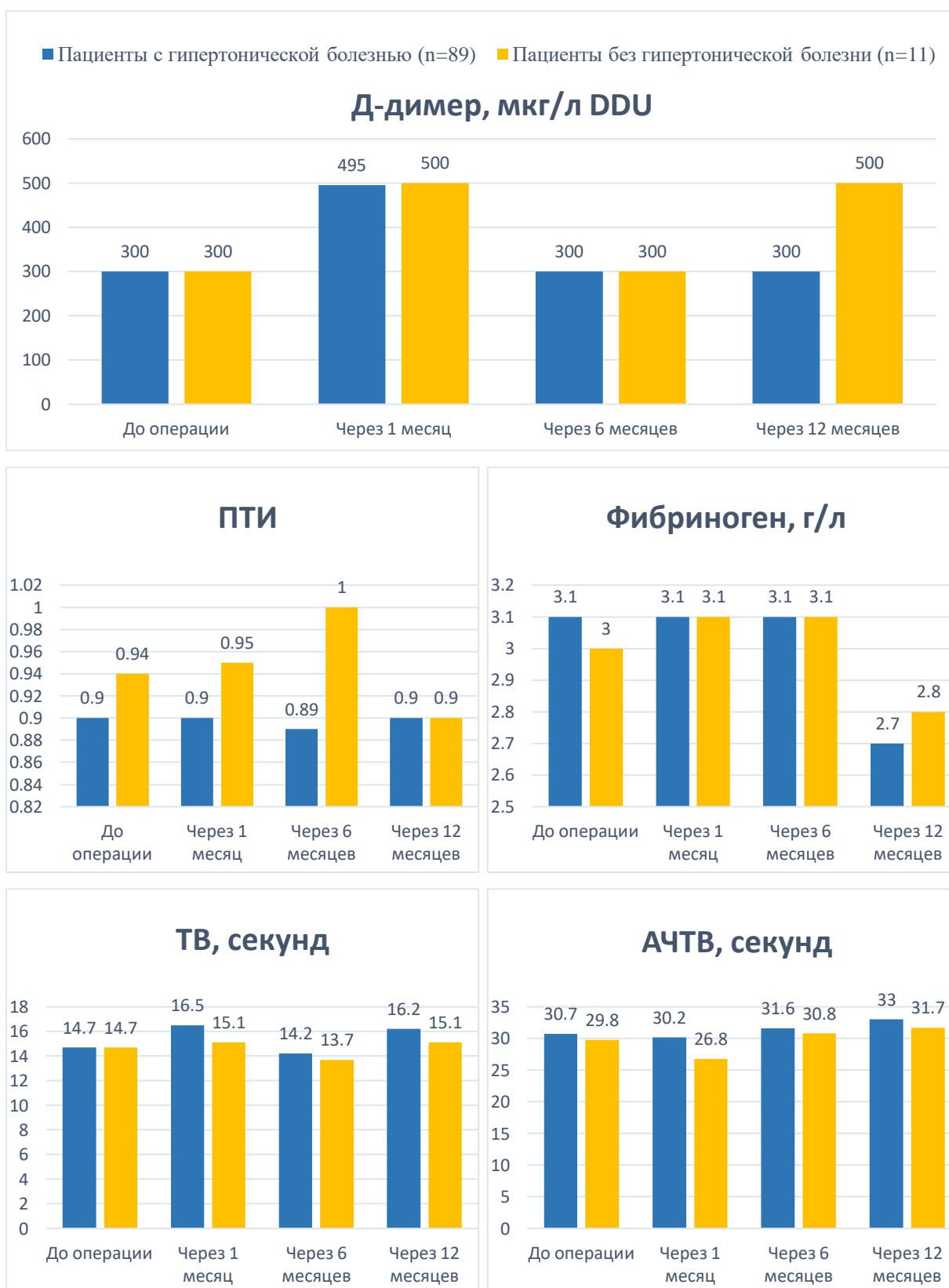
**Рисунок 27.** Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А в зависимости от сосудистого доступа при операции, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время



**Рисунок 28.** Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с наличием и отсутствием пейсмейкерного синдрома, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

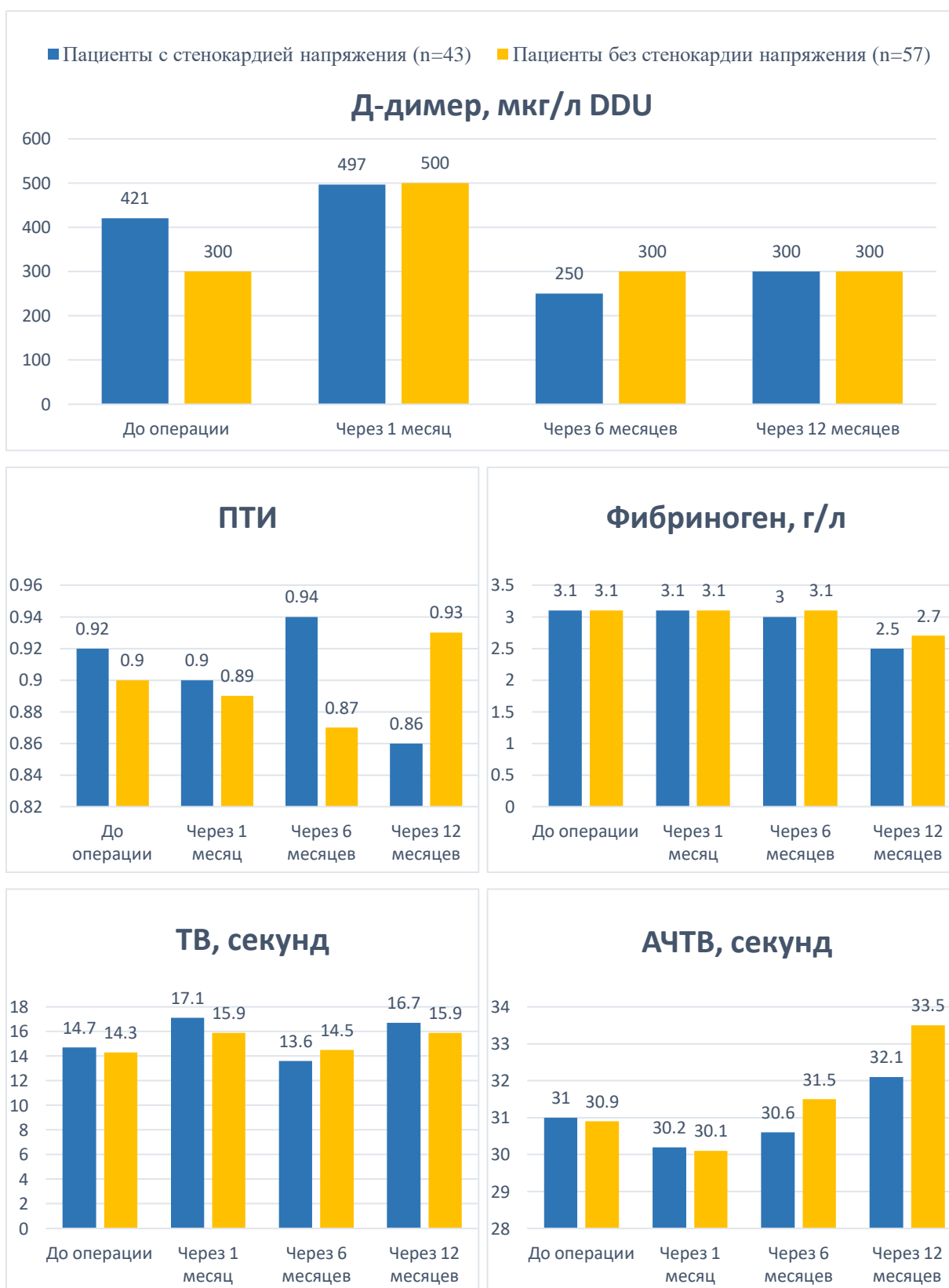


**Рисунок 29.** Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с наличием и отсутствием фибрилляции предсердий, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, \* – статистически значимые различия (описание в тексте)

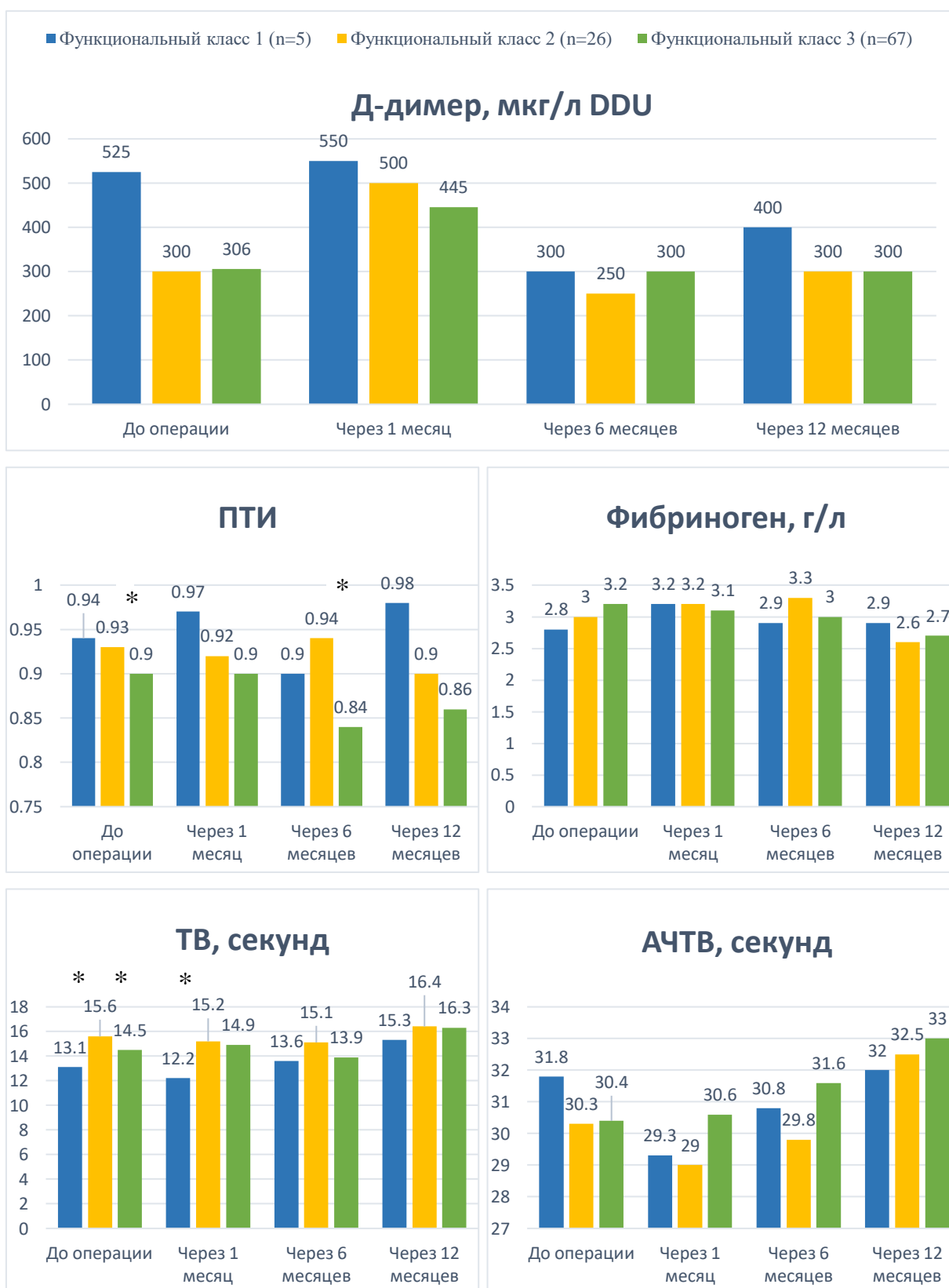


**Рисунок 30.** Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с наличием и отсутствием гипертонической болезни, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

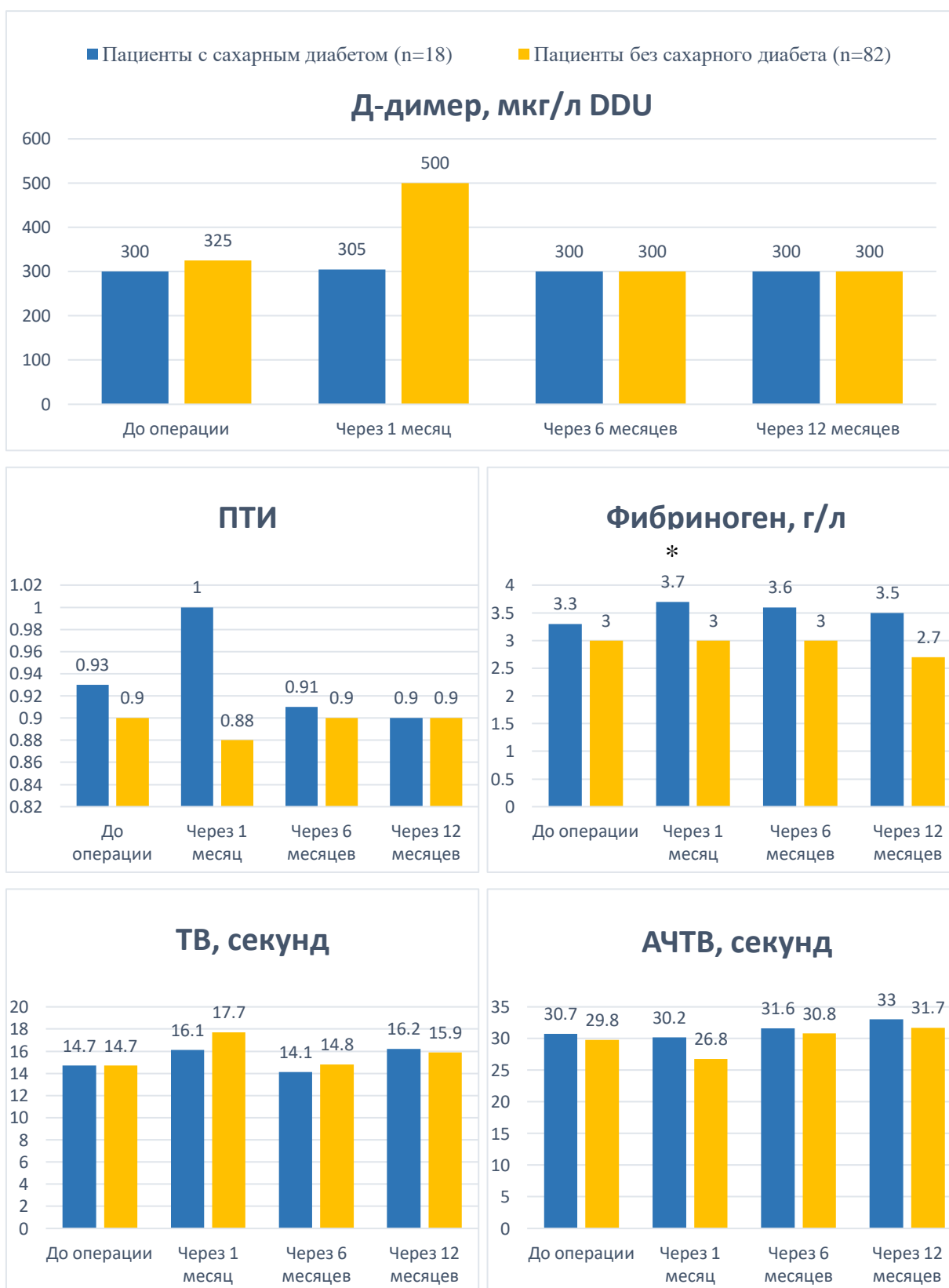




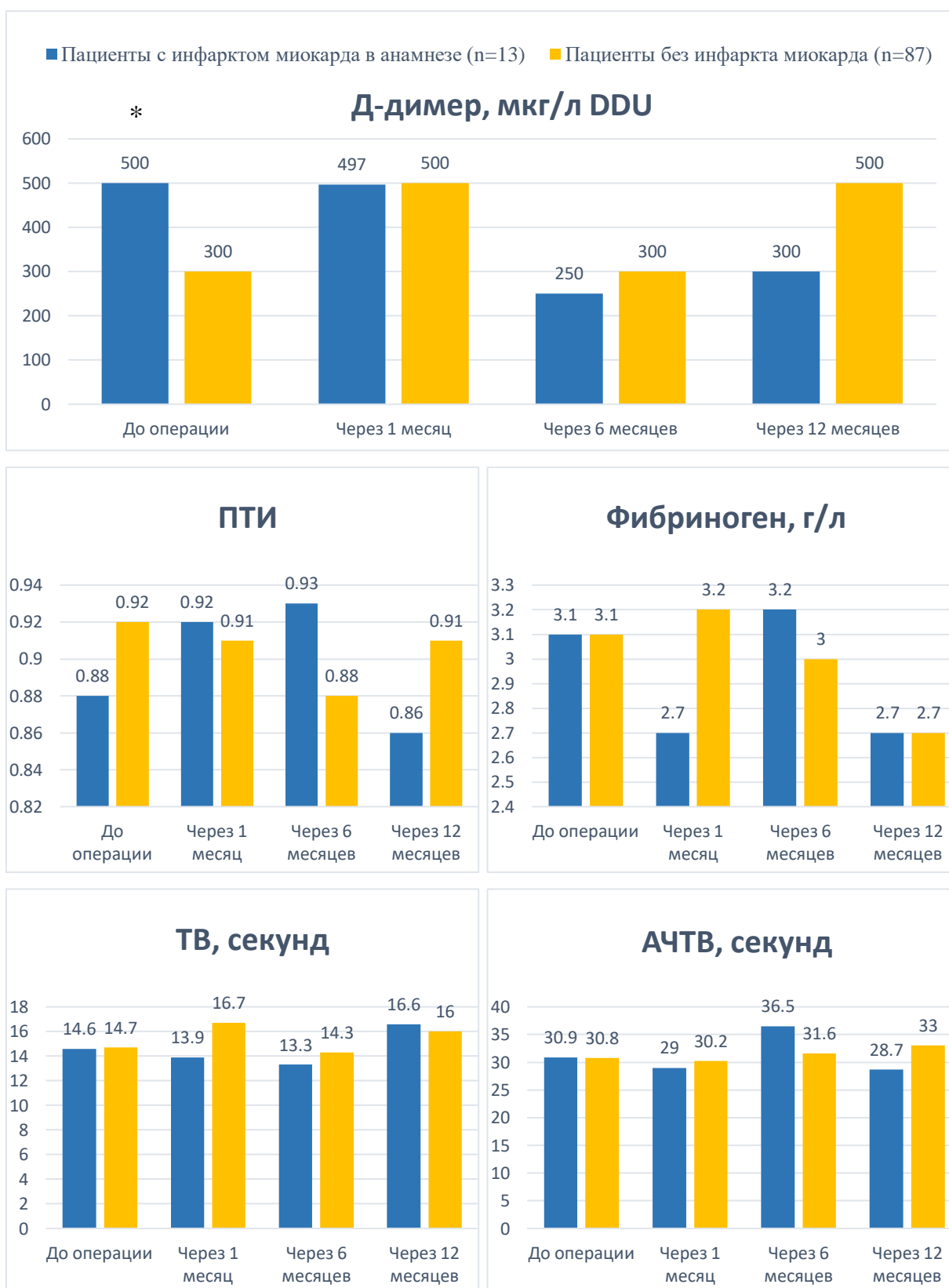
**Рисунок 31.** Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с наличием и отсутствием стенокардии напряжения, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время



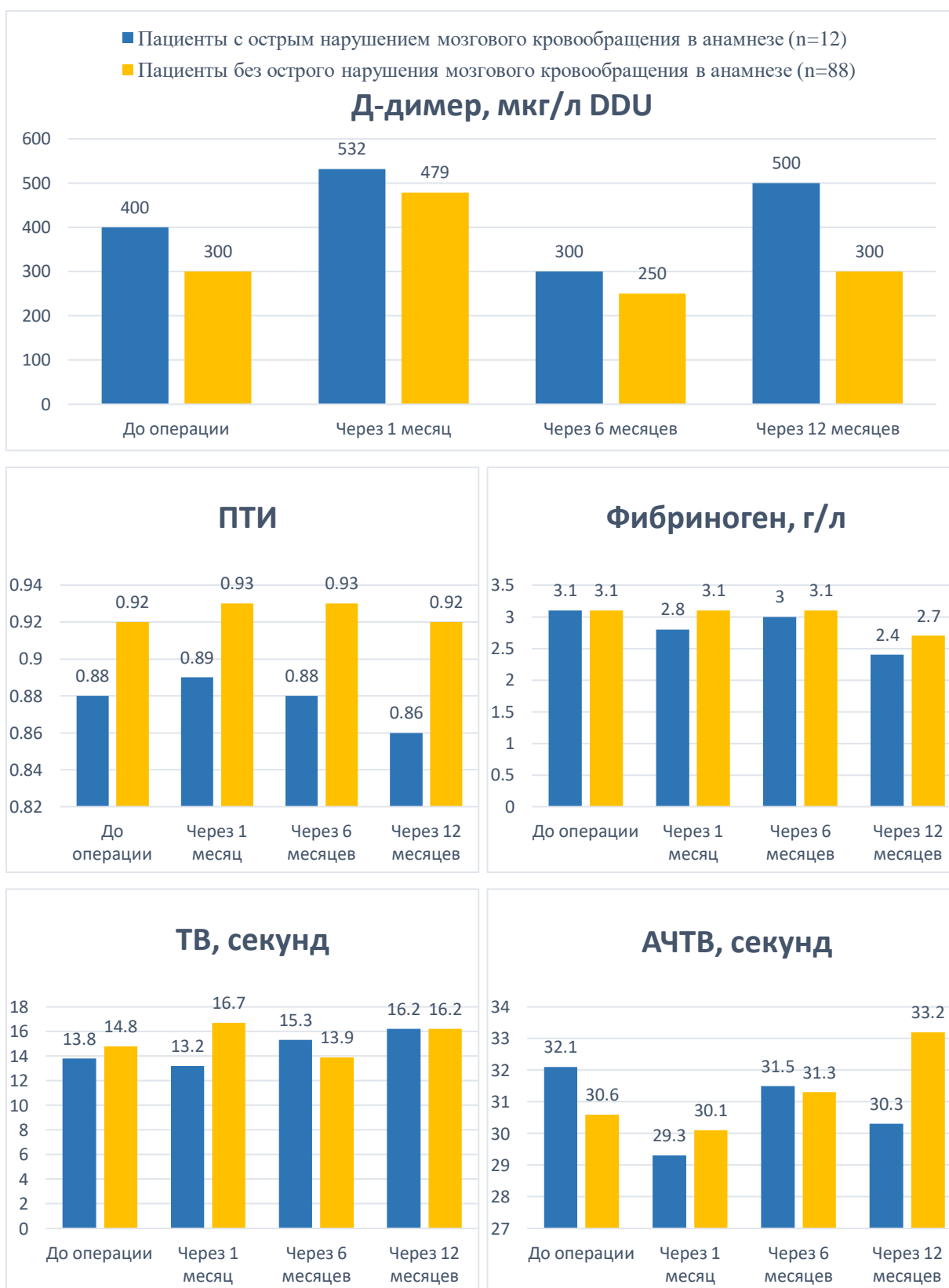
**Рисунок 32.** Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с различными классами хронической сердечной недостаточности, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, \* – статистически значимые различия (описание в тексте)



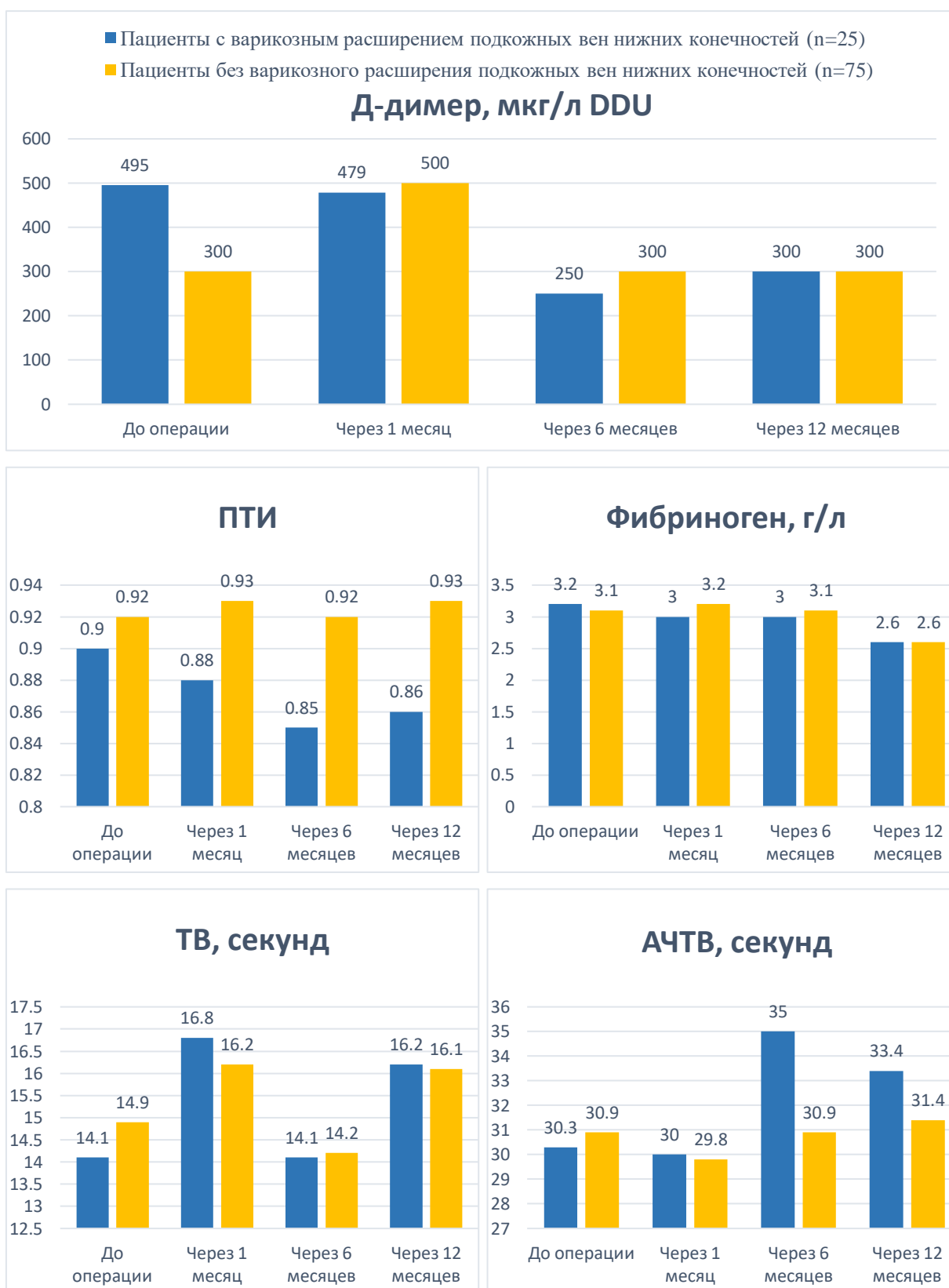
**Рисунок 33.** Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с наличием и отсутствием сахарного диабета, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, \* – статистически значимые различия (описание в тексте)



**Рисунок 34.** Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с наличием и отсутствием инфаркта миокарда в анамнезе, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время, \* – статистически значимые различия (описание в тексте)



**Рисунок 35.** Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с наличием и отсутствием острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время



**Рисунок 36.** Сравнение показателей коагулограммы у пациентов группы А с наличием и отсутствием варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

### 3.3 Оценка качества жизни у исследуемых пациентов

Изучение КЖ пациентов сегодня – актуальная проблема всех сфер современной медицины, кардиохирургическая аритмология в этом плане не является исключением. Большинство ученых изучают изменения КЖ в ранние сроки после имплантации, длительному наблюдению посвящено крайне мало работ, а их результаты носят противоречивый характер.

В мировой литературе описан ряд исследований КЖ у пациентов с СИЭУ с применением множества неспециализированных и объемных опросников, чаще всего – SF-36. Опросник Aquarel, созданный непосредственно для пациентов с ЭКС, применялся только его создателями в Голландии и учеными из Бразилии [29,137,138,193,194,195].

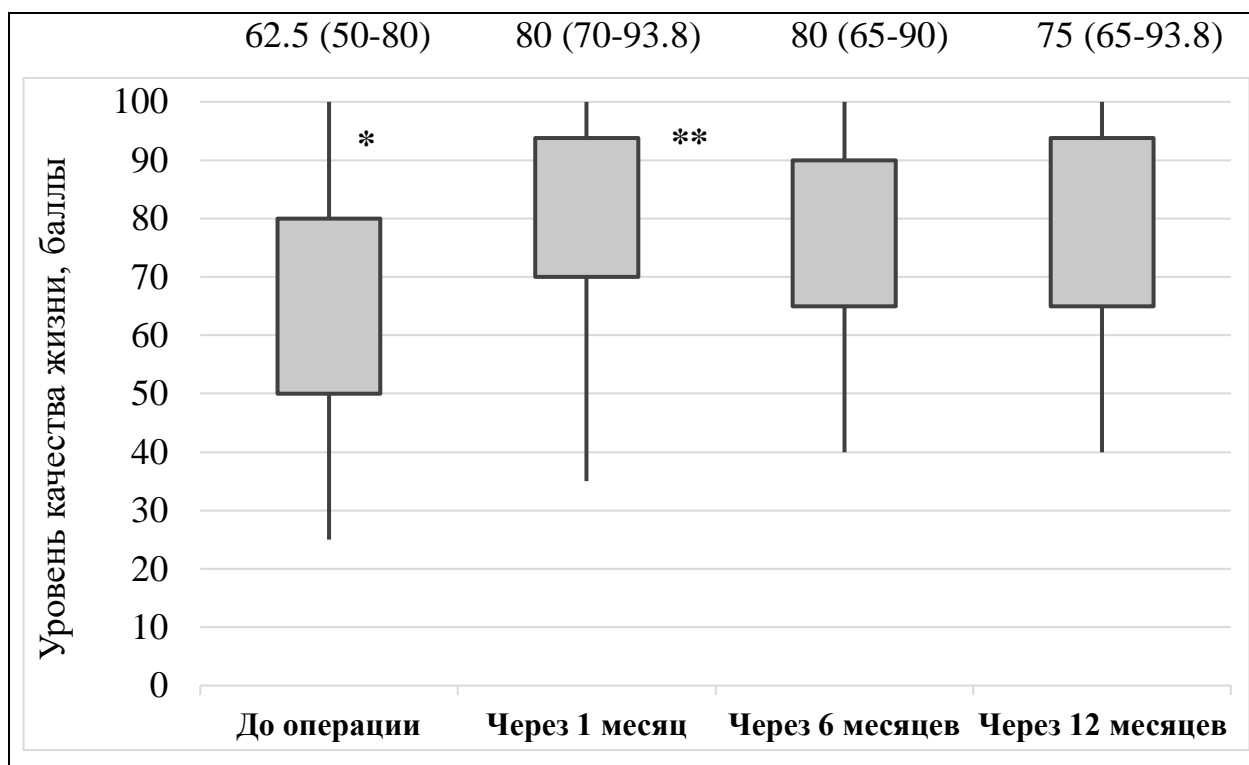
В нашей работе все пациенты оперативной группы самостоятельно в течение 5-10 минут заполняли опросник в сроки до, через 1, 6 и 12 месяцев после операции.

КЖ в категории «Аритмия» было значимо ниже до операции в сравнении с остальными сроками ( $p<0.001$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.007$ , соответственно). Показатели через 1 месяц после операции были выше, чем через 6 ( $p=0.019$ ) и 12 ( $p=0.036$ ) месяцев (рисунок 37).

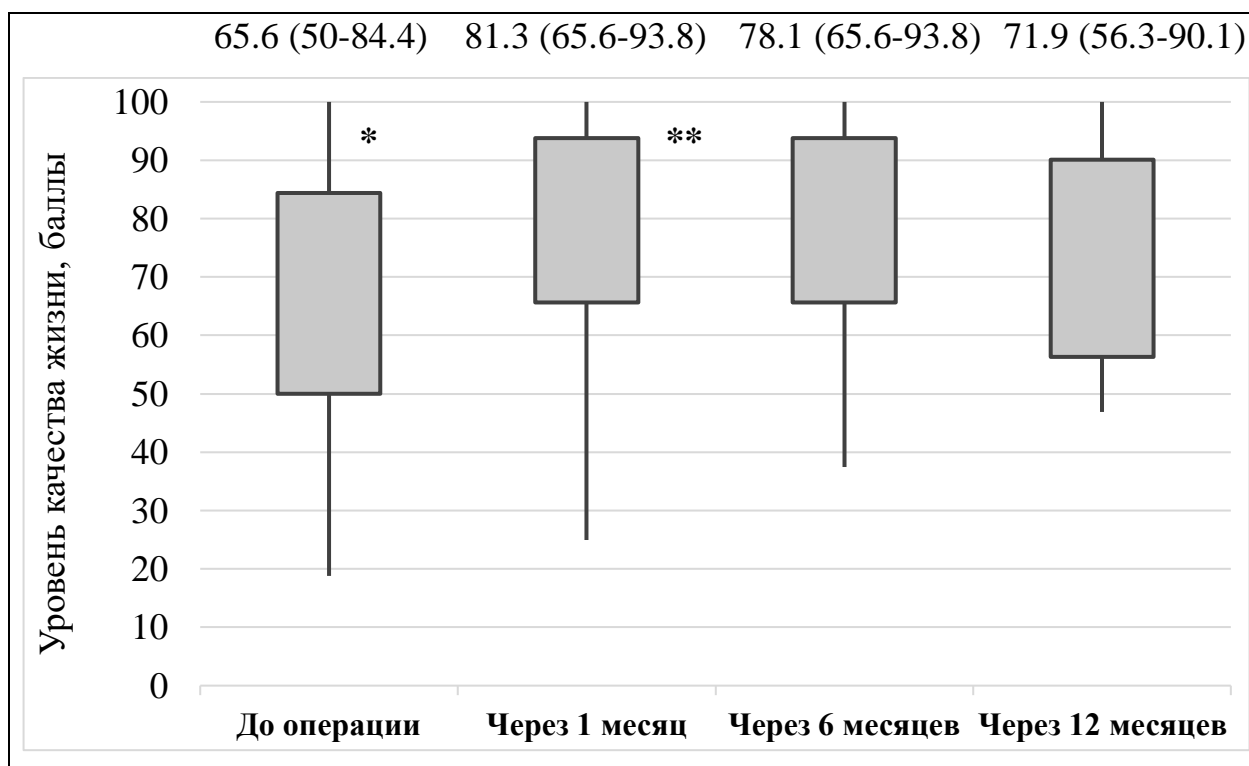
Значимые изменения КЖ в положительную сторону в категории «Дискомфорт в груди» наблюдались при оценке показателей до операции и через 1 ( $p<0.001$ ), 6 ( $p=0.023$ ) месяцев после нее, а также месячных и годовых показателей в отрицательную сторону ( $p=0.008$ , рисунок 38).

В категории «Одышка/утомляемость» КЖ было ниже до операции по сравнению с показателями через 1 месяц после ( $p<0.001$ ), и выше через 1 месяц по сравнению с значениями КЖ через 6 ( $p=0.026$ ), 12 ( $p=0.011$ ) месяцев (рисунок 39).

Положительная динамика КЖ в категории «Когнитивные функции» наблюдалась при сравнении показателей до операции и через 1 месяц ( $p=0.007$ ), отрицательная – через 1 месяц и через год ( $p=0.019$ ) после операции (рисунок 40).

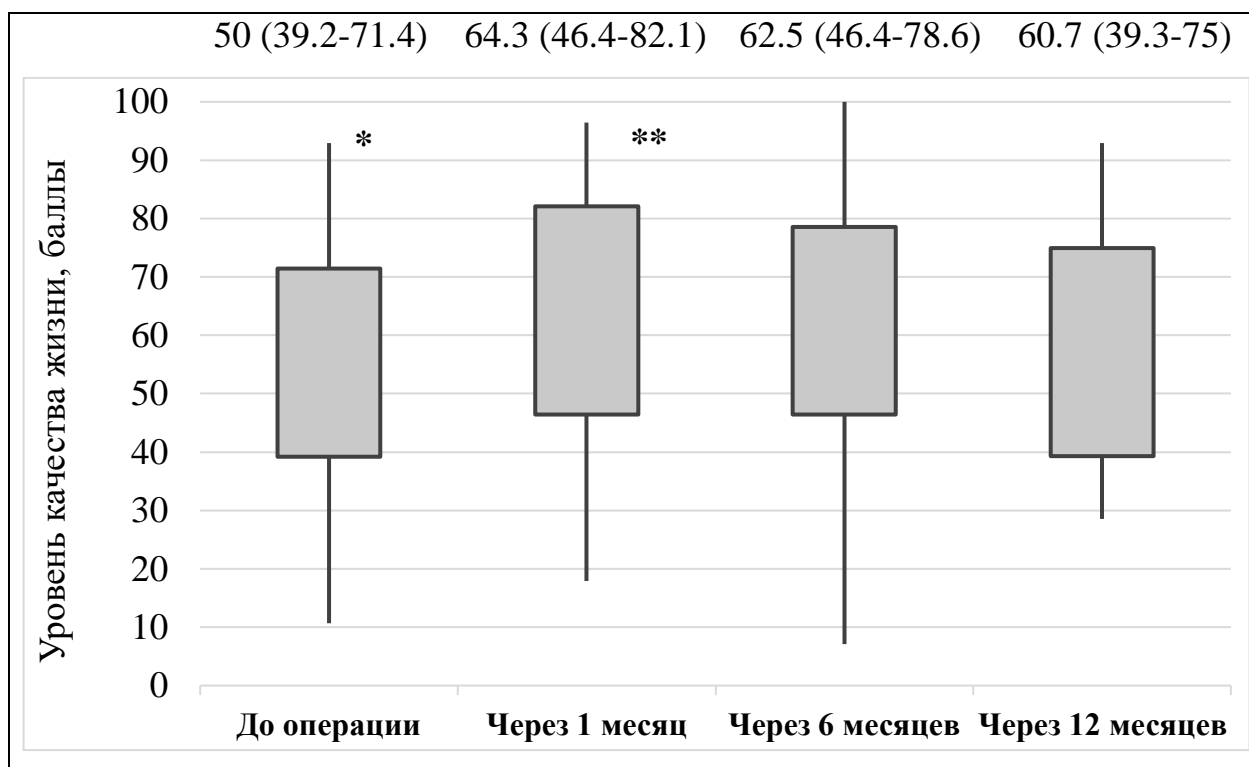


**Рисунок 37.** Средние значения качества жизни в категории «Аритмия» у пациентов группы А за период наблюдения, \* и \*\* - статистически значимые отличия показателей качества жизни (описание в тексте)

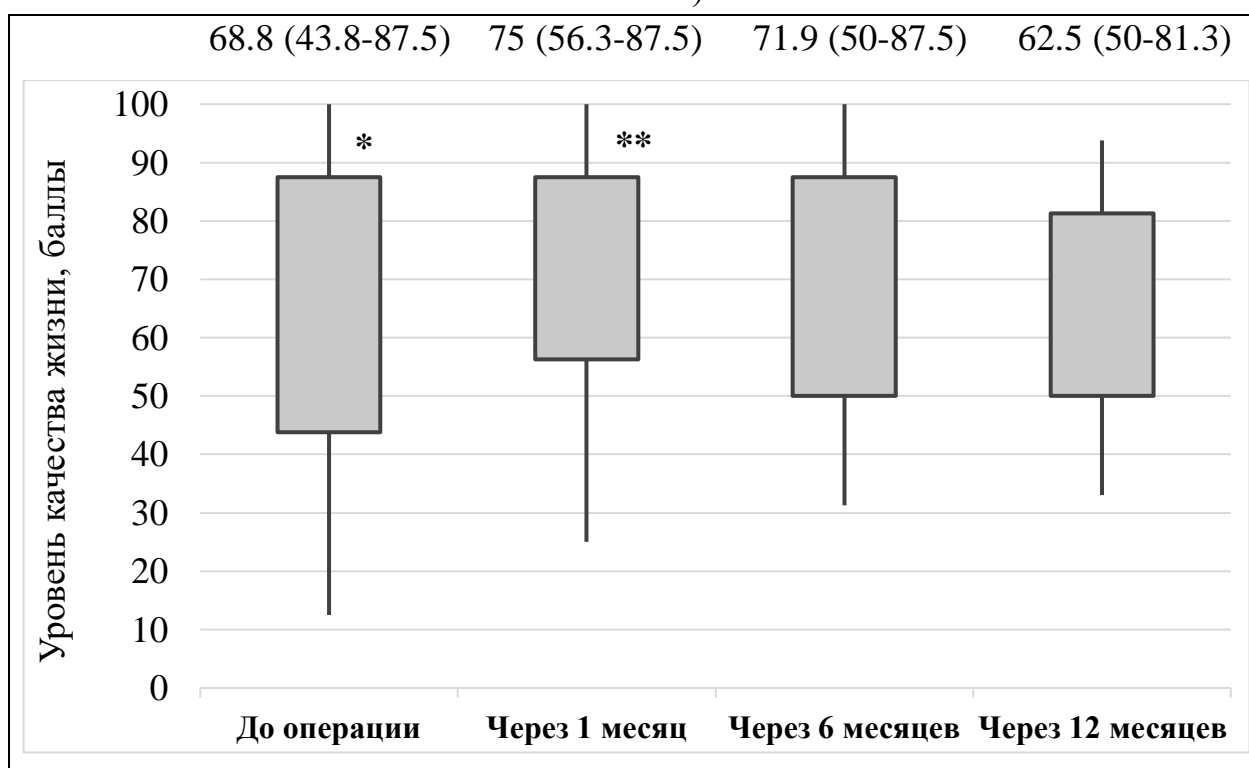


**Рисунок 38.** Средние значения качества жизни в категории «Дискомфорт в груди» у пациентов группы А за период наблюдения, \* и \*\* - статистически значимые отличия показателей качества жизни (описание в тексте)



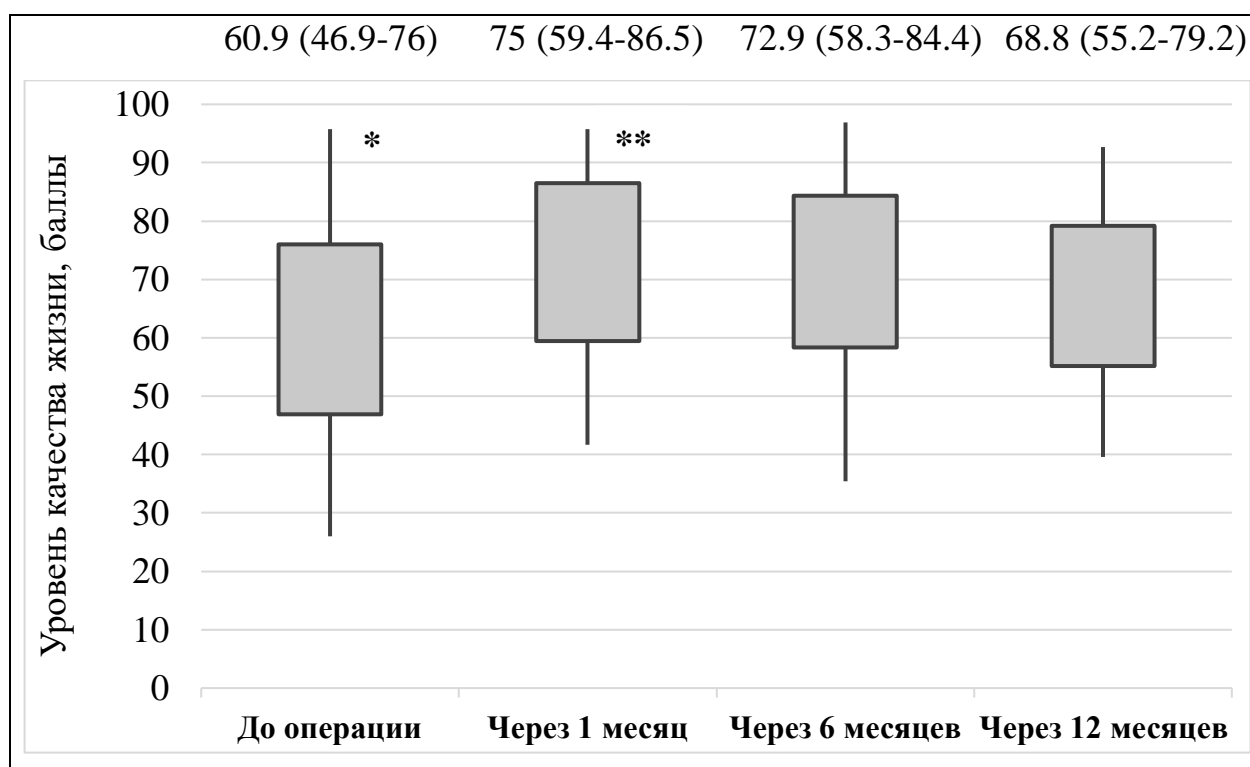


**Рисунок 39.** Средние значения качества жизни в категории «Одышка/утомляемость» у пациентов группы А за период наблюдения, \* и \*\* - статистически значимые отличия показателей качества жизни(описание в тексте)



**Рисунок 40.** Средние значения качества жизни в категории «Когнитивные функции» у пациентов группы А за период наблюдения, \* и \*\* - статистически значимые отличия показателей качества жизни(описание в тексте)

Статистически значимыми положительными изменениями общего КЖ получены при сравнении показателей до операции с показателями через 1 месяц ( $p < 0.001$ ) и через 6 месяцев ( $p = 0.024$ ) после операции, а также отрицательные изменения показателей через 1 месяц с полугодовыми ( $p = 0.019$ ) и годовыми ( $p = 0.006$ , рисунок 41).



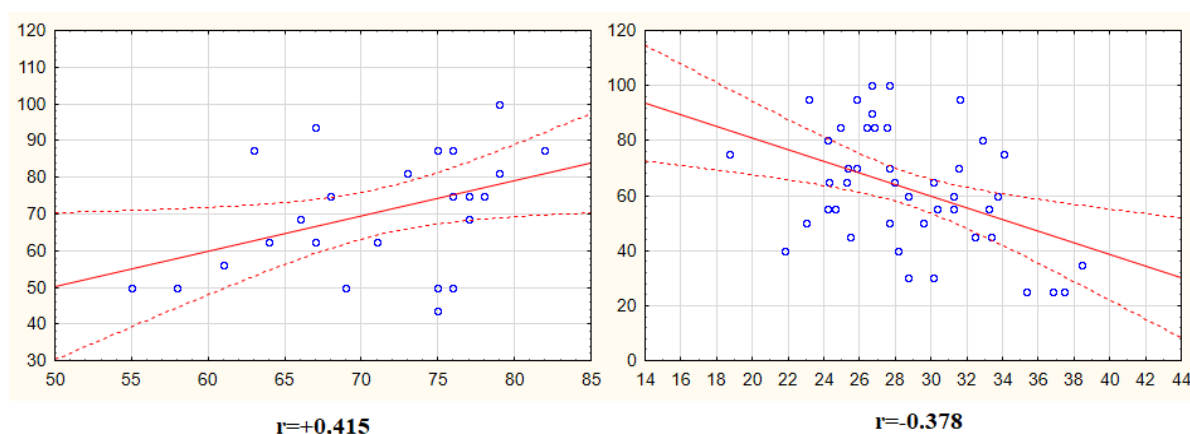
**Рисунок 41.** Средние значения общего качества жизни у пациентов группы А за период наблюдения, \* - статистически значимые отличия показателей качества жизни до и через 1, 6 месяцев после операции, \*\* - статистически значимые отличия показателей качества жизни через 1 и через 6, 12 месяцев после операции (описание в тексте)

В нашей работе четко прослеживается динамика КЖ пациентов с ЭКС за год наблюдения. Через 1 месяц после операции КЖ значительно улучшилось во всех категориях. В дальнейшем отмечалось постепенное снижение показателей в сторону исходных значений, а в категории «Когнитивные функции» ниже исходных. Такая динамика может объясняться выраженным положительным эффектом электрокардиостимуляции в отношении коррекцией брадиаритмии в

ранние сроки наблюдения. В дальнейшем ХСН и иные сопутствующие заболевания продолжают прогрессировать, что приводит к постепенному снижению КЖ.

Схожая тенденция описана в литературе: Udo E.O. и др. наблюдали 1067 пациентов с ЭКС в течение 7.5 лет, высокие показатели КЖ были отмечены лишь в начале периода наблюдения, затем происходило постепенное снижение со стабилизацией в категориях «Аритмия» и «Дискомфорт в груди» и значительное снижение в категории «Одышка/утомляемость» [204]. В работе Fleischmann K.E. и др. у 2010 пациентов имплантация ЭКС повышенное КЖ наблюдалось до 3 месяцев после операции, затем постепенно уменьшалось, но оставалось выше исходного через 4 года наблюдения [63]. В.П. Нужный и др. отметили снижение КЖ в ряде категорий через 3 года после имплантации [11].

По данным корреляционного анализа выявлена положительная связь между показателями КЖ в категории «Когнитивные функции» через 6 месяцев после операции с возрастом пациентов ( $r=+0.415$ ) и отрицательная – между КЖ в категории «Аритмия» до операции и ИМТ ( $r=-0.378$ , рисунок 42). Кроме этого прослеживалось множество положительных связей между показателями качества жизни по всем категориям.



**Рисунок 42.** Корреляционный анализ. Связь показателей качества жизни в категории «Когнитивные функции» через 6 месяцев после операции с возрастом пациентов (слева) и показателей в категории «Аритмия» до операции с индексом массы тела (справа)

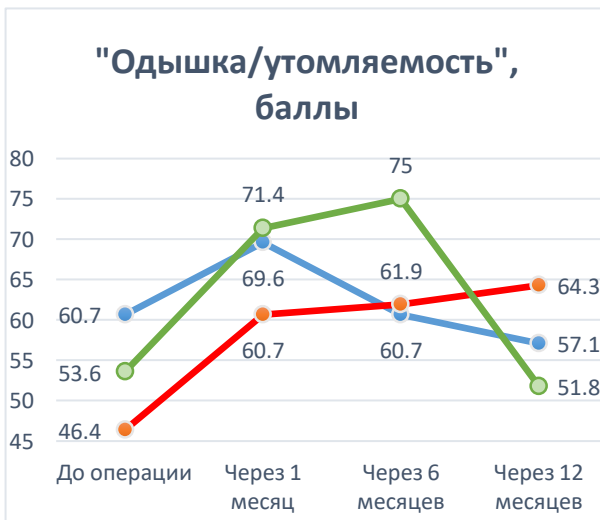
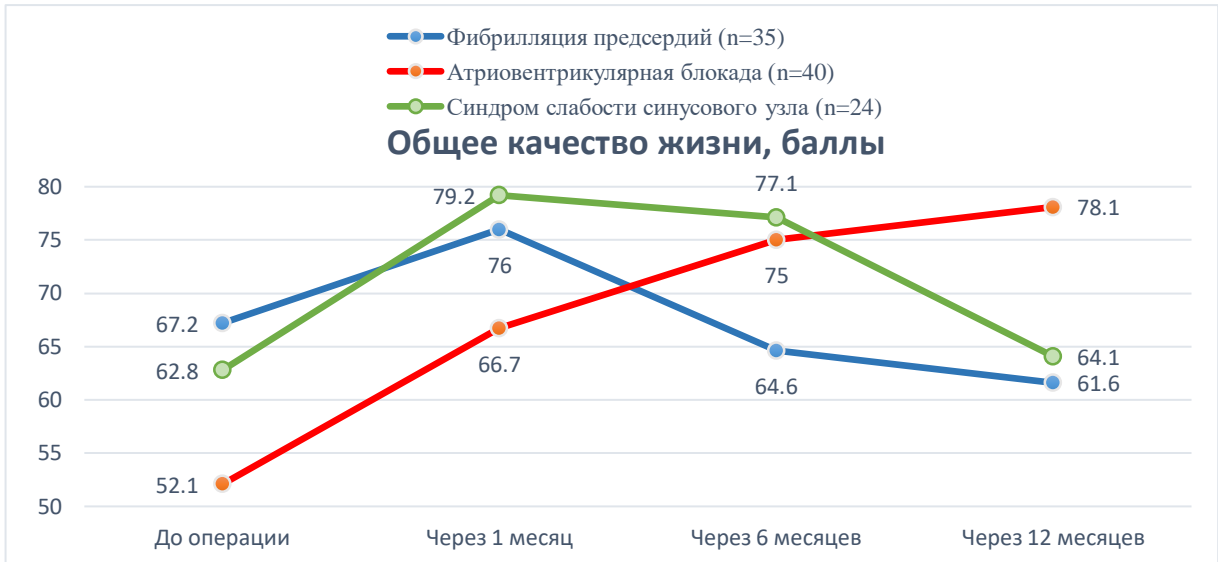
В работах, где с целью изучения КЖ использовались опросники SF-36 выявлены положительные корреляционные связи показателей КЖ пациентов с возрастом. Fleischmann К.Е. и др., отметили достоверно худшие показатели КЖ у пациентов старше 75 лет. [63]. В исследовании В.П. Нужного и др. худшие значения выявлены у пациентов старше 70 лет [11]. При использовании Aquarel бразильскими учеными связи с возрастом не выявлено [138].

Известно, что ожирение повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе риск возникновения нарушений ритма. Например, результаты недавнего метаанализа, основанные на 25 исследованиях, показали прямую связи величины ИМТ с риском развития ФП [27].

При сравнении показателей у пациентов с различными показаниями к имплантации ЭКС обнаружено, что пациенты с АВ блокадами имели наихудшие значения КЖ до и через 1 месяц после операции, значимо в категории «Дискомфорт в груди» до операции по сравнению с пациентами с СССУ ( $p=0.047$ ). В дальнейшие сроки наблюдения как пациенты с ФП, так и пациенты с СССУ отражали более низкое КЖ, когда пациенты с АВ блокадами продолжали показывать его улучшение (рисунок 43).

Лучшие показатели КЖ у пациентов с АВ блокадами и СССУ по сравнению с пациентами с ФП объясняется влиянием оперативного вмешательства на гемодинамику. Электрокардиостимуляция при АВ блокадах и СССУ приводит к синхронизации работы предсердий и желудочков, значительно устраняет эти нарушения проводимости и их вклад в поддержание и развитие ХСН. Имплантация ЭКС не купирует ФП, а лишь устраняет эффект замедленного АВ проведения, предсердия и желудочки продолжают работать асинхронно.

При сравнении пациентов с СССУ и АВ блокадами обе подгруппы отмечали повышение показателей КЖ после операции через 1 и 6 месяцев наблюдения. Mlynarski R. и др. также отметили лучшие показатели КЖ пациентов с СССУ в первые 6 месяцев после операции [122]. В работе Lamas G.A. пациенты с СССУ показали лучший ответ на двухкамерную электрокардиостимуляцию, чем пациенты с АВ блокадами [100].



**Рисунок 43.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с различными показаниями к операции, \* - статистически значимые отличия показателей качества жизни (описание в тексте)

Не выявлено значимых различий при сравнении КЖ у пациентов с различными видами ЭКС ( $p > 0.05$ ). Общее КЖ, КЖ в категориях «Аритмия» и «Дискомфорт в груди» у пациентов с двухкамерными ЭКС постепенно возрастало, у пациентов с однокамерными – повысилось через 1 месяц после операции с дальнейшим снижением через 6 и 12 месяцев. В категориях «Одышка/утомляемость» и «Когнитивные функции» напротив, пациенты с однокамерными устройствами показывали лучшие результаты. Общая динамика КЖ в этих категориях независимо от вида ЭКС отразилась в повышении показателей через 1 месяц с дальнейшим снижением в остальные сроки наблюдения (рисунок 44).

Kerr C.R. и др. сравнивали КЖ, смертность, вероятность развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе фибрилляции предсердий у пациентов с двухкамерной и однокамерной желудочковой стимуляцией. Отмечено, что преимущества двухкамерной стимуляции утрачиваются через 3 года после имплантации устройства [87]. В работе Vassalo M. и Lamas G.A. различия КЖ при разных видах стимуляции исчезали уже через 1.5 года после операции [100,212]. Не было различий в КЖ и в исследованиях Lopez-Jimenes F. и др. и Newman D. и др. [107,129,130]. В.П. Нужный и др. в исследовании показали, что КЖ при двухкамерной стимуляции было несколько выше, такие пациенты имели более высокий уровень переносимости физических нагрузок и лучше адаптировались к профессиональной и бытовой деятельности, но уровень социальной активности у них был ниже по сравнению с пациентами на однокамерной стимуляции. Через 5 лет наблюдения показатели КЖ выравнивались [11].

В нашей работе однокамерные ЭКС имплантировались преимущественно пациентам с ФП. В ряде случаев худшие показатели КЖ при однокамерной стимуляции объясняются не самой стимуляцией, а наличием перманентной формы ФП у данных пациентов.



**Рисунок 44.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с различными видами электрокардиостимулятора

При сравнении КЖ пациентов, находящихся на различных вариантах антитромботической терапии выявлено, что получавшие антиагрегантную терапию показали постепенный рост показателей общего КЖ и в категориях «Аритмия» и «Когнитивные функции» за весь период наблюдения, в остальных категориях отмечено незначительное снижение через 12 месяцев после операции. Находившиеся на антикоагулянтной терапии (НОАК и АВК) отметили улучшение КЖ только через месяц после операции, причем значимо для категории «Одышка/утомляемость» ( $p=0.019$ ), с дальнейшим постепенным ухудшением (рисунок 45). Антикоагулянтную терапию получали пациенты с ФП, наличие которой и отразилось на показателях КЖ.

Различий КЖ у пациентов с ВТЭО по сравнению с остальными пациентами не выявлено ( $p>0.05$ , рисунок 46).

Женщины в исследовании отмечали худшее КЖ по сравнению с мужчинами. Общее КЖ, а также в категории «Дискомфорт в груди» и «Одышка/утомляемость» у них значимо отличалось до ( $p<0.001$ ), через 1 месяц ( $p=0.003$ ) и через 6 месяцев ( $p=0.009$ ,  $p=0.023$  и  $p=0.006$ , соответственно). В категории «Аритмия» отличия получены только для показателей до ( $p=0.005$ ) и через 6 месяцев ( $p=0.016$ ), а в категории «Когнитивные функции» до ( $p=0.008$ ) и через 1 месяц после имплантации ( $p=0.011$ , рисунок 47).

Меньшие значения КЖ у женщин по сравнению с мужчинами описаны ранее. Oliveira V.G. и др. и Barros R.T. и др. выявили худшие показатели КЖ у женщин при использовании опросника Aquarel, Udo E.O. и др. – при использовании SF-36 [29,138,204]. Nowak B. и др. предполагают что различия в КЖ связаны с большей распространенностью АВ блокад и ранней имплантацией ЭКС у мужчин. Женщины обычно подвергаются оперативному вмешательству на более поздних стадиях развития заболеваний [133].





**Рисунок 45.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с различными вариантами антитромботической терапии, НОАК – новые оральные антикоагулянты, АВК – антагонисты витамина К, \* - статистически значимые отличия показателей качества жизни (описание в тексте)



**Рисунок 46.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с наличием и отсутствием венозных тромбоэмболических осложнений, ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения



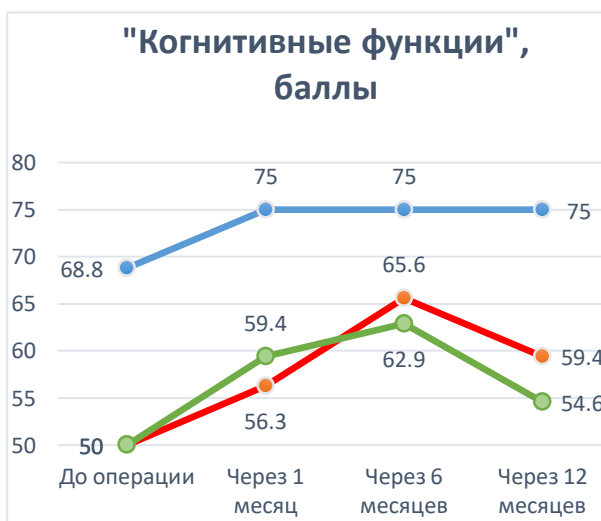
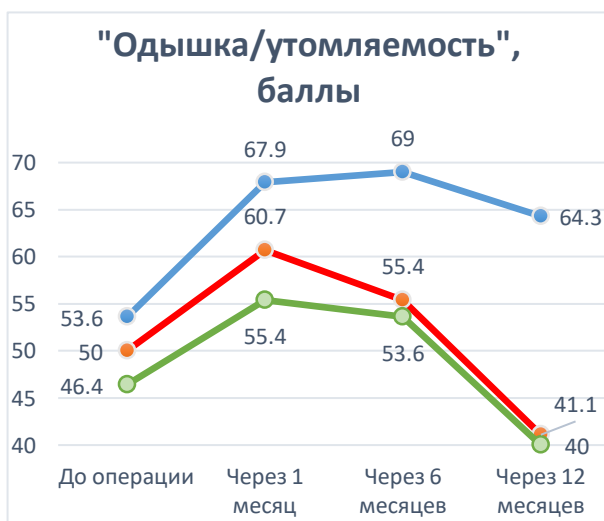
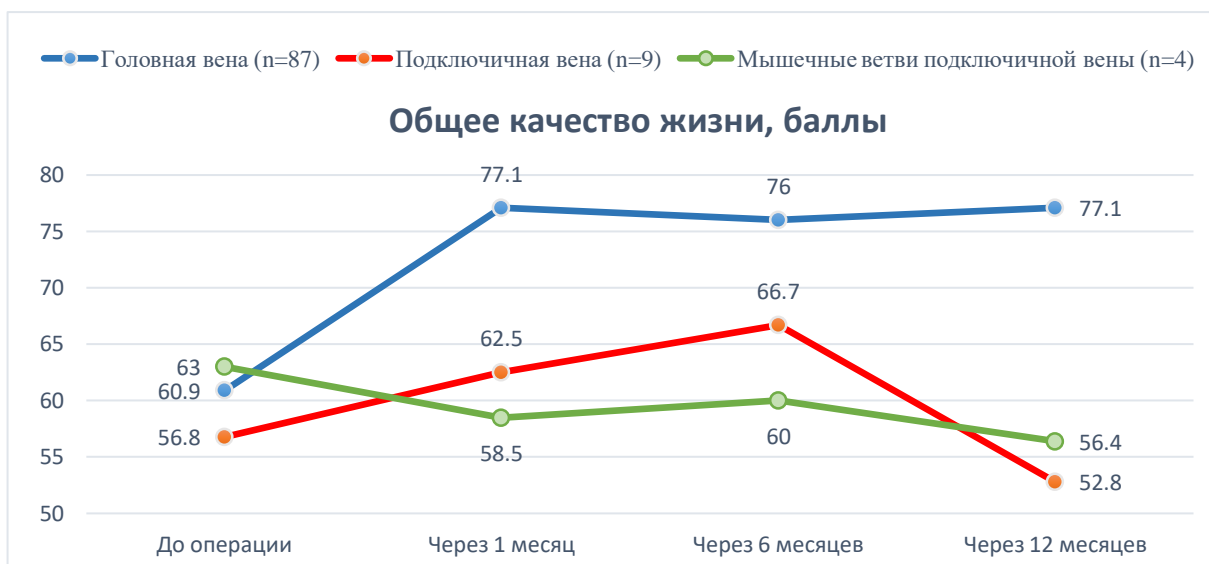
**Рисунок 47.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А в зависимости от пола, \* - статистически значимые отличия показателей качества жизни (описание в тексте)

Пациенты, у которых сосудистый доступ обеспечивался через головную вену показали лучшее КЖ во всех категориях, значимо при сравнении по категории «Дискомфорт в груди» через месяц после операции при доступе через мышечные ветви подключичной вены ( $p=0.038$ ), остальные различия статистически незначимы ( $p>0.05$ , рисунок 48).

Худшая динамика КЖ выявлена у пациентов с пейсмейкерным синдромом по сравнению с остальными пациентами. Значимые различия достигнуты только в категории «Когнитивные функции» через 6 месяцев после операции ( $p=0.049$ , рисунок 49).

Пейсмейкерный синдром (синдром ЭКС) – осложнение электрокардиостимуляции, возникающее вследствие десинхронизации работы предсердий и желудочков. Проявляется у пациентов, которым осуществляется однокамерная стимуляция, хотя имеются показания для двухкамерной. При стимуляции правого желудочка и функционирующем синусно-предсердном узле предсердия и желудочки сердца могут сокращаться независимо друг от друга. Периодически наступает ситуация, когда сокращение предсердий прерывается несвоевременным закрытием клапанов, теряется значительная часть сердечного выброса. В покое потери могут составлять 15-25%, при физической нагрузке достигать до 50%.

Lamas G.A. и др. при сравнении одно- и двухкамерной стимуляции у пациентов с СССУ и АВ блокадами выявили 26% случаев пейсмейкерного синдрома, причем при СССУ он проявлялся наиболее выражено [100]. Hojer S.J и др. рекомендуют заменять однокамерные ЭКС на двухкамерные при наличии показаний [80]. Другие авторы полагают, что перепрограммирование ЭКС или их замена даже при наличии к тому показаний при длительной электрокардиостимуляции в однокамерном режиме нецелесообразна, в их исследованиях такие пациенты не показали улучшения КЖ [11,87,100,212].



**Рисунок 48.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А в зависимости от сосудистого доступа, \* - статистически значимые отличия показателей качества жизни (описание в тексте)



**Рисунок 49.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с наличием и отсутствием пейсмейкерного синдрома, \* - статистически значимые отличия показателей качества жизни (описание в тексте)

Сопутствующие заболевания в разной степени влияют на КЖ пациентов с СИЭУ. Пациенты с ФП по сравнению с остальными отметили улучшение КЖ только в течение 1 месяца после операции, в дальнейшем наблюдалось постепенное падение показателей, различия незначимы ( $p > 0.05$ , рисунок 50). КЖ пациентов без гипертонической болезни (рисунок 51) и без стенокардии напряжения (рисунок 52) были несколько выше, чем у остальных, но эти различия также оказались незначимы ( $p > 0.05$ ).

Лучшие показатели выявлены у пациентов с ХСН 1 ФК. Общее качество жизни до и через 1 месяц после операции было выше в сравнении с 2 ФК ( $p = 0.015$  и  $p = 0.009$ ) и с 3 ФК ( $p = 0.026$  и  $p = 0.019$ ). В категории «Аритмия» до ( $p = 0.024$ ) и через 12 месяцев после операции ( $p = 0.016$ ) в сравнении с 3 ФК. В категории «Дискомфорт в груди» до и через 1 месяц после операции в сравнении с 2 ФК ( $p = 0.003$  и  $p = 0.009$ ) и с 3 ФК ( $p < 0.001$  и  $p = 0.01$ ). В категории «Одышка/утомляемость» до и через 1 месяц после операции при сравнении с 3 ФК ( $p = 0.007$  и  $p = 0.015$ ), через 1 месяц при сравнении с 2 ФК ( $p = 0.017$ ). В категории «Когнитивные функции» только через 1 месяц после операции в сравнении с 2 ФК ( $p = 0.028$ , рисунок 53). ФК показывает толерантность к физической нагрузке конкретного пациента и является отражением степени выраженности ХСН [152].

У пациентов с сахарным диабетом КЖ было ниже за весь период наблюдения, значимо при сравнении месячных результатов общего КЖ ( $p = 0.007$ ), в категориях «Аритмия» ( $p = 0.037$ ), «Дискомфорт в груди» ( $p = 0.013$ ) и «Когнитивные функции» ( $p = 0.008$ , рисунок 54).

Не выявлено различий у пациентов с инфарктом миокарда (рисунок 55) или острым нарушением мозгового кровообращения (рисунок 56) в анамнезе, а также с варикозным расширением вен нижних конечностей (рисунок 57) при сравнении с остальными ( $p > 0.05$ ).



**Рисунок 50.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с наличием и отсутствием фибрилляции предсердий, \* - статистически значимые отличия показателей качества жизни (описание в тексте)





**Рисунок 51.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с наличием и отсутствием гипертонической болезни



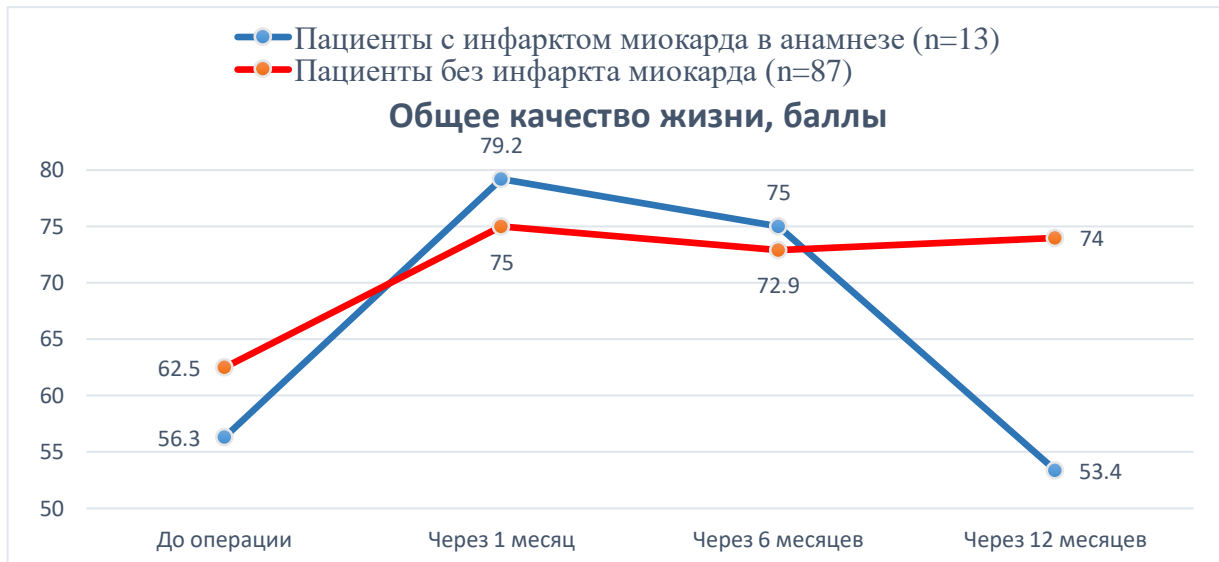
**Рисунок 52.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с наличием и отсутствием стенокардии напряжения



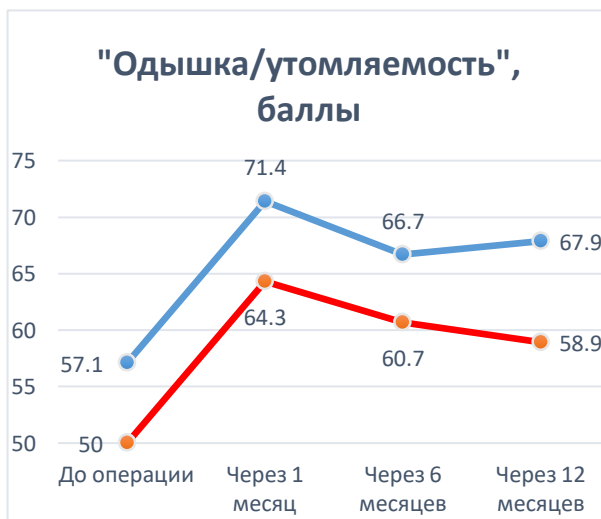
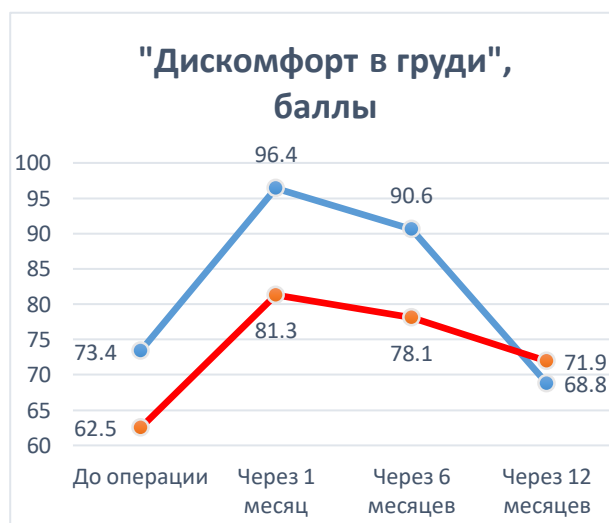
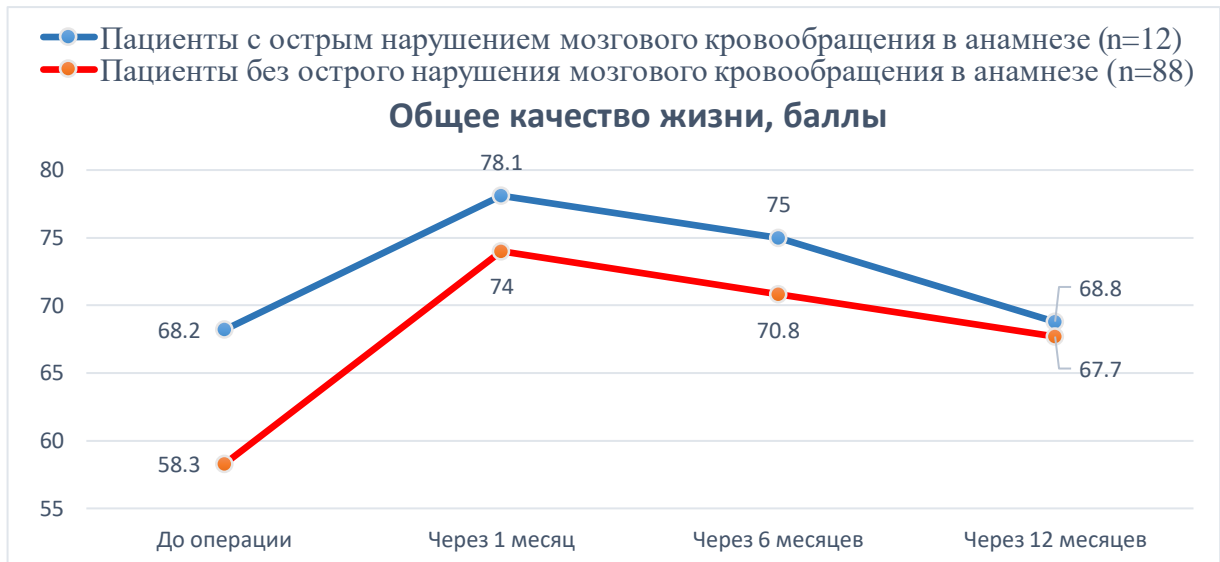
**Рисунок 53.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с различными классами хронической сердечной недостаточности, \* - статистически значимые отличия показателей качества жизни (описание в тексте)



**Рисунок 54.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с наличием и отсутствием сахарного диабета, \* - статистически значимые отличия показателей качества жизни (описание в тексте)



**Рисунок 55.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с наличием и отсутствием инфаркта миокарда в анамнезе



**Рисунок 56.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с наличием и отсутствием острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе



**Рисунок 57.** Сравнение показателей качества жизни у пациентов группы А с наличием и отсутствием варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей

### Клинический пример №4

Пациент С., 1937 г.р. поступил в ОХЛНР и ЭКС ГБУ РО ОККД (история болезни №10180) 11.11.2016 с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца: атриовентрикулярная блокада 3 степени. Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск 4. Эквиваленты приступов Морганьи-Эдемса-Стокса. Хроническая сердечная недостаточность 2А стадии, функциональный класс 3 по NYHA».

15.11.16 имплантирован двухкамерный ЭКС слева доступом через головную вену. Послеоперационный период протекал без особенностей.

Показатели КЖ пациента С. представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Параметры качества жизни пациента С. за период наблюдения

Параметры качества жизни, баллы				
Общее	76	90.6	92.7	90.6
«Аритмия»	85	95	100	95
«Дискомфорт в груди»	75	96.9	96.9	96.9
«Одышка/утомляемость»	75	82.1	85.7	82.1
«Когнитивные функции»	68.8	87.5	87.5	87.5

### Клинический пример №5

Пациентка О., 1955 г.р. поступила в ОХЛНР и ЭКС ГБУ РО ОККД (история болезни №10320) 15.11.2016 с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца: атриовентрикулярная блокада 3 степени. Эквиваленты приступов Морганьи-Эдемса-Стокса. Хроническая сердечная недостаточность 2А стадии, функциональный класс 3 по NYHA».

16.11.16 имплантирован однокамерный ЭКС слева доступом через головную вену. Послеоперационный период протекал без особенностей, в процессе наблюдения у пациентки развился пейсмейкерный синдром. У пациентки сохранялась одышка, эпизоды незначительного головокружения и слабости.

Показатели КЖ пациентки О. представлены в таблице 26.



Таблица 26 – Параметры качества жизни пациентки О. за период наблюдения

Параметры качества жизни, баллы				
Общее	70.8	77.1	64.6	61.5
«Аритмия»	75	90	55	65
«Дискомфорт в груди»	78.1	68.8	50	53.1
«Одышка/утомляемость»	60.7	75	67.9	57.1
«Когнитивные функции»	68.8	81.3	87.5	81.3

Описанные клинические примеры показывают возможности оценки КЖ пациентов с СИЭУ при использовании опросника Aquarel. Пациенты С. и О. имели практически схожий диагноз, но по техническим причинам пациентке О. был имплантирован однокамерный ЭКС вместо двухкамерного. Развившийся пейсмейкерный синдром отразился на показателях КЖ пациентки: незначительное улучшение через месяц после операции сменилось ухудшением показателей в дальнейшие сроки, тогда как у пациента С. отмечено стойкое повышение КЖ за весь период наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ежегодно в мире имплантируется более полутора миллиона СИЭУ, и это число постоянно растет. Имплантация устройств – полноценная хирургическая операция, которая может сопровождаться осложнениями. Так как стимуляция в настоящее время обеспечивается преимущественно посредством проведения электродов через венозную систему, одними из таких осложнений являются ВТЭО. До сих пор не определены распространенность и факторы риска ВТЭО, не разработаны алгоритмы диагностики и тактика ведения пациентов. Это может быть связано как с получением исследователями противоречивых данных, так и с редким выявлением таких осложнений – большинство из них протекает бессимптомно.

В связи с этим были определены цели, задачи и дизайн нашего исследования. В исследование вошли 130 пациентов, 67 мужчин (51.5%) и 63 женщины (48.5%) со средним возрастом 69 (60-76) лет, средний индекс массы тела (ИМТ) –  $28.3 \pm 4.4$  кг/м<sup>2</sup>., которые были разделены на 2 группы:

Группа А (оперативная группа) – 100 пациентов с показаниями к имплантации ЭКС.

Группа В (контрольная группа) – 30 пациентов со схожими с группой А заболеваниями, но без показаний к имплантации ЭКС.

Согласно дизайну исследования, всем пациентам оперативной группы до, через 1, 6 и 12 месяцев после имплантации ЭКС осуществлялись оценка проходимости вен верхних и нижних конечностей путем физикального обследования и проведения УЗДС, забор периферической венозной крови для определения значений базовых показателей коагулограммы – ПТИ, фибриногена, ТВ, АЧТВ и Д-димера, а также оценка КЖ с использованием специализированного для пациентов с ЭКС опросника «Оценка качества жизни и связанных событий». Пациентам контрольной группы производился забор периферической венозной крови для определения тех же показателей коагулограммы и физикальное обследование однократно при включении в исследование.

Пациентам оперативной группы производилась имплантация ЭКС по стандартной методике. Использовались однокамерные и двухкамерные ЭКС, один

или два эндокардиальных электрода, соответственно. Все желудочковые электроды имели пассивный тип фиксации, все предсердные – активный. Имплантировано 43 однокамерных и 57 двухкамерных ЭКС, в 87% случаев сосудистым доступом для проведения электродов послужила головная вена, в 9% - подключичная вена, в 4% - мышечные ветви подключичной вены. Все операции выполнялись с левой стороны.

После операции пациенты находились на антиагрегантной терапии. Антикоагулянтную терапию получали только пациенты с ФП в соответствии с показаниями.

Распространенность ВТЭО составила 10% - 6 случаев тромбоза подключичной вены, 2 случая тромбоза головной вены, 1 случай тромбоза глубоких вен левой нижней конечности и 1 случай тромбоза дополнительного ствола большой подкожной вены, не все случаи проявлялись клинической симптоматикой. Большая часть тромбозов выявлены в первые сутки или через месяц после операции, 90% у лиц мужского пола, 60% после имплантации двухкамерных ЭКС. ВТЭО не выявлены у пациентов с СССУ, в 7 случаев показанием к операции служила АВ блокада, в 3 – ФП. Из сопутствующих заболеваний у всех пациентов отмечалась ХСН 3 ФК по NYHA, у 9 – гипертоническая болезнь. 80% пациентов с ВТЭО находились на антиагрегантной терапии.

Мы полагаем, что основным предрасполагающим фактором в развитии ВТЭО у пациентов с СИЭУ является гиперкоагулянтное состояние, обеспечивающееся наличием и степенью выраженности ХСН. Сама имплантация устройства – триггер тромботического осложнения, она приводит к еще большему сдвигу в сторону гиперкоагуляции.

Другими факторами риска могут служить мужской пол, наличие АВ блокады и двухкамерная электрокардиостимуляция. При АВ блокадах наблюдается выраженная ХСН, у лиц мужского пола они встречаются чаще. ФП также сопутствует ХСН, но гиперкоагулянтное состояние у таких пациентов обычно снижается на фоне приема антикоагулянтов. Большая

предрасположенность к тромбозам при наличии двухкамерного ЭКС объясняется наличием двух электродов вместо одного, что более ухудшает течение крови по сосуду.

При оценке параметров коагулограммы у пациентов оперативной группы определялась тенденция к движению в сторону гипокоагуляции значений ПТИ, фибриногена, ТВ и АЧТВ после проведения имплантации. Уровень ПТИ за 12 месяцев снижался с 0.92 (0.86-0.95) до 0.9 (0.82-0.95), фибриноген – с  $3.12 \pm 0.7$  г/л до  $2.67 \pm 0.5$  г/л, ТВ повышалось с  $14.72 \pm 2.0$  секунд до  $16.16 \pm 1.2$  секунд, АЧТВ – с 30.7 (28.4-33.2) секунд до 33 (29.4-36.5) секунд. Все эти изменения статистически незначимы ( $p > 0.05$ ) кроме повышения ТВ: годовые показатели значимо превышали таковые в остальные сроки наблюдения ( $p < 0.001$ ). Д-димер возрастал через 1 месяц после операции на 67% ( $p > 0.05$ ) с дальнейшим снижением на 40% ( $p = 0.014$  и  $p = 0.007$ ) в другие сроки наблюдения.

При сравнении с группой контроля статистически значимые отличия выявлены только для уровня Д-димера – 300 (275-1000) мкг/л DDU у пациентов оперативной группы против 250 (250-300) мкг/л DDU у пациентов контрольной ( $p = 0.009$ ). При дальнейшем анализе Д-димер оперативной группы был выше через 1 месяц ( $p = 0.002$ ) и через 12 месяцев ( $p = 0.007$ ). Только в сроки через 6 месяцев после операции определялась незначимая разница – значения Д-димера оперативной группы максимально приблизились к значениям контрольной. Изменения уровня Д-димера ярко отражают состояние системы коагуляции у пациентов в течение одного года после имплантации СИЭУ: через месяц после операции у пациентов оперативной группы уровень Д-димера возрастал, что объясняется влиянием самого оперативного вмешательства; через 6 месяцев показатели снижались – положительный эффект электрокардиостимуляции в плане коррекции брадиаритмии и ХСН; начало повышения через 12 месяцев – прогрессирование ХСН.

Худшие значения исследуемые параметры принимали у пациентов с АВ блокадами, лучшие – у пациентов с ФП. Уровень Д-димера до и через месяц после операции у пациентов с АВ блокадами был выше на 75% и 69% ( $p = 0.016$  и  $p = 0.004$ ),

ПТИ выше через месяц и через год на 25% и 13% ( $p=0.003$  и  $p<0.001$ ), а АЧТВ ниже до и через месяц на 9% и 11% ( $p=0.004$  и  $p=0.001$ ) по сравнению с пациентами с ФП. Как было сказано выше, лучшие значения показателей у пациентов с ФП обеспечиваются проводимой антикоагулянтной терапией.

Доказано также, что больший сдвиг в сторону гиперкоагуляции отмечался у пациентов с двухкамерными ЭКС, особенно через 1 месяц после операции, и это не зависит от варианта антитромботической терапии. Уровень Д-димера у них был выше через месяц после операции на 67% ( $p=0.011$ ), ПТИ выше через 1, 6 и 12 месяцев на 19%, 10% и 7% ( $p<0.001$ ,  $p=0.013$  и  $p=0.012$ ), а АЧТВ ниже через 6 и 12 месяцев на 11% и 17% ( $p<0.001$  и  $p=0.003$ ).

При оценке параметров коагулограммы у пациентов, находившихся на различных вариантах антитромботической терапии, у получавших антиагреганты наблюдались более высокие значения Д-димера, на 33-82%, значимо только через месяц после операции ( $p=0.004$ ) по сравнению с пациентами на терапии НОАК, ПТИ на 2-71%, значимо только через месяц после операции ( $p<0.001$  и  $p=0.001$ ), и более низкие значения АЧТВ, на 0.3-16%, значимо до операции по сравнению с пациентами на терапии АВК ( $p<0.001$ ) и через месяц после операции по сравнению с пациентами на НОАК ( $p<0.001$ ).

Пациенты с ВТЭО имели значимо более высокие уровни Д-димера, но не остальных показателей. До операции Д-димер этих пациентов превышал значения остальных в 5 раз – 1460 (1000-1665) мкг/л DDU против 300 (250-1000) мкг/л DDU ( $p=0.028$ ), через месяц только в 1.3 раза – 650 (300-1000) мкг/л DDU против 500 (300-665) мкг/л DDU ( $p>0.05$ ). В другие сроки наблюдения показатели выравниваются ( $p>0.05$ ). Как правило, Д-димер рутинно не определяется у всех пациентов с СИЭУ. Наше исследование доказывает, что высокие значения Д-димера могут служить прогностическим фактором возникновения ВТЭО в послеоперационном периоде. Определение ПТИ, фибриногена, ТВ и АЧТВ не позволяют заподозрить наличие или прогнозировать ВТЭО.

В дополнение в нашем исследовании произведена оценка КЖ пациентов с СИЭУ на всех сроках наблюдения с использованием специализированного

опросника Aquarel. Через 1 месяц после операции КЖ значительно улучшилось во всех категориях, в среднем на 23% ( $p < 0.001$ ), в дальнейшем отмечалось постепенное снижение показателей на 3% через 6 месяцев ( $p = 0.019$ ) и 8% через 12 месяцев ( $p = 0.006$ ) по сравнению с месячными показателями. Такая динамика может объясняться выраженным положительным эффектом электрокардиостимуляции в отношении коррекцией брадиаритмии в ранние сроки наблюдения. В дальнейшем ХСН и иные сопутствующие заболевания продолжают прогрессировать, что приводит к постепенному снижению КЖ.

Имплантация ЭКС наиболее благоприятно отразилась на пациентах с АВ блокадами и СССУ, хотя эти различия оказались статистически незначимы ( $p > 0.05$ ). Это может объясняться тем, что у таких пациентов операция наиболее полно корректирует брадиаритмии и ХСН. У пациентов с ФП в поздние сроки наблюдения отмечалось быстрое снижение КЖ. Имплантация у них не устраняет основное заболевание, а лишь эффект замедленного АВ проведения.

Применение различных видов электрокардиостимуляции не повлияло на КЖ, меньшие показатели у пациентов с однокамерными ЭКС объясняются скорее наличием ФП. Пациенты с двухкамерными ЭКС показывали улучшение показателей в среднем на 17-20% со склонностью к стабилизации в поздние сроки наблюдения ( $p > 0.05$ ), пациенты с однокамерными ЭКС – положительную динамику через месяц после операции (на 23%,  $p > 0.05$ ) и резкий спад через 6 (на 8%,  $p > 0.05$ ) и 12 (на 16%,  $p > 0.05$ ). Изменения КЖ у пациентов, находившихся на различных видах антитромботической терапии, аналогично объясняются влиянием ФП.

Женщины в исследовании отмечали худшую динамику КЖ. В среднем показатели пациентов женского пола были ниже на 18-29%. Общее КЖ, а также в категории «Дискомфорт в груди» и «Одышка/утомляемость» у них значимо отличалось до ( $p < 0.001$ ), через 1 месяц ( $p = 0.003$ ) и через 6 месяцев ( $p = 0.009$ ,  $p = 0.023$  и  $p = 0.006$ , соответственно). В категории «Аритмия» отличия получены только для показателей до ( $p = 0.005$ ) и через 6 месяцев ( $p = 0.016$ ), а в категории «Когнитивные функции» до ( $p = 0.008$ ) и через 1 месяц после имплантации

( $p=0.011$ ). Считается, что женщины подвергаются оперативному вмешательству на более поздних стадиях развития заболеваний, которые и влияют на оценку.

Пейсмейкерный синдром является важным осложнением, способным влиять на КЖ пациентов. В нашей работе такие пациенты отмечали худшие показатели, в среднем на 13-18%, но эти различия оказались статистически незначимы ( $p>0.05$ ).

Из сопутствующих заболеваний на КЖ ярко отражались наличие сахарного диабета и 2-3 ФК ХСН. Пациенты с сахарным диабетом показали меньшие значения КЖ, особенно через месяц после операции, значимо в категориях «Аритмия» ( $p=0.037$ ), «Дискомфорт в груди» ( $p=0.013$ ) и «Когнитивные функции» ( $p=0.008$ ) и общее КЖ ( $p=0.007$ ). Показатели КЖ пациентов ХСН 2-3 ФК в среднем были ниже, чем у пациентов с 1 ФК на 7-35% ( $p<0.05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами составила 10%. Предрасполагающие факторы развития венозных тромбоэмболических осложнений после имплантации сердечно-сосудистыми электронного устройства – мужской пол, хроническая сердечная недостаточность 3 функционального класса по классификации NYHA, атриовентрикулярная блокада как показание к оперативному вмешательству, количество используемых электродов для электрокардиостимуляции.

2. До операции у пациентов наблюдались явления гиперкоагуляции, выразившиеся в повышенном уровне Д-димера. Протромбиновый индекс, фибриноген, тромбиновое время и активированное частичное тромбoplastиновое время находились в зоне референсных значений. После операции наблюдался сдвиг в сторону гипокоагуляции за счет статистически значимого снижения уровня Д-димера через 6 ( $p=0.014$ ) и 12 ( $p=0.007$ ) месяцев.

3. У пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями до операции определялись в среднем в 5 раз более высокий уровень Д-димера по сравнению с остальными пациентами ( $p=0.028$ ), по другим исследуемым показателями различий не выявлено ( $p>0.05$ ).

4. Имплантация электрокардиостимулятора повышает качество жизни пациента через месяц после операции на 23% ( $p<0.001$ ), через 6 и 12 месяцев отмечается тенденция к ухудшению на 3% и 8% ( $p=0.019$  и  $p=0.006$ ). Венозные тромбоэмболические осложнения не влияют на показатели качества жизни пациентов ( $p=0.652$ ).



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показано рутинное определение уровня Д-димера у всех пациентов, которым планируется проведение оперативного вмешательства по имплантации сердечно-сосудистого электронного устройства.

2. В случае повышения уровня Д-димера до 1000 мкг/л DDU и более в особенности у пациентов мужского пола, с атриовентрикулярной блокадой в качестве основного заболевания, хронической сердечной недостаточностью 3 функционального класса по классификации NYHA и двухкамерным электрокардиостимулятором целесообразно проведение ультразвукового дуплексного сканирования вен верхних и нижних конечностей вне зависимости от наличия клиники венозного тромбоэмболического осложнения.

3. При проведении оценки качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами возможно использование специализированного опросника «Оценка качества жизни и связанных событий» (Aquarel).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агапов, А.Б. Прямые пероральные антикоагулянты в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст] / А.Б. Агапов, И.А. Сучков, А.Н. Рябков // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2016. – №. 2. – С. 147-157.
2. Бокерия, Л.А. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [Текст] / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И Кириенко. [и др.] // Флебология. – 2015. – Т. 9, №2. – С. 2-52.
3. Бурдули, Н.М. Синдром верхней полой вены [Текст] / Н.М. Бурдули // Клин. мед. – 2015. – Т. 93, №12. – С. 61-63.
4. Воробьева, Н.М. Повышение Д-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без тромбоэмболических осложнений: с чем это связано и что делать? [Текст] / Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16, №4. – С. 34-42.
5. Дроздов, И.В. Методы удаления эндокардиальных электродов [Текст] / И.В. Дроздов, А.Ю. Амирасланов, А.Н. Александров [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2010. – Т. 4, №1. – С. 35-51.
6. Каде, А.Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия [Текст] / А.Х. Каде, С.А. Занин, Е.А. Губарева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – Т. 11, №3. – С. 611-617.
7. Калинин, Р.Е. Врожденная полная блокада сердца у беременных женщин: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – №3. – С. 80-86.
8. Калинин, Р.Е. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, №4. – С. 416-423.

9. Кручина, Т.К. Конгресс «Кардиостим»: настоящее и будущее [Текст] / Т.К. Кручина, С.В. Попов, Э.А. Иваницкий [и др.] // Вестник аритмологии. – 2016. – №85. – С. 69-72.
10. Бабуев, Н.С. Факторы риска венозной тромбоэмболии у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами в амбулаторной кардиологической практике [Текст] / Н.С. Бабуев. // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – Т. 31, №2. – С. 96-99.
11. Нужный, В.П. Качество жизни пациентов с имплантированными кардиостимуляционными системами [Текст] / В.П. Нужный, Д.Н. Шмаков, Я.Э. Азаров [и др.] // Анналы аритмологии. – 2008. – №1. – С. 75-82.
12. Пучиньян, Д.М. Коагулограмма: интерпретационные возможности [Текст] / Д.М. Пучиньян, Г.Л. Гладилин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – №10. – С. 48.
13. Ревিশвили, А.Ш. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых устройств. / А.Ш. Ревিশвили, С.А. Бойцов, К.В. Давтян. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2017. – 701 с.
14. Савельев, В.С. Флебология: Руководство для врачей. / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
15. Сердюков, Д.А. Распространенность тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами [Текст] / Д.А. Сердюков, Д.Ф. Егоров, Е.В. Медведева [и др.] // Вестник аритмологии. – 2008. – Т. 54, №48. – С. 53.
16. Соловьева, И.В. Д-димер: клиническое значение для пожилых пациентов [Текст] / И.В. Соловьева // Ремедиум Приволжье. – 2017. – №8. – С. 158.
17. Тюкалова, Л.И. «Маски» немассивной тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором [Текст] / Л.И. Тюкалова, О.В. Пермякова, С.В. Попов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, №4. – С. 76-79.

18. Тюкалова, Л.И. Немассивная тромбоэмболия легочной артерии при постоянной кардиостимуляции в клинике внутренних болезней. / Л.И. Тюкалова, И.Н. Посохов, С.В. Попов. – Томск, СТТ, 2006. – 174 с.
19. Чернявский, А.М. Пятилетние результаты хирургического лечения пациентов с хронической постэмболической легочной гипертензией [Текст] / А.М. Чернявский, А.Г. Едемский, М.А. Чернявский [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – №2. – С. 21-24.
20. Шайдаков, Е.В. Роль эндотелия в патогенезе хронической постэмболической легочной гипертензии [Текст] / Е.В. Шайдаков, В.И. Евлахов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, №1. – С. 22-26.
21. Abu-El-Haija, B. Venous stenosis after transvenous lead placement: a study of outcomes and risk factors in 212 consecutive patients [Text] / B. Abu-El-Haija, P.D. Bhave, D.N. Campbell [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2015. – Issue 4: e001878.
22. Agnelli, G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism [Text] / G. Agnelli, H.R. Buller, A. Cohen [et al.] // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369, Issue 9. – P. 799-808.
23. Altieri, P. Metalloproteinases 2 and 9 are increased in plasma of patients with heart failure [Text] / P. Altieri, C. Brunelli, S. Garibaldi [et al.] // Eur J Clin Invest. – 2003. – Issue 33. – P. 648-56.
24. Antonelli, D. Short term thrombosis after transvenous permanent pacemaker insertion [Text] / D. Antonelli, Y. Turgeman, Z. Kaveh [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 1989. – Vol. 12, Issue 2. – P. 280-2.
25. Aryana, A. Superior vena cava syndrome induced by endocardial defibrillator and pacemaker leads [Text] / A. Aryana, K.D. Sobota, D.J. Esterbrooks [et al.] // Am J Cardiol. – 2007. – Vol. 9, Issue 12. – P. 1765–1767.
26. Atreya, A.R. Complications arising from cardiac implantable electrophysiological devices: review of epidemiology, pathogenesis and prevention for the clinician [Text] / A.R. Atreya, J.R. Cook, P.K. Lindenauer // Postgraduate Medicine. – 2016. – Vol. 2, Issue 128. – P. 223-230.

27. Aune, D. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies [Text] / D. Aune, A. Sen, S. Schlesinger [et al.] // *Eur J Epidemiol.* – 2017. – Vol. 32, Issue 3. – P. 181-192.
28. Barakat, K. Transvenous pacing lead-induced thrombosis: a series of cases with a review of the literature [Text] / K. Barakat, N.M. Robinson, R.A. Spurrell // *Cardiology.* – 2000. – Vol. 9, Issue 3. – P. 142–148.
29. Barros, R.T. Evaluation of patients' quality of life aspects after cardiac pacemaker implantation [Text] / R.T. Barros, S.M.R. Carvalho, M.A.M. Silva [et al.] // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* – 2014. – Vol. 29, Issue 1. – P. 37-44.
30. Bellot, P.H. Endocardial lead extraction in cardiac pacing for the clinician [Text] / P.H. Bellot, M. Kusumoto, N.F. Goldschlager // *Springer.* – 2008. – Issue 3. – P. 304.
31. Boczar, K. Venous stenosis and occlusion in the presence of endocardial leads [Text] / K. Boczar, A. Ząbek, K. Haberka [et al.] // *Adv Clin Exp Med.* – 2016. – Vol. 25, Issue 1. – P. 83-91.
32. Bozic, M. D-dimer, other markers of haemostasis activation and soluble adhesion molecules in patients with different clinical probabilities of deep vein thrombosis [Text] / M. Bozic, A. Blinc, M. Stegnar [et al.] // *Thromb Res.* – 2002. – Vol. 108, Issue 2-3. – P. 107-114.
33. Bracke, F. Venous occlusion of the access vein in patients referred for lead extraction: influence of patient and lead characteristics [Text] / F. Bracke, A. Meijer, B. Van Gelder [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2003. – Issue 26. – P. 1649-52.
34. Breault, S. Percutaneous endovascular management of chronic superior vena cava syndrome of benign causes: long-term follow-up [Text] / S. Breault, F. Doenz, A.M. [et al.] // *Jouannic Eur Radiol.* – 2017. – Vol. 27, Issue 1. – P. 97-104.
35. Bulur, S. Incidence and predictors of subclavian vein obstruction following biventricular device implantation [Text] / S. Bulur, A. Vural, M.J Yazıcı [et al.] // *Interv Card Electrophysiol.* – 2010. – Issue 29. – P. 199–202.

36. Buttigieg, J. Pacemaker lead-associated thrombosis in cardiac resynchronisation therapy [Text] / J. Buttigieg, R. Asciak, C.M. Azzopardi // *BMJ Case Rep.* – 2015. – pii:bcr2015210314.
37. Byrne, C. Normal D-dimer in two patients with pacemaker and deep venous thrombosis in an upper extremity [Text] / C. Byrne, J. Abdulla, J.K. // *Christensen Ugeskr Laeger.* – 2015. – Vol. 177, Issue 2A. – P. 12-3.
38. Cacko, A. Predictors of venous stenosis of occlusion following first transvenous cardiac device implantation: Prospective observational study [Text] / A. Cacko, E. Kozyra-Pydy, M. Gawalko [et al.] // *The journal of vascular access.* – 2018. – Vol. 6, Issue 1. – P. 1-6.
39. Carlon, T.A. Interventional Therapy for Upper Extremity Deep Vein Thrombosis [Text] / T.A. Carlon, D. Sudheendra // *Semin Intervent Radiol.* – 2017. – Vol. 34, Issue 1. – P. 54-60.
40. Celik, A. Relation between the new anthropometric obesity parameters and inflammatory markers in healthy adult men [Text] / A. Celik, E. Saricicek, V. Saricicek [et al.] // *SCIRJ.* – 2014. – Vol. 11, Issue 3. – P. 6-10.
41. Çeliker, C. Diagnosis of abnormal subclavian venous flow by radionuclide venography in patients with permanent pacemaker [Text] / C. Çeliker, H. Sayman, M. Ersanli [et al.] // *Int J Angiol.* – 1988. – Vol. 7, Issue 3. – P. 265-7.
42. Chan, C.M. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index [Text] / C.M. Chan, C. Woods, A.F. Shorr // *J Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 8, Issue 7. – P. 1509-1514.
43. Chandra, S. Pacemaker lead induced inferior vena caval thrombosis leading to portal hypertension [Text] / S. Chandra, D. Ameta, S.K. Vijay [et al.] // *Indian Pacing Electrophysiol J.* – 2013. – Vol. 13, Issue 2. – P. 84–87.
44. Chen, J.C. A contemporary perspective on superior vena cava syndrome [Text] / J.C. Chen, F. Bongard, S.R. Klein // *Am J Surg.* – 1990. – Issue 160. – P. 207–211.
45. Chen, J.Y. Pre-procedure duplex ultrasonography to assist cephalic vein isolation in pacemaker and defibrillator implantation [Text] / J.Y.

Chen, K.C. Chang, Y.C. Lin [et al.] // J Interv Card Electrophysiol. – 2005. – Vol. 12, Issue 1. – P. 75-81.

46. Chin, E.E. Sonographic evaluation of upper extremity deep venous thrombosis [Text] / E.E. Chin, P. Zimmerman, E. Grant // J Ultrasound Med. – 2005. – Issue 24. – 829-38.

47. Corsico, A.G. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy [Text] / A.G. Corsico, A.M. D'Armini, I. Cerveri [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2008. – Issue 178. – P. 419–424.

48. Cote, L.P. Comparisons between upper and lower extremity deep vein thrombosis: a review of the RIETE registry [Text] / L.P. Cote, S. Greenberg, J.A. Caprini [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2016. – pii:1076029616663847.

49. Crook, B.R. Occlusion of the subclavian vein associated with cephalic vein pacemaker electrodes [Text] / B.R. Crook, P. Gishen, C.R. Robinson [et al.] // Br J Surg. – 1977. – Vol. 64, Issue 5. – P. 329-31.

50. Cugno, M. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation [Text] / M. Cugno, D. Mari, P.L. Meroni [et al.] // Br J Haematol. – 2004. – Issue 126. – P. 85-92.

51. 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 [Text] / S.S. Da Costa, N.A. Scalabrini, R. Costa [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2002. – Issue 25. – P. 1301–1306.

52. Daniels, L.B. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism [Text] / L.B. Daniels, J.A. Parker, S.R. Patel, [et al.] // The American journal of cardiology. – 1997. – Vol. 80, Issue 2. – P. 184-188.

53. de Cock, C.C. Long-term outcome of patients with multiple (*OorZ3*) noninfected transvenous leads: a clinical and echocardiographic study [Text] / C.C. de Cock, M. Vinkers, L.C. Van Campe [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2000. – Issue 23. – P. 423-6.

54. de Gregorio, M.A. Endovascular treatment of a haemodynamically unstable massive pulmonary embolism using fibrinolysis and fragmentation. Experience with 111 patients in a single centre. Why don't we follow ACCP recommendations? [Text] / M.A.

de Gregorio, A. Laborda, I. de Blas [et al.] // Arch Bronconeumol. – 2011. – Vol. 47, Issue 1. – P. 17-24.

55. Delcroix, M. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry [Text] / M. Delcroix, I. Lang, J. Pepke-Zaba [et al.] // Circulation. – 2016. – Issue 115. – P. 173-6.

56. Di Nisio, M. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review [Text] / M. Di Nisio, G.L. Van Sluis, P.M. Bossuyt [et al.] // J Thromb Haemost. – 2010. – Vol. 8, Issue 4. – P. 684-92.

57. Doty, J.R. Superior vena cava obstruction: bypass using spiral vein graft [Text] / J.R. Doty, J.H. Flores, D.B. Doty // Ann Thorac Surg. – 1999. – Issue 67. – P. 1111-6.

58. Douma, R.A. Potential of an ageadjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts [Text] / R.A. Douma, G. le Gal, M. Söhne [et al.] // BMJ. – 2010. – Issue 340. – P. 1475.

59. Douma, R.A. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism a prospective cohort study [Text] / R.A. Douma, I.C. Mos, P.M. Erkens [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2011. – Vol. 154, Issue 11. – P. 709-718.

60. Einstein-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism [Text] / Einstein-PE Investigators // N Engl J Med. – 2012. – Issue 366. – P. 1287-1297.

61. Enga, K.F. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: The Tromsø study [Text] / K.F. Enga, I. Rye-Holmboe, E.M. Hald [et al.] // J Thromb Haemost. – 2015. – Vol. 13, Issue 1. – P. 10-6.

62. Engelberger, R.P. Management of deep vein thrombosis of the upper extremity [Text] / R.P. Engelberger, N. Kucher // Circulation. – 2012. – Issue 126. – P. 768-773.

63. Fleischmann, K.E. Pacemaker implantation and quality of life in the Mode Selection Trial (MOST) [Text] / K.E. Fleischmann // Heart Rhythm. – 2006. – Issue 3. – P. 653-9.



64. Freed, D.H. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension [Text] / D.H. Freed, B.M. Thomson, M. Berman [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2011. – Issue 141. – P. 383–387.
65. Fu, H.X. Outcome and management of pacemaker-induced superior vena cava syndrome [Text] / H.X. Fu, X.M. Huang, L. Zhong [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 37, Issue 11. – P. 1470-6.
66. García-Sanz, M.T. Symptoms, location and prognosis of pulmonary embolism [Text] / M.T. García-Sanz, C. Pena-Álvarez, P. López-Landeiro [et al.] // *Rev Port Pneumol.* – 2014. – Vol. 20, Issue 4. – P. 194-9.
67. Goodman, L.R. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II [Text] / L.R. Goodman, P.D. Stein, F. Matta [et al.] // *American Journal of Roentgenology.* – 2007. – Vol. 189, Issue 5. – P. 1071-1076.
68. Goto, Y. Long-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker implantation [Text] / Y. Goto, T. Abe, S. Sekine [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1998. – Issue 21. – P. 1192–1195.
69. Grant, J.D. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults [Text] / J.D. Grant, S.M. Stevens, S.C. Woller [et al.] // *JTH.* – 2012. – Issue 108. – P. 1097–108.
70. Gross, C.M. Gray's anatomy, Anatomy of the Human Body. / C.M. Gross // 28th American ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1966. – 730 p.
71. Gutte, H. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation–perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography [Text] / H. Gutte, J. Mortensen, C.V. Jensen [et al.] // *J Nucl Med.* – 2009. – Vol. 50, Issue 12. – P. 1987-1992.
72. Hager, K. Fibrin degradation product concentration (D-Dimers) in the course of ageing [Text] / K. Hager, D. Platt // *Gerontology.* – 1995. – Issue 41, – P. 159–65.
73. 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 [Text] / M. Haghjoo, M. Nikoo, A. Fazelifar [et al.] // *Europace.* – 2007 – Vol. 9, Issue 5. – P. 328-332.

74. Heil, J. Deep vein thrombosis of the upper extremity [Text] / J. Heil, W. Miesbach, T. Vogl [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* – 2017. – Vol. 114, Issue 14. – P. 244-249.
75. Heit, J.A. Epidemiology of venous thromboembolism [Text] / J.A. Heit // *Nat. Rev. Cardiol. J.* – 2015. – Vol. 12, Issue 8. – P. 464–474.
76. Henzler, T. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction [Text] / T. Henzler, S. Roeger, M. Meyer [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2012. – Vol. 39, Issue 4. – P. 919-926.
77. Herscovici, R. Superior vena cava syndrome - changing etiology in the third millennium [Text] / R. Herscovici, M. Szyper-Kravitz, A. Altman [et al.] // *Lupus.* – 2012. – Vol. 21, Issue 1. – P. 93-6.
78. Hill, S.L. Subclavian vein thrombosis: A continuing challenge [Text] / S.L. Hill, R.E. Berry // *Surgery.* – 1990. – Issue 108. – P. 1–9.
79. Hofman, M.S. 68Ga PET/CT ventilation-perfusion imaging for pulmonary embolism: a pilot study with comparison to conventional scintigraphy [Text] / M.S. Hofman, J.M. Beauregard, T.W. Barber [et al.] // *J Nucl Med.* – 2011. – Vol. 52, Issue 10. – P. 1513-9.
80. Hoijer, C. J. Improved cardiac function and quality of life following upgrade to dual chamber pacing after long-term ventricular stimulation [Text] / C. J. Hoijer, J. Brandt, R. Willenheimer [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23, Issue 6. – P. 490–497.
81. Hosoda, J. Clinical significance of collateral superficial vein across clavicle in patients with cardiovascular implantable electronic device [Text] / J. Hosoda, T. Ishikawa, K. Matsushita [et al.] // *Circ J.* – 2014. – Vol. 78, Issue 8. – P. 1846-50.
82. Jacob, S. Pacemaker lead malfunction following superior vena cava stenting [Text] / S. Jacob, T. Mohamad // *Europace.* – 2009. – Issue 11. – P. 1266.
83. Kalman, P.G. Management of upper extremity central venous obstruction using interventional radiology [Text] / P.G. Kalman, T.F. Lindsay, K. Clarke [et al.] // *Ann Vasc Surg.* – 1998. – Issue 12. – P. 202-6.
84. Kalra, M. Open surgical and endovascular treatment of superior vena cava syndrome caused by nonmalignant disease [Text] / M. Kalra, P. Głowiczki, J.C. Andrews [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2003. – Issue 38. – P. 215-23.

85. Kar, A.K. Venous obstruction after permanent pacing [Text] / A.K. Kar, S. Ghosh, A. Majumdar [et al.] // *Indian Heart J.* – 2000. – Vol. 52, Issue 4. – P. 431-3.
86. Karande, G.Y. Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis [Text] / G.Y. Karande, S.S. Hedgire, Y. Sanchez [et al.] // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2016. – Vol. 6, Issue 6. – P. 493-507.
87. Kerr, C.R. for the Canadian trial of physiological pacing (CTOPP) investigators. Canadian trial of physiological pacing. Effects of physiological pacing during long-term follow-up [Text] / C.R. Kerr, S. J. Connolly, H. Abdollah [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Issue. 109. – P. 357–362.
88. Khalameizer, V. Multiple-vein thrombosis and pulmonary embolism after pacemaker implantation treated by thrombolysis [Text] / V. Khalameizer, I. Polishchuk, N. Pancheva [et al.] // *Europace.* – 2004. – Issue 6. – P. 453-456.
89. Kim, H. Role of CT venography in the diagnosis and treatment of benign thoracic central venous obstruction [Text] / H. Kim, J.W. Chung, J.H. Park [et al.] // *Korean J Radiol.* – 2003. – Issue 4. – P. 146-52.
90. Kim, H.J. CT diagnosis of superior vena cava syndrome: importance of collateral vessels [Text] / H.J. Kim, H.S. Kim, S.H. Chung // *AJR Am J Roentgenol.* – 1993. – Issue 161. – P. 539–542.
91. Kim, I.S. Rescue of hemodynamic compromise in superior vena cava syndrome with transesophageal echocardiography [Text] / I.S. Kim, H.K. Shin, S.S. Kang [et al.] // *Korean J Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 65, Issue 3. – P. 273-5.
92. Kishi, K. Self-expandable metallic stent therapy for superior vena cava syndrome: clinical observations [Text] / K. Kishi, T. Sonomura, K. Mitsuzane [et al.] // *Radiology.* – 1993. – Issue 189. – P. 531–535.
93. Kokotsakis, J. Surgical management of superior vena cava syndrome following pacemaker lead infection: a case report and review of the literature [Text] / J. Kokotsakis, U.A.R. Chaudhry, D. Tassopoulos [et al.] // *J Cardiothorac Surg.* – 2014. – Issue 9. – P. 107.

94. Korkeila, P. Clinical and laboratory risk factors of thrombotic complications after pacemaker implantation: a prospective study [Text] / P. Korkeila, P. Mustonen, J. Koistinen [et al.] // *Europace*. – 2010. – Vol. 12, Issue 6. – P. 817-24.
95. Korkeila, P. Venous obstruction after pacemaker implantation [Text] / P. Korkeila, K. Nyman, A. Ylitalo [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2007. – Vol. 30, Issue 2. – P. 199-206.
96. Korkeila, P.J. Transesophageal echocardiography in the diagnosis of thrombosis associated with permanent transvenous pacemaker electrodes [Text] / P.J. Korkeila, M.K. Saraste, K.M. Nyman [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2006. – Issue 29. – P. 1245–50.
97. Kurzyna, M. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism [Text] / M. Kurzyna, A. Torbicki, P. Pruszczyk [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2002. – Vol. 90, Issue 5. – P. 507-511.
98. Kwok, C.S. Prolonged PR interval, first-degree heart block and adverse cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis [Text] / C.S. Kwok, M. Rashid, R. Beynon [et al.] // *Heart*. – 2016. – Issue 102. – P. 672–80.
99. Lacout, A. Radio-anatomy of the superior vena cava syndrome and therapeutic orientations [Text] / A. Lacout, P.Y. Marcy, J. Thariat [et al.] // *Diagn Interv Imaging*. – 2012. – Issue 93. – P. 569–577.
100. Lamas, G. A. For the Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing [Text] / G. Lamas A., E.J. Orav, B.S. Stambler [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 1998. – Vol. 338, Issue 16. – P. 1097–1104.
101. Lang, I.M. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding [Text] / I.M. Lang, R. Pesavento, D. Bonderman [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 41, Issue 2. – P. 462-468.
102. 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 [Text] / J. Lelakowski, T.B. Domagala, A. Rydlewska [et al.] // *Arch Med Sci.* – 2012. – Vol. 20, Issue 8. – P. 1027–1034.
103. Li, X. Prevalence of venous occlusion in patients referred for lead extraction: implications for tool selection [Text] / X. Li, F. Ze, L. Wang [et al.] // *Europace.* – 2014. – Vol. 16, Issue 12. – P. 1795-1799.
104. Lickfett, L. Incidence of venous obstruction following insertion of an implantable cardioverter defibrillator. A study of systematic contrast venography on patients presenting for their first elective ICD generator replacement [Text] / L. Lickfett, A. Bitzen, A. Arepally [et al.] // *Europace.* – 2004. – Vol. 6, Issue 1. – P. 25-31.
105. Lindblad, B. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years [Text] / B. Lindblad, N.H. Sternby, D. Bergqvist [et al.] // *BMJ.* – 1991. – Issue 302. – P. 709-11.
106. Linhart, M. Prevalence of asymptomatic upper extremity venous obstruction in 302 patients undergoing first implantation of cardioverter defibrillator [Text] / M. Linhart, J.O. Schwab, B. Bellmann [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2011. – Issue 34. – P. 684–689.
107. Lopez-Jimenez, F. Health values before and after pacemaker implantation [Text] / F. Lopez-Jimenez // *Am Heart J.* – 2002. – Issue 144. –P. 687–92.
108. Maas, R. Phlebography of the upper extremity. I. The technic and findings in 230 studies [Text] / R. Maas, V. Nicolas, U. Mügge-Hamann [et al.] // *Rofo.* – 1995. – Vol. 162, Issue 1. – P. 33–38.
109. Madani, M.M. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients [Text] / M.M. Madani, W.R. Auger, V. Pretorius [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2012. – Issue 94. – P. 97–103.
110. Mandal, S. Permanent pacemaker-related upper extremity deep vein thrombosis: a series of 20 cases [Text] / S. Mandal, A. Pande, D. Mandal [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 35, Issue 10. – P. 1194-8.
111. Marinella, M.A. Spectrum of upper-extremity deep venous thrombosis in a community teaching hospital [Text] / M.A. Marinella, S.K. Kathula, R.J Markert // *Heart Lung.* – 2000. – Issue 29. – P. 113–7.

112. Martinoli, C. Superior vena cava stents: Doppler US of the internal mammary veins to detect collateral flow-preliminary observations [Text] / C. Martinoli, G. Cittadini, N. Gandolfo [et al.] // *Radiology*. – 1997. – Issue 204. – P. 865—70.
113. Mayer, E. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry [Text] / E. Mayer, D. Jenkins, J. Lindner [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2011. – Vol. 141, Issue 3. – P. 702-710.
114. Mazzetti, H. Superior vena cava occlusion and/or syndrome related to pacemaker leads [Text] / H. Mazzetti, A. Dussaut, C. Tentori [et al.] // *Am Heart J*. – 1993. – Vol. 9, Issue 3. – P. 831–837.
115. Meneveau, N. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism [Text] / N. Meneveau, M.F. Seronde, M.C. Blonde [et al.] // *CHEST Journal*. – 2006. – Vol. 129, Issue 4. – P. 1043-1050.
116. Meyer, G. Effective diagnosis and treatment of pulmonary embolism: Improving patient outcomes [Text] / G. Meyer // *Arch Cardiovasc Dis*. – 2014. – Vol. 107, Issue 6-7. – P. 406-14.
117. Meyer, G. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism [Text] / G. Meyer, E. Vicaut, T. Danays [et al.] // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 370, Issue 15. – P. 1402-1411.
118. Miller, G.A. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism [Text] / G.A. Miller, G.C. Sutton, I.H. Kerr [et al.] // *Br Heart J*. – 1971. – Vol. 33, Issue 4. – P. 614-6.
119. Miller, R.F. Pulmonary nuclear medicine [Text] / R.F. Miller, M.J. O'Doherty // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 1992. – Vol. 19, Issue 5. – P. 355-368.
120. Mineo, T.C. Mediastinoscopy in superior vena cava obstruction: analysis of 80 consecutive patients [Text] / T.C. Mineo, V. Ambrogi, I. Nofroni [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 1999. – Issue 68. – P. 223–226.
121. Mitrović, V. Thrombotic complications with pacemakers [Text] / V. Mitrović, J. Thormann, M. Schlepper [et al.] // *Int J Cardiol*. – 1983. – Vol. 2, Issue 3-4. – P. 363-74.

122. Mlynarski, R. Changes in the mental and physical components of the quality of life for patients six month after pacemaker implantation [Text] / R. Mlynarski, A. Wlodyka, W. Kargul // *Cardiol J.* – 2009. – Vol. 16, Issue 3. – P. 250-253.
123. Mond, H.G. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009 - a World Society of Arrhythmia's project [Text] / H.G. Mond, A. Proclemer // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 34, Issue 8. – P. 1013-27.
124. Mond, H.G. The world survey of cardiac pacing and cardioverter-defibrillators: calendar year 2005 an International Cardiac Pacing and Electrophysiology Society (ICPES) project [Text] / H.G. Mond, M. Irwin, H. Ector [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 31, Issue 9. – P. 1202-12.
125. Mongridiene, A. The coagulation system changes in patients with chronic heart failure [Text] / A. Mongridiene, L. Kursvietiene, A. Kasauskas // *Medicina (Kaunas).* – 2010. – Vol. 46, Issue 9. – P. 642-7.
126. Munoz, F.J. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry [Text] / F.J. Munoz, P. Mismetti, R. Poggio [et al.] // *Chest.* – 2008. – Issue 133. – P. 143–148.
127. Naess, I.A. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study [Text] / I.A. Naess, S.C. Christiansen, P. Romundstad [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Issue 5. – P. 692–699.
128. Nakae, T. Short-term venous patency after implantation of permanent pacemakers or implantable cardioverter defibrillators [Text] / T. Nakae, Y. Enjoji, M. Noro [et al.] // *Arrhythmia.* – 2010. – Vol. 26, Issue 1. – P. 30-37.
129. Newman, D. Effect of pacing mode on health-related quality of life in the Canadian Trial of Physiologic Pacing [Text] / D. Newman // *Am Heart J.* – 2003. – Issue 145. – P. 430-7.220
130. Newman, D. Relationships between pacing mode and quality of life: evidence from randomized clinical trials. [Text] / D. Newman // *Card Electrophysiol Rev.* – 2003. – Issue 7. – P. 401–5.221

131. Noheria, A. Pulmonary embolism in patients with transvenous cardiac implantable electronic device leads [Text] / A. Noheria, S.P. Ponamgi, C.V. Desimone [et al.] // *Europace*. – 2016. – Vol. 18, Issue 2. – P. 246-52.
132. Novak, M. Autopsy and clinical context in deceased patients with implanted pacemakers and defibrillators: intracardiac findings near their leads and electrodes [Text] / M. Novak, P. Dvorak, P. Kamaryt [et al.] // *Europace*. – 2009. – Issue 11. – P. 1510–6.
133. Nowak, B. Expert Committee Pacemaker. Institute of Quality Assurance Hessen. Effects of increasing age onto procedural parameters in pacemaker implantation: results of an obligatory external quality control program [Text] / B. Nowak, B. Misselwitz // *Europace*. – 2009. – Vol. 11, Issue 1. – P. 75-9.
134. O’Leary, B. Subclavian vein stenosis/occlusion following transvenous cardiac pacemaker and defibrillator implantation: incidence, pathophysiology and current management [Text] / B. O’Leary, S. Allaquaband [et al.] // *Journal of patient-centered research and reviews*. – 2015. – Vol. 2, Issue 3. – P. 112-117.
135. Ocak G. Risk of venous thrombosis in patients with major illnesses: results from the MEGA study [Text] / G. Ocak, C.Y. Vossen, M. Verduijn [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2013. – Vol. 11, Issue 1. – P. 116-23.
136. Oginosawa, Y. The incidence and risk factors for venous obstruction after implantation of transvenous pacing leads [Text] / Y. Oginosawa, Y. Nakashima, H. Abe // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2002. – Vol. 25, Issue 11. – P. 1605-11.
137. Oliveira, B.G. The Portuguese version, cross-cultural adaptation and validation of specific quality-of-life questionnaire - AQUAREL - for pacemaker patients [Text] / B.G. Oliveira, J.G. Melendez, R.M. Ciconelli [et al.] // *Arq Bras Cardiol*. – 2006. – Vol. 87, Issue 2. – P. 75-83.
138. Oliveira, B.G. Health-related quality of life in Brazilian pacemaker patients [Text] / B.G. Oliveira, G. Velasquez-Melendez, L.G. Rincón [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2008. – Vol. 31, Issue 9. – P. 1178-83.
139. Owens, C.A. Pulmonary embolism from upper extremity deep vein thrombosis and the role of superior vena cava filters: a review of the literature [Text] / C.A. Owens, J.T.



- Bui, M.G. Knuttinen [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2010. – Vol. 21, Issue 6. – P. 779-87.
140. Ozcinar, E. Pharmacomechanical thrombectomy of upper extremity deep vein thrombosis [Text] / E. Ozcinar, N.D. Yaman, M. Cakici [et al.] // *Int Angiol.* – 2017. – Vol. 36, Issue 3. – P. 275-280.
141. Palatianos, G. Comparative thrombogenicity of pacemaker leads [Text] / G. Palatianos, M. Dewanjee, G. Panoutsopoulos [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1994. – Vol. 17, Issue 2. – P. 141-5.
142. Pandolfi, M. Fibrinolytic activity of human veins in arms and legs [Text] / M. Pandolfi, B. Robertson, S. Isacson [et al.] // *Thromb Diath Haemorrh.* – 1968. – Issue 20. – P. 247–56.
143. Parish, J.M. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome [Text] / J.M. Parish, R.F. Jr. Marschke, D.E. Dines [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 1981. – Issue 56. – P. 407–413.
144. Pauletti, M. Venous obstruction in permanent pacemaker patients: an isotopic study [Text] / M. Pauletti, G. Di Ricco, S. Solfanelli [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1981. – Vol. 4, Issue 1. – P. 36-42.
145. Pelliccia, F. Treatment of acute pulmonary embolism: update on newer pharmacologic and interventional strategies [Text] / F. Pelliccia, M. Schiariti, C. Terzano [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2014. – Issue 14. – P. 410-15.
146. Phan, K. Medical therapy versus balloon angioplasty for CTEPH: A systematic review and meta-analysis [Text] / K. Phan, H.E. Jo, J. Xu [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2017. – pii:1443-9506(17)30081-1
147. Piazza, G. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: The SEATTLE II Study [Text] / G. Piazza, B. Hohlfelder, M.R. Jaff [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2015. – Vol. 8, Issue 10. – P. 1382-92.
148. 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 [Text] / C.C. Pieper, V. Weis, R. Fimmers [et al.] // *Rofo.* – 2015. – Vol. 187, Issue 11. – P. 1029-35.

149. Pinheiro Volp, A.C. Hepatic inflammatory biomarkers and its link with obesity and chronic diseases [Text] / A.C. Pinheiro Volp, F.C. Santos Sliva, J. Bressan // *Nutr Hosp.* – 2015. – Vol. 31, Issue 5. – P. 1947-56.

150. Placci, A. Internal jugular vein complete thrombosis after dual chamber pacemaker implant [Text] / A. Placci, M. Mattioli, M.F. Notarangelo [et al.] // *Journal of atrial fibrillation.* – 2016. – Vol. 1, Issue 9. – P. 42-43.

151. Pollack, C.V. Coagulation assessment with the new generation of oral anticoagulants [Text] / C.V. Pollack // *Emerg Med J.* – 2015. – Vol. 33, Issue 6. – P. 423-30.

152. Ponikowski, P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [Text] / P. Ponikowski, A.A. Voors, D.S. Anker [et al.] // *European Heart Journal.* – 2016. – Issue 37. – P. 2129-2200.

153. Prandoni, P. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications [Text] / P. Prandoni, P. Polistena, E. Bernardi [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1997. – Issue 157. – P. 57-62.

154. Pruszczyk, P. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism [Text] / P. Pruszczyk, S. Goliszek, B. Lichodziejewska [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging.* – 2014, – Vol. 7, Issue 6. – P. 553-560.

155. Qanadli, S.D. Helical CT phlebography of the superior vena cava: diagnosis and evaluation of venous obstruction [Text] / S.D. Qanadli, M. El Hajjam, F. Bruckert [et al.] // *Am J Roentgenol.* – 1999. – Issue 172. – P. 1327—33.

156. Raatikainen, M.J. Access to and clinical use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2016 Report from the European Heart Rhythm Association [Text] / M.J. Raatikainen, D.O. Arnar, B. Merkely [et al.] // *Europace.* – 2016. – Vol. 18, Issue 3. – P. 1-79.

157. Raatikainen, M.J. Statistics on the use of cardiac electronic devices and electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology countries: 2014 report from the European Heart Rhythm Association [Text] / M.J. Raatikainen, D.O. Arnar, K. Zeppenfeld [et al.] // *Europace.* – 2015. – Vol 17, Issue 1. – P 1-75.

158. Rachapalli, V. Superior vena cava syndrome: role of the interventionalist [Text] / V. Rachapalli, L.M. Boucher // *Can Assoc Radiol J.* – 2014. – Issue 65. – P. 168-176.
159. Revel, M.P. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study [Text] / M.P. Revel, O. Sanchez, S. Couchon [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2012. – Vol. 10, Issue 5. – P. 743-750.
160. Rice, T.W. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology [Text] / T.W. Rice, R.M. Rodriguez, R.W Light // *Medicine.* – 2006. – Issue 85. – P. 37–42.
161. Righini, M. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism [Text] / M. Righini, D. Aujesky, P.M. Roy [et al.] // *Archives of Internal Medicine.* – 2004. – Vol. 164, Issue 22. – P. 2483-2487.
162. Righini, M. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism [Text] / M. Righini, P.M. Roy, G. Meyer [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 9, Issue 10. – P. 2115-2117.
163. Riley, R.F. Managing superior vena cava syndrome as a complication of pacemaker implantation: a pooled analysis of clinical practice [Text] / R.F. Riley, S.E. Petersen, J.D. Ferguson [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* –2010. – Vol. 33, Issue 4. – P. 420-5.
164. Rizvi, A.Z. Benign superior vena cava syndrome: stenting is now the first line of treatment [Text] / A.Z. Rizvi, M. Kalra, H. Bjarnason [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2008. – Issue 47. – P. 372-380.
165. Robertson, B.R. Response of local fibrinolytic activity to venous occlusion of arms and legs in healthy volunteers [Text] / B.R. Robertson, M. Pandolfi, I.M. Nilsson // *Acta Chir Scand.* – 1972. – Issue 138. – P. 437-40.
166. Robin, P. Interest of chest X-ray in tailoring the diagnostic strategy in patients with suspected pulmonary embolism [Text] / P. Robin, P.Y. Le Roux, V. Tissot [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2015. – Vol. 26, Issue 6. – P. 643-8.

167. Roy, P.M. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism [Text] / P.M. Roy, I. Colombet, P. Durieux [et al.] // *BMJ*. – 2005. – Issue 331. – P. 7211-259.
168. Rozmus, G. Venous thrombosis and stenosis after implantation of pacemakers and defibrillators [Text] / G. Rozmus, J.P. Daubert, D.T. Huang [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol*. – 2005. – Issue 13. – P. 9-19.
169. Safi M. Upper Extremity Deep Venous Thrombosis and Stenosis after Implantation of Pacemakers and Defibrillators; A Prospective Study [Text] / M. Safi, M.A. Akbarzadeh, A. Azinfar [et al.] // *Rom J Intern Med*. – 2017. – pii:rjim-2017-0018.
170. Sakurai, M. Superior vena cava syndrome with cardiac device-related infective endocarditis secondary to pacemaker infection [Text] / M. Sakurai, J. Tsurukiri // *J Emerg Med*. – 2016. – Vol. 50, Issue 5. – P. 237-8.
171. Santini, M. Prevalence and predictor factors of severe venous obstruction after electronic device implantation [Text] / M. Santini, S.A. Di Fusco, A. Santini [et al.] // *Europace*. – 2016. – Vol. 18, Issue 8. – P. 1220-6.
172. Sartori, M. D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis [Text] / M. Sartori, L. Migliaccio, E. Favaretto [et al.] // *Thromb Res*. – 2015. – Vol. 135, Issue 4. – P. 673-8.
173. Saseedharan, S. Upper extremity deep vein thrombosis [Text] / S. Saseedharan, S. Bhargava // *Int J Crit Illn Inj Sci*. – 2012. – Vol. 2, Issue 1. – P. 21-6.
174. Scarvelis, D. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis [Text] / D. Scarvelis, P.S. Wells // *CMAJ*. – 2006. – Vol. 175, Issue 9. – P. 1087-92.
175. Schembri, G.P. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism [Text] / G.P. Schembri, A.E. Miller, R. Smart [et al.] // *Seminars in nuclear medicine*. – 2010. – Vol. 40, Issue 6. – P. 442-454.
176. Schlitt, A. The perioperative management of treatment with anticoagulants and platelet aggregation inhibitors [Text] / A. Schlitt, C. Jambor, M. Spannagl [et al.] // *Dtsch Arztebl Int*. – 2013. – Issue 110. – P. 525–32.
177. Schouten, H.J. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and

meta-analysis [Text] / H.J. Schouten, G.J. Geersing, H.L. Koek [et al.] // *BMJ*. – 2013. – Issue 346. – P. 2492.

178. Schulman, S. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism [Text] / S. Schulman, C. Kearon, A.K. Kakkar [et al.] // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 361, Issue 24. – P. 2342-2352.

179. Sfyroeras, G.S. Review of open and endovascular treatment of superior vena cava syndrome of benign aetiology [Text] / G.S. Sfyroeras, C.N. Antonopoulos, G.A. Mantas // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2017. – Vol. 53, Issue 2. – P. 238-254.

180. Shopp, J.D. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis [Text] / J.D. Shopp, L.K. Stewart, T.W. Emmett [et al.] // *Acad Emerg Med*. – 2015. – Vol. 22, Issue 10. – P.1127-37.

181. Silva Marques, J. Intracardiac sterile pacemaker lead thrombosis [Text] / J. Silva Marques, M.G. Varela, R. Ferreira [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2012. – Issue 65. – P. 193-4.

182. Singer, I. Pathologic findings related to the lead system and repeated defibrillations in patients with the automatic implantable cardioverter-defibrillator [Text] / I. Singer, G.M. Hutchins, M. Mirowski [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1987. – Issue 10. – 382-8.

183. Skoric B. Dynamic tricuspid valve stenosis induced with a pacemaker lead: a case report [Text] / B. Skoric, Z. Baricevic, M. Brida [et al.] // *J Heart Valve Dis*. – 2014. – Vol. 23, Issue 1. – P. 142-4.

184. Sohal, M. Laser lead extraction to facilitate cardiac implantable electronic device upgrade and revision in the presence of central venous obstruction [Text] / M. Sohal, S. Williams, M. Akhtar [et al.] // *Europace*. – 2014. – Vol. 16, Issue 1. – P. 81-7.

185. Spencer, F.A. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study [Text] / F.A. Spencer, C. Emery, S.W. Joffe [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2009. – Issue 28. – P. 401-409.

186. Spencer, F.A. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism [Text] / F.A. Spencer, C. Emery, D. Lessard [et al.] // *J. Gen. Intern. Med*. – 2006. – Issue 21. – P. 722–727.

187. Spittell, P.C. Venous obstruction due to permanent transvenous pacemaker electrodes: treatment with percutaneous transluminal balloon venoplasty [Text] / P.C. Spittell, R.E. Vlietstra, D.L. Hayes [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1990. – Issue 13. – P. 271-4.
188. Spritzer, C.E. Progress in MR imaging of the venous system [Text] / C.E. Spritzer // *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* – 2009. – Vol. 21, Issue 2. – P. 105-16.
189. Stein, P.D. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III) [Text] / P.D. Stein, T.L. Chenevert, S.E. Fowler [et al.] // *Annals of internal medicine.* 2010; 152:7:434-443.151
190. Stein, P.D. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism [Text] / P.D. Stein, S.E. Fowler, L.R. Goodman [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2006. – Vol. 354, Issue 22. – P. 2317-2327.
191. Stępniewski J. Atrioventricular Conduction Delay Predicts Impaired Exercise Capacity in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction [Text] / J. Stępniewski, G. Kopeć, W. Magoń [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2017. – Issue 23. – P. 3989-3995.
192. Sticherling, C. Prevalence of central venous occlusion in patients in patients with chronic defibrillator leads [Text] / C. Sticherling, S.P. Chough, R.L. Baker [et al.] // *Am Heart J.* – 2001. – Vol. 141, Issue 5. – P. 813-6.
193. Stofmeel, M.A. Changes in quality-of-life after pacemaker implantation: responsiveness of the Aquarel questionnaire [Text] / M.A. Stofmeel, M.W. Post, J.C. Kelder [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 24, Issue 3. – P. 288-95.
194. Stofmeel, M.A. Psychometric properties of Aquarel. A disease-specific quality of life questionnaire for pacemaker patients [Text] / M.A. Stofmeel, M.W. Post, J.C. Kelder [et al.] // *J Clin Epidemiol.* – 2001. – Vol. 54, Issue 2. – P. 157-65.
195. Stofmeel, M.A. Quality-of-life of pacemaker patients: a reappraisal of current instruments [Text] / M.A. Stofmeel, M.W. Post, J.C. Kelder [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2000. – Vol. 23, Issue 6. – P. 946-52.

196. Stoney, W.S. The incidence of venous thrombosis following long-term transvenous pacing [Text] / W.S. Stoney, R.B. Addlestone, W.C. Jr. Alford [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 1976. – Vol. 22, Issue 2. – P. 166-70.
197. Straka, C. Review of evolving etiologies, implications and treatment strategies for the superior vena cava syndrome [Text] / C. Straka, J. Ying, F.M. Kong [et al.] // *Springerplus.* – 2016. – Vol. 29, Issue 5. – P. 229.
198. Stuck, A.K. Pharmacomechanical or ultrasound-assisted thrombolysis, balloon angioplasty and provisional surgical decompression for upper extremity deep vein thrombosis due to thoracic outlet syndrome [Text] / A.K. Stuck, R.P. Engelberger, W. Saengprakai [et al.] // *Thromb Res.* – 2016. – Issue 145. – P. 109-11.
199. Supple, G.E. Mobile thrombus on device leads in patients undergoing ablation/clinical perspective [Text] / G.E. Supple, J.-F. Ren, E.S. Zado [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Issue 124. – P. 772-8.
200. The PIOPED investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism [Text] / The PIOPED investigators. // *JAMA.* – 1990. – Issue 263. – P. 2753-59.
201. Torbicki, A. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT [Text] / A. Torbicki, B. Pruszynski, M. Chlebus [et al.] // *Radiology.* – 1997. – Vol. 112, Issue 3. – P. 722-728.
202. Tunariu, N. Ventilation–perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension [Text] / N. Tunariu, S.J. Gibbs, Z. Win [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine.* – 2007. – Vol. 48, Issue 5. – P. 680-684.
203. Uberoi, R. Quality assurance guidelines for superior vena cava stenting in malignant disease [Text] / R. Uberoi // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2006. – Issue 29. – P. 319-322.
204. Udo, E.O. Long term quality-of-life in patients with bradycardia pacemaker implantation [Text] / E.O. Udo // *Int J Cardiol.* – 2013. – T. 168, Issue 3. – P. 2159-2163.

205. Urban, A. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with symptoms compatible with heart failure [Text] / A. Urban, D. Ulf, L. Tomas // *Thromb Haemost.* – 2004. – Issue 92. – P. 1250-8.
206. Usoh F. Long-term follow-up for superior vena cava filter placement [Text] / F. Usoh, A. Hingorani, E. Ascher [et al.] // *Ann Vasc Surg.* – 2009. – Vol. 23, Issue 3. – P. 350-4.
207. van Belle, A. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography [Text] / A. van Belle, H.R. Buller, M.V. Huisman [et al.] // *Jama.* – 2006. – Vol. 295, Issue 2. – P. 172-179.
208. van den Houten, M.M. Treatment of upper-extremity outflow thrombosis [Text] / M.M. van den Houten, R. van Grinsven, S. Pouwels [et al.] // *Phlebology.* – 2016. – Issue 31. – P. 28-33.
209. van Es, N. A clinical decision rule and D-dimer testing to rule out upper extremity deep vein thrombosis in high-risk patients [Text] / N. van Es, S.M. Bleker, M. Di Nisio [et al.] // *Thromb Res.* – 2016. – Issue 148. – P. 59-62.
210. van Es, N. Improving the diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis [Text] / N. van Es, S.M. Bleker, M. Di Nisio [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2017. – Vol. 15, Issue 1. – P. 66-73.
211. Van Rooden, C.J. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads [Text] / C.J. Van Rooden, S.G. Molhoek, F.R. Rosendaal [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2004. – Issue 15. – P. 1258-1262.
212. Vassalo, M. Dual-chamber vs ventricular pacing in the elderly: quality of life and clinical outcomes [Text] / M. Vassalo, G.A. Lamas // *Eur. Heart J.* – 1999. – Issue 20. – P. 1607-1608.
213. Vedantham, S. Interventions for deep vein thrombosis: reemergence of a promising therapy [Text] / S. Vedantham // *Am J Med.* – 2008. – Issue 121. – P. 28-39.
214. Vieillard-Baron, A. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological



- procedures [Text] / A. Vieillard-Baron, S.D. Qanadli, Y. Antakly [et al.] // Intensive care medicine. – 1998. – Vol. 24, Issue 5. – P. 429-433.
215. Wan, J.F. Superior vena cava syndrome [Text] / J.F. Wan, A. Bezjak // Hematol Oncol Clin N Am. – 2010. – Issue 24. – P. 501–513.
216. Wan, S. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism [Text] / S. Wan, D.J. Quinlan, G. Agnelli [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110, Issue 6. – P. 744-749.
217. Wannamethee, S.G. Associations between blood coagulation markers, NT-proBNP and risk of incident heart failure in older men: The British Regional Heart Study [Text] / S.G. Wannamethee, P.H. Whincup, O. Papacosta [et al.] // Int J Cardiol. – 2017. – Issue 230. – P. 567-571.
218. Weitz, J.I. A test in context: D-dimer [Text] / J.I. Weitz, J.C. Fredenburgh, J.W. Eikelboom // Journal of the american college of cardiology. – 2017. – Vol. 70, Issue 19. – P. 2411-2420.
219. Weitz, J.I. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism [Text] / J.I. Weitz, A.W.A. Lensing, M.H. Prins [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 376, Issue 13. – P. 1211-1222.
220. Wicki, J. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score [Text] / J. Wicki, A. Perrier, T.V. Perneger [et al.] // THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART. – 2000. – Vol. 84, Issue 4. – P. 548-552.
221. Wilkoff, B.L. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA) [Text] / B.L. Wilkoff, C.J. Love, C.L. Byrd [et al.] // Heart Rhythm. – 2009. – Issue 6. – P. 1085-104.
222. Wilson, L.D. Superior vena cava syndrome with malignant causes [Text] / L.D. Wilson, F.C. Detterbeck, J. Yahalom [et al.] // N Engl J Med. – 2007. – Issue 356. – P. 1862-1869.
223. Worley, S.J. Subclavian venoplasty by the implanting physicians in 373 patients over 11 years [Text] / S.J. Worley, D.C. Gohn, R.W. Pulliam [et al.] // Heart Rhythm. – 2011. – Issue 8. – P. 526-33.

224. Yu, J.B. Superior vena cava syndrome: a proposed classification system and algorithm for management [Text] / J.B. Yu, L.D. Wilson, F.C. Detterbeck // J Thorac Oncol. – 2008. – Issue 3. – P. 811-4.

225. Zuber, M. Assessment of the subclavian vein in patients with transvenous pacemaker leads [Text] / M. Zuber, P. Huber, U. Fricker [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 1998. – Vol. 21, Issue 12. – P. 2621-30.