

Р.Е. КАЛИНИН, И.А. СУЧКОВ, В.О. ПОВАРОВ,  
Н.Д. МЖАВАНДЗЕ, О.Н. ЖУРИНА



## СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПАЦИЕНТОВ С ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРАМИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

**Цель.** Оценка динамики показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза пациентов с электрокардиостимуляторами (ЭКС) в раннем послеоперационном периоде.

**Материал и методы.** В исследование вошли 94 пациента (49 мужчин) со средним возрастом 72 (67-81) года с показаниями к имплантации ЭКС. Антитромботическая терапия у 43 (45.7%) пациентов осуществлялась антиагрегантами – ацетилсалициловой кислотой в стандартной дозировке, у 51 (54.3%) – антикоагулянтами из-за наличия фибрилляции предсердий. До имплантации, через 7 дней и через 1 месяц производился забор крови для определения количества тромбоцитов, тромбокрита, относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, среднего объема тромбоцита, активности фактора фон Виллебранда (vWF), уровня растворимого Р-селектина (sP-селектин).

**Результаты.** Количество тромбоцитов уменьшалось через 7 дней после имплантации ЭКС ( $p < 0.001$ ), восстанавливаясь до исходных значений через 1 месяц ( $p = 0.002$ ). Тромбокрит значительно уменьшался через 7 дней после операции ( $p = 0.003$ ). Средний объем тромбоцита снижался через 1 месяц по сравнению с исходными значениями ( $p = 0.016$ ) и значениями через 7 дней после имплантации ( $p = 0.01$ ). Уровень sP-селектина возрастал на 7-е сутки послеоперационного периода ( $p = 0.006$ ). Средние значения относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, vWF и остальные, не описанные выше изменения были статистически незначимы ( $p > 0.05$ ). Количество тромбоцитов через 7 дней после имплантации ЭКС, потребовавшей пункции подключичной вены, было ниже, чем при использовании головной вены ( $p = 0.02$ ). При анализе подгрупп данные изменения отмечались в первую очередь у пациентов на антиагрегантной терапии.

**Выводы.** Изменения исследуемых параметров после имплантации ЭКС может говорить об активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациентов на антиагрегантной терапии, но не на антикоагулянтной. При пункции подключичной вены происходит более выраженная активация сосудисто-тромбоцитарного звена. Средний объем тромбоцита уменьшается через 1 месяц после имплантации ЭКС, что может быть связано с купированием брадикардии и устранением ее роли в патогенезе сердечной недостаточности.

*Ключевые слова:* сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства, электрокардиостимулятор, система гемостаза, тромбоциты

**Objective.** To assess dynamics of primary hemostasis markers in patients with pacemakers (PM) in the early postoperative period.

**Methods.** The study included 94 patients (49 men) with an average age of 72 (67-81) years with indications for pacemaker implantation. 43 patients (45.7%) were underwent management of antiplatelet agents (acetylsalicylic acid in a standard dosage) and 51 (54.3%) patients – anticoagulants due to the presence of atrial fibrillation. Before implantation, after 7 days and after 1 month, samples of blood were taken to determine the number of platelets, thrombocrit, platelet distribution width, mean platelet volume, von Willebrand factor (vWF) activity, and the level of soluble P-selectin (sP-selectin).

**Results.** The number of platelets decreased 7 days after the pacemaker implantation ( $p < 0.001$ ), recovering to the initial values after 1 month ( $p = 0.002$ ). Thrombocrit significantly decreased 7 days after surgery ( $p = 0.003$ ). The mean platelet volume decreased after 1 month compared to baseline values ( $p = 0.016$ ) and 7 days values after implantation ( $p = 0.01$ ). The level of sP-selectin increased on the 7<sup>th</sup> day of the postoperative period ( $p = 0.006$ ). The mean values of the platelet distribution width, vWF, and other changes not described above were statistically insignificant ( $p > 0.05$ ). The number of platelets 7 days after implantation of a pacemaker requiring puncture of the subclavian vein was lower than in the case of using the cephalic vein ( $p = 0.02$ ). When analyzing subgroups, these changes were noted primarily in patients underwent antiplatelet therapy.

**Conclusion.** The changes in the investigated parameters after implantation of the pacemaker may indicate the activation of the primary hemostasis in patients underwent antiplatelet therapy, but not anticoagulant therapy. A more pronounced activation of the primary hemostasis has occurred in the case of subclavian vein puncture. The mean platelet volume decreases 1 month after pacemaker implantation, which may be associated with the relief of bradyarrhythmia and the elimination of its role in the pathogenesis of heart failure.

*Keywords:* cardiac implantable electronic devices, pacemaker, hemostasis system, primary hemostasis, platelets.



### Научная новизна статьи

Впервые изучена динамика маркеров сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза пациентов с электрокардиостимуляторами в раннем послеоперационном периоде. Установлено, что сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза активнее реагирует на операцию у пациентов на антиагрегантной терапии в сравнении с пациентами на антикоагулянтной терапии.

### What this paper adds

For the first time, the dynamics of markers of the primary hemostasis in patients with pacemakers was studied in the early postoperative period. It was found that the primary hemostasis system responds more actively to surgery in patients underwent antiplatelet therapy in comparison with patients on anticoagulant therapy.

### Введение

Повреждение сосуда запускает ряд последовательных реакций, направленных на остановку кровотечения и закрытие дефекта. В каскадной теории первым в данный процесс вовлекается сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза (первичный гемостаз), которое реализуется преимущественно при участии тромбоцитов и клеток сосудистой стенки. После вазоконстрикции в месте дефекта начинается формирование тромбоцитарного тромба. В современной клеточной теории гемостаза тромбоциты и клетки стенки сосуда также играют решающую роль [1-3].

Во время оперативного вмешательства в сердечно-сосудистой хирургии неизбежно происходит травмирование сосуда, что ведет к активации системы гемостаза [2, 4]. Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) в качестве сосудистого доступа в большинстве случаев подразумевает использование венозной системы для проведения электродов, которые в дальнейшем остаются в сосудах для обеспечения стимуляции. В этих обстоятельствах в раннем и позднем послеоперационном периоде всегда имеется риск развития различных тромбоэмболических осложнений [2,5].

**Целью** нашего исследования является изучение влияния имплантации ЭКС на систему гемостаза пациентов и поиск у них возможных факторов риска тромбоэмболических осложнений и сердечно-сосудистых событий. В данной статье представлена оценка динамики показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза пациентов с ЭКС в раннем послеоперационном периоде.

### Материал и методы

В проспективное исследование (ClinicalTrials.gov ID NCT04499612) вошли 94 пациента с показаниями к имплантации ЭКС, 49 (52.1%) мужчин. Средний возраст исследуемых пациентов составил 72 (67-81) года, средний индекс

массы тела (ИМТ) – 26.5 (24-31) кг/м<sup>2</sup>. В таблице 1 отражена клиническая характеристика пациентов.

Антитромботическая терапия у 43 (45.7%) пациентов осуществлялась антиагрегантами – ацетилсалициловой кислотой в стандартной дозировке, у 51 (54.3%) – антикоагулянтами из-за наличия фибрилляции предсердий. Из них 3 (3.2%) пациента получали варфарин, 4 (4.3%) – дабигатрана этексилат, 10 (10.6%) – апиксабан, 34 (36.2%) – ривароксабан.

Всем пациентам до имплантации ЭКС, через 7 дней и через 1 месяц после нее был проведен забор венозной крови для определения количества тромбоцитов, тромбокрита, относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, среднего объема тромбоцита, активности фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), уровня растворимого P-селектина (soluble P-selectin, CD62, sP-селектин). Количество тромбоцитов и их характеристики определялись с помощью гематологического анализатора, vWF – коагулометра Sysmex CA 660, sP-селектина – иммуноферментного анализатора StatFax 4200.

### Статистика

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы IBM SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences). Качественные показатели представлены частотами (%), для их анализа применялись критерий Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Количественные показатели оценивались после определения вида распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка ( $p > 0.05$ ). В связи с отличием распределения показателей от нормального, средние значения в статье представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me (Q1-Q3). Для анализа применялись непараметрические критерии – Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, Фридмана, Уилкоксона. Корреляционный анализ проводился по методике Спирмена. В

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых пациентов	
Показатель, единица измерения	Распределение
Основное заболевание (показание к имплантации ЭКС)	
Синдром слабости синусового узла, n (%)	33 (35.1%)
Атриовентрикулярная блокада, n (%)	32 (34%)
Перманентная форма фибрилляции предсердий с замедлением атриовентрикулярного проведения, n (%)	29 (30.9%)
Сопутствующие заболевания и состояния	
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	42 (100%)
Стенокардия напряжения, n (%)	27 (28.7%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (17%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	93 (98.9%)
Пароксизмальная/персистирующая форма фибрилляции предсердий, n (%)	22 (23.4%)
Хроническая сердечная недостаточность по NYHA, n (%)	94 (100%)
Функциональный класс 1, n (%)	4 (4.3%)
Функциональный класс 2, n (%)	32 (34%)
Функциональный класс 3, n (%)	58 (61.7%)
Функциональный класс 4, n (%)	0 (0%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	26 (27.7%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	21 (22.3%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	7 (7.4%)

немногочисленных случаях нормального распределения показателей применялись аналогичные параметрические критерии. Критический уровень значимости –  $p < 0.05$  (двусторонняя р).

### Результаты

Всем 94 пациентам были имплантированы ЭКС. 29 (30.9%) пациентам с перманентной формой фибрилляции предсердий и замедлением АВ-проведения имплантированы однокамерные ЭКС, остальным 65 (69.1%) – двухкамерные. Сосудистый доступ для проведения электродов в 87 (92.6%) случаях обеспечивался через головную вену, в 7 (7.4%) случаях – посредством пункции подключичной вены по

методике Сельдингера. Все электроды были биполярными, желудочковые электроды имели пассивный вид фиксации, предсердные – активный.

Динамика исследуемых показателей системы гемостаза до, через 7 дней и через 1 месяц после имплантации ЭКС представлена в таблице 2.

Количество тромбоцитов уменьшалось через 7 дней после имплантации ЭКС ( $p < 0.001$ ), восстанавливаясь до исходных значений через 1 месяц ( $p = 0.002$ ). Тромбокрит значимо уменьшался через 7 дней после операции ( $p = 0.003$ ). Средний объем тромбоцита снижался через 1 месяц по сравнению с исходными значениями ( $p = 0.016$ ) и значениями через 7 дней после им-

Таблица 2

Динамика исследуемых показателей					
Показатель, единица измерения	Референсные значения	До имплантации	Через 7 дней	Через 1 месяц	р
Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$	120-380	217 (180-248)	196 (162.5-240.5)	215.5 (165-261)	<0.05
Тромбокрит, %	0.108-0.282	0.178 (0.154-0.222)	0.164 (0.141-0.201)	0.179 (0.146-0.199)	<0.05
Средний объем тромбоцита, fL	6.5-12	8.3 (7.8-9.1)	8.3 (7.6-8.9)	7.9 (7.5-8.8)	<0.05
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, %	9-17	15.95 (15.78-16.2)	16 (15.8-16.4)	15.95 (15.63-16.2)	0.352
vWF, %	70-150	320 (160-640)	320 (300-640)	300 (160-600)	0.262
sP-селектин, нг/мл	111-266	69 (57-97.3)	80.5 (58-97)	73 (59.5-86.5)	<0.05

Примечание: vWF – von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда, sP-селектин – soluble P-selectin, растворимый P-селектин, р – уровень значимости.

плантации ( $p=0.01$ ). Уровень sP-селектина возрастал на 7-е сутки послеоперационного периода ( $p=0.006$ ). Средние значения относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, vWF и остальные, не описанные выше изменения были статистически незначимы ( $p>0.05$ ).

Для оценки возможного влияния вида антитромботической терапии на исследуемые показатели был проведен дополнительный статистический анализ. Выделенные подгруппы по виду антитромботической терапии были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ и сопутствующим заболеваниям ( $p>0.05$ ). Динамика показателей с учетом терапии представлена в таблице 3.

В результате у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, отсутствовали какие-либо изменения показателей через 7 дней и 1 месяц после имплантации. У пациентов на антиагрегантной терапии количество тромбоцитов и тромбокрит уменьшались при оценке через 7 дней после операции ( $p=0.001$  и  $p<0.001$ ), а через месяц повышались ( $p=0.001$  и  $p=0.007$ ). Средний объем тромбоцита уменьшался от 7 дня после операции к 1 месяцу ( $p=0.011$ ), уровень sP-селектина возрастал к 7 дню ( $p=0.013$ ). Кроме этого, количество тромбоцитов и тромбокрит у пациентов на антиагрегантах были

выше, чем у пациентов на антикоагулянтах до имплантации ( $p=0.007$  и  $p=0.004$ ) и через месяц после нее ( $p=0.011$  и  $p=0.009$ ).

Женщины в исследовании отличались большим количеством тромбоцитов и тромбокритом через месяц после операции ( $p=0.033$  и  $p=0.034$ ). Пациенты с инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе были старше по возрасту ( $p=0.021$  и  $p=0.019$ ). Количество тромбоцитов и тромбокрит пациентов с сахарным диабетом были выше через 7 дней после операции ( $p=0.014$  и  $p=0.012$ ). Через 1 месяц после имплантации активность vWF была ниже у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 2 функционального класса по сравнению с пациентами с ХСН 3 функционального класса ( $p=0.012$ ).

Применение в качестве сосудистого доступа головной вены отразилось на количестве тромбоцитов через 7 дней после операции: у таких пациентов оно было выше, чем при пункции непосредственно подключичной вены ( $p=0.02$ ). Этот факт в большей степени справедлив для пациентов на антиагрегантной терапии ( $p=0.015$ ), но не на антикоагулянтной ( $p=0.545$ ). Вид имплантированного ЭКС и основное заболевание как показание к оперативному вмеша-

Таблица 3

**Динамика исследуемых показателей в зависимости от вида антитромботической терапии**

Показатель, единица измерения	Терапия	До имплантации	Через 7 дней	Через 1 месяц	p
Количество тромбоцитов, *10 <sup>9</sup> /л	АА	231 (187.5-281.8)	200 (171.5-244.5)	255 (197-315)	<0.05
	АК	207 (172-233)	194 (154.5-230.8)	193 (153.5-240.5)	0.705
Тромбокрит, %	АА	0.202 (0.163-0.239)	0.169 (0.149-0.195)	0.189 (0.174-0.237)	<0.05
	АК	0.164 (0.138-0.192)	0.16 (0.137-0.195)	0.166 (0.135-0.187)	0.846
Средний объем тромбоцита, fL	АА	8.3 (7.6-9.1)	8.3 (7.7-9)	7.7 (7.4-8.8)	<0.05
	АК	8.4 (7.9-9.2)	8.6 (8-9.1)	8 (7.6-9.1)	0.146
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, %	АА	16.1 (15.8-16.2)	16.1 (15.8-16.4)	15.9 (15.5-16.2)	0.207
	АК	15.9 (15.7-16.3)	15.9 (15.73-16.3)	16 (15.7-16.3)	0.756
vWF, %	АА	310 (160-640)	320 (300-600)	300 (160-650)	0.973
	АК	320 (160-600)	320 (300-640)	300 (160-460)	0.214
sP-селектин, нг/мл	АА	76 (49-101)	78 (65-155)	73 (61-126)	<0.05
	АК	57 (51.5-82)	60 (59-78)	62 (57-87.5)	0.717

Примечание: АА – антиагреганты, АК – антикоагулянты, vWF – von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда, sP-селектин – soluble P-selectin, растворимый P-селектин, p – уровень значимости.

тельству никак не отражались на исследуемых показателях ( $p > 0.05$ ).

При проведении корреляционного анализа на всех точках периода наблюдения выявлены отрицательные связи между количеством тромбоцитов и их характеристиками – средним объемом тромбоцита и относительной шириной распределения тромбоцитов по объему – и положительная – с тромбокритом. Наиболее сильные отрицательные связи наблюдаются через месяц после операции:  $\rho = -0.662$  ( $p < 0,001$ ) для ширины распределения и  $\rho = -0.593$  ( $p < 0,001$ ) для среднего объема тромбоцита. Уровень sP-селектина до имплантации и через 7 дней после нее положительно коррелировал с количеством тромбоцитов ( $\rho = +0,508$ ,  $p = 0,002$  и  $\rho = +0,592$ ,  $p = 0,001$ ). Через 1 месяц периода наблюдения пациенты большего возраста отличались более высокой активностью vWF ( $\rho = +0,541$ ,  $p = 0,004$ ).

### Обсуждение

В международной литературе описано, что у пациента сердечно-сосудистого профиля число тромбоцитов достигает минимальных значений между 1 и 4 днями послеоперационного периода. Это происходит в основном за счет «расхода» тромбоцитов на образование тромбов и гемодилюции из-за инфузий различных растворов [4, 6, 7]. Снижение числа тромбоцитов прямо пропорционально объему оперативного вмешательства [4, 6]. Иными причинами снижения могут служить инфекционные осложнения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, лекарственно-индуцированная тромбоцитопения (например, на фоне антибиотикотерапии), посттрансфузионная пурпура, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура, иммунная тромбоцитопения и другие [4]. К 5-му дню в крови на фоне понижения числа тромбоцитов возрастает уровень тромбopoэтина, который стимулирует рост и дифференцировку мегакариоцитов, а следовательно, и образование новых тромбоцитов. Количество тромбоцитов в это время может в 2-3 раза превысить значения до операции. Как правило, нормализация их числа достигается ко 2-й неделе послеоперационного периода [4, 8].

В нашем исследовании число тромбоцитов и тромбокрит уменьшались и оставались сниженными к 7-му дню послеоперационного периода по сравнению с исходными значениями. Через месяц после имплантации данные показатели возрастали и были сопоставимы с исходными значениями. Вероятно, в послеоперационном периоде пациентов с ЭКС существуют некоторые отличия в функционировании

сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Во-первых, колебания числа тромбоцитов находятся в диапазоне нормальных значений, что объясняется небольшим объемом оперативного вмешательства. Во-вторых, изменения количества тромбоцитов более размыты по времени, что может быть связано с особенностями процедуры.

Сосудистый доступ в большинстве случаев имплантации ЭКС обеспечивается через вены верхних конечностей. Согласно Европейским рекомендациям по оптимальной тактике имплантации, сосудистый доступ должен в первую очередь осуществляться через головную вену, при его невозможности приступают к пункции подмышечной вены, и только в последнюю очередь пунктируют подключичную вену [9]. Пункция вены, введение интродьюсеров и электродов являются повреждением стенки сосуда, что создает условия для активации системы гемостаза в участке сосудистого доступа. Кроме этого, может потребоваться несколько пункций для введения большего числа электродов [5, 9, 10]. В нашем исследовании у 7 пациентов пришлось прибегнуть к пункции подключичной вены, у данных пациентов количество тромбоцитов через 7 дней после операции было ниже, чем у остальных, независимо от пола, возраста, основного и сопутствующих заболеваний, вида терапии. Это наблюдение может отражать большее потребление тромбоцитов и усиленную реакцию сосудисто-тромбоцитарного звена в раннем послеоперационном периоде пациентов, которым потребовалась пункция вены [5, 11, 12]. При выборе головной вены в качестве сосудистого доступа электроды обычно занимают весь просвет сосуда, вена перевязывается и перестает выполнять свою функцию. В таких условиях возможен тромбоз головной вены, но вероятность этого невысокая из-за большого количества коллатералей в поверхностной венозной сети, а течение и исходы таких тромбозов, как правило, благоприятные [5, 9, 13].

В месте контакта электрода ЭКС с эндокардом возможна повышенная активация тромбоцитов. Gjesdal G. и др. *in vitro* сравнивали агрегационную способность тромбоцитов, подвергающихся и не подвергающихся стимуляции стандартным биполярным электродом. Оказалось, что стимулированные тромбоциты при тесте с аденозиндифосфатом показали большую активность по сравнению с контрольными образцами. Авторы предполагают, что активация тромбоцитов происходит за счет электрического поля, образующегося на дистальном конце биполярного электрода [14]. Palatianos G.M. и др. в эксперименте на свиньях отметили, что наи-

большее скопление тромбоцитов было выявлено на дистальном конце электрода [15]. Тромбообразование возможно и вдоль электрода на всем его протяжении, ведь наличие инородного тела в просвете сосуда нарушает привычный ламинарный кровоток [2, 5, 13, 15].

Важно отметить, что ни основное заболевание, ни модель имплантированного ЭКС никак не отразились на исследуемых показателях. Имел значение лишь вид применяемой антитромботической терапии. У пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, показатели не менялись через 7 дней и через 1 месяц после операции, тогда как именно получавшие антиагреганты показали описанную ранее динамику. Вероятно, на фоне антикоагулянтной терапии в достаточной степени снижается коагуляционная активность системы гемостаза, в том числе опосредовано и реакция сосудисто-тромбоцитарного звена на имплантацию ЭКС, чего не достигается при применении антиагрегантной терапии. Согласно клеточной теории гемостаза, факторы свертывания крови способны активировать тромбоциты. При блокировании антикоагулянтами соответствующих факторов свертывания активируется и, соответственно, расходуется меньшее число тромбоцитов, тромбоцитарный процесс протекает слабее [1]. В отношении эффективности профилактики тромбоцитарных осложнений у пациентов с ЭКС, получающих те или иные антитромботические препараты, в настоящий момент не существует четкой позиции. В работе van Rooden С. J. и др. риск венозного тромбоза возрастал в 2,7 раза при применении антиагрегантов в периоперационном периоде, но не антикоагулянтов [16]. В исследовании Costa R. и др. назначение варфарина снижало количество тромбозов после имплантации [11]. Haghjoо M. и др. отмечали эффективность антикоагулянтной и антиагрегантной терапии по сравнению с ее отсутствием при профилактике постимплантационных тромбозов, но не оценивали отдельно каждый из этих видов терапии [17]. Abu-El-Hajja B. и др. не выявили преимуществ терапии антагонистами витамина К, ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом при профилактике венозных тромбозов [12].

Высокий средний объем тромбоцита — маркер его гиперреактивности, что наблюдается у пациентов с ХСН, фибрилляцией предсердий и тромбоэмболическими осложнениями. Кроме этого, новообразованные тромбоциты имеют больший объем, чем уже определенное время циркулирующие в кровотоке [18, 19]. В нашем исследовании объем тромбоцита снижался через 1 месяц после операции, в большей степени у

пациентов на антиагрегантной терапии. Это может быть связано с купированием брадикардии на фоне электрокардиостимуляции и устранением ее роли в патогенезе сердечной недостаточности у данных пациентов. Дополнительно о снижении среднего объема и активности тромбоцитов говорит наибольшая сила отрицательной связи по результатам корреляционного анализа. В работе Alper A. T. и др. через 6 месяцев после имплантации устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии происходило снижение среднего объема тромбоцитов. Пациенты, у которых данный показатель не снижался, за период наблюдения были госпитализированы в связи с развитием того или иного сердечно-сосудистого события [18].

P-селектин — молекула клеточной адгезии, гликопротеид, хранящийся в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и тельцах Вайбеля-Паладе эндотелиоцитов. Он принимает активное участие в воспалении, способствуя адгезии лейкоцитов к эндотелию. Растворимая форма P-селектина sP-селектин — продукт протеолиза, фрагмент изначальной молекулы. При запуске системы гемостаза тромбин способствует выбросу P-селектина, последний, в свою очередь, принимает участие в активации тромбоцитов. Уровень sP-селектина повышен у пациентов с ХСН, фибрилляцией предсердий, ишемической болезнью сердца [20]. Нам не удалось отыскать в международной литературе исследования, посвященные анализу уровня sP-селектина у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами. У других пациентов хирургического профиля, например, при стентировании коронарных артерий, отмечается схожая динамика этого показателя [21].

Ограничением исследования является одноцентровой характер, что подразумевает небольшую выборку пациентов. Малое количество пациентов с различными видами антикоагулянтной терапии пока не позволяет оценить влияние каждого конкретного антикоагулянта на исследуемые показатели.

## Выводы

Количество тромбоцитов и тромбокрит пациентов на антиагрегантной терапии снижаются, а уровень sP-селектина повышается через 7 дней после имплантации электрокардиостимулятора, возвращаясь к исходным значениям через 1 месяц, что может служить признаком активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. У пациентов на антикоагулянтной терапии показатели в аналогичные сроки наблюдения не меняются.

Количество тромбоцитов у пациентов на антиагрегантной терапии через 7 дней после имплантации электрокардиостимулятора, потребовавшей пункции подключичной вены, было ниже, чем при использовании головной вены, что может говорить о большем повреждении венозной системы и более выраженной активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Средний объем тромбоцита уменьшается через 1 месяц после имплантации электрокардиостимулятора, что может быть связано с купированием брадиаритмии и устранением ее роли в патогенезе сердечной недостаточности.

### **Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 19-315-90109 (Acknowledgments: The reported study was funded by RFBR, project number 19-315-90109).

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### **Этические аспекты.**

#### **Одобрение комитета по этике**

Исследование одобрено этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2006.11.004>
2. Калинин РЕ, Сучков ИА, Мжаванадзе НД, Поваров ВО. Состояние системы гемостаза у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами. *Кардиология и Сердечно-Сосудистая Хирургия.* 2021;14(4):292-299. <https://doi.org/10.17116/kardio202114041292>
3. Кондюрова ЕВ, Власова ТИ, Трофимов ВА, Власов АП, Адамчик РА, Акимов ВВ, Ташина ЕА. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза в патогенезе прогрессирования хронического пародонтита. *Рос Мед-Биол Вестн им Акад ИП Павлова.* 2019;27(2):209-18. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019272209-18
4. Skeith L, Baumann Kreuziger L, Crowther MA, Warkentin TE. A practical approach to evaluating postoperative thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2020;4(4):776-83. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001414>
5. Калинин РЕ, Сучков ИА, Мжаванадзе НД, Поваров ВО. Динамика показателей коагулограммы и их взаимосвязь с венозными тромбоэмболическими осложнениями у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами. *Флебология.* 2019;13(1):21-26. <https://doi.org/10.17116/flebo20191301121>
6. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:135-43. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.135>
7. Selleng S, Malowsky B, Strobel U, Wessel A, Itermann T, Wollert HG, Warkentin TE, Greinacher A. Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):30-36. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03626.x>
8. Arnold DM, Warkentin TE. Thrombocytopenia and thrombocytosis In: Wilson WC, Grande CM, Hoyt DB, eds. *Trauma: Critical Care*, New York, NY: Informa; 2007:983-1005.
9. Burri H, Starck C. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace.* 2021;23(7):983-1008. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa367>
10. Yıldırım İ, Tütüncü AÇ, Bademler S, Özgür İ, Demiray M, Karanlık H. Does the real-time ultrasound guidance provide safer venipuncture in implantable venous port implantation? *J Vasc Access.* 2018;19(3):297-302. <https://doi.org/10.1177/1129729817752606>
11. Costa R, Da Silva KR, Rached R, Martinelli Filho M, Carnevale FC, Moreira LF, Stolf NA. Prevention of venous thrombosis by warfarin after permanent transvenous leads implantation in high-risk patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32 (Suppl 1):S247-S251. doi:10.1111/j.1540-8159.2008.02295.x
12. Abu-El-Haija B, Bhavani PD, Campbell DN, Mazur A, Hodgson-Zingman DM, Cotarlan V, Giudici MC. Venous Stenosis After Transvenous Lead Placement: A Study of Outcomes and Risk Factors in 212 Consecutive Patients. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(8):e001878. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001878>
13. Safi M, Akbarzadeh MA, Azinfar A, Namazi MH, Khareshi I. Upper extremity deep venous thrombosis and stenosis after implantation of pacemakers and defibrillators; A prospective study. *Rom J Intern Med.* 2017;55(3):139-44. <https://doi.org/10.1515/rjim-2017-0018>
14. Gjesdal G, Hansen AB, Brandes A. Does bipolar pacemaker current activate blood platelets? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(5):627-31. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2009.02336.x>
15. Palatianos GM, Dewanjee MK, Panoutsopoulos G, Kapadvanjwala M, Novak S, Sfakianakis GN. Comparative thrombogenicity of pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(2):141-45. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1994.tb01364.x>
16. van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, Schalij MJ, Meinders AE, Huisman MV. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(11):1258-62. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.04081.x>

17. Haghjoo M, Nikoo MH, Fazelifar AF, Alizadeh A, Emkanjoo Z, Sadr-Ameli MA. 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. *Europace*. 2007;9(5):328-32. <https://doi.org/10.1093/europace/eum019>

18. Alper AT, Akyol A, Hasdemir H, Yildirim A, Nurkalem Z, Güvenç TS, Cakmak N, Ouz E, Erdinler IC, Gürkan K. Effect of cardiac resynchronization therapy on mean platelet volume. *Acta Cardiol*. 2008;63(6):735-39. <https://doi.org/10.2143/AC.63.6.2033391>

19. Kaya H, Kutay Yıldırım M, Kurt R, Beton O, Birhan Yılmaz M. Mean Platelet Volume as a Predictor of Heart Failure-Related Hospitalizations in Stable Heart Failure Outpatients with Sinus Rhythm. *Acta Cardiol Sin*. 2017 May;33(3):292-300. doi: 10.6515/acs20160930a

20. Kanagala P, Arnold JR, Khan JN, Singh A, Gulsin GS, Squire IB, McCann GP, Ng LL. Plasma P-selectin is a predictor of mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):2328-33. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13280>

21. Xia ZY, Yang H, Qu HQ, Cheng WD, Wang LX. Expression of P-selectin, von Willebrand and endothelin-1 after carotid artery stenting. *Vasa*. 2011;40(3):199-204. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000094>

#### REFERENCES

1. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2006.11.004>

2. Kalinin Kt, bucnkov IA, Mzhavanadze NU, Kovarov vu Hemostatic system in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(4):292-99. <https://doi.org/10.17116/kardio202114041292> (In Russ.).

3. Kondjurova EV, Vlasova TI, Trofimov VA, Vlasov AP, Adamchik RA, Akimov VV, Tashina EA. Sostojanie trombocitarnogo zvena sistemy gemostaza v patogeneze progressirovanija hronicheskogo parodontita. *Russ Med-Biol Vestn Im Akad I.P. Pavlova*. 2019; 27(2):209-18. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272209-218> (In Russ.)

4. Skeith L, Baumann Kreuziger L, Crowther MA, Warkentin TE. A practical approach to evaluating postoperative thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2020;4(4):776-783. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001414>

5. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Povarov VO. Dynamics of Coagulation Parameters and Their Relationship with Venous Thromboembolic Events in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices. *Flebologiya*. 2019;13(1):21-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo20191301121>

6. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:135-143. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.135>

7. Selleng S, Malowsky B, Strobel U, Wessel A, Ittermann T, Wollert HG, Warkentin TE, Greinacher A. Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests

are positive. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):30-36. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03626.x>

8. Arnold DM, Warkentin TE. Thrombocytopenia and thrombocytosis In: Wilson WC, Grande CM, Hoyt DB, eds. *Trauma: Critical Care*, New York, NY: Informa; 2007:983-1005.

9. Burri H, Starck C. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2021;23(7):983-1008. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa367>

10. Yıldırım İ, Tütüncü AÇ, Bademler S, Özgür İ, Demiray M, Karanlık H. Does the real-time ultrasound guidance provide safer venipuncture in implantable venous port implantation? *J Vasc Access*. 2018;19(3):297-302. <https://doi.org/10.1177/1129729817752606>

11. Costa R, Da Silva KR, Rached R, Martinelli Filho M, Carnevale FC, Moreira LF, Stolf NA. Prevention of venous thrombosis by warfarin after permanent transvenous leads implantation in high-risk patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32 (Suppl) 1:S247-S251. doi:10.1111/j.1540-8159.2008.02295.x

12. Abu-El-Haija B, Bhavne PD, Campbell DN, Mazur A, Hodgson-Zingman DM, Cotarlan V, Giudici MC. Venous Stenosis After Transvenous Lead Placement: A Study of Outcomes and Risk Factors in 212 Consecutive Patients. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e001878. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001878>

13. Safi M, Akbarzadeh MA, Azinfar A, Namazi MH, Khareshi I. Upper extremity deep venous thrombosis and stenosis after implantation of pacemakers and defibrillators; A prospective study. *Rom J Intern Med*. 2017;55(3):139-44. <https://doi.org/10.1515/rjim-2017-0018>

14. Gjesdal G, Hansen AB, Brandes A. Does bipolar pacemaker current activate blood platelets? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(5):627-31. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2009.02336.x>

15. Palatianos GM, Dewanjee MK, Panoutsopoulos G, Kapadvanjwala M, Novak S, Sfakianakis GN. Comparative thrombogenicity of pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17(2):141-45. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1994.tb01364.x>

van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, Schalijs MJ, Meinders AE, Huisman MV. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(11):1258-62. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.04081.x>

16. Haghjoo M, Nikoo MH, Fazelifar AF, Alizadeh A, Emkanjoo Z, Sadr-Ameli MA. 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. *Europace*. 2007;9(5):328-32. <https://doi.org/10.1093/europace/eum019>

17. Alper AT, Akyol A, Hasdemir H, Yildirim A, Nurkalem Z, Güvenç TS, Cakmak N, Ouz E, Erdinler IC, Gürkan K. Effect of cardiac resynchronization therapy on mean platelet volume. *Acta Cardiol*. 2008;63(6):735-39. <https://doi.org/10.2143/AC.63.6.2033391>

18. Kaya H, Kutay Yıldırım M, Kurt R, Beton O, Birhan Yılmaz M. Mean Platelet Volume as a Predictor of

Heart Failure-Related Hospitalizations in Stable Heart Failure Outpatients with Sinus Rhythm. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(3):292-300. <https://doi.org/10.6515/acs20160930a>

19. Kaya H, Kutay Yıldırım M, Kurt R, Beton O, Birhan Yılmaz M. Mean Platelet Volume as a Predictor of Heart Failure-Related Hospitalizations in Stable Heart Failure Outpatients with Sinus Rhythm. *Acta Cardiol Sin.* 2017 May;33(3):292-300. doi: 10.6515/acs20160930a

#### Адрес для корреспонденции

390026, Российская Федерация,  
г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9,  
Рязанский государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова,  
кафедра сердечно-сосудистой,  
рентгенэндоваскулярной хирургии  
с курсом лучевой диагностики,  
тел.: +7-903-836-24-17,  
E-mail: suchkov\_med@mail.ru,  
Сучков Игорь Александрович

#### Сведения об авторах

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рент-  
генэндоваскулярной хирургии с курсом лучевой диа-  
гностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Сучков Игорь Александрович, д.м.н., профессор,  
профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентген-  
эндоваскулярной хирургии с курсом лучевой диа-  
гностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>

Поваров Владислав Олегович, к.м.н., младший на-  
учный сотрудник научно-образовательного центра  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань,  
Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>

Мжаванадзе Нина Джансуговна, к.м.н., доцент  
кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваску-  
лярной хирургии с курсом лучевой диагностики  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань,  
Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Журина Ольга Николаевна, научный сотрудник  
клинической лабораторной диагностики НКЦ ГОИ,  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань,  
Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-2159-582X>

#### Информация о статье

Поступила 7 декабря 2021 г.

Принята в печать 11 февраля 2022 г.

Доступна на сайте 28 июня 2022 г.

20. Kanagala P, Arnold JR, Khan JN, Singh A, Gulsin GS, Squire IB, McCann GP, Ng LL. Plasma P-selectin is a predictor of mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021;8(3):2328-33. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13280>

21. Xia ZY, Yang H, Qu HQ, Cheng WD, Wang LX. Expression of P-selectin, von Willebrand and endothelin-1 after carotid artery stenting. *Vasa.* 2011;40(3):199-204. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000094>

#### Address for correspondence

390026, Russian Federation,  
Ryazan, st. Vysokovoltnaya, 9,  
Ryazan State Medical  
University Named by Acad. I.P. Pavlov,  
Department of Cardiovascular,  
X-ray Endovascular Surgery  
with a Course of Radiation Diagnostics,  
phone: +7-903-836-24-17,  
e-mail: suchkov\_med@mail.ru,  
Suchkov Igor A.

#### Information about the authors

Kalinin Roman E., MD, Professor, Head of the  
Department of Cardiovascular, Endovascular Surgery  
and Radiology, Ryazan State Medical University Named  
by Acad. I.P. Pavlova, Ryazan, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Suchkov Igor A., MD, Professor, Professor of the  
Department of Cardiovascular, Endovascular Surgery  
and Radiology, Ryazan State Medical University Named  
by Acad. I.P. Pavlova, Ryazan, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Povarov Vladislav O., PhD., Junior Researcher of the  
Scientific and Educational Center, Ryazan State Medical  
University Named by Acad. I.P. Pavlova, Ryazan,  
Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>

Mzhavanadze Nina D., PhD., Assistant Professor of the  
Department of Cardiovascular, Endovascular Surgery  
and Radiology, Ryazan State Medical University Named  
by Acad. I.P. Pavlova, Ryazan, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Zhurina Olga N., Researcher of the Department of  
Clinical Laboratory Diagnostics, Ryazan State Medical  
University Named by Acad. I.P. Pavlova, Ryazan,  
Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-2159-582X>

#### Article history

Arrived: 7 December 2022

Accepted for publication: 11 February 2022

Available online: 28 June 2022