

*На правах рукописи*

**МАРКОВА Маргарита Михайловна**

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД  
К ОПТИМИЗАЦИИ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА**

3.1.18 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

Астрахань – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**ПОЛУНИНА Ольга Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**КАНОРСКИЙ Сергей Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

**КОСТЕНКО Виктор Авенирович**, доктор медицинских наук, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, руководитель отдела

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» ноября 2022 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.003.01 при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России <http://astgmu.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Болезни митрального клапана (МК) являются одними из самых распространенных в современной кардиологии и кардиохирургии [Бокерия Л.А., 2016; Чистова Н.П., 2019].

В современной кардиохирургии при дисплазиях МК методом выбора являются реконструктивные операции, однако, при ревматических пороках, при наличии фиброза и кальциноза клапана основным методом выбора остается протезирование [Малиновский Н.Н., 2015]. При митральной недостаточности, как осложнении ишемической болезни сердца, выбор пластической хирургии или протезирования остается неоднозначным и во многом определяется опытом и решением оперирующего хирурга [Crestanello J.A., 2018]. Наличие нескольких коммерческих типов двустворчатых механических протезов МК ставит перед хирургами и кардиологами очень непростые вопросы выбора [Durko A.P., 2019].

Самыми частыми и серьезными осложнениями после протезирования МК механическими протезами являются тромбозы и геморрагии. На развитие осложнений влияет целый ряд факторов, связанных как с протезом, так и с состоянием пациента [Новоселова А.А., 2020]. Основными предпосылками для тромботических осложнений являются фибрилляция предсердий (ФП) и сам материал протеза клапана [Есина Е.Ю., 2020].

Тромбогенность механических МК нивелируется приемом лекарственных средств антикоагулянтной терапии (АКТ). Препаратом выбора является варфарин. Но назначаемая АКТ сама по себе является фактором риска развития гипокоагуляционных осложнений. Риск их связан с узким терапевтическим окном варфарина, наличием у пациента полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме варфарина, особенностями взаимодействия варфарина с другими лекарственными препаратами и целым рядом других факторов, которые необходимо учитывать [Петрова О.В., 2016]. Еще одним фактором риска развития тромбозов и кровотече-

ний у пациентов после протезирования МК механическими протезами является несоблюдение врачебных рекомендаций, в первую очередь, в отношении регулярности приема антикоагулянтов и контроля значения международного нормализованного отношения (МНО) [Кудрявцева Н.Г., 2017]. Доказано, что следование медицинским рекомендациям и ведение пациентов, основанное на информации о наличии генетических рисков, значительно улучшает прогноз и снижает риск осложнений в послеоперационном периоде.

**Цель исследования.** Оптимизация персонализированного прогнозирования развития тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений у пациентов с митральными пороками после протезирования митрального клапана двустворчатыми механическими протезами.

### **Задачи**

1. Проанализировать осложнения отдаленного послеоперационного периода и провести анализ выживаемости у пациентов с митральными пороками сердца после протезирования МК механическими протезами.

2. Оценить комплаентность пациентов после протезирования МК механическими протезами в отдаленном послеоперационном периоде.

3. Изучить частоту генетических вариантов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов в генах F2 (с.\*97G>A), FV (с.1601G>A) и полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина в генах VKORC1 (с.-1639G>A), CYP2C9 (CYP2C9\*2, CYP2C9\*3) и CYP4F2 (V433M) у пациентов после протезирования МК механическими протезами.

4. Уточнить частоту тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений в зависимости от комплаентности, носительства генетических полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов и влияющих на метаболизм варфарина, и от уровней показателей гемостаза у пациентов после протезирования МК механическими протезами.

5. Создать регрессионную модель Кокса для прогнозирования развития тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений у пациентов после протезирования МК механическими протезами.

### **Научная новизна исследования**

Проведен анализ осложнений отдаленного послеоперационного периода и выживаемости у пациентов с митральными пороками после протезирования МК двустворчатыми механическими протезами. Произведена оценка комплаентности у пациентов с митральными пороками после протезирования МК двустворчатыми механическими протезами в отдаленном послеоперационном периоде.

Установлена значимость тестирования носительства генетических вариантов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов F2 (с.\*97G>A), FV (с.1601G>A), и полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина генов VKORC1 (с.-1639G>A), CYP2C9 (CYP2C9\*2, CYP2C9\*3) и CYP4F2 (V433M), у пациентов после протезирования МК двустворчатыми механическими протезами.

Выявлена взаимосвязь тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений с комплаентностью пациентов и наследственной предрасположенностью к тромбофилии, а также особенностями метаболизма к варфарину после протезирования МК в послеоперационном периоде.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведен анализ выживаемости и дана оценка влияния различных факторов на развитие тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений у пациентов с митральными пороками после операции протезирования МК.

Разработана регрессионная модель Кокса для прогнозирования развития тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений у пациентов с митральными пороками после операции протезирования МК.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Протезирование МК механическими протезами позволяет эффективно восстанавливать гемодинамику у пациен-

тов (выживаемость к концу первого года после операции составила 95,9%, пятилетняя выживаемость – 86,6%). Основные проблемы отдаленного периода после операции связаны с риском тромбозов механических протезов, тромбоэмболиями и клинически значимыми геморрагиями.

2. Комплаентность пациентов с механическими протезами МК значительно уменьшается по мере увеличения срока после оперативного вмешательства до уровня 32,7% через 5 лет после выписки из хирургического стационара.

3. Установлена частота носительства генетических вариантов, предрасполагающих к тромбоэмболическим осложнениям среди пациентов Южного федерального округа. Представленность полиморфизма с.\*97G>A в гене F2 составила 5%, Лейденовской мутации (с.1601G>A) в гене FV – 12,5% обследованных.

### **Методология и методы исследования**

В основе данного диссертационного исследования лежит последовательное применение принципов научного познания, основанных на системном подходе, и методах доказательной медицины. Использованы следующие методы исследования: клинические, биохимические, генетические, инструментальные, аналитические и статистические.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Положения, выводы и рекомендации исследования соответствуют поставленным задачам и получены на основе клинического обследования пациентов с использованием адекватных современных методов, статистического анализа в сопоставлении с литературными данными, аргументированы и логически вытекают из полученных результатов.

Результаты исследования внедрены в работу кардиологического отделения №2 Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» и ГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер». Ряд теоретических положений и выводов исследования используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной терапии и кардиологии ФПО ФГБОУ ВО Астрахан-

ский ГМУ Минздрава России. Материалы диссертации представлены в сборниках международных конференций.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 11 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на 152 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Текст диссертации иллюстрирован 60 таблицами, 14 рисунками и 4 клиническими примерами. Список литературы содержит 236 источников, из них 95 – отечественных и 141 – зарубежный.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для решения поставленных задач было обследовано 260 пациентов, поступивших для проведения первичного хирургического вмешательства на митральном клапане и успешно прооперированных в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии».

Все пациенты подверглись оперативному вмешательству – изолированному протезированию митрального клапана механическими двустворчатыми протезами.

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание от 3.07.2020 г., протокол №1). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование было изолированное органическое поражение МК, критериями исключения – ишемическая митральная недостаточность, имплантация биопротезов.

Пациентам к моменту выписки назначалась АКТ непрямым антикоагулянтном варфарином, дозу которого подбирали эмпирически, с рекомендацией поддерживать МНО в границах 2,5-3,5 с ежемесячным контролем.

В течение всего анализируемого периода лишь 4 пациента проводили постоянный самоконтроль состояния свертывающей системы крови, мониторируя уровень протромбина приборами Соагусhek (Германия). Остальные получали данные об адекватности АКТ из стационарных лабораторий.

Таблица 1 – Гендерно-анамнестическая и клиническая характеристика пациентов (n=260)

Признак	Характеристика
Пол, абс., n=260	Мужчины – 84 (32,3%) Женщины – 176 (67,7%)
Возраст, лет, n=260	51,0 [44-55,5]
Площадь митрального отверстия, мм <sup>2</sup> , абс., n=260	29 [27-31]
Митральная недостаточность, n=91	I степень – 14 (15,4%) II степень – 47 (51,6%) III степень – 30 (33%)
Митральный стеноз, n=114	I степень – 1 (0,9%) II степень – 29 (25,4%) III степень – 84 (73,7%)
Трикуспидальная недостаточность, абс., n=72	I степень – 2 (2,8%) II степень – 33 (45,8%) III степень – 37 (51,4%)
Хроническая сердечная недостаточность (по NYHA, функциональный класс (ФК)), абс., n=260	I ФК – 46 (17,7%) II ФК – 183 (70,4%) III ФК – 30 (11,5%) IV ФК – 1 (0,4%)
Легочная гипертензия, абс., n=29	I степень – 14 (48,3%) II степень – 15 (51,7%)
Артериальная гипертензия, абс., n=51	I стадия – 1 (2%) II стадия – 42 (82,3%) III стадия – 8 (15,7%)

В таблице 1 представлена гендерно-anamнестическая и клиническая характеристика пациентов.

Из 260 пациентов 188 (72,3%) выполнялась объемредуцирующая пластика левого предсердия, 33 (12,7%) – интраоперационная тромбэктомия.

Доминирующим этиологическим фактором была хроническая ревматическая болезнь сердца. Она явилась причиной формирования митрального порока у 207 пациентов. Миксоматозное поражение привело к развитию митрального порока у 36 пациентов. Наиболее редкой причиной выступил инфекционный эндокардит; он привел к развитию порока у 17 пациентов. У 91 человека была митральная недостаточность, а у 114 человек – митральный стеноз. У 55 пациентов был диагностирован сочетанный митральный порок.

Из 260 пациентов 131 (50,4%) был имплантирован отечественный протез «МедИнж» (Россия), 87 (33,5%) – «Carbomedics» (Sorin, Italy). Реже использовались протезы «ATS» (USA, Medtronic) – у 38 (14,6%) пациентов и «On-X» (USA, LifeTechnologies) – у 4 (1,5%) пациентов.

Общая продолжительность наблюдения за пациентами составила 60 месяцев. Данные пациентов анализировались на трех этапах наблюдения через 6, 12 и 60 месяцев после операции. Опрос пациентов проводили письменно путем анкетирования, по телефону и при осмотре в клинике с выяснением ключевых вопросов, имеющих отношение к специфическим клапанным осложнениям: тромбоэмболическим осложнениям и клинически значимым геморрагиям.

Для оценки комплаентности использовался тест Мориски-Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4). В нашем исследовании пациенты, набравшие 3 и более баллов, считались комплаентными к терапии, набравшие менее 3 баллов – некомплаентными. Оценка комплаентности проводилась во взаимосвязи с такими факторами как пол, возраст, семейного статуса, образования и кратности контроля МНО.

Поскольку на протяжении исследования часть пациентов была цензурирована, а часть – умерли, через 6 месяцев было проведено анкетирование 221 (умерло 10, цензурировано 29), через 12 месяцев – 212 (умерло 9), а через 60 месяцев – 156 (умерло 18, цензурировано 38) пациентов.

Были проанализированы уровень следующих показателей гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), D-димер, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), МНО. Генетическое исследование было выполнено 40 неродственным пациентам, проживающим в Южно-Федеральном Округе. Определялось носительство генетических вариантов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов в генах F2 с.\*97G>A и FV с.1601G>A и полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина в генах VKORC1 (с.-1639G>A), CYP2C9 (CYP2C9\*2, CYP2C9\*3) и CYP4F2 (V433M). Распределение частот генотипов по всем изученным полиморфным вариантам соответствовало закону распределения Харди–Вайнберга.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics 26.0 (USA). Различия показателей были статистически значимы при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

На первом этапе исследования была проанализирована частота развития и структура осложнений, а также выживаемость пациентов. Нелетальные осложнения развились у 86 (33,1%) пациентов, летальные осложнения у 28 (10,8%) пациентов, связанные с изучаемой патологией. У 9 (3,5%) пациентов смерть не была связана с изучаемой патологией. Среди нелетальных осложнений у 49 (18,8%) пациентов имели место тромбоэмболические осложнения, у 37 (14,2%) – кровотечения.

Среди тромбоэмболических осложнений превалировало острое нарушение мозгового кровообращения, оно развивалось у 32 чел. (65,3%). У 8 чел. (16,3%) человек имела место

транзиторная ишемическая атака. У 9 чел. (18,4%) был диагностирован тромбоз протеза. По локализации кровотечения, чаще были носовые – у 15 чел. (40,5%), маточные – у 9 чел. (24,3%), уретральные – у 8 чел. (21,6%), геморроидальные кровотечения и гематомы были зарегистрированы у 2 чел. (5,4%), кровотечения из желудочно-кишечного тракта – у 1 человека (2,7%). За все время наблюдения частота развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезом фирмы «Мединж» составила 25,2%, «Carbomedics» – 11,5%, «Op-X» – 15,8%. У пациентов с протезами от фирмы «ATS» тромбоэмболические осложнения не развивались.

Таким образом, общая картина отдаленного периода после протезирования МК механическими протезами требует постоянного анализа причин тромбозов, тромбозов и кровотечений, частота которых в течение 60 месяцев наблюдения достигает почти 44%. Тип используемого протеза играет в этом существенную роль.

Из 111 пациентов с синусовым ритмом тромбоэмболические осложнения развились у 1,8%, из 71 пациента с пароксизмальной ФП у 35,2% и из 78 пациентов с постоянной ФП у 28,2%. Межгрупповые различия частоты развития тромбоэмболических осложнений были статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Однолетняя выживаемость после операции составила 95,9%, пятилетняя выживаемость – 86,6%. Вероятность развития нелетальных тромбоэмболических осложнений после операции протезирования МК в течение 1 года составила 19,4%, в течение пяти лет – 20,0%. Согласно полученным данным, вероятность развития кровотечений после операции в течение 1 года составила 7,1%, в течение пяти лет – 26,8%.

Далее мы проанализировали комплаентность пациентов на каждом этапе наблюдения. Через 6 месяцев наблюдения комплаентными были 158 пациентов из 221, что составило 71,5% обследованных. При этом наиболее приверженными к лечению были лица женского пола, среднего возраста, име-

ющие средне-специальное и высшее образование, состоящие в браке (табл. 2).

Таблица 2 – Комплаентность пациентов через 6 месяцев после оперативного вмешательства в зависимости от пола, возраста, семейного положения и уровня образования, n=221

Фактор	Комплаентность		p
	Некомплаентны, абс.	Комплаентны, абс.	
Пол женский, n=149 мужской, n=72	40 (26,8%) 23 (31,9%)	109 (73,2%) 49 (68,1%)	0,043*
Возраст 1. молодой, n=62 2. средний, n=143 3. пожилой, n=16	24 (38,7%) 31 (21,7%) 8 (50%)	38 (61,3%) 112 (78,3%) 8 (50%)	0,007* p <sub>1-2</sub> =0,019* p <sub>2-3</sub> =0,019*
Семейный статус Вне брака, n=97 Женат/замужем, n=124	36 (37,1%) 27 (21,8%)	61 (62,9%) 97 (78,2%)	0,01*
Образование 1. Среднее, n=15 2. Средне-специальное, n=155 3. Высшее, n=51	8 (53,3%) 45 (29,0%) 10 (19,6%)	7 (46,7%) 110 (71,0%) 41 (80,4%)	0,038* p <sub>1-3</sub> =0,03*

Примечание: \* – p<0,05.

Шансы быть комплаентными при наличии женского пола увеличивались в 1,28 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 0,69-2,38) и в 2,12 раза выше, у пациентов в состоящих в браке, чем у пациентов вне брака (95% ДИ 1,17-3,84).

Снижение количества комплаентных пациентов на всех этапах наблюдения было статистически значимо и к 60 месяцу наблюдений, снизилось с 69,9% до 43,6% (n=156, p<0,001). Снижение приверженности к лечению не зависело от пола, возраста, уровня образования и семейного положения.

Представлялось интересным также проанализировать степень комплаентности с кратностью определения МНО, как

еще одной характеристикой точного следования врачебным рекомендациям. При анализе количества комплаентных пациентов на протяжении 60 месяцев после операции в зависимости от кратности определения МНО, статистически значимая динамика выявлялась лишь в группе пациентов, контролировавших МНО 1 раз в месяц и в группе, определявших МНО реже 1 раза в месяц.

Таблица 4 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6, 12 и 60 месяцев наблюдения в зависимости от кратности определения МНО, n=156

Кратность контроля МНО	Этап наблюдения			p
	6 месяцев, абс.	12 месяцев, абс.	60 месяцев, абс.	
	1	2	3	
1 раз в месяц, n=97	84 (86,6%)	73 (75,3%)	52 (53,6%)	<0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,035* p <sub>2-3</sub> = 0,002* p <sub>1-3</sub> <0,001*
Реже 1 раза в месяц, n=47	26 (55,3%)	19 (40,4%)	12 (25,5%)	<0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,13* p <sub>2-3</sub> = 0,004 p <sub>1-3</sub> <0,001*
Неконтролировавшие, n=12	5 (41,7%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)	0,368*

Примечание: \* – p<0,05.

Далее нами была проанализирована частота встречаемости генетических вариантов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов в генах F2 и FV и полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина в генах VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2.

Из 40 обследованных нами пациентов, у двоих (5%) был выявлен генетический вариант, предрасполагающий к тромбофилии, полиморфизма с.\*97G>A гена F2. У одного

пациента этот фактор риска был выявлен в гомозиготном состоянии (A/A), у другого – в гетерозиготном состоянии (G/A). Среди 40 обследованных пациентов был выявлен 1 носитель генетического варианта FV с.1601G>A в гомозиготном состоянии (A/A), и 4 пациента с Лейденской мутацией в гетерозиготном состоянии (G/A). Следует отметить, что один из пациентов был носителем обоих рискованных аллелей, которые были представлены в компаунд-гетерозиготном состоянии. Общее количество пациентов носителей аллелей полиморфизмов предрасположенности к тромбозам составило 6 человек - 15%.

Известно, что различные комбинации полиморфных аллелей детерминируют широкий разброс средней скорости метаболизма варфарина, что существенно влияет на оптимальную нагрузочную и поддерживающие дозировки варфарина. Так, по данным литературы, носителям аллеля А полиморфизма с.-1639G>А гена VKORC1 требуются более низкие начальные терапевтические дозы варфарина, чем носителям аллеля G. Наиболее часто встречаемый среди обследуемых нами пациентов был генотип G/G, носителем которого было 50% обследуемых. Носителями гетерозиготного генотипа G/A являлись 40% пациентов. Наименьшая частота встречаемости была у генотипа A/A – у 10%. У носителей генотипов C/C и A/A полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 обычно наблюдается средняя скорость метаболизма варфарина. В нашем исследовании при анализе данных генетических полиморфизмов носителями генотипов C/C и A/A были 72,5% и 82,5% пациентов. В гетерозиготной форме генотипы C/T и A/C регистрировался у 22,5% и 20% соответственно. Частота носителей гомозиготного генотипа T/T и C/C составила 5% и 2,5%. Известно, что для носителей аллеля T полиморфизма p.V433M гена CYP4F2 необходимо увеличивать дозу варфарина. Среди обследуемых 40 пациентов у 75% выявлялось носительство генотипа C/C. Носителями гетерозиготного генотипа (C/T) было 20% пациентов, гомозиготного генотипа (T/T) – 5%.

Далее была проанализирована частота тромбоэмболических осложнений и кровотечений в зависимости от комплаентности и носительства генетических полиморфизмов. Через 6 месяцев наблюдения частота развития тромбоэмболических осложнений у комплаентных и некомплаентных пациентов имела статистически значимые различия. Осложнения развились у 31,7% некомплаентных пациентов против 12,0% комплаентных ( $p < 0,001$ ). В промежутке после 6 до 12 месяцев нам не удалось выявить статистически значимых различий в частоте развития тромбоэмболических осложнений ( $p = 0,23$ ). Однако обращал на себя внимание тот факт, что тромбоэмболические осложнения в 100% случаев имели место у некомплаентных пациентов. После 12 до 60 месяцев тромбоэмболические осложнения развились у 1 пациента. Он, являлся некомплаентным. За весь период наблюдения тромбоэмболические осложнения развивались у 50% пациентов, носителей аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV. Среди носителей генотипов G/G тромбоэмболические осложнения развились у 8,8% ( $p = 0,033$ ). Носители аллеля А изучаемых полиморфизмов, не имевшие тромбоэмболических осложнений, все тщательно соблюдали врачебные рекомендации на всем протяжении наблюдения, то есть были комплаентными. Это подчеркивает важность комплаентности в ведении пациентов и способность нивелировать генетическую предрасположенность к развитию тромбоэмболических осложнений.

За первые 6 месяцев и за период наблюдения после 6 до 12 месяцев нами не было получено статистически значимых различий при сравнении частоты развития кровотечений у комплаентных и некомплаентных пациентов ( $p = 0,22$ ;  $p = 0,34$ , соответственно), хотя и отмечался более низкий процент их развития среди лиц, приверженных лечению. За период наблюдения после 12 до 60 месяцев у некомплаентных пациентов кровотечения отмечались в 18,2% случаев, у комплаентных они не развивались вообще.

Далее мы решили проанализировать вклад в риск развития гипокоагуляционных осложнений мультигенного носительства полиморфизма сразу в трёх генах метаболизма варфарина, включив в анализ пациентов с носительством опасных комбинаций – генотип VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2, которые в нашем исследовании были выявлены у 9 чел.

Согласно полученным данным, при сопоставлении частоты случаев развития кровотечений в зависимости от наличия носительства опасных комбинаций, были установлены статистически значимые различия – 6 (66,7%) из 9 чел. с гипокоагуляционными осложнениями были носителями данных комбинаций. Возможно, именно прекращение выполнения врачебных рекомендаций и спровоцировало развитие гипокоагуляционных осложнений, так как они развивались не ранее, чем через 12 месяцев после операции. Среди 31 пациента с отсутствием носительства изучаемых комбинаций генотипов кровотечения имели место у 2 чел. (6,5%), что статистически значимо меньше, чем у носителей опасных комбинаций - генотип VKORC1 GA или AA с CYP2C9\*2 или \*3 при любом варианте генотипа гена CYP4F2 ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты свидетельствует о значительном вкладе носительства изучаемых комбинаций генотипов в развитие гипокоагуляционных осложнений.

Далее нами были проанализированы показатели гемостаза в зависимости от комплаентности пациентов. Через 6 месяцев после операции значение АЧТВ и МНО у комплаентных пациентов статистически значимо превышали значения в группе некомплаентных (табл. 5).

МНО у комплаентных пациентов увеличивалось в соответствии с критериями эффективности антикоагулянтной терапии. Значения D-димера, фибриногена, РФМК в обеих группах не входили за пределы референсных значений. Однако у некомплаентных пациентов они были статистически значимо выше.

Таблица 5 – Показатели гемостаза пациентов через 6 месяцев наблюдения в зависимости от комплаентности, n=221

Показатель	Приверженность к лечению		p
	Комплаентны, n=158	Не комплаентны, n=63	
АЧТВ, сек.	42 [38-46]	29 [24-34]	<0,001*
МНО	2,94±0,42	2,56±1,1	0,009
D-димер, нг/мл	80 [55-99]	120 [88-364]	<0,001*
Фибриноген, г/л	2,15±0,83	3,33±1,0	<0,001*
РФМК, г/л	1,7 [1,3-2,2]	3,3 [2,9-3,8]	<0,001*

Примечание: \*– p<0,05.

Через 12 и 60 месяцев наблюдения большинство показателей гемостаза также статистически значимо отличались у комплаентных и некомплаентных пациентов. При этом значения АЧТВ у некомплаентных пациентов соответствовали референсным значениям у здоровых лиц, но не достигали рекомендуемых на АКТ. У некомплаентных медиана D-димера, а также средние значения фибриногена и РФМК были статистически значимо выше, чем у комплаентных. Из показателей гемостаза, чьи уровни статистически значимо различались у пациентов с наличием носительства аллеля А изучаемых полиморфизмов от носителей генотипа GG, следует отметить D-димер и РФМК. Оба показателя были статистически значимо выше ( $p=0,015$ ;  $p<0,001$ ) у носителей аллеля А изучаемых полиморфизмов по сравнению с носителями генотипов GG. Это свидетельствует о более высоком тромбогенном потенциале у пациентов- носителей аллеля А изучаемых полиморфизмов. При сравнении показателей гемостаза у пациентов в зависимости от носительства комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 нами были выявлены статистически значимые отличия только в значениях АЧТВ. Его значение было статистически значимо выше, чем у пациентов без носительства комбинации данных генотипов ( $p<0,001$ ). У пациентов с наличием тромбоемболических осложнений регистрировались ста-

статистически значимо низкие значения МНО и АЧТВ и более высокие - D-димера, фибриногена и РФМК по сравнению с пациентами без осложнений ( $p < 0,001$ ). Показателями, статистически значимо различающимися у лиц с гипокоагуляционными осложнениями и без, стали АЧТВ и МНО ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,021$ ).

На завершающем этапе нашего исследования была предпринята попытка с помощью метода регрессии Кокса разработать модель для индивидуального прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений в зависимости от таких факторов, как комплаентность пациента, сердечный ритм на постоперационном этапе, фирма-изготовитель протеза, значение показателей гемостаза. При этом наличие носительства аллеля А изучаемых полиморфизмов и носительство изучаемой опасной комбинации генотипов показало высокую прогностическую значимость, однако количество пациентов ( $n = 40$ ) ограничивало включение данного предиктора в модель. В результате поэтапного исключения менее информативных предикторов обратным пошаговым методом (Вальда) была получена следующая модель для прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений:

$$hi(t) = h0(t) \times \exp(0,49 \times \text{РФМК} + 2,79 \times \text{РИТМ} + 0,71 \times \text{ФИП}),$$

где  $hi(t)$  – риск развития тромбоэмболических осложнений у  $i$ -го пациента (в %);  $h0(t)$  – базовый риск развития тромбоэмболических осложнений при нулевом значении предикторов (в %); ХРФМК – уровень РФМК, г/л; РИТМ – ритм на послеоперационном этапе (0 – синусовый, 1 – пароксизмальная или постоянная ФП); ФИП – фирма-изготовитель протеза (0 – On-X, ATS, «Carbomedics», 1 – «Мединж»).

Все факторы, вошедшие в модель, характеризовались прямым влиянием на риск развития тромбоэмболических осложнений. В соответствии с полученными данными увеличение уровня РФМК на 1 г/л риск развития тромбоэмболических осложнений увеличивался в 1,63 раза, наличие протеза

фирмы-изготовителя Мединж увеличивает риск тромбоэмболических осложнений в 2,04 раз, по сравнению с протезами других фирм, при пароксизмальной или постоянной формах ФП риск развития тромбоэмболических осложнений увеличивается в 16,29 раз по сравнению с пациентами с синусовым ритмом.

Полученная модель для прогнозирования развития гипокоагуляционных осложнений имела следующий вид:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(-2,53 \times \text{КОМПЛ} + 0,07 \times \text{АЧТВ}),$$

где  $h_i(t)$  – риск развития гипокоагуляционных осложнений у  $i$ -го пациента (в %);  $h_0(t)$  – базовый риск развития гипокоагуляционных осложнений при нулевом значении предикторов (в %); КОМПЛ – комплаентность (0 – некомплаентен, 1 – комплаентен); АЧТВ – АЧТВ, сек.

Из факторов, вошедших в модель, комплаентность характеризовалась обратным влиянием на риск развития гипокоагуляционных осложнений, а АЧТВ – прямым влиянием. В соответствии с полученными данными риск гипокоагуляционных осложнений у комплаентных пациентов в 52,5 раза ниже по сравнению с некомплаентными, при увеличении АЧТВ на 1 сек – увеличивается в 1,07 раза.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у 86 пациентов (31,1%) наблюдались нелетальные осложнения (у 49 (18,8%) тромбоэмболические, у 37 (14,2%) – гипокоагуляционные). У 28 пациентов (10,8%) – летальный исход. Безусловным фактором риска тромбоэмболических осложнений, независимо от типа протеза и этиологии митрального порока является ФП. Однолетняя выживаемость после операции протезирования МК составила 95,9%, пятилетняя выживаемость – 86,6%.

2. Установлено, что через 6 месяцев наблюдения наиболее приверженными к лечению были лица женского пола, среднего возраста, имеющие средне-специальное и высшее образование, состоящие в браке. К 60 месяцу наблюдений происходит снижение количества комплаентных паци-

ентов. При этом снижение приверженности к лечению со временем не зависит от пола, возраста, уровня образования или семейного положения.

3. Доказано, определение носительства генетических вариантов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов – носительство аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV и носительство комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+СУР2С9\*2/\*3+любой генотип гена СУР4F2, влияющих на метаболизм варфарина. Это способствует выделению групп пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений.

4. Установлено, что соблюдение комплаентности пациентами снижает риск развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений, и даже способствует нивелированию генетической предрасположенности к развитию тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений.

5. Созданная регрессионная модель Кокса позволяет прогнозировать развитие тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений у больных с митральными пороками после операции протезирования МК.

### **Практические рекомендации**

1. Рекомендовать определение генетических полиморфизмов предрасположенности к тромбозам генов F2 (с.\*97G>А), FV (с.1601G>А) у пациентов с митральными пороками при операциях протезирования МК.

2. Рекомендовать изучение генетических полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина генов VKORC1 (с.-1639G>А), СУР2С9 (СУР2С9\*2, СУР2С9\*3) и СУР4F2 (V433M) у пациентов с митральными пороками при операциях протезирования МК.

3. Рекомендовать повышение комплаентности пациентов путем организации регулярного ежемесячного опроса качества АКТ и пропагандой самоконтроля показателя МНО с помощью приборов Соаgucheк и ProTime.

4. Рекомендовать персонифицированный терапевтический подход с применением регрессионной модели Кокса для прогнозирования развития тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений у пациентов с митральными пороками после операции протезирования МК.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Фатальные и клинически значимые осложнения отдаленного периода после протезирования митрального клапана механическими протезами / **М.М. Маркова**, Д.Г. Тарасов, И.И. Чернов, Д.А. Козьмин, Д.А. Кондратьев, Ю.Б. Мартынова, М.С. Маликова, Ю.В. Фролова, С.Л. Дземешкевич // **Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского**. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 70-77.

2. Непосредственные результаты хирургического лечения дисплазий митрального клапана / Ю.Б. Мартынова, Д.А. Кондратьева, **М.М. Маркова**, Е.В. Заклязьминская, Д.Г. Тарасов // **Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского**. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 28-33.

3. Оценка показателей гемостаза после операции протезирования митрального клапана механическими протезами у пациентов с разной приверженностью лечению / **М.М. Маркова**, О.С. Полунина, Д.Г. Тарасов, М.А. Киселева, Е.А. Полунина // **Медицинский алфавит. Кардиология. Неотложная медицина (4)**. – 2021. – № 42. – С. 20-24.

4. Частота развития тромбоэмболических осложнений при носительстве полиморфизмов генов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов, в аспекте комплаентности у пациентов после протезирования митрального клапана механическими протезами / **М.М. Маркова**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина // **Современные проблемы науки и образования**. – 2022. – № 2. DOI: 10.17513/spno.31522

5. Анализ частоты тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений протезирования митрального клапана механическими протезами в аспекте приверженности пациентов к лечению / **М.М. Маркова**, О.С. Полунина, Д.Г. Тарасов, Е.А. Полунина // **Астраханский медицинский журнал**. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 53-59.

6. Взаимосвязи показателей гемостаза с носительством полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов и влияющих на метаболизм варфарина у пациентов после протезирования митрального клапана механическими протезами / **М.М. Маркова**, О.С. Полунина, О.А. Башкина, Е.А. Полунина // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 47-52.

7. Анализ динамики количества комплаентных пациентов в послеоперационном периоде после протезирования митрального клапана механическими протезами / **М.М. Маркова**, О.С. Полунина, Д.Г. Тарасов, Е.А. Полунина // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2022. – №3. – С. 30-37.

8. Прогнозирование развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений у пациентов после протезирования митрального клапана механическими протезами / **М.М. Маркова**, О.С. Полунина, Д.Г. Тарасов, Е.А. Полунина // **Медицинский алфавит. Кардиология. Современная функциональная диагностика. Неотложная медицина (1)**. – 2022. – № 9. – С. 23-26.

9. Комплаентность пациентов после протезирования митрального клапана двухстворчатыми механическими протезами / **М.М. Маркова**, О.С. Полунина, Д.Г. Тарасов, Е.А. Полунина // **Медицинский вестник Юга России**. – 2022. – Т. 13, №2. – С. 191-198.

10. Анализ выживаемости и сроков наступления нелетальных осложнений после протезирования митрального клапана механическими протезами / **М.М. Маркова**, О.С. Полунина, Д.Г. Тарасов, О.В. Цверкунова, Е.А. Полунина // **Медицинский алфавит. Кардиология. Современная функциональная диагностика. Неотложная медицина (2)**. – 2022. – № 17. – С. 19-22.

11. Вклад в частоту развития кровотечений – носительства полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина в аспекте комплаентности у пациентов после протезирования митрального клапана механическими протезами / **М.М. Маркова**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 13-18.

12. Тромбозы, тромбоэмболии и клинически значимые кровотечения у пациентов с протезированным митральным клапаном / **М.М. Маркова** // **Объединенный международный конгресс «Congresson OpenIssues in Thrombosisand Hemostasis совместно с**

9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии» (4-6 октября). – Санкт-Петербург, 2018. – С. 165.

13. Взаимосвязь показателей гемостаза у пациентов с тромбозомболическими осложнениями и кровотечениями после протезирования митрального клапана механическими протезами / М.М. Маркова, О.С. Полунина, Д.П. Гапонов // Сборник статей LXV Международной научно-практической конференции «WORLD SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS» (30 мая г. Пенза). – 2022. – С. 148-150.

14. Уровень показателей гемостаза после протезирования митрального клапана механическими протезами у пациентов в зависимости от ритма сердца / М.М. Маркова, О.С. Полунина, Д.П. Гапонов // Сборник статей VI Международной научно-практической конференции АКТУАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (5 июня г. Пенза). – 2022. – С. 103-105.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТ	антикоагулянтная терапия
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ДИ	доверительный интервал
ИЭ	инфекционный эндокардит
МК	митральный клапан
МНО	международное нормализованное отношение
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
РФМК	растворимые фибрин-мономерные комплексы
ФП	фибрилляция предсердий

МАРКОВА Маргарита Михайловна

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД  
К ОПТИМИЗАЦИИ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

3.1.18 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать . . .2022  
Тираж 100 экз. Заказ №

---

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121