

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

МАРКОВА Маргарита Михайловна

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОПТИМИЗАЦИИ  
ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ  
МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Специальность 3.1.18 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Полунина Ольга Сергеевна

АСТРАХАНЬ – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1. Современные эпидемиологические и этиологические аспекты поражения митрального клапана сердца	12
2. Эволюция хирургии митрального клапана	15
3. Роль оценки качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов кардиохирургического профиля	20
4. Осложнения после протезирования митрального клапана механическими протезами. Причины их развития и влияние на качество жизни, связанного со здоровьем	23
4.1. Наиболее часто встречающиеся осложнения и их причины	23
4.2. Антикоагулянтная терапия после протезирования митрального клапана механическими протезами. Факторы, снижающие эффективность антикоагулянтных свойств варфарина	25
4.2.1. Роль генетических данных в оценке риска тромбообразования и чувствительности к антитромботической терапии	28
4.2.2. Приверженность пациентов к лечению терапии варфарином	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Общая характеристика исследования	37
2.2. Общая характеристика исследуемых пациентов	38
2.3. Оценка комплаентности пациентов	42
2.4. Оценка состояния гемостаза	43
2.5. Генетические исследования	43
2.6. Статистическая обработка данных	46
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	48
ГЛАВА 3. ОСЛОЖНЕНИЯ ОТДАЛЕННОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА. АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И СРОКОВ НАСТУПЛЕ-	48

НИЯ НЕЛЕТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ	
3.1. Структура осложнений отдаленного послеоперационного периода после протезирования митрального клапана механическими протезами	48
3.2. Зависимость тромбэмболических осложнений от нарушений сердечного ритма и фирмы-производителя протеза	52
3.3. Анализ выживаемости и сроков развития осложнений	53
ГЛАВА 4. КОМПЛАЕНТНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ	58
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ТРОМБОЗОВ И ПОЛИМОРФИЗМОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА МЕТАБОЛИЗМ ВАРФАРИНА	72
5.1. Полиморфизм генов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов	72
5.2. Полиморфизм генов, влияющих на метаболизм варфарина	73
ГЛАВА 6. ЧАСТОТА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ И ГИПОКОАГУЛЯЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМПЛАЕНТНОСТИ, ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ	76
6.1. Частота тромбэмболических осложнений в зависимости от комплаентности и носительства генетических полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов	76
6.2. Частота гипокоагуляционных осложнений в зависимости от комплаентности и носительства генетических полиморфизмов генов, влияющих на метаболизм варфарина	83
6.3. Анализ показателей гемостаза в зависимости от комплаентности, генетического полиморфизма и ритма сердца у пациентов после протезиро-	90

вания митрального клапана механическими протезами	
6.4. Показатели гемостаза в зависимости от ритма сердца в постоперационном периоде	101
ГЛАВА 7. РЕГРЕССИОННАЯ МОДЕЛЬ КОКСА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ	104
7.1. Регрессионная модель Кокса для прогнозирования развития тромбоземболических осложнений	104
7.2. Регрессионная модель Кокса для прогнозирования развития кровотечений	105
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	111
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Болезни митрального клапана (МК) являются одними из самых распространенных в современной кардиологии и кардиохирургии. Хирургическое лечение пороков МК было начато в середине прошлого века и составляло основное направление хирургии у взрослых пациентов тех лет [9; 21; 30; 99].

Преимущественная этиология митральных пороков была ревматической и лишь в последней четверти 20 века стали активно исследоваться проблемы клапанных дисплазий [70; 165].

Сегодня в экономически развитых странах число пациентов с генетически детерминированными дисплазиями и преимущественной митральной недостаточностью доминирует в статистике кардиохирургических центров [22; 54].

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 [21; 52]. При митральной недостаточности как осложнении ишемической болезни сердца, выбор пластической хирургии или протезирования остается неоднозначным и во многом определяется опытом и решением оперирующего хирурга [119].

По данным американского общества торакальных хирургов (American Thoracic Society, STS) в 2016 г. из 22562 вмешательств на МК в 54% наблюдений, выполнена клапан сохраняющая пластика, а остальным – протезирование [98].

Наличие нескольких коммерческих типов двустворчатых механических протезов МК ставит перед хирургами и кардиологами очень непростые вопросы выбора. Все декларированные разработчиками достоинства протезов долж-

ны быть проверены и подтверждены отдаленными результатами клинических исследований [124].

Самыми частыми и серьезными осложнениями после протезирования МК механическими протезами являются тромбоэмболии и геморрагии. Развитие осложнений является причиной быстрого ухудшения состояния пациентов, что ставит под угрозу результаты лечения. По данным исследований на развитие осложнений в ранний и поздний послеоперационный период влияет целый ряд факторов, связанных как с протезом, так и с состоянием пациента [62; 104; 111]. Основными предпосылками для тромбоэмболических осложнений являются фибрилляция предсердий (ФП) и сам материал протеза клапана [8; 26].

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 [69; 72].

Также пациентам необходимо проводить контроль международного нормализованного отношения (МНО), что значительно снижает риск развития гипокоагуляционных осложнений [45; 225].

Еще одним фактором риска развития тромбоэмболий и кровотечений у пациентов после протезирования МК механическими протезами является несоблюдение врачебных рекомендаций, в первую очередь, в отношении регулярности приема антикоагулянтов и контроля значения МНО [13; 25; 47]. Доказано, что следование медицинским рекомендациям и ведение пациентов, основанное на информации о наличии генетических рисков (персонализированный подход) значительно улучшает прогноз и снижает риск осложнений в послеоперационном периоде [110].

## Степень разработанности темы исследования

Современная отечественная и зарубежная литература, посвященная исследованию тактике ведения, лечения и профилактики осложнений у пациентов после протезирования МК механическими протезами в раннем и отдаленном послеоперационном периоде имеет ряд пробелов и вопросов требующих дальнейшего изучения. Анализ выживаемости и частоты развития осложнений у пациентов после протезирования МК механическими протезами представляется актуальным в аспекте понимания факторов риска лежащих в основе осложнений, времени их развития и возможности формулирования путей, направленных на снижение частоты тромбоэмболий и геморрагий [62; 104; 111; 144].

При наличии большого количества исследований доказывающих роль комплаентности у пациентов после протезирования МК механическими протезами в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, их результаты носят зачастую противоречивый характер. Очевидно, что изучение приверженности лечению и поиск путей для улучшения комплаенса у пациентов после протезирования МК механическими протезами имеет очень большое значение, так как АКТ с контролем МНО пожизненно необходима данной категории пациентов [167; 169; 218; 223].

Результатами ряда исследований подчеркивается значимость взаимосвязи между степенью комплаентности и поддержанием МНО в нужном терапевтическом диапазоне для снижения риска развития осложнений в послеоперационном периоде [112; 163].

Активно изучаются межиндивидуальные различия в лекарственном ответе на варфарин, обусловленные целым рядом факторов, как внешних (диета, лекарственные взаимодействия), так и внутренних (соматическое состояние пациента, возраст), в том числе генетически обусловленных [58; 86; 164; 175]. Интересной и малоизученной является проблема взаимосвязи носительства определенных полиморфизмов генов и генотипов, влияющих на метаболизм

варфарина, а также ассоциированных с повышенным риском тромбозов с комплаентностью.

### Цель исследования

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

### Задачи исследования

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

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.

## Методология и методы исследования

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

### Положения, выносимые на защиту

1. Протезирование МК механическими протезами позволяет эффективно восстанавливать гемодинамику у пациентов (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%, Лейденской мутации (с.1601G>A) в гене FV – 12,5% обследованных.

### Степень достоверности и апробация исследования

Положения, выводы и рекомендации исследования соответствуют поставленным задачам и получены на основе клинического обследования пациентов с использованием адекватных современных методов, статистического ана-

лиза в сопоставлении с литературными данными, аргументированы и логически вытекают из полученных результатов.

Результаты исследования были внедрены в практическую 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 Астраханский ГМУ Минздрава России. Материалы диссертации представлены на Объединенном международном конгрессе «Congress on Open Issues in Trombosis and Hemostasis совместным с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии» (Санкт-Петербург, 4-6 октября 2018 г.); в сборнике статей LXV Международной научно-практической конференции «WORLD SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS» (Пенза, 30 мая 2022 г.) и в сборнике статей VI Международной научно-практической конференции «АКТУАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ» (Пенза, 5 июня 2022 г.).

### Публикации

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

### Объем и структура диссертации

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1. Современные эпидемиологические и этиологические аспекты поражения митрального клапана сердца

Заболевания сердечно-сосудистой системы уже много десятилетий являются тяжелым медико-социальным и экономическим бременем [31; 40; 51; 53; 68; 81; 90; 92].

Клапанная болезнь сердца ежегодно поражает в среднем около 2% населения и связана с повышенной смертностью и значительным снижением качества жизни (КЖ) пациентов. Среди лиц старше 75 лет показатель распространенности клапанной болезни сердца увеличивается до 13,2% [24; 166].

Основным методом лечения клапанной болезни сердца является хирургическое вмешательство. В качестве основных его методов используется либо пластика пораженного клапана, либо его замена. При этом у каждого варианта есть ряд преимуществ и ограничений [20; 23; 59; 84; 88].

Среди всех клапанных пороков сердца, поражение МК – одна из наиболее часто встречаемых патологий [65; 188, 219]. Этиология поражения МК носит либо приобретенный характер (острая ревматическая лихорадка, осложнения ишемической болезни сердца, инфекционный эндокардит (ИЭ)), либо наследственный (соединительно-тканная дисплазия с миксоматозной трансформацией), либо врожденный (аномалии развития МК) [67; 162; 185].

По данным многоцентрового исследования, проведенного в 2017 г. в 28 странах среди ведущих причин хирургического вмешательства на МК, выявлялись дегенеративные изменения (преобладали пациенты с первичной митральной регургитацией), ревматическое поражение МК (преобладали пациенты с митральным стенозом), врожденные пороки и ИЭ [153].

За последние 50 лет эпидемиология клапанной патологии на фоне социально-экономического развития общества претерпела радикальные изменения,

сопровождающиеся заметным снижением частоты и распространенности ревматической болезни сердца и значительным увеличением распространенности дегенеративных заболеваний клапанов сердца [3; 64; 154].

Изменения эпидемиологии клапанной патологии коснулись, безусловно, и ситуации с МК. В настоящее время даже при устойчивом глобальном снижении распространенности острой ревматической болезни сердца, ревматизм продолжает оставаться одной из ведущих причин поражения МК [66; 152].

По данным эпидемиологических исследований от 15,6 до 19,6 миллиона человек в мире живут с ревматической болезнью сердца, причем почти 80% из них проживают в странах с низким и средним уровнем дохода, а предполагаемая распространенность заболевания среди населения этих стран составляет 2,5-3,2 случая на 1000 человек [4; 233].

В РФ ежегодно регистрируется довольно большое количество пациентов, подвергающихся протезированию МК по поводу ревматической болезни сердца. Из 5,5 тыс. ежегодно выполняющихся операций протезирования МК более 60% обусловлены именно ревматическими пороками [10].

При этом среди пациентов отмечается большой процент лиц молодого возраста, что предполагает высокий риск дисфункций имплантированного протеза, требующих повторных операций [206].

В ряде исследований доказано, что замена МК может быть не самым оптимальным вариантом хирургического лечения у таких пациентов по сравнению с пластикой МК с точки зрения снижения частоты ранней смертности, лучшей поздней выживаемости, сохранения функции левого желудочка и уменьшения вероятности осложнений, связанных с АКТ. С другой стороны, пластика МК ассоциируется с повышенным процентом повторных операций. Отчасти это связано с тем, что незамененный МК остается восприимчивым к дальнейшим эпизодам острой ревматической лихорадки и прогрессированию заболевания [97; 231].

По результатам крупного метаанализа были получены противоположные данные. При сравнении пластики МК и его протезирования суммарный коэф-

коэффициент вероятности 30-дневной смертности составил 0,54 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,34-0,86;  $p=0,009$ ), а суммарный коэффициент риска (отношение рисков (ОР)) долгосрочной смертности-0,62 (95% ДИ 0,45-0,85;  $p=0,003$ ). Помимо лучшей выживаемости, риск послеоперационных осложнений (сердечная смерть, кровотечение или тромбоэмболические осложнения) также был ниже в группе репарации МК. Статистически значимо более высокая частота повторных операций наблюдалась у пациентов с пластикой МК [231].

С каждым годом все более лидирующие позиции в структуре причин поражения МК занимают дегенеративные изменения. Миксоматозная дегенерация сердечных клапанов определяется как невоспалительное прогрессирующее нарушение структуры клапана, вызванное дефектом механической целостности створки из-за измененного синтеза и/или ремоделирования коллагеном типа VI. Это заболевание поражает не только клапан, но и сухожильные хорды [28;134]. Среди дегенеративных изменений МК часто регистрируется миксоматозная дегенерация МК с развитием пролапса [126].

В ретроспективном когортном исследовании Не У. с соавт. пролапс МК наблюдался у 87,5% пациентов с миксоматозной дегенерацией МК [145].

Именно миксоматозная дегенерация МК с развитием пролапса является наиболее частым показанием к реконструкции МК. Чаще всего регистрируется отрыв хорды и пролапс задней створки МК. Степень миксоматозных изменений варьирует в широких пределах от умеренных изменений в центральной части заднего листка до генерализованного поражения всего клапанного аппарата [17; 185].

Еще одной распространенной причиной необходимости замены МК является ИЭ. Протезирование МК традиционно считалась стандартным методом лечения клапана, пораженного в следствие ИЭ, не реагирующего на антибиотикотерапию [153; 162].

Ряд авторов пришли к заключению, что у пациентов, перенесших операцию по поводу ИЭ, восстановление МК безопасно и часто связано с лучшим исходом по сравнению с заменой МК [204; 212].

До сих сохраняются высокие показатели послеоперационной смертности, в том числе и внутрибольничной, при хирургическом вмешательстве на МК, пораженном в следствие ИЭ [129;178].

Также в аспекте изменения эпидемиологии клапанной патологии в последние десятилетия стоит отметить влияние такого фактора как увеличение продолжительности жизни. Во всем мире ежегодно регистрируется увеличение частоты поражения МК среди лиц пожилого возраста, которые составляют все большую долю пациентов, направленных на операцию МК [211].

Этиология поражений МК среди лиц пожилого возраста различна. Чаще всего встречаются ишемические, дегенеративные изменения и ревматическое поражение клапана [64; 133].

Важной проблемой является то, что хирургия МК остается спорной с точки зрения ее применения у пожилых пациентов, особенно старше 75 лет на основании высокой ранней смертности и плохой долгосрочной выживаемости. Спорным у пациентов пожилого возраста остается и выбор метода хирургического вмешательства – пластика или протезирование МК, так как каждый из этих методов имеет свои ограничения у данной возрастной группы пациентов [89; 99].

## 2. Эволюция хирургии митрального клапана

Методы хирургического вмешательства при поражении МК и виды протезов, используемые для замены МК, также претерпели значительные изменения [224; 236]. Важной основой эволюции хирургии МК проходящей путеводной нитью через все года, является непрерывное исследование новых материалов, технологий и методов [46; 85].

Более чем пятидесятилетнюю историю насчитывает эволюция методов протезирования МК с разработкой и успешным внедрением в практику новых типов и конструкций протезов, а также модификацией методов хирургического вмешательства [111].

Самым первым в мире протезом клапана был «бесшовный клапан» который Charles Hufnagel в 1952 году имплантировал в нисходящую аорту пациента с регургитацией аортального клапана [151].

Первая в мире успешная замена МК была проведена 11 марта 1960 г. хирургом Nina Starr Braunwald 44-летней женщине с терминальной стадией сердечной недостаточности, вызванной митральной регургитацией. Был использован гибкийполиуретановый протез с прикрепленными к нему тефлоновыми сухожильными хордами. Данная модель клапана была уникальной и никогда не производилась серийно [118; 208].

Примерно в одно время с Nina Starr Braunwald хирургом Albert Starr была выполнена первая замена МК шаровым клапаном Starr-Edwards, разработанным совместно с инженером Lowell Edwards. Шаровой клапан Starr-Edwards стал первым коммерчески успешным протезом МК [210; 226].

Интересно, что Albert Starr и Lowell Edwards столкнулись с проблемами, которые являются актуальными до сих пор. Это был, в частности, трудный выбор между более физиологичным вариантом репарации МК и его заменой [207; 226].

Среди отечественных хирургов первая успешная операция замены МК шариковым протезом была выполнена в 1963 году профессором Г.М. Соловьевым [30].

В Российском научном центре хирургии им. акад. Б.В. Петровского благодаря группе инженеров, возглавляемой Б.П. Зверевым и Е.А. Ивановым в 1967 г., после ряда экспериментальных модернизаций, были разработаны шариковые протезы МК. Для своего времени уровень и креативность данной разработки можно считать революционными. Шариковые протезы МК использовались в практике долгих 25 лет, до 1992 года [70].

В последующем в мире разрабатывались и внедрялись в практику новые модели и типы сердечных клапанов. Основные силы были направлены на улучшение гемодинамических характеристик клапанов и снижение осложнений после протезирования [226].

Важным этапом эволюции хирургии МК стало внедрение биологических сердечных клапанов – биопротезов. Появление биопротезов создало возможность решения проблем с пожизненным приемом АКТ, но с другой стороны поставило вопрос о более быстром износе такого типа клапана, что диктовало необходимость проведения повторной операции. За долгие годы был предложен ряд подходов к проблеме поиска подходящего биологического клапана – каркасные протезы из корня аорты и перикарда животных (свиные, бычьи), бескаркасные: ксенографты, гомографты, генноинженерные [84; 117; 214].

Биопротезы сердечных клапанов менее тромбогенны, чем механические протезы МК, и проявляют более естественные гемодинамические свойства, но менее долговечны. Биопротезы либо представляют собой клапаны сердца свиней, либо синтезируются из листа бычьего перикарда [41; 207].

Данные последних лет указывают на устойчивый рост в использовании биопротезов, с одновременным уменьшением числа механических протезов [41; 63].

При этом механические клапаны до сих пор являются лучшим вариантом для некоторых пациентов. Наиболее частым показанием для протезирования механическим клапаном является молодой возраст [102].

В соответствии с руководящими принципами Европейского Общества Кардиологов/European Society of Cardiology (ESC) и Европейской Ассоциации сердечно-торакальной хирургии/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), замена МК – это хирургическая процедура, которая используется, когда сердечный клапан пациента настолько сильно скомпрометирован, что восстановление МК больше не является жизнеспособным вариантом [186].

В настоящее время активно проводятся исследования по сравнению безопасности и эффективности двух подходов – пластики и протезирования МК [137].

У пациентов с тяжелой ишемической митральной регургитацией пластика и замена МК ассоциированы с одинаково низкой долгосрочной выживаемостью. Напротив, пластика МК может быть предпочтительнее заместительной

терапии у пациентов с дегенеративными изменениями и ишемической болезнью сердца [157].

В метаанализе Jung J. C. с соавт. было проанализировано 12 ретроспективных исследований, включавших данные 2950 пациентов после пластики МК и 1252 пациентов после протезирования МК по причине дегенеративной митральной регургитации. Авторами была выявлена более высокая смертность в группе с протезированием МК. Протезирование МК также ассоциировалось с более высоким риском повторной операции [160].

В другом исследовании Acker M. A. с соавт. сравнивали данные пациентов с тяжелой ишемической митральной регургитацией. По результатам проведенного исследования было установлено, что смертность среди пациентов с пластикой МК составила 14,3% против 17,6% в группе пациентов с протезированием МК. Полученные данные не имели статистически значимых различий. Однако частота рецидивов митральной регургитации была выше в группе пациентов с пластикой МК, чем в группе пациентов с его протезированием (32,6% против 2,3% соответственно) [97].

В своем исследовании Narky A. с соав. сообщили о лучших результатах пластики МК у пациентов с нативным клапанным ИЭ по сравнению с протезированием МК [140].

Параллельно с поиском устранения недостатков разных типов протезируемых сердечных клапанов, значительно модифицировались методы операционных вмешательств. Важным шагом за последние годы стало внедрение менее инвазивных транскатетерных методов и мультидисциплинарного подхода [30].

Транскатетерные клапаны на сегодняшний день являются наиболее продвинутым достижением в кардиохирургии и первоначально были предложены как идеальное решение нового эпидемиологического сценария для большого числа нелеченых пожилых пациентов и пациентов из группы высокого риска со стенозом аорты [91; 141].

Для пациентов, страдающих аортальными пороками методика транскатетерной имплантации аортального протеза была предложена в 2002 году. В свя-

зи с более сложной функциональной анатомией МК развитие транскатетерных технологий при митральных пороках значительно отстает. В настоящее время предложено несколько вариаций методики транскатетерной имплантации МК, но они имеют ряд недостатков и ограничений [105; 222].

Перечисленные факты эволюции хирургии МК отражают лишь небольшую часть сложного пути, который далеко не завершен. Несмотря на огромные достижения, остается много нерешенных, дискуссионных вопросов и моментов, требующих усовершенствования.

Эволюция знаний произошла не только в вопросах эпидемиологии поражения МК, технического совершенствования моделей/типов протезов МК, методах операционного вмешательства. Подход в лечении пациентов с поражением МК сместился в большей степени на больного, чем на болезнь. Важным стало представляться то, какую пациент может получить пользу от конкретного вида лечения, и какие факторы конкретно у этого пациента имеют большее значение для повышения приверженности к лечению, восстановлению и реабилитации. Особое значение приобретает персонализированный подход [196; 201].

При этом ведущую роль для осуществления такого подхода имеет приобретающая все большее значение в разных областях практической медицины оценка КЖ, связанного со здоровьем [6; 74].

### 3. Роль оценки качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов кардиохирургического профиля

Собственное восприятие пациентами своего здоровья все чаще признается в качестве важного фактора при оценке результатов лечения. Важными признаются улучшение эмоционального состояния пациента, выполнение социальных ролей, общая удовлетворенность и возвращение к работе [74; 184].

Понятие КЖ, связанное со здоровьем – health-related quality of life (HRQOL), определяется как «многомерная оценка восприятия индивидом фи-

зических, психологических и социальных аспектов жизни, которые могут быть затронуты болезненным процессом и его лечением» [27; 216].

Было доказано, что КЖ, связанного со здоровьем важно для принятия медицинских решений, поскольку является показателем успеха лечения и, следовательно, имеет прогностическое значение [139; 209].

К настоящему времени оценка КЖ, связанного со здоровьем стало важным понятием и целью для исследований в области здравоохранения и медицины [44; 56; 61; 229].

Хотя существует несколько общепринятых показателей КЖ, связанного со здоровьем, методологические разработки в этой области продолжаются [11; 35].

Данные современных исследований свидетельствуют о возможности рассматривать КЖ, связанное со здоровьем у пациентов кардиохирургического профиля как более продвинутый показатель исхода, чем грубые показатели смертности и заболеваемости [18; 29; 149].

Tan M. K. с соавт. после оценки результатов анализа исследований 6865 пациентов, перенесших операцию по замене клапанов, отметил возможность использования мониторинга физической активности и ряда физиологических показателей в качестве инновационных индикаторов функционального исхода [216].

Оценка КЖ, связанного со здоровьем способствует получению информации об эффективности проведенного хирургического вмешательства, определению преимуществ и рисков, связанных с операцией [56; 139].

Измерение и поддержание предоперационного КЖ, связанного со здоровьем имеют значение для формирования доверия пациентов, обращающихся к кардиохирургам и при выборе метода операционного вмешательства [136].

Huang L. C. с соавт. в своем исследовании сопоставили данные по оценке КЖ, связанного со здоровьем после операции на МК у пациентов с использованием модифицированного эндоскопического подхода и с использованием срединной стернотомии. Авторы пришли к выводу, что эндоскопический подход

превосходит срединный стернотомический подход с точки зрения интенсивности боли, эстетического внешнего вида и улучшения показателей КЖ, связанного со здоровьем [150].

В настоящее время результаты большого числа исследований свидетельствуют об улучшении показателей, характеризующих КЖ, связанного со здоровьем после кардиохирургических операций по сравнению с предоперационным исходным уровнем [198].

Namazi P. с соавт. проанализировали КЖ, связанное со здоровьем у 102 пациентов, перенесших операцию по замене клапанов, включая митральный, трикуспидальный, аортальный и легочный. У всех обследуемых пациентов происходило улучшение физических, эмоциональных и психологических характеристик. Авторы пришли к заключению, что хирургическое вмешательство не только рекомендуется для облегчения симптомов у пациентов, но и может рассматриваться как главная эффективная стратегия улучшения КЖ, связанного со здоровьем у пациентов с поражением клапанов [184].

Назлуханян М.А. впервые в РФ провела обобщающее исследование по оценке КЖ пациентов после хирургической коррекции МК и реваскуляризации миокарда. По ее данным КЖ пациентов после проведенной операции заметно улучшается. Также автор отметила важное практическое значение изучения КЖ для индивидуального подхода при лечении пациентов, который может существенно улучшить отдаленные результаты после проведенной операции [60].

По данным метаанализа Linda J Thomson Mangnall после операции по замене механического клапана у большинства пациентов наблюдалось положительное и устойчивое улучшение КЖ, связанного со здоровьем. В раннем послеоперационном периоде регистрировалось значительное улучшение, по крайней мере, в четырех из восьми областей здоровья (физическая функция, жизненная сила, социальная функция и др.). Большинство пациентов поддерживали КЖ, связанного со здоровьем в течение долгого времени, лишь у трети пациентов (<24 лет) наблюдались нарушения в трех областях (физическое функционирование, психическое здоровье и общее здоровье) [217].

Активно изучаются факторы, влияющие на показатели КЖ у пациентов после протезирования сердечных клапанов.

Кондюкова Н.В. и Барбараш Л.С. в своем исследовании пришли к выводу, что у пациентов, перенесших протезирование МК наибольшее влияние на динамику КЖ оказали: наличие ФП, функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), размер левого предсердия, величина систолического диастолического давления, сопутствующая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет). При этом наилучшие показатели КЖ были достигнуты через 1 год после протезирования, через 5 лет отмечено снижение большинства показателей до предоперационных значений [42].

У пациентов с механическим протезом МК оценка КЖ, связанного со здоровьем способствует выявлению приверженности пациента к лечению получению точной информации о возникших осложнениях и таким образом может играть значительную роль в улучшении отдаленных результатов [121; 149].

Список осложнений при протезировании механического МК достаточно широкий. Это тромбоз протеза, тромбоэмболические осложнения, кровотечения, связанные с АКТ, ИЭ, несоответствие протеза и др. Развитие данных осложнений у пациента с протезом МК имеет непосредственное влияние на КЖ, связанного со здоровьем.

#### 4. Осложнения после протезирования митрального клапана механическими протезами. Причины их развития и влияние на качество жизни, связанного со здоровьем

##### 4.1. Наиболее часто встречающиеся осложнения и их причины

Проблемой протезирования механического МК является зачастую то, что неблагоприятные последствия нативной болезни сменяются на осложнения,

связанные с протезированием. Частота осложнений зависит от типа и положения клапана, а также от других факторов риска [63; 191].

В настоящее время осложнения, которые часто встречаются у пациента после протезирования механического МК, включают: несоответствие протеза; структурное ухудшение состояния клапана; тромбоэмболии и кровотечения; тромбоз; инфекционный эндокардит; гемолитическая анемия [96].

Тромботические и тромбоэмболические осложнения, а также кровотечения являются наиболее часто встречающимися осложнениями и ведущей причиной смертности. Развитие кровотечений связано с необходимостью пожизненной АКТ, главным образом варфарином, который имеет очень узкое терапевтическое окно. Тромбоз механических протезов клапанов является одним из тех серьезных осложнений, при которых состояние пациентов часто быстро ухудшается, что ставит под угрозу жизнь пациента и результаты лечения [62; 131; 193].

При этом риск тромбообразования, связанный с протезированием МК, в течение первого месяца после замены клапана до семи раз выше, чем в последующие месяцы и годы [168].

Патологическое образование тромба на протезных структурах уменьшает эффективную площадь отверстия и увеличивает трансклапанный градиент, вызывая множество симптомов, начиная от прогрессирующей одышки и сердцебиения и заканчивая острой сердечной недостаточностью. Кроме того, нарушение гемодинамики, включающее создание областей турбулентности с областями прилегающего застоя, которые увеличивают напряжение сдвига и повреждение эндотелия, свертываемость крови, приводят к росту тромбов с последующими тромбоэмболическими событиями [143].

Опасность тромбоэмболии и тромбоза после протезирования МК определяется не только свойствами протеза, но и взаимодействием различных факторов, связанных как с протезом, так и с пациентом (например, свертываемость крови, физиология сердца, морфология сердца). Основными предпосылками

для тромбоэмболии и тромбоза являются ФП и материал используемого протеза [79].

В настоящее время ФП - наиболее часто регистрируемая сердечная аритмия [2; 36; 38]. До 50% пациентов, которым предстоит операция на МК могут иметь ФП [37]. Наличие предоперационной ФП является основным независимым фактором риска как ранней, так и поздней смертности после операции на МК и значительно повышает риск тромбоэмболий и тромбоза после протезирования МК [135; 221].

Протезирование МК также не исключает риск развития ФП в послеоперационный период в связи с тем, что само хирургическое вмешательство может травмировать миокард [33].

По данным Melgaard L. с соавт. среди пациентов с ФП при протезировании МК механическим протезом наиболее высока частота тромбоэмболий в течение 5 лет наблюдения. Наиболее клинически значимыми предикторами тромбоэмболии являются наличие тромбоэмболии в анамнезе и возраст  $\geq 75$  лет [176].

Предоперационный анамнез цереброваскулярных событий также является фактором риска тромбоэмболических осложнений и кровотечения [132].

Беременность и роды при наличии протеза МК ассоциируются с высокой частотой тромбозов и кровотечений. К другим факторам, предрасполагающим развитию тромбоза, относятся: образование паннуса, системные заболевания, наличие специфических антител (антикардиолипин) и др. [34; 138].

Благодаря внедрению современных материалов и усовершенствованию конструкции механических клапанов к настоящему времени удалось значительно снизить процент развития тромбозов, тромбоэмболий и кровотечений. Профиль механических двустворчатых клапанов нового поколения в значительной степени превосходит профиль более ранних протезов и, таким образом, связан с более низкой частотой тромбоэмболических осложнений, но локализованные области турбулентного потока все же могут развиваться и приводить к застою и образованию тромба [130; 169].

Murana G. с соавт. провели исследование по изучению ранних и поздних осложнений после протезирования МК с использованием одного из механических протезов последнего поколения – митрального клапана On-X. По данным авторов среди 600 пациентов тромбоэмболические или геморрагические события были зарегистрированы у 8,5%. Отсутствие событий, связанных с АКТ, через 1, 3, 5 и 10 лет составило  $99,0 \pm 0,6\%$ ,  $96,81,1\%$ ,  $93,7 \pm 1,8\%$  и  $89,0 \pm 2,7\%$  соответственно. Результаты данного исследования свидетельствуют о значительном уменьшении частоты осложнений с внедрением новых моделей механических протезов МК [182].

Важно отметить, что частой причиной развития тромботических и тромбоэмболических осложнений является «недостаточность» или неэффективность АКТ. Именно частые тромботические и тромбоэмболические осложнения, регистрируемые у пациентов после протезирования первых механических клапанов, привели к разработке рекомендациям универсальной антикоагуляции для этих пациентов.

#### 4.2. Антикоагулянтная терапия после протезирования митрального клапана механическими протезами. Факторы, снижающие эффективность антикоагулянтных свойств варфарина

По данным ряда исследований риск тромбоза искусственного клапана без АКТ достигает 8-22% в год. Назначение варфарина позволяет уменьшить риск тромбоэмболий на 75%. Варфарин является первым вариантом выбора длительного антикоагулянта для предотвращения тромбоэмболических событий, связанных с клапанной болезнью [177; 230].

В настоящее время активно изучаются новые пероральные прямые антикоагулянты с быстрым началом действия и более длительным эффектом по сравнению с варфарином, такие как дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан. По данным исследований они более безопасны с точки зрения развития кровотечений по сравнению с варфарином, не требуют мони-

торинга коагуляции, и гораздо реже взаимодействуют с другими лекарствами. Однако в настоящее время отсутствуют крупномасштабные контролируемые испытания для проверки их эффективности и безопасности у кардиохирургических больных. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения и подтверждения [45; 94; 192].

Ответ свертывающей системы пациента на варфарин контролируется с использованием МНО. Существует прямая взаимосвязь между лабильностью МНО и снижением выживаемости [187].

По данным Butchart E. G. увеличение лабильности МНО на каждые 20% приравнивается к увеличению смертности на 80% [110].

Коррекция дозировки варфарина – сложная задача, в основном потому, что существует широкая индивидуальная вариабельность ответа организма пациента на варфарин, а также из-за узкого терапевтического окна препарата [58; 172].

Результаты большого количества исследований свидетельствуют о важности определения поддерживающей дозы варфарина на ранней стадии после операции, поскольку именно правильно подобранная в этой фазе его дозировка снижает как риск осложнений (кровотечение и тромбоз), так и количество посещений клиники, необходимых для мониторинга МНО, что удобно для пациента и уменьшает нагрузку на сотрудников клиники [5; 93].

При этом АКТ должна отвечать требованию минимизации послеоперационных тромботических осложнений при сохранении приемлемого уровня риска, связанного с кровотечением [77].

Было доказано что своевременная и эффективная АКТ может предотвратить тромботические и тромбоэмболические осложнения, тем самым увеличивая послеоперационную выживаемость и КЖ пациентов [156].

Несмотря на значимые достижения в совершенствовании моделей и материалов механических клапанов, а также несколько десятилетий опыта ведения пациентов после хирургического вмешательства по протезированию МК целый

ряд проблем, связанных с приемом антикоагулянтов, требует дальнейшего изучения.

Дискутабельными остаются вопросы, когда следует начинать АКТ, какая дозировка перорального антикоагулянта является оптимальной для конкретного пациента, как управлять дозой антикоагулянта до тех пор, пока не будет достигнута стабильная пероральная антикоагуляция [25; 113].

Текущие американские и европейские клинические руководства (American College of Cardiology/American Heart Association (AHA/ACC) и ESC/EACTS) рекомендуют более высокое целевое МНО для антикоагулянтной терапии при протезировании МК механическими протезами, чем при протезировании аортального клапана, поскольку зарегистрированы более высокие показатели тромбоемболических осложнений в ситуации, когда механический клапан находился в митральном положении, по сравнению с аортальными аортами [156; 187].

По данным исследований тромбоз механического протеза МК встречается в 2-3 раза чаще, чем тромбоз протеза аорты [120].

Дозировка варфарина и оптимальное значение МНО после замены сердечного клапана у пожилых пациентов также остаются до сих пор дискутабельной темой [173].

Согласно современным рекомендациям, целевой диапазон МНО для перенесших замену МК механическим протезом составляет 2,5-4. Границы диапазона МНО зависят от наличия факторов риска – предшествующей тромбоемболии, ФП и тромбогенности протеза. Особого внимания требует факт того, что тромбоемболические осложнения возникают даже на фоне рекомендуемой дозы варфарина [189; 202].

Также установлено, что на метаболизм варфарина оказывают существенное влияние как внешние факторы (например, курение, наличие хронических заболеваний, беременность, взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами), так и индивидуальные генетически детерминированные особенности метаболизма этого препарата [19; 55; 78; 86].

#### 4.2.1. Роль генетических факторов в оценке риска тромбообразования и чувствительности к антитромботической терапии

На долю генетических факторов приходится не менее половины межиндивидуальных различий в дозировках варфарина для достижения целевого МНО [49; 159; 172].

Пациенты, которым для достижения целевого МНО требуется более 15 мг/сут варфарина, считаются варфарин-резистентными. Для таких пациентов целесообразно рассматривать альтернативные схемы антикоагулянтной терапии. Однако новые схемы антикоагулянтной терапии не всегда оказываются доступными пациенту. Имеются единичные описания клинических случаев, когда именно резистентность к варфарину и невозможность достичь целевого МНО послужила решающим аргументом в пользу биопротеза. У ряда пациентов выявлена высокая чувствительность к варфарину [175].

Стоит отметить, что варфарин был первым препаратом, для которого вышли рекомендации FDA (Food and Drug Administration) по включению в инструкцию к препарату информации о необходимости фармакогенетического тестирования перед первым приёмом препарата.

Для внедрения результатов фармакогенетического тестирования в клиническую практику было разработано и валидировано несколько компьютерных программ, рассчитывающих оптимальную дозу варфарина с учетом клинических, антропометрических и генетических особенностей пациентов. Наиболее широко используемым ресурсом является интернет-калькулятор Warfarin Dosing, ориентированный не только на разовый расчет нагрузочной дозировки варфарина, но и позволяющий вести динамический мониторинг соотношения дозировка/МНО, а также позволяющий поддерживать автоматическую обратную связь [73].

Последние клинические рекомендации по режиму дозирования варфарина датируются 2017 годом, в этом документе есть протокол оптимизации его

дозы с учетом носительства определенных полиморфизмов гена VKORC1 и CYP2C9 [158].

Большое количество работ было посвящено изучению влияния генетической variability цитохромов, ферментов II фазы детоксикации, которые принимают основное участие в метаболизме этого препарата. Первые масштабные исследования, связывающие индивидуальные фармакогенетические варианты с режимом дозирования варфарина относятся к началу 2000 годов. Было показано, что многие метаболически значимые аллели имеют преимущественную представленность в определенных расовых или этнических группах [147].

Данные исследования Горбунова Е. В. с соавт. свидетельствуют, что проведение фармакогенетического тестирования способствует уменьшению сроков подбора эффективной и безопасной дозы варфарина в 2 раза, снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции и частоты возникновения кровотечений, что в свою очередь способствует уменьшению количества госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических осложнений. Авторы также установили, что через 6 месяцев после выписки из стационара в группе пациентов, где учитывались данные чувствительности к варфарину, оптимальное МНО регистрировалось в пределах 87,5%, что было на 25,2% выше ( $p=0,0055$ ), чем в группе традиционного назначения варфарина [14].

В ряде исследований было установлено, что у лиц кавказкой национальности и афроамериканцев полиморфные аллели CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, EPHX1, CALU, APOE, и PROC существенно влияют на индивидуальную variability дозирования варфарина [107; 164; 194; 203, 215; 227, 228].

Несколько исследований в азиатских популяциях показали, что полиморфизмы GGcX, NQO1, и HNF4 $\alpha$  также влияют на скорость метаболизма варфарина, что указывает на необходимость учета расовых и этнических особенностей пациентов при дозировании варфарина [116; 161; 179].

Баирова Т.А. с соавторами при изучении генов ферментов цитохрома P450 - CYP2C9 и CYP4F2 среди европейцев Восточной Сибири выявили, что распространённость носителей двух функциональных аллелей (гена CYP2C9)

(\*1/\*1) (экстенсивные/нормальные метаболизаторы) составляет 69,4%, промежуточных метаболизаторов (\*1/\*2; \*1/\*3) – 29,8%, медленных метаболизаторов (\*3/\*3) – 0,68 %. Отсутствуют гомозиготные носители двух нефункциональных аллелей \*2 и \*3 (\*2/\*2, \*2/\*3). Для гена CYP4F2 носительство одной кумарино-резистентной аллели выявлено у 57 (38,7%) респондентов, двух кумарино-резистентных аллелей – у 10 (6,8%) респондентов. При этом частота встречаемости исследуемых аллелей у лиц европейского происхождения сопоставима во всех регионах мира [7].

Наиболее значимый вклад в модуляцию индивидуальной чувствительности к варфарину вносят полиморфизмы в генах, кодирующих изоформы цитохрома CYP2C9 и CYP2F4, в гене VKORC1, кодирующем эпоксидредуктазу витамина К, и в гене GGCX, кодирующем гамма-глутамилкарбоксилазу [32; 48; 75; 83; 235].

Различные комбинации полиморфных аллелей детерминируют широкий разброс средней скорости метаболизма варфарина, что существенно влияет на оптимальную нагрузочную и поддерживающие дозировки препарата. Недостаточный учёт индивидуальной чувствительности к варфарину может приводить как к трудностям достижения целевого МНО у пациентов с быстрым и сверхбыстрым метаболизмом, так и быть фактором риска кровотечений у пациентов с низкой скоростью метаболизма.

Генетическая вариабельность гена VKORC1 определяет скорость синтеза и концентрацию фермента. Наличие аллеля с.-1639С>Т является причиной снижения активности почти в 2 раза. Таким образом, присутствие варианта гена с.-1639Т, ассоциированного с дефицитом фермента, на фоне приема стандартных доз варфарина может повлечь за собой кровотечение. Поэтому исследование генетического маркера с.-1639С>Т значимо для определения эффективной и безопасной дозы препарата. Частота аллеля с.-1639Т составляет у европейцев 40 %. Аллельный вариант с.7481С>Т гена VKORC1, ассоциирован со снижением функции фермента, являющегося фармацевтической «мишенью» препаратов группы кумаринов. Поэтому при терапии варфарином важно учитывать влия-

ние данного полиморфизма гена VKORC1 при расчете оптимальной дозы препарата [103; 109; 146; 171].

Полиморфизмы в генах CYP2C9 и CYP4F2 также отвечают за метаболизм варфарина в организме. Они принимают участие в обмене в основном S-изомера варфарина, являющегося в 5 раз более активным, чем R-изомер, и поэтому имеют большее клиническое значение. Ген CYP2C9 кодирует фермент цитохром P 450, участвующий в метаболизме S-изомера варфарина. Вариантные аллели гена изофермента CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 отличаются от нормального гена одной аминокислотой, замещенной в кодоне Arg144Cys и Ile359Leu. Носительство вариантных аллелей по метаболизирующему ферменту приводит к снижению скорости биотрансформации и выведения S-варфарина, что, в свою очередь, сопровождается повышенными плазменными концентрациями активного энантиомера варфарина и является фактором риска развития серьезных осложнений [32; 103; 146; 199].

Ген CYP4F2 кодирует лейкотриен В4 омега – гидроксилаза 1, семейства цитохрома P 45. Функцией белка является участие в цикле обмена витамина К в качестве регулятора образования и активации факторов свертывания крови. Полиморфизмы в гене, кодирующем цитохром P450 (CYP) 4F2, оксидазу витамина К, влияют на потребность в стабильной дозе варфарина и времени достижения терапевтического МНО. Доказано, что носители генотипов СТ/ТТ обладают сниженной способностью метаболизировать витамин К1 и имеют повышенный уровень данного витамина в печени в связи, с чем носителям генотипов СТ/ТТ ген CYP4F2 для получения антикоагулянтного ответа требуется более высокая доза варфарина [15; 16; 75; 171].

Среди факторов риска тромбоэмболических осложнений также активно изучается носительство генетических полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов. Наследственная тромбофилия в основном связана с двумя патогенными вариантами в генах фактора свертывания крови - V и протромбина. В гене FV наличие лейденской мутации с.1601G > A встречается у 1-7% жителей Европы и редко или отсутствует у лиц африканского, японско-

го или коренного американского происхождения. Гетерозиготность по этой аллели повышает риск венозных тромбозов и эмболии в 7 раз. При гомозиготности риск тромбозов увеличивается в 20 раз. Связь между лейденской мутацией и тромбозами впервые была выявлена в семьях с высокой частотой рецидивирующих тромбозов [57; 95; 128; 220]

Частота генетического варианта, ассоциированного с тромбофилией с.\*97G>A в гене F2, в европейской популяции составляет от 1 до 4%, а Европе в целом – до 5%, с максимумом в Северном и Северо-Западном регионе Европы (Швеция), а у больных с венозными тромбозами от 4 до 18% [1; 174; 220].

Мутация гена протромбина (фактор свертывания 2, F2) связана с тромбофилией с.\*97G >A и присутствует у 0,7-4% популяции в целом. Оба патогенных варианта чаще всего встречаются в гетерозиготной форме (называемой состоянием носительства) вместе или по отдельности. Пациенты с гетерозиготной мутацией FV Leiden или F2 имеют умеренный риск тромбоза и в 3,8 и 4,9 раза соответственно более склонны к образованию первого тромба. Однако если больной является носителем обеих гетерозиготных мутаций, то риск становится выше и увеличивается до 20 раз [123].

Стоит отметить, что изучение генетических полиморфизмов и их роли в патогенезе различных заболеваний получило широкое признание в качестве фундаментальных шагов на пути к персонализированной медицине с многообещающей перспективой революционизирования лекарственной терапии, с адаптацией ее в соответствии с индивидуальными генотипами.

Таким образом, определение носительства полиморфизмов предрасположенности к тромбозам и полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина генов необходимо исследовать при расчете эффективности лечения варфарином и определении риска кровотечений, особенно у пациентов после протезирования МК механическими протезами.

#### 4.2.2. Приверженность пациентов к терапии варфарином

Необходимость в пожизненной АКТ и узкое терапевтическое окна варфарина являются предпосылкой для еще одной широко изучаемой проблемы – важности комплаентности при приеме антикоагулянтов, так как чрезмерная или недостаточная антикоагуляция приведет к развитию таких осложнений, как кровотечение или тромбоз [14; 87; 234].

Плохая приверженность к лечению варфарином обуславливает ухудшение прогноза, увеличение уровня смертности у пациентов после протезирования МК механическим протезом, а также оказывает значительное влияние на КЖ, связанное со здоровьем. По данным исследований, в среднем 20% пациентов постоянно плохо контролируют АКТ [47; 115].

Тщательное соблюдение ежедневного приема варфарина, регулярные визиты к врачу для мониторинга МНО, а также ограничения в питании и образе жизни имеют решающее значение для поддержания целевого МНО и защищают пациента от развития осложнений после протезирования МК механическим протезом [155].

Dürreman N. с соавт. проанализировали случаи развития тромбоза протезного клапана у 4924 пациентов и пришли к выводу, что МНО менее 2,5 наблюдалось в 26%, при плохой комплаентности. Авторы подчеркнули важность тщательного наблюдения за АКТ у пациентов с механическим протезом МК [125].

Rocha H.T. и соавторы при анализе приверженности к лечению варфарином среди 110 пациентов обнаружили, что 61,8% представили умеренные знания, 40,9% не смогли назвать хотя бы один фактор, который может изменить МНО, а 37,3% не смогли сообщить свой целевой диапазон МНО [202].

На уровне пациента факторы, которые могут влиять на эффективность терапии варфарином, включают возраст, питание, пол, образование, увеличение/снижение веса, употребление алкоголя, сопутствующие заболевания и др. [101; 181; 200].

Предикторы приверженности к терапии варфарином представленные в литературе разнообразны, но зачастую противоречивы.

Так целью исследования Orensky I.A. с соавт. было изучить приверженность к лечению варфарином среди представителей европеоидной и афроамериканской расы с низким доходом, проживающих в США. Несоблюдение режима лечения варфарином было зафиксировано в большей степени среди разведенных пациентов или никогда не состоявших в браке и/или проживающих в приюте. Авторами не было установлено взаимосвязей с уровнем образования, полом, расой или возрастом пациентов [190].

Наличие ассоциации между приверженностью к лечению варфарином и возрастом, полом или расой среди представителей европеоидной и афроамериканской рас также не обнаружил в своем исследовании Platt A. B. с соавт. [197].

С другой стороны, Waterman A. D. с соавт. проведя исследования доказали, что мужской пол и более молодой возраст являются предикторами худшего соблюдения режима лечения варфарином [232].

По данным Ragab S. с соавт. женщины лучше соблюдают рекомендации по терапии варфарином, чем мужчины, возможно вследствие большей осторожности. Также по данным авторов важным предиктором приверженности к лечению является уровень образования пациента [200].

Thomson Mangnall L.J. с соавт. пришли к заключению, что пожилые люди, а также те, кто обладает низким уровнем образования и недостатком профессиональных знаний, хуже привержены к лечению варфарином. Также авторы установили, что молодой возраст был статистически значимо связан с несоблюдением режима терапии варфарином. Важным предиктором плохой приверженности к лечению варфарином среди пациентов был обозначен факт недостаточности понимания, зачем нужен варфарин [218].

Несмотря на ряд противоречивых данных, авторы большинства исследований приходят к выводу о необходимости улучшению знаний пациентов о важности АКТ и возможных побочных осложнениях приема варфарина. важную роль в этом должна играть система здравоохранения.

Для пациентов с протезированием МК оценка КЖ, связанного со здоровьем является, безусловно, важной, так как имплантация механических клапанов предполагает жесткие пожизненные требования к самоуправлению здоровьем – постоянный прием препаратов АКТ и учет возможности развития осложнений, которые потенциально влияют на КЖ, связанного со здоровьем [11; 43].

В исследовании Горбунова Е.В. с соавт. при оценке влияния обучающей программы для пациентов с протезированными клапанами сердца на качество контроля проводимой АКТ и частоту возникновения тромботических и геморрагических осложнений было выявлено, что на фоне обучения частота контроля МНО была выше, чем в группе без обучения [13].

Результаты исследования Сао Н. с соавт. также подтверждают, что для лучшего контроля МНО рекомендуется обучение пациентов. Авторами были выявлены значимые взаимосвязи между общим баллом по опроснику для выявления знаний о значении АКТ и регистрацией МНО в терапевтическом диапазоне [112].

Для решения этой проблемы ведется совершенствование методов/моделей амбулаторного мониторинга и ведения АКТ [106; 112].

По данным Ну А. и соавт. получение доступа пациентов после протезирования МК к медконсультированию после выписки (по месту жительства) привело к значительному повышению оценки знаний о варфарине, что, в свою очередь, было связано с улучшением соблюдения приема и контроля АКТ [148].

В ряде исследований авторы пришли к заключению об эффективности наблюдения и консультации пациентов по телефону и с помощью телемедицины для управления лечением варфарином, подчеркнув, что такой метод клинического наблюдения удобен и экономичен. Телефонное наблюдение также может быть использовано для динамического выявления тромботического потенциала пациентов и состояния кровотечения, строгого соблюдения индивидуальных режимов лечения, обеспечения эффективности лечения и снижения частоты побочных реакций. Также авторы обратили внимание на то, что пациенты по-

сле замены сердечных клапанов, должны принимать множество лекарств в течение длительного периода времени. Поэтому консультация по правильному сочетанию лекарственных препаратов и усиленный мониторинг значения МНО могут снизить риски развития осложнений и улучшить КЖ пациентов [108; 127].

При этом, с одной стороны, осведомленность пациента о возможности развития осложнения способствует уменьшению процента развития осложнений, с другой стороны, угроза возникновения осложнений создает психологическую нагрузку для каждого пациента с механическим клапаном [167].

Исследование Huang J.S. с соавт. обращает внимание на то, что именно лечащий врач играет важную роль в ознакомлении пациентов с необходимостью ежедневного приема варфарина с контролем МНО и корректировкой дозы варфарина, особенно в первые 6 месяцев. Это снижает беспокойство пациента по поводу приема перорального антикоагулянта, повышает приверженность к лечению и улучшает КЖ, связанное со здоровьем. При этом авторами было выявлено, что ежедневный прием перорального антикоагулянта и необходимость постоянного мониторинга МНО снижали качество жизни большей части пациентов [149].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика исследования

Клиническое исследование было выполнено на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования (ФГБОУ ВО) «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России и на базе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань).

Для решения поставленных задач нами было обследовано 260 пациентов, поступивших для проведения первичного хирургического вмешательства на МК и успешно прооперированных в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) в 2012-2014 гг. Все пациенты подверглись оперативному вмешательству – изолированному протезированию МК механическими двустворчатыми протезами.

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

Общая продолжительность наблюдения за пациентами составила 60 месяцев. Данные пациентов анализировались на трех этапах наблюдения – через 6, 12 и 60 месяцев после операции. На каждом из этих этапов проводили опрос пациентов (письменно путем анкетирования, по телефону и при осмотре в клинике) с выяснением ключевых вопросов, имеющих отношение к специфическим клапанным осложнениям: тромбоэмболические осложнения и клинически значимые геморрагии.

Проведение клинического исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 3 июля 2020 г., прото-

кол №1). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам к моменту выписки назначалась АКТ непрямым антикоагулянтом варфарином, дозу которого подбирали эмпирически, с рекомендацией поддерживать МНО в границах 2,5-3,5 с ежемесячным контролем [76].

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

## 2.2. Общая характеристика исследуемых пациентов

Гендерно-anamнестическая и клиническая характеристика лиц, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Гендерно-anamнестическая 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, абс., n=91	I степень – 14 (15,4%) II степень – 47 (51,6%) III степень – 30 (33%)
Митральный стеноз, абс., 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%)

ХСН, NYHA, 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%)
Интраоперационная пластика левого предсердия, абс., n=260	188 (72,3%)
Интраоперационная тромбэктомия, абс., n=260	33 (12,7%)

Среди обследованных мужчин было 84 чел. (32,3%), женщин - 176 чел. (67,7%). Медиана возраста составила 51,0 [44-55,5] год.

Нозологические формы, являющиеся причиной развития митрального порока, представлены на рисунке 1.



Рисунок 1 – Этиология митрального порока у обследованных пациентов, n=260.

Доминирующим этиологическим фактором была хроническая ревматическая болезнь сердца. Она явилась причиной формирования митрального порока у 207 (79,6%) пациентов. Миксоматозное поражение привело к развитию мит-

рального порока у 36 (13,9%) пациентов. Наиболее редкой причиной выступил ИЭ – он привел к развитию порока у 17 (6,5%) пациентов.

У 91 пациента была митральная недостаточность, у 114 пациентов - митральный стеноз. У 55 пациентов имел место сочетанный митральный порок.

У 72 пациентов отмечалась недостаточность трикуспидального клапана: I степень – у 2 чел. (2,8%), II – у 33 чел. (45,8%), III – у 37 чел. (51,4%).

У 29 пациентов отмечалась умеренно выраженная легочная гипертензия: из них у 14 чел. (48,3%) – I стадия, у 15 чел. (51,7%) – II стадия.

Артериальная гипертензия имела место у 51 пациента, при этом I стадия заболевания была у 1 чел. (2%), II стадия – у 42 чел. (82,3%), III стадия – у 8 чел. (15,7%).

Митральные пороки являются одной из частых причин развития ФП, что связано в значительной степени с развивающейся дилатацией левого предсердия. При физикальном обследовании в предоперационном периоде ФП была выявлена у 160 пациентов (61,5%). У остальных 100 пациентов (38,5%) регистрировался синусовый ритм (рис. 2).

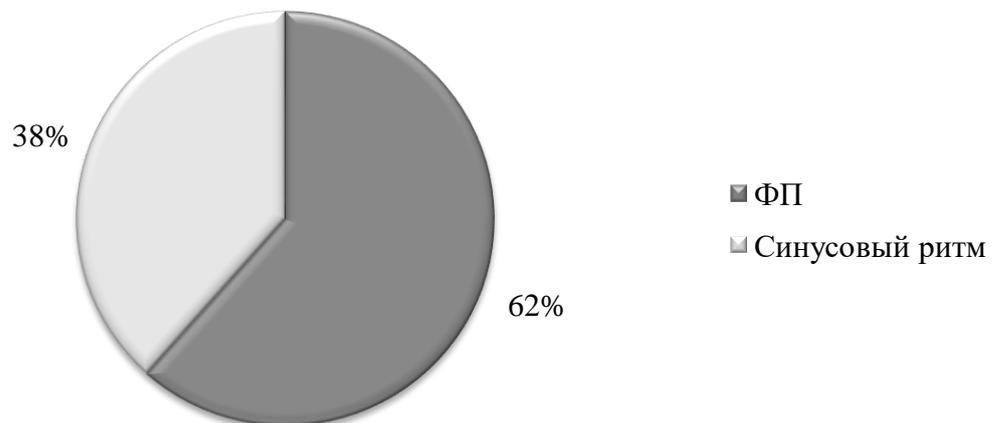


Рисунок 2 – Характеристика сердечного ритма у обследованных пациентов с митральным пороком в предоперационном периоде, n=260.

Дилатация камер, развивающаяся при митральных пороках, сопровождается снижением насосной функции сердца и развитием ХСН. Все обследован-

ные пациенты имели проявления ХСН различной степени выраженности. У 46 чел. (17,7%) выявлялся I ФК ХСН. Большинство пациентов имело II ФК ХСН – 183 (70,4%) чел. У 30 чел. (11,5%) имелся III ФК ХСН и IV ФК ХСН выявлялся лишь у 1 чел. (0,4%).

Все операции выполнены в условиях искусственного кровообращения при нормотермической перфузии и кардиopleгии раствором кустодиол.

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

При оперативном лечении пациентов с митральными пороками использовались протезы четырех фирм-изготовителей (рис. 3).

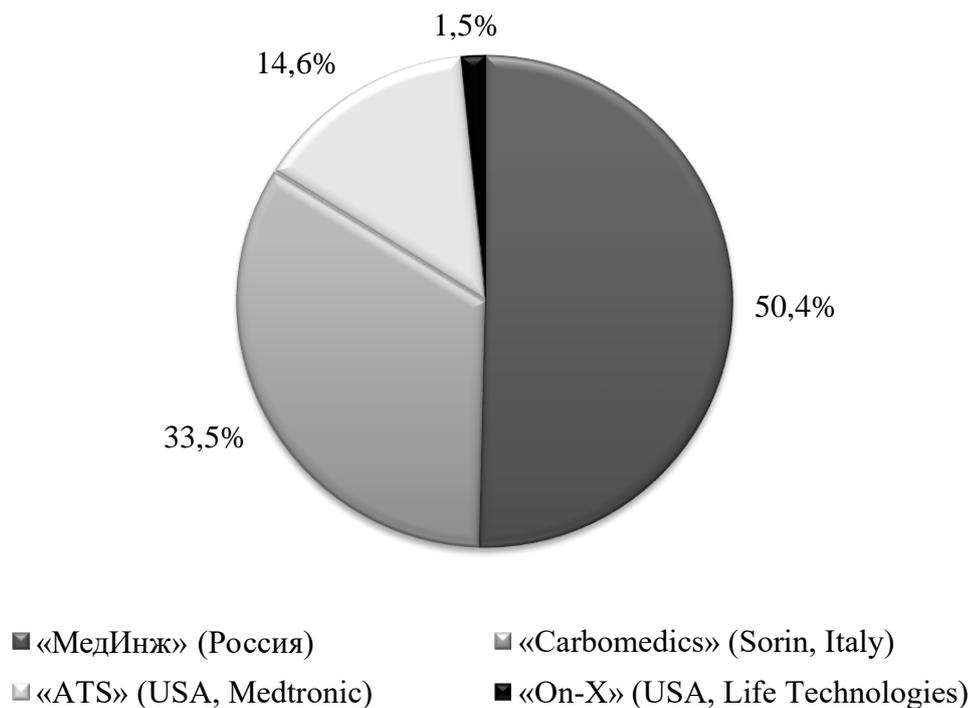


Рисунок 3 – Виды использованных механических протезов, n=260.

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

### 2.3. Оценка комплаентности пациентов

Для оценки комплаентности использовался тест Мориски-Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4), валидированный в 1985 г. и опубликованный авторами в 1986 г [50; 180]. Данный тест содержит следующие вопросы: 1. Забывали ли Вы, когда-либо принять препараты?; 2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?; 3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?; 4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?

На каждый вопрос предлагалось выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицательный ответ по тесту Мориски-Грина оценивается в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, 1-2 балла – не приверженными, 3 балла – недостаточно приверженными, с риском перехода в группу не приверженных к лечению. В нашем исследовании пациенты, набравшие 3 и более баллов, считались комплаентными, набравшие менее 3 баллов некомплаентными.

Опрос пациентов проводили письменно путем анкетирования, а также по телефону и при осмотре в клинике.

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), через 60 месяцев – 156 (умерло 18, цензурировано 38) пациентов (табл. 2).

Из 260 пациентов, включенных в исследование 104 чел. (40%) выбыли из исследования досрочно (были цензурированы) за все время наблюдения (60 месяцев). Сюда вошли 67 пациентов, отказавшихся от участия в исследовании на каком-либо этапе, и 37 пациентов, которые умерли.

Причина смерти 9 пациентов не была связана оперативным вмешательством на МК (3 – несчастный случай, 4 – онкопатология, 1 – менингит, 1 – острая хирургическая патология). У 28 пациентов развились летальные осложнения, связанные с изучаемой патологией.

Таблица 2 – Характеристика обследуемых лиц на разных этапах исследования

Срок обследования	n	мужчин/женщин	Возраст (M±SD)	Выбыло на этапе наблюдения/всего	Умерло	Цензурировано
До операции	260	84 (32,3%) / 176 (67,7%)	49,3±8,7	-	-	-
6 месяцев	221	72 (32,6%) / 149 (67,4%)	49,6±8,5	39	10	29
12 месяцев	212	69 (32,5%) / 143 (67,5%)	49,8±8,6	9/48	9	0
60 месяцев	156	50 (32,1%) / 106 (67,9%)	49,1±8,7	56/104	18	38

Оценка комплаентности проводилась во взаимосвязи с такими факторами как пол, возраст (пациенты были разделены на возрастные группы согласно возрастной классификации ВОЗ: молодой возраст 18-44 года, средний возраст 45-59 лет, пожилой возраст 60-74 года.), семейного статуса, образования и кратности контроля МНО.

#### 2.4. Оценка состояния гемостаза

Для оценки состояния системы гемостаза были исследованы образцы венозной крови пациентов, полученные путем прямой венепункции с помощью вакуумной системы и пробирок с необходимым содержанием этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в качестве антикоагулянта.

Анализировались следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), D-димер, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК).

#### 2.5. Генетические исследования

Материалом для проведения генетических исследований служили образцы цельной венозной крови, собранной в пробирки с ЭДТА. Генетическое ис-

следование было выполнено 40 неродственным пациентам, проживающим в Южном федеральном округе.

До выделения образцы крови хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  не более одного месяца. Выделение ДНК из ядер лимфоцитов проводили методом фенольно-хлороформной экстракции в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Самбрук и др. с некоторыми модификациями.

Диагностика носительства генетических полиморфизмов предрасположенности к тромбозам F2: с.\*97G>A (rs1799963) и FV: с.1601G>A (p.Arg534Gln, FVL (фактор V Лейдена), rs6025), выполнялось методом аллель-специфической ПЦР.

Также определялось носительство полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина в генах VKORC1 (с.-1639G>A, rs9923231), CYP2C9 (CYP2C9\*2 (p.Arg144Cys, rs1799853), CYP2C9\*3 (p.Ile359Leu, rs1057910) ) и CYP4F2 (V433M, rs2108622) методом аллель-специфической ПЦР с последующим электрофорезом в акриламидном и агарозном гелях. Фармакогенетическое исследование было разработано и выполнено согласно базовому протоколу, одобренному FDA и ориентированному на использование ресурса Warfarin Dosing при подборе дозировки варфарина [<http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>], но с модификациями, обусловленными этническими особенностями российской популяции.

В рамках модификации протокола нами были исключены тесты на носительство аллелей CYP2C9\*5 и CYP2C9\*6, поскольку они распространены только у представителей латиноамериканских народов, и практически не встречаются в европейской популяции.

Распределение частот генотипов по всем изученным полиморфным вариантам соответствовало закону распределения Харди-Вайнберга.

Гендерно-анамнестическая и клиническая характеристика лиц, которым было проведено генетическое исследование, представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Гендерно-анамнестическая и клиническая характеристика пациентов (n=40)

Признак	Характеристика 40 человек
Пол, абс., n=40	Мужчины – 12 (30,0%) Женщины – 28 (70,0%)
Возраст, лет, n=40	50,5 [44,0-55,0]
Площадь митрального отверстия, мм <sup>2</sup>	29 [27-30]
Митральная недостаточность, абс., n=17	I степень – 1 (5,9%) II степень – 9 (52,9%) III степень – 7 (41,2%)
Митральный стеноз, абс., n=23	I степень – 1 (4,3%) II степень – 8 (34,8%) III степень – 14 (60,9%)
Трикуспидальная недостаточность, абс., n=11	I степень – 1 (9,1%) II степень – 4 (36,4%) III степень – 6 (54,5%)
ХСН (НУНА), абс., n=40	I ФК – 5 (12,5%) II ФК – 28 (70,0%) III ФК – 6 (15,0%) IV ФК – 1 (2,5%)
Легочная гипертензия, абс., n=4	I степень – 2 (50%) II степень – 2 (50%)
Артериальная гипертензия, абс., n=17	I стадия – 1 (5,9%) II стадия – 9 (52,9%) III стадия – 7 (41,2%)
Интраоперационное ушивание левого предсердия, абс., n=40	23 (57,5%)
Интраоперационная тромбэктомия, абс., n=40	3 (7,5%)

## 2.6. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics 26.0 (USA).

Проверка на нормальность распределения количественных признаков в группах и отдельных подгруппах осуществлялась с использованием частотных гистограмм, критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при

количестве наблюдений более 50) и Шапиро-Уилкса (при количестве наблюдений менее 50).

При нормальном распределении оценивались среднее, стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) и 95% ДИ. При распределении, отличном от нормального, значения оценивались в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me [Q_1 - Q_3]$ ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (абс.) и процентных долей (%).

Для сравнения данных в двух независимых группах с нормальным распределением при равных дисперсиях использовался t-критерий Стьюдента, при различных дисперсиях – t-критерий Уэлча. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95% ДИ (ОШ; 95% ДИ).

Для сравнения данных в нескольких независимых группах с нормальным распределением применялся однофакторный дисперсионный анализ.

Для сравнения данных в двух независимых группах с распределением, отличным от нормального, применялся критерий Манна-Уитни, для сравнения нескольких групп – критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполнялось при значениях ожидаемого явления более 10 – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, при значениях ожидаемого явления менее 10 – с помощью точного критерия Фишера, с расчетом отношения шансов, относительного риска и оценкой связи по V Крамера.

Сравнение количественных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью парного t-критерия при нормальном распределении и критерия Уилкоксона – при распределении, отличном от нормального.

Сравнение количественных показателей, характеризующих три связанные совокупности, выполнялось с помощью критерия Фридмана.

Сравнение номинальных данных, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста Мак Немара, три связанные совокупности – критерия Кохрена.

Корреляция между непрерывными значениями в группах с нормальным распределением проводилась методом Пирсона, с распределением, отличным от нормального, методом Спирмена.

Различия показателей были статистически значимы при  $p < 0,05$ .

При анализе выживаемости оценивались таблицы дожития. Временная зависимость наступления события от времени оценивалась методом Каплана-Майера. Статистическая значимость связи с наступления события с факторами оценивалась при помощи лог-ранк-критерий Мантеля-Кокса.

Для прогнозирования вероятности наступления событий в зависимости от наличия различных факторов применялась регрессионная модель Кокса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### ГЛАВА 3. ОСЛОЖНЕНИЯ ОТДАЛЕННОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА. АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И СРОКОВ НАСТУПЛЕНИЯ НЕЛЕТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ

#### 3.1. Структура осложнений отдаленного послеоперационного периода после протезирования митрального клапана механическими протезами

Пациент, выписавшийся из стационара после протезирования МК, нуждается в динамическом наблюдении, поскольку осложнения могут наблюдаться не только в раннем, но и в отдаленном послеоперационном периоде. Наиболее значимой, несмотря на современные модели протезов, остается проблема тромбозов и кровотечений, поэтому анализ осложнений в послеоперационный период представляется крайне актуальным [62; 86; 104].

За все время наблюдения у 86 (33,1%) пациентов наблюдались нелетальные осложнения, у 28 (10,8%) пациентов – летальные осложнения, связанные с изучаемой патологией.

Среди нелетальных осложнений у 49 (18,8%) пациентов имели место тромботические осложнения, у 37 (14,2%) – гипокоагуляционные осложнения.

Спектр тромботических осложнений представлен на рисунке 4.

Среди тромботических осложнений превалировало ОНМК, оно развивалось у 32 чел. (65,3%). У 8 чел. (16,3%) человек имела место транзиторная ишемическая атака. У 9 чел. (18,4%) человек был диагностирован тромбоз протеза.

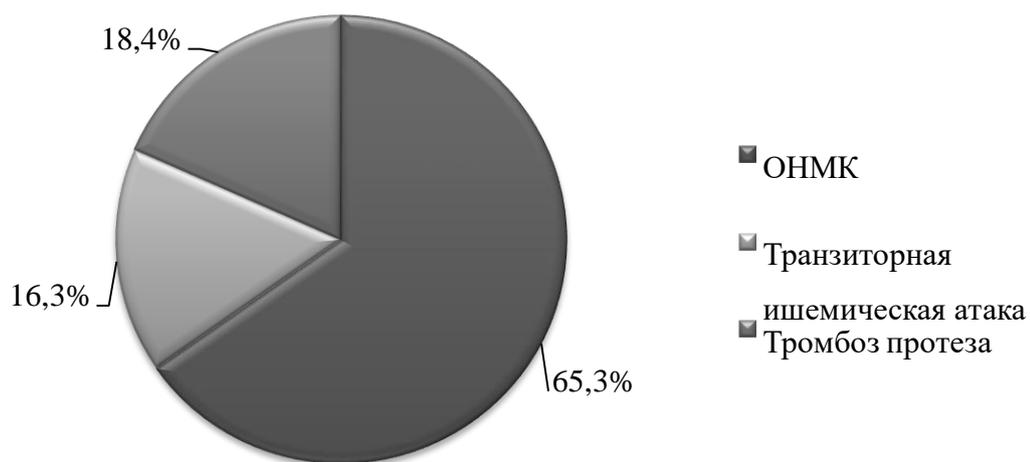


Рисунок 4 – Тромбоэмболические осложнения у обследованных пациентов в послеоперационном периоде, n=49.

В связи с постоянным совершенствованием механических протезов и появлением в клинической практике новых моделей искусственных клапанных заменителей имеется настоятельная необходимость тщательного изучения тромбогенности при реально отдаленных и статистически значимых наблюдениях.

Именно тромбозы протезов, тромбоемболии и геморрагии являются основными причинами ухудшения результатов митрального протезирования и нередко причиной внезапной смерти на фоне общей благоприятной гемодинамики. Поэтому нам представлялось интересным проанализировать частоту развития тромбозов протеза в зависимости от фирмы-изготовителя.

Установлено, что тромбоэмболические осложнения у пациентов с протезом фирмы «Мединж» через 6 месяцев наблюдения в 23,7%, «Carbomedics» – в 10,3%, «On-X» – 13,2%, «ATS» - не развивались. Через 12 месяцев наблюдения частота развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезом фирмы «Мединж» возросла до 25,2%, «Carbomedics» и «On-X» - осталась на прежнем уровне. Через 60 месяцев наблюдения частота развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезом фирмы «Мединж» осталась на прежнем уровне - 25,2%, (табл. 4).

Таблица 4 – Нелетальные тромбоемболические осложнения отдаленного послеоперационного периода в зависимости от фирмы-изготовителя протеза

Тромбоемболические осложнения	Протез			
	«МедИнж» (Россия)	«Carbomedics» (Sorin, Italy)	«On-X» (USA, Life Technologies)	«ATS» (USA, Medtronic)
Острое нарушение мозгового кровообращения	23 (17,6%)	4 (4,6%)	6 (15,8%)	-
Транзиторная ишемическая атака	8 (6,1%)	-	-	-
Тромбоз протеза	2 (1,53%)	6 (6,9%)	-	-

Среди пациентов с протезом фирмы «Carbomedics» – увеличилась до 11,5%, «On-X» – увеличилась до 15,8%. У пациентов с протезами от фирмы «ATS» тромбоемболические осложнения не развивались.

Частота и локализация кровотечений за весь период наблюдения представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Частота и локализация кровотечений за 60 месяцев наблюдений, n=37

Носовые	Геморроидальные	Уретральные	Маточные	Желудочно-кишечные	Гематомы
15 (40,5%)	2 (5,4%)	8 (21,6%)	9 (24,3%)	1 (2,7%)	2 (5,4%)

Летальные осложнения, связанные с изучаемой патологией, наблюдались у 28 пациентов (10,8%). Спектр причин смертности представлен на рисунке 5.

Наиболее частой из установленных причин летального исхода явился тромбоз протеза – он имел место у 21,4% пациентов. Декомпенсация ХСН стала причиной смерти у 21,4% пациентов. ОНМК выступило в качестве причины летальных исходов 14,4% случаев, кровотечение – в 7,1% случаев, разрыв левого желудочка – в 3,6% случаев, ТЭЛА – в 7,1% случаев, острые сердечно-

сосудистые заболевания (ССЗ) (инфаркт миокарда, нарушения ритма) – в 25% случаев.

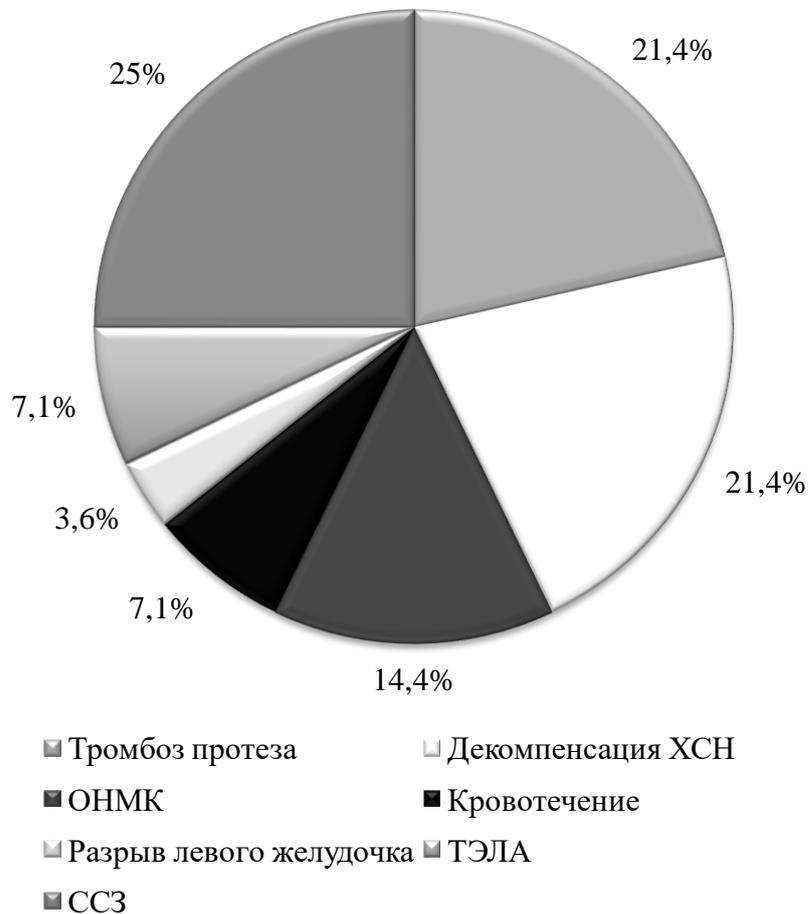


Рисунок 5 – Структура летальных осложнений послеоперационного периода (период наблюдения 60 месяцев), n=28.

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

### 3.2. Зависимость тромбоэмболических осложнений от нарушений сердечного ритма и фирмы-производителя протеза

Также нам представлялось интересным проанализировать зависимость между развитием тромбоэмболических осложнений и ритмом сердца на постоперационном этапе.

Как следует из таблицы 6, различия в частоте развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с различным сердечным ритмом были статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Таблица 6 – Анализ частоты тромбоэмболических осложнений в зависимости от сердечного ритма на постоперационном этапе,  $n=260$

Сердечный ритм		Тромбоэмболические осложнения, абс.		p
		Отсутствие	Наличие	
1	Синусовый, $n=111$	109 (98,2%)	2 (1,8%)	$<0,001^*$ $p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$
2	Пароксизмальная ФП, $n=71$	46 (64,8%)	25 (35,2%)	
3	Постоянная ФП, $n=78$	56 (71,8%)	22 (28,2%)	

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Так, при синусовом ритме частота развития тромбоэмболических осложнений составила 1,8%, что было статистически значимо ниже, чем при различных формах ФП ( $p < 0,001$ ). При пароксизмальной форме ФП тромбоэмболические осложнения за весь период наблюдения развивались у 35,2%, при постоянной ФП – у 28,2%. Все это указывает на неблагоприятную роль ФП в развитии тромбоэмболических осложнений.

Также были интересно сопоставить частоту развития нелетальных тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезами разных фирм-

изготовителей. Как видно из данных представленных в таблице 7, различия были статистически значимы ( $p=0,033$ ).

Таблица 7 – Анализ частоты тромбоемболических осложнений в зависимости от фирмы-изготовителя протеза,  $n=260$

Фирма-изготовитель протеза		Тромбоемболические осложнения, абс.		p
		Отсутствие	Наличие	
1	«Мединж», $n=131$	98 (74,8%)	33 (25,2%)	0,033* $p_{1-2}<0,001*$ $p_{1-3}<0,001*$
2	«Carbomedics», $n=87$	77 (88,5%)	10 (11,5%)	
3	«ATS», $n=4$	4 (100%)	0	
4	«On-X», $n=38$	32 (84,2%)	6 (15,8%)	

Примечание: \* –  $p<0,05$ .

### 3.3. Анализ выживаемости и сроков развития осложнений

Результаты оценки выживаемости пациентов с митральными пороками при различных сроках наблюдения от момента операции протезирования МК представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Выживаемость пациентов с митральными пороками при различных сроках наблюдения от момента операции протезирования МК

Сроки наблюдения, мес.	Количество летальных случаев, абс.	Выживаемость, %
6	10	95,9
12	0	95,9
18	2	95,0
24	3	93,6
30	3	92,2
36	1	91,7
42	1	91,2
48	1	90,6
54	4	88,4
60	3	86,6

Согласно полученным данным, однолетняя выживаемость после операции протезирования МК составила 95,9%, пятилетняя выживаемость – 86,6%.

Выживаемость пациентов с митральными пороками после операции протезирования МК представлена с помощью кривой Каплана-Майера (рис. 6).

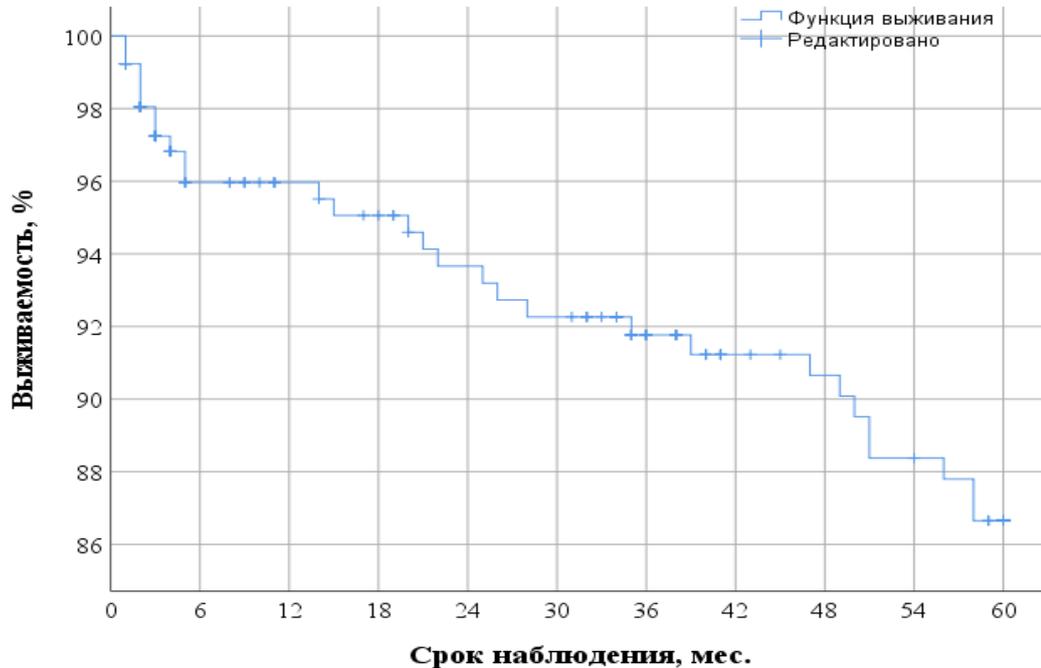


Рисунок 6 – Кривая Каплана-Майера, характеризующая выживаемость пациентов с митральными пороками после операции протезирования МК на протяжении 60 месяцев, n=260.

Далее нами были проанализированы сроки развития и вероятность нелетальных осложнений, включающих в себя как тромбоэмболии, так и геморрагии (табл. 9).

Согласно полученным данным, вероятность развития нелетальных осложнений (тромбоэмболических и гипокоагуляционных) после операции протезирования МК в течение 1 года составила 30,2%, в течение пяти лет – 43,5%.

Обращает на себя внимание тот факт, что первые 6 месяцев после оперативного лечения являются наиболее неблагоприятными в плане развития нелетальных осложнений.

Таблица 9 – Сроки наступления нелетальных (тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений) у пациентов с митральными пороками после операции протезирования МК

Сроки наблюдения, мес.	Количество нелетальных осложнений, абс.	Вероятность развития нелетальных осложнений, %
6	56	27,2
12	6	30,2
18	5	32,8
24	2	33,9
30	5	36,5
36	6	39,7
42	1	40,3
48	3	42,6
54	2	43,5
60	0	43,5

На рисунке 7 помощью кривой Каплана-Майера представлена кривая развития нелетальных осложнений у пациентов после операции протезирования МК.

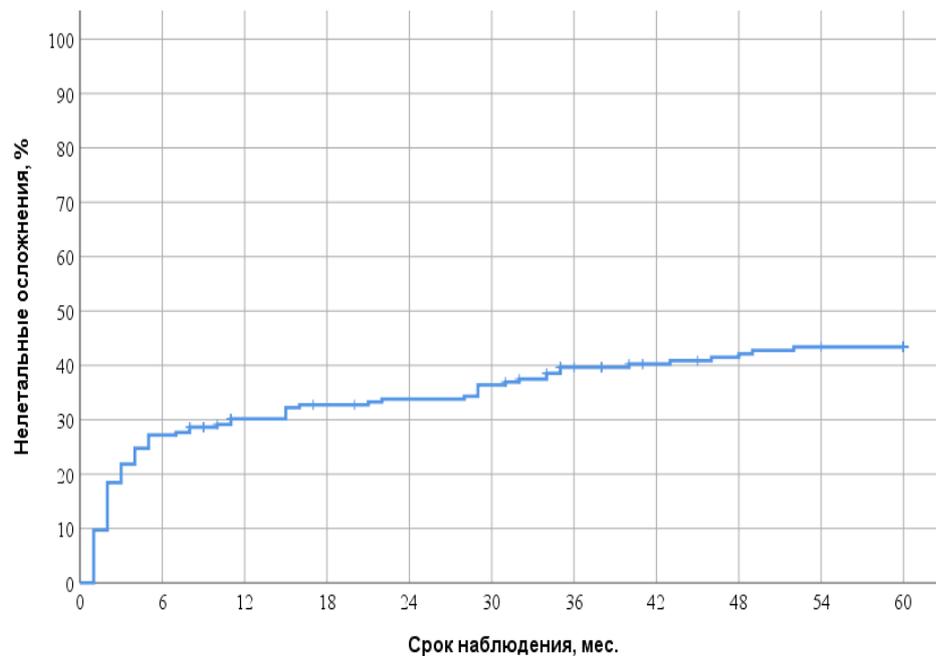


Рисунок 7 – Кривая Каплана-Майера, характеризующая сроки развития нелетальных осложнений у пациентов после операции протезирования МК.

Время развития нелетальных осложнений составило 3 [2; 15] мес.

Нам представлялось актуальным проанализировать сроки и вероятность развития нелетальных тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений по отдельности.

Согласно полученным данным, вероятность развития нелетальных тромбоэмболических осложнений после операции протезирования МК в течение 1 года составила 19,4%, в течение пяти лет – 20,0% (табл. 10).

Таблица 10 – Сроки наступления нелетальных тромбоэмболических осложнений у пациентов после операции протезирования МК

Сроки наблюдения, мес.	Количество тромбоэмболических осложнений, абс.	Вероятность развития тромбоэмболических осложнений, %
6	45	18,5
12	2	19,4
18	0	19,4
24	0	19,4
30	0	19,4
36	2	20,0
42	0	20,0
48	0	20,0
54	0	20,0
60	0	20,0

Развитие тромбоэмболических осложнений преимущественно в первые полгода после оперативного лечения нацеливает на важность комплекса аспектов работы с больным (лечебного, контролирующего, обучающего) непосредственно после оперативного вмешательства.

Согласно полученным данным, вероятность развития нелетальных гипокоагуляционных осложнений после операции протезирования МК в течение 1 года составила 7,1%, в течение пяти лет – 26,8% (табл. 11).

Таблица 11– Сроки наступления нелетальных гипокоагуляционных осложнений у пациентов после операции протезирования МК

Сроки наблюдения, мес.	Количество гипокоагуляционных осложнений, абс.	Вероятность развития кровотечений, %
6	11	6,1
12	4	7,1
18	5	9,3
24	2	10,6
30	5	14,3
36	4	18,0
42	1	19,1
48	3	23,1
54	2	26,8
60	0	26,8

На рисунке 8 представлены кривые Каплана-Майера, отражающие вероятность развития нелетальных тромбоземболических и гипокоагуляционных осложнений.

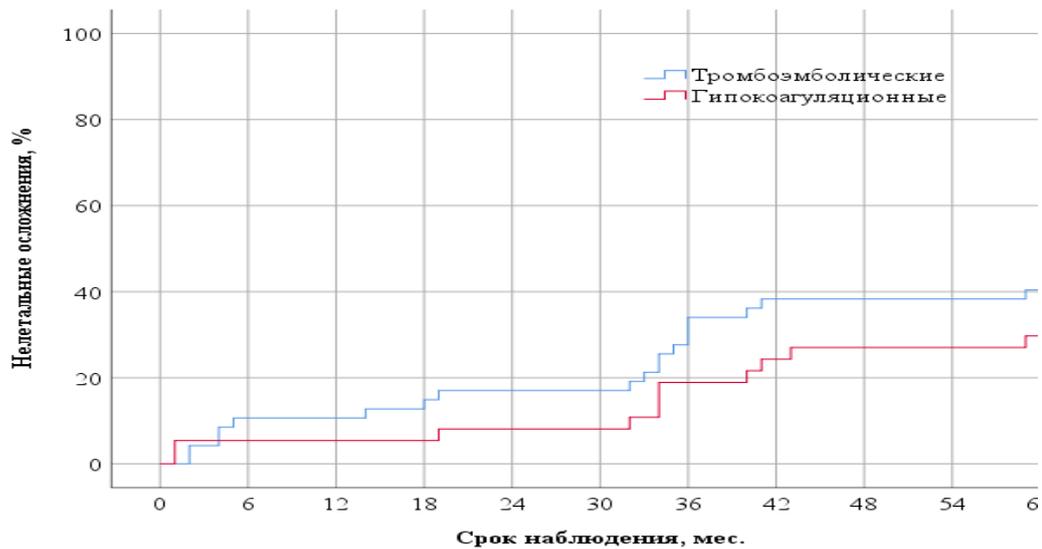


Рисунок 8 – Кривые Каплана-Майера, характеризующие сроки развития тромбоземболических и гипокоагуляционных осложнений у пациентов после операции протезирования МК.

Время развития нелетальных тромбоземболических осложнений составило 2 [1; 3,5] мес., гипокоагуляционных – 22 [4; 37] мес.

## ГЛАВА 4. КОМПЛАЕНТНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ

Наряду с типом используемого клапанного протеза, существенное значение имеет проблема выполнения врачебных назначений. Несоблюдение их пациентами приводит к серьезным последствиям и существенно снижает эффективность лечения, лишает смысла разработку новых подходов к терапии больных [13; 47].

Нами была оценена комплаентность пациентов, перенесших операцию протезирования МК механическими протезами.

Полученные через 6 месяцев данные представлены в таблице 12, из которых следует, что через 6 месяцев после операции комплаентными были 158 пациентов, что составило 71,5% обследованных (95% ДИ 65,0-77,2%). Количество приверженных лечению пациентов было в 2,6 раз больше, чем некомплаентных.

Таблица 12 – Комплаентность пациентов через 6 месяцев после операции, n=221

Показатель	Комплаентность	абс.	%	95% ДИ
Через 6 месяцев, n=221	Некомплаентны	63	28,5	22,8-35,0
	Комплаентны	158	71,5	65,0-77,2

Комплаентность зависит от множества факторов, поэтому нам представлялось интересным проанализировать влияние на нее таких факторов, как пол, возраст, семейное положение и уровень образования.

Результаты сравнительного анализа комплаентности в зависимости от пола представлены в таблице 13.

При анализе комплаентности через 6 месяцев после операции в зависимости от пола нами были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,043$ ),

позволяющие констатировать, что женщины более привержены к следованию врачебным назначениям, чем мужчины.

Таблица 13 – Комплаентность пациентов через 6 месяцев после операции в зависимости от пола, n=221

Пол	Комплаентность		p	ОШ; 95% ДИ
	Некомплаентны, абс.	Комплаентны, абс.		
Женский, n=149	40 (26,8%)	109 (73,2%)	0,043*	1,28; 0,69-2,38
Мужской, n=72	23 (31,9%)	49 (68,1%)		

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Шансы быть комплаентными при наличии женского пола увеличивались в 1,28 раза (95% ДИ 0,69-2,38). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ( $V=0,43$ ).

При анализе комплаентности в зависимости от возраста нами также были получены статистически значимые различия ( $p=0,007$ ) (табл. 14).

Таблица 14 – Комплаентность пациентов через 6 месяцев после операции в зависимости от возраста, n=221

Возраст		Комплаентность		p
		Некомплаентны, абс.	Комплаентны, абс.	
1	Молодой, n=62	24 (38,7%)	38 (61,3%)	0,007 $p_{1-2}=0,019$ $p_{2-3}=0,019$
2	Средний, n=143	31 (21,7%)	112 (78,3%)	
3	Пожилой, n=16	8 (50%)	8 (50%)	

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Так, среди пациентов среднего возраста комплаентными были 112 человек, что составило 78,3%, что статистически значимо больше по сравнению с молодыми лицами – n=38 или 61,3% ( $p=0,019$ ) и пожилыми лицами – n=5 (50%) ( $p=0,019$ ).

При оценке комплаентности в зависимости от семейного статуса было установлено, что большая приверженность назначенному лечению статистически значимо ( $p=0,01$ ) выше в подгруппе лиц, состоящих в браке (табл. 15).

Таблица 15 – Комплаентность пациентов через 6 месяцев после операции в зависимости от семейного статуса,  $n=221$

Семейный статус	Комплаентность		p	ОШ; 95% ДИ
	Некомплаентны, абс.	Комплаентны, абс.		
Вне брака, $n=97$	36 (37,1%)	61 (62,9%)	0,01*	2,12; 1,17-3,84
Женат/замужем, $n=124$	27 (21,8%)	97 (78,2%)		

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

В подгруппе женатых/замужних пациентов приверженность к лечению отмечалась в 78,2%, а у пациентов, не состоящих в браке, – только в 62,9%. Шанс быть комплаентным у лиц, состоящих в браке, был в 2,12 раза выше, чем у пациентов вне брака (95% ДИ 1,17-3,84). Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ( $V=0,17$ ).

Также нами был проведен анализ комплаентности в зависимости от уровня образования (табл. 16).

Таблица 16 – Комплаентность пациентов через 6 месяцев после операции в зависимости от уровня образования,  $n=221$

Образование	Комплаентность		p
	Некомплаентны, абс.	Комплаентны, абс.	
1 Среднее, $n=15$	8 (53,3%)	7(46,7%)	0,038* $p_{1-3}=0,03$
2 Средне-специальное, $n=155$	45 (29,0%)	110(71,0%)	
3 Высшее, $n=51$	10(19,6%)	41(80,4%)	

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Были выявлены статистически значимые различия степени приверженности к лечению в зависимости от уровня образования ( $p=0,038$ ). Так, среди лиц со средним образованием комплаентными были 7 (46,7%), со средне-специальным – 110 (71%). Среди лиц с высшим образованием комплаентными были 41 человек (80,4%), что статистически значимо выше по сравнению с лицами, имеющими среднее образование ( $p=0,03$ ).

Таким образом, было выявлено, что наиболее приверженными к лечению после перенесенной операции протезирования МК механическими протезами были лица женского пола, среднего возраста, имеющие средне-специальное и высшее образование, состоящие в браке. Полученные результаты обязывают проводить более активную работу по формированию комплаентности «уязвимыми» категориями пациентов: с мужчинами, пожилыми людьми и пациентами молодого возраста, лицами, имеющими невысокий уровень образования, не состоящими в браке.

Нам представлялось интересным проанализировать степень комплаентности по результатам теста Мориски-Грина с кратностью определения МНО как еще одной характеристикой точного следования врачебным рекомендациям. В соответствии с представленной таблицей 17 при анализе комплаентности через 6 месяцев после операции в зависимости от кратности определения МНО были установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ).

Таблица 17 – Комплаентность пациентов через 6 месяцев после операции в зависимости от кратности определения МНО,  $n=221$

Кратность контроля МНО		Комплаентность		p
		Некомплаентны, абс.	Комплаентны, абс.	
1	1 раз в месяц, $n=140$	21 (33,3%)	119 (75,3%)	$<0,001^*$
2	Реже 1 раза в месяц, $n=59$	25 (39,7%)	34 (21,5%)	$p_{1-2}<0,001^*$
3	Неконтролировавшие, $n=22$	17 (27%)	5 (3,2%)	$p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,005^*$

Примечание: \* –  $p<0,05$ .

Среди комплаентных пациентов преобладали лица, контролировавшие МНО ежемесячно, их было статистически значимо больше, чем тех, кто контролировал МНО реже 1 раза в месяц - 34 (21,5%) ( $p < 0,001$ ) или не контролировал вовсе – 5 (3,2%) ( $p < 0,001$ ). Это представляется логичным, так как ответственное отношение к лекарственной терапии и к ее контролю являются взаимосвязанными звеньями единого процесса ведения пациента.

Следующее тестирование пациентов осуществлялось через 12 месяцев после операции. Для оценки динамики комплаентности через 6 и через 12 месяцев после операции был использован тест МакНемара. Так как через 12 месяцев наблюдения, с учетом летальности и цензурирования, под наблюдением осталось 212 человек, тест МакНемара применялся именно для этих пациентов. Полученные данные приведены в таблице 18.

Таблица 18 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6 и 12 месяцев наблюдения после операции,  $n=212$

Этап наблюдения				p
6 месяцев		12 месяцев		
абс.	%	абс.	%	
158	71,5	111	52,4	$<0,001^*$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Было выявлено статистически значимое снижение количества комплаентных пациентов через 12 месяцев наблюдения, по сравнению с таковым через 6 месяцев ( $p < 0,001$ ). Если к концу первого полугодия от момента операции приверженными к лечению были 71,5% обследованных, то к концу первого года – только 52,4%. При этом 42 пациентов, бывших комплаентными спустя 6 месяцев после операции, перестали полностью следовать врачебным рекомендациям, 109 пациентов остались комплаентными, 59 лиц, как и через 6 месяцев наблюдения, остались некомплаентными, а 2 человека, бывшие ранее некомплаентными, стали полностью выполнять врачебные рекомендации.

Как следует из таблицы 19, статистически значимое снижение комплаентности к концу первого года наблюдения было характерно как для мужчин, так и для женщин. Среди мужчин с 6 по 12 месяц наблюдения комплаентность снизилась с 67% до 46% ( $p=0,001$ ), среди женщин – с 73% до 55% ( $p<0,001$ ).

Таблица 19 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6 и 12 месяцев наблюдения после операции в зависимости от пола,  $n=212$

Пол	Этап наблюдения		p
	6 месяцев, абс	12 месяцев, абс	
Женский, $n=143$	104 (73%)	79 (55%)	$<0,001^*$
Мужской, $n=69$	46 (67%)	32 (46%)	$0,001^*$

Примечание: \* –  $p<0,05$ .

Из 212 пациентов 26 чел. женского пола и 16 чел. мужского пола, бывшие комплаентными через 6 месяцев после операции, перестали быть таковыми.

Проведенный анализ также показал, что снижение комплаентности к 12 месяцу наблюдения после операции было статистически значимым в группах лиц молодого и среднего возраста (табл. 20).

Таблица 20 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6 и 12 месяцев наблюдения после операции в зависимости от возраста,  $n=212$

Возраст	Этап наблюдения		p
	6 месяцев, абс	12 месяцев, абс	
Молодой, $n=58$	34 (59%)	27 (47%)	$0,016^*$
Средний, $n=138$	109 (79%)	78 (57%)	$<0,001^*$
Пожилой, $n=16$	8 (50%)	6 (38%)	$0,625$

Примечание: \* –  $p<0,05$ .

Процент комплаентных пациентов к концу первого года наблюдения значительно снизился в группе лиц молодого возраста ( $p=0,016$ ), и среди лиц среднего

возраста ( $p < 0,001$ ). Среди лиц пожилого возраста комплаентность также снижалась, однако динамика не была статистически значимой ( $p = 0,625$ ).

К 12 месяцу наблюдения было отмечено статистически значимое уменьшение комплаентных пациентов как среди лиц, состоящих в браке, так и не состоящих ( $p < 0,001$ ) (табл. 21).

Таблица 21 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6 и 12 месяцев наблюдения после операции в зависимости от семейного статуса,  $n = 212$

Семейный статус	Этап наблюдения		p
	6 месяцев, абс	12 месяцев, абс	
Женат/замужем, $n = 122$	95 (78%)	77 (63%)	$< 0,001^*$
Не в браке, $n = 90$	56 (62%)	34 (38%)	$< 0,001^*$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Среди лиц, состоящих в браке, процент комплаентных лиц снизился к концу первого года наблюдения с 78% до 63% ( $p < 0,001$ ), среди лиц, не состоящих в браке – с 62% до 38%.

К 12 месяцу наблюдения статистически значимое снижение количества приверженных к лечению пациентов отмечалось в подгруппах со средне-специальным и высшим образованием (табл. 22).

Таблица 22 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6 и 12 месяцев наблюдения после операции в зависимости от уровня образования,  $n = 212$

Образование	Этап наблюдения		p
	6 месяцев, абс	12 месяцев, абс	
Среднее, $n = 15$	7 (47%)	6 (40%)	1,0
Средне-специальное, $n = 149$	104 (70%)	76 (51%)	$< 0,001^*$
Высшее, $n = 48$	39 (81%)	29 (60%)	$0,002^*$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Так, среди пациентов со средне-специальным образованием количество комплаентных пациентов к концу первого года наблюдения снижалось с 70%

до 51% ( $p < 0,001$ ), а среди лиц с высшим образованием – с 81% до 60% ( $p = 0,002$ ). Лишь среди пациентов со средним образованием, где изначально количество комплаентных пациентов было наименьшим, снижение количества комплаентных пациентов к концу года было статистически незначимым ( $p = 1,0$ ).

Таким образом, к концу первого года наблюдения за пациентами было установлено статистически значимое уменьшение приверженности к лечению. Данная закономерность отмечалась как среди лиц женского, так и мужского пола, преимущественно молодого и среднего возраста, с различным уровнем образования и семейного положения.

Также мы определили взаимосвязь комплаентности к 12 месяцу наблюдения после операции с кратностью определения МНО. Полученные данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6 и 12 месяцев наблюдения в зависимости от кратности определения МНО,  $n = 212$

Кратность контроля МНО	Этап наблюдения		p
	6 месяцев, абс	12 месяцев, абс	
1 раз в месяц, $n = 133$	104 (78%)	77 (58%)	$< 0,001^*$
Реже 1 раза в месяц, $n = 58$	33 (57%)	24 (41%)	$0,004^*$
Неконтролировавшие, $n = 21$	14 (67%)	10 (48%)	0,125

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Обращал на себя внимание тот факт, что статистически значимое снижение комплаентности отмечалось не только среди лиц, которые контролировали МНО реже 1 раза в месяц, но и среди тех, кто делал это в начале в соответствии с рекомендациями – 1 раз в месяц. Так, среди пациентов, определявших МНО 1 раз в месяц, количество комплаентных лиц уменьшалось с 78% до 58% ( $p < 0,001$ ), среди пациентов, определявших МНО реже 1 раза в месяц – с 57% до 41% ( $p = 0,004$ ).

Заключительное тестирование проводилось через 60 месяцев послеоперационного вмешательства. Так как через 60 месяцев наблюдения, с учетом летальности и цензурирования, под наблюдением осталось 156 человек, метод Кохрена применялся именно для этого количества пациентов. Данные о динамике комплаентности на трех этапах наблюдения (6, 12 и 60 месяцев) представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6, 12 и 60 месяцев наблюдения после операции, n=156

Этап наблюдения			p
6 месяцев, абс.	12 месяцев, абс.	60 месяцев, абс.	
1	2	3	
109 (69,9%)	70 (44,9%)	68 (43,6%)	<0,001* p <sub>1-2</sub> =0,004* p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

К концу 60 месяцев наблюдения количество комплаентных пациентов снизилось до 43,6% против 69,9% через 6 месяцев наблюдения ( $p < 0,001$ ) и против 44,9% через 12 месяцев наблюдения ( $p < 0,001$ ).

Как видно из таблицы 25, снижение количества комплаентных пациентов на протяжении 60 месяцев наблюдения было статистически значимым как среди мужчин, так и среди женщин.

Количество комплаентных лиц женского пола за 5 лет наблюдения уменьшилось с 72,0% до 43,4%, демонстрируя статистическую значимость как на отрезке 6-12 месяцев ( $p = 0,015$ ), так и на отрезке 12-60 месяцев ( $p < 0,001$ ). Среди лиц мужского пола комплаентность через 6 месяцев наблюдения составила 66%, через 12 месяцев – 46%, через 60 месяцев – 44%.

При этом снижение комплаентности было статистически значимым ( $p < 0,048$ ) только на временном отрезке 12-60 месяцев.

Таблица 25 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6, 12 и 60 месяцев наблюдения после операции в зависимости от пола, n=156

Пол	Этап наблюдения			p
	6 месяцев, абс.	12 месяцев, абс.	60 месяцев, абс.	
	1	2	3	
Женский, n=106	76 (72,0%)	50 (47,2%)	46 (43,4%)	<0,001* p <sub>1-2</sub> =0,015* p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*
Мужской, n=50	33 (66,0%)	20 (46,0%)	22 (44,0%)	<0,001* p <sub>1-2</sub> =0,326 p <sub>2-3</sub> <0,048* p <sub>1-3</sub> <0,001*

Примечание: \* – p<0,05.

В таблице 26 представлена динамика количества комплаентных пациентов через 6, 12 и 60 месяцев наблюдения после операции в зависимости от возраста.

Таблица 26 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6, 12 и 60 месяцев наблюдения после операции в зависимости от возраста, n=156

Возраст	Этап наблюдения			p
	6 месяцев, абс.	12 месяцев, абс.	60 месяцев, абс.	
	1	2	3	
Молодой, n=44	28 (63,6%)	24 (54,5%)	19 (43,2%)	0,004* p <sub>1-2</sub> =0,419 p <sub>2-3</sub> =0,195 p <sub>1-3</sub> =0,003*
Средний, n=102	81 (79,4%)	67 (65,7%)	45 (44,1%)	<0,001* p <sub>1-2</sub> =0,016* p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*
Пожилой, n=10	6 (60,0%)	5 (50,0%)	4 (40,0%)	0,472*

Примечание: \* – p<0,05.

При анализе динамики количества комплаентных пациентов в зависимости от возраста отмечено, что наиболее значимая динамика отмечалась в группе лиц среднего возраста. Здесь статистически значимое снижение комплаентности отмечалось на каждом из временных этапов наблюдения

Через 12 месяцев наблюдения количество комплаентных пациентов составило 65,7%, что было статистически значимо меньше, чем через 6 месяцев наблюдения ( $p=0,016$ ), через 60 месяцев – 44,1%, что было статистически значимо ниже по сравнению с показателями через 12 месяцев наблюдения ( $p<0,001$ ). Среди лиц молодого возраста статистически значимые отличия имели место лишь при сравнении данных между 6 и 60 месяцами наблюдения ( $p=0,003$ ).

Через пять лет наблюдений было отмечено статистически значимое уменьшение комплаентных пациентов вне зависимости от их семейного статуса (табл. 27).

Таблица 27 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6, 12 и 60 месяцев наблюдения после операции,  $n=156$

Семейный статус	Этап наблюдения			p
	6 месяцев, абс.	12 месяцев, абс.	60 месяцев, абс.	
	1	2	3	
Женат/замужем, $n=94$	76 (80,9%)	67 (71,3%)	47 (50,0%)	$<0,001^*$ $p_{1-2}=0,165$ $p_{2-3}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$
Не в браке, $n=62$	39 (62,9%)	29 (46,8%)	21 (33,9%)	$<0,001^*$ $p_{1-2}=0,019^*$ $p_{2-3}=0,085$ $p_{1-3}<0,001^*$

Примечание: \* –  $p<0,05$ .

Среди лиц, не состоящих в браке, количество комплаентных пациентов уменьшилось за 5 лет наблюдения с 62,9% до 33,9%, при этом статистически значимая динамика отмечалась в период с 6 до 12 месяцев ( $p=0,019$ ). Среди

лиц, состоящих в браке комплаентность снизилась с 80,9% через 6 месяцев наблюдения до 50,0% через 60 месяцев. При этом, статистически значимая динамика ( $p=0,085$ ), напротив, отмечалась на втором временном отрезке наблюдения.

Статистически значимое снижение количества приверженных к лечению пациентов отмечалось среди лиц со средне-специальным и высшим образованием (табл. 28).

Таблица 28 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6, 12 и 60 месяцев наблюдения в зависимости от уровня образования,  $n=156$

Образование	Этап наблюдения			p
	6 месяцев, абс.	12 месяцев, абс.	60 месяцев, абс.	
	1	2	3	
Среднее, $n=12$	6 (50,0%)	5 (41,7%)	3 (25,0%)	0,247
Средне-специальное, $n=109$	81 (74,3%)	66 (60,6%)	46 (42,2%)	$<0,001^*$ $p_{1-2} = 0,01^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$
Высшее, $n=35$	28 (80,0%)	25 (71,4%)	19 (54,3%)	$0,001^*$ $p_{1-2} = 0,662$ $p_{2-3} = 0,043^*$ $p_{1-3} = 0,001^*$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Среди пациентов со средне-специальным образованием количество комплаентных пациентов к концу первого года наблюдения снижалось с 74,3% до 60,6% ( $p=0,01$ ), а к концу 60-го месяца наблюдения – до 42,2% ( $p < 0,001$ ). Среди пациентов с высшим образованием статистически значимая динамика снижения количества комплаентных пациентов наблюдалась лишь на втором этапе наблюдения – с 71,4% до 54,3% ( $p=0,043$ ).

Это свидетельствует о том, что пациенты с высшим образованием, будучи изначально высококомплаентными, склонны более длительно следовать врачебным рекомендациям по сравнению с пациентами со средне-специальным

образованием. Лишь среди пациентов со средним образованием, где изначально количество комплаентных пациентов было наименьшим, снижение количества комплаентных пациентов на всех этапах было статистически незначимым ( $p=0,247$ ).

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 (табл. 29).

Таблица 29 – Динамика количества комплаентных пациентов через 6, 12 и 60 месяцев наблюдения после операции 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%)	$<0,001^*$ $p_{1-2}=0,035^*$ $p_{2-3}=0,002^*$ $p_{1-3}<0,001^*$
Реже 1 раза в месяц, $n=47$	26 (55,3%)	19 (40,4%)	12 (25,5%)	$<0,001^*$ $p_{1-2}=0,13$ $p_{2-3}=0,004^*$ $p_{1-3}<0,001^*$
Неконтролировавшие, $n=12$	5 (41,7%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)	0,368

Примечание: \* –  $p<0,05$ .

При этом в группе лиц, контролировавших МНО 1 раз в месяц, статистически значимая динамика регистрировалась на всех этапах наблюдения ( $p=0,035$ ,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ), а среди лиц, контролировавших МНО реже 1 раза в месяц – только в период 12-60 месяцев и 6-60 месяцев ( $p=0,004$ ,  $p<0,001$ ).

Таким образом, снижение количества комплаентных пациентов с течением времени характерно как в течение первого года после операции, так и к 5 году наблюдений. Снижение приверженности к лечению не зависело от пола, возраста, уровня образования и семейного положения обследованных.

Полученные данные свидетельствуют о важности поддержания приверженности пациентов к назначенному лечению. Комплаентность зависит не только от особенностей характеристик пациентов, но и иных факторов, например, личности врача и проведения образовательных программ, что обязывает медицинских работников быть более активными и настойчивыми в формировании комплайенса.

## ГЛАВА 5. АНАЛИЗ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ТРОМБОЗОВ И ПОЛИМОРФИЗМОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА МЕТАБОЛИЗМ ВАРФАРИНА

### 5.1. Полиморфизм генов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов

Одним из существенных достижений современной медицины является персонализированный подход, позволяющий учитывать индивидуальные генетические характеристики пациентов при планировании обследования, прогнозирования рисков и лечения [12; 39; 71; 80; 82].

Наиболее клинически значимыми генными маркерами, связанных с риском тромбоэмболических осложнений, являются частые варианты в генах F2 (с.\*97G>A) и FV (с.1601G>A).

Из 40 обследованных нами пациентов, у двоих (5%) был выявлен генетический вариант с.\*97G>A, предрасполагающий к тромбофилии (табл. 30).

Таблица 30 – Частота выявления генопов с.\*97G>A в гене F2 у обследованных пациентов, n=40

с.*97G>A		
A/A, абс.	G/A, абс.	G/G, абс.
1 (2,5%)	1 (2,5%)	38 (95%)

Таким образом, аллельная частота варианта с.\*97A, ассоциированного с повышенным риском тромбофилий, составила 3/80 (3,75%). У одного пациента этот фактор риска был выявлен в гомозиготном состоянии, у другого – в гетерозиготном состоянии.

Среди 40 обследованных пациентов был выявлен 1 носитель генетического варианта в гомозиготном состоянии (2,5%), и 4 пациента с Лейденовской мутацией в гетерозиготном состоянии (10%) (табл. 31).

Таблица 31 – Выявляемость Лейденовской мутации в гене FV у обследованных пациентов, n=40

с.1601G>A		
A/A, абс.	G/A, абс.	G/G, абс.
1 (2,5%)	4 (10%)	35 (87,5%)

Аллельная частота FV Leiden у пациентов составила 7.5% (6/80). В целом, генетическая предрасположенность к тромбофилии вследствие носительства Лейденовской мутации была диагностирована у 12,5% обследованных.

Такие различия могут быть связаны с особенностями этнической структуры пациентов Южного федерального округа, и могут свидетельствовать более высоких рисках тромбоэмболических осложнений в этой когорте пациентов.

Следует отметить, один из пациентов был носителем обоих рискованных аллелей, которые были представлены в компаунд-гетерозиготном состоянии. Таким образом, общее количество пациентов носителей аллелей полиморфизмов предрасположенности к тромбозам с.\*97G>A в гене F2 и с.1601G>A в гене FV составило 6 человек (15%). Среди этих 6 пациентов, имеющих высокий генетический риск тромбофилий, пятеро были одновременно носителями генетических вариантов, значимо снижающих чувствительность к варфарину (гомозиготные аллели с.-1639 G>A в гене VKORC1) и 1 пациент был гомозиготным носителем вариантa.V433M в гене CYP4F2 (глава 5.2).

## 5.2. Полиморфизм генов, влияющих на метаболизм варфарина

Далее нами была изучена частота носительства полиморфизмов генов влияющих на метаболизм варфарина: VKORC1 (с.-1639G>A), CYP2C9 (CYP2C9\*2, CYP2C9\*3) и CYP4F2 (p.V433M).

Данные о частоте встречаемости полиморфизма с.-1639G>A гена VKORC1 у обследованных пациентов представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Частота выявления генотипов полиморфизма с.-1639G>A гена VKORC1 у обследованных пациентов, n=40

с.-1639G>A		
G/G, абс.	G/A, абс.	A/A, абс.
20 (50%)	16 (40%)	4 (10%)

Наиболее часто встречающимся среди обследуемых нами пациентов был генотип G/G, носителем которого было 50% пациентов. Носителями гетерозиготного генотипа – G/A являлись 40% пациентов. Наименьшая частота встречаемости отмечалась для генотипа A/A – у 10% пациентов.

При оценке генетического полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 носителями генотипов C/C и A/A были 72,5% и 82,5% соответственно обследуемых (табл. 33).

Таблица 33 – Частота выявления генотипов полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 гена CYP2C9 у обследованных пациентов, n=40

Полиморфизм	Генотип	Частота встречаемости, абс.
CYP2C9*2	C/C	29 (72,5%)
	C/T	9 (22,5%)
	T/T	2 (5%)
CYP2C9*3	A/A	33 (82,5%)
	A/C	8 (20%)
	C/C	1 (2,5%)

В гетерозиготной форме полиморфизмы CYP2C9\*2 (C/T) и CYP2C9\*3 (A/C) регистрировался у 22,5% и 20%. Частота носителей гомозиготного генотипа T/T и C/C полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 составила 5% и 2,5%.

Данные о распределении генотипов полиморфизма V433M гена CYP4F2 представлены в таблице 34.

Из 40 обследованных нами пациентов у 75% выявлялось носительство генотипа C/C («дикого типа»). Носителями гетерозиготного генотипа (C/T) было 20% пациентов, гетерозиготного генотипа (T/T) – 5% пациентов.

Таблица 34 – Частота выявления генотипов полиморфизма р.V433М гена СYP4F2 у обследованных пациентов, n=40

Полиморфизм	Генотип	Частота встречаемости, абс.
р.V433М	С/С	30 (75%)
	С/Т	8 (20%)
	Т/Т	2 (5%)

Высокий процент встречаемости генотипов, обуславливающих необходимость увеличивать дозу варфарина делает обоснованным индивидуализированный подход к расчету терапевтических дозировок данного препарата на основании данных о генетическом полиморфизме. Подобный подход способствует оптимизации ведения пациентов и минимизации кардиоэмболических и гипокоагуляционных осложнений послеоперационного периода.

ГЛАВА 6. ЧАСТОТА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ И  
ГИПОКОАГУЛЯЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ КОМПЛАЕНТНОСТИ, ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА  
И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ  
МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ

6.1. Частота тромбоэмболических осложнений в зависимости  
от комплаентности и носительства генетических полиморфизмов,  
ассоциированных с повышенным риском тромбозов

Превалирующее количество тромбоэмболических осложнений отмечалось в первые 6 месяцев наблюдения – 45. Из этих 45 человек 6 человек были цензурированы на этапе 6-месячного наблюдения (осложнения у них развились в стационаре или на раннем постстационарном этапе). Поэтому в исследование вошли только 39 из них.

В таблице 35 представлено сопоставление частоты тромбоэмболических осложнений в зависимости от комплаентности у пациентов через 6 месяцев после операции.

Таблица 35 – Анализ частоты тромбоэмболических осложнений в зависимости от комплаентности пациентов через 6 месяцев наблюдения после операции, n=221

Отношение к комплаентности	Тромбоэмболические осложнения		p	ОШ; 95% ДИ
	Отсутствие, абс.	Наличие, абс.		
Некомплаентны, n=63	43 (68,3%)	20 (31,7%)	0,001	3,4; 1,7-7,1
Комплаентны, n=158	139 (88,0%)	19 (12,0%)		

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Через 6 месяцев наблюдения частота развития тромбоэмболических осложнений у комплаентных и некомплаентных пациентов имела статистически значимые различия ( $p=0,001$ ). Осложнения развились у 31,7% некомплаентных пациентов против 12,0% комплаентных. Шансы развития тромбоэмболии у некомплаентных пациентов были в 3,4 раза выше по сравнению с некомплаентными пациентами (95% ДИ 1,7-7,1). Между сопоставляемыми признаками отмечалась прямая связь средней силы ( $V=-0,23$ ).

В промежутке после 6 до 12 месяцев наблюдения тромбоэмболические осложнения развились у 2 пациентов (табл. 36).

Таблица 36 – Анализ частоты тромбоэмболических осложнений в зависимости от комплаентности пациентов в промежутке после 6 до 12 месяцев после операции,  $n=212$

Отношение к комплаентности	Тромбоэмболические осложнения		p
	Отсутствие, абс.	Наличие, абс.	
Некомплаентны, $n=101$	99 (98,0%)	2 (2,0%)	0,23
Комплаентны, $n=111$	111 (85,7%)	-	

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Нам не удалось выявить статистически значимых различий в частоте развития тромбоэмболических осложнений у комплаентных и некомплаентных пациентов в промежутке после 6 до 12 месяцев наблюдения ( $p=0,23$ ). Однако обращал на себя внимание тот факт, что тромбоэмболические осложнения в 100% случаев имели место у некомплаентных пациентов.

Во временном промежутке после 12 до 60 месяцев тромбоэмболические осложнения развились у 2-х пациентов (табл. 37).

За этот период наблюдения 1 пациент из них был цензурирован. Поэтому анализу подвергся только 1 случай. Пациент, у которого развилось тромбоэмболическое осложнение в период после 12 до 60 месяцев после операции, являлся некомплаентным.

Таблица 37 – Анализ частоты тромбоэмболических осложнений в зависимости от комплаентности пациентов в промежутке после 12 до 60 месяцев после операции, n=156

Отношение к комплаентности	Тромбоэмболические осложнения		p
	Отсутствие, абс.	Наличие, абс.	
Некомплаентны, n=88	87 (98,9%)	1 (1,1%)	1,0
Комплаентны, n=68	68 (100%)	-	

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев тромбоэмболические осложнения в наблюдаемой группе развивались в первые 6 месяцев после операции и статистически значимо чаще у некомплаентных пациентов.

Далее мы проанализировали частоту развития тромбоэмболических осложнений у носителей протромботических вариантов с.\*97G>A гена F2 и полиморфизма с.1601G>A гена FV, или их сочетаний (компаунд-гетерозиготы) (табл. 38).

Таблица 38 – Анализ частоты тромбоэмболических осложнений у носителей аллеля А полиморфизма с.\*97G>A гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>A гена FV, n=40

Носительство аллеля А полиморфизма с.*97G>A гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>A гена FV	Тромбоэмболические осложнения		p	ОШ; 95% ДИ
	Отсутствие	Наличие		
Отсутствие, абс.	31 (91,2%)	3 (8,8%)	0,033*	10,33; 1,41-75,69
Наличие, абс.	3 (50%)	3 (50%)		

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

В результате сравнения частоты развития тромбоэмболических осложнений в зависимости от носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>A гена F2

и/или полиморфизма с.1601G>A гена FV были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,033$ ). За весь период наблюдения тромбоэмболические осложнения развивались у 50% пациентов, носителей аллеля А полиморфизма с.\*97G>A гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>A гена FV.

Шансы развития тромбоэмболических осложнений у носителей аллеля А полиморфизма с.\*97G>A гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>A гена FV были выше в 10,33 раза, по сравнению с пациентами носителями генотипов GG. Различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ:1,41–75,69). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ( $V=0,41$ ).

Нам представлялось интересным сопоставить частоту развития тромбоэмболических осложнений у пациентов носителей аллеля А полиморфизма с.\*97G>A гена F2. Как видно из данных, представленных в таблице 39 при сопоставлении частоты развития тромбоэмболических осложнений в зависимости от носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>A гена F2, не были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,237$ ).

Таблица 39 – Частота развития тромбоэмболических осложнений в зависимости от носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>A гена F2,  $n=40$

Носительство аллеля А полиморфизма с.*97G>A гена F2	Тромбоэмболические осложнения		p
	Отсутствие	Наличие	
Отсутствие, абс.	34 (89,5%)	4 (10,5%)	0,237
Наличие, абс.	1 (50%)	1 (50%)	

У 1 пациента, носителя аллеля А полиморфизма с.\*97G>A гена F2, развились тромбоэмболические осложнения и у 1 нет. Среди пациентов, носителей генотипа G/G полиморфизма с.\*97G>A гена F2, осложнения развивались только у 10,5%, а у 89,5% они отсутствовали. Мы связываем низкую статистическую значимость сравнения с небольшим объёмом выборки и малым числом

носителей протромботического аллеля (два наблюдения), а не с отсутствием его влияния на риск тромбозов.

Также нами была проанализирована частота развития тромбоэмболических осложнений у пациентов в зависимости от носительства аллеля А полиморфизма с.1601G>А гена FV (табл. 40).

Таблица 40 – Частота развития тромбоэмболических осложнений в зависимости от носительства аллеля А полиморфизма с.1601G>А гена FV, n=40

Носительство аллеля А полиморфизма с.1601G>А гена FV	Тромбоэмболические осложнения		Р	ОШ; 95% ДИ
	Отсутствие	Наличие		
Отсутствие, абс.	31 (88,6%)	4 (11,4%)	0,03*	11,63; 1,47-92,14
Наличие, абс.	2 (40%)	3 (60%)		

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

При оценке частоты развития тромбоэмболических осложнений в зависимости от носительства аллеля А полиморфизма с.1601G>А гена FV, нами были установлены статистически значимых различий ( $p=0,03$ ).

Шансы развития тромбоэмболических осложнений среди пациентов, носителей аллеля А полиморфизма с.1601G>А гена FV, были выше в 11,63 раз, по сравнению с пациентами носителями генотипа GG; различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,47-92,14). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ( $V=0,42$ ).

Нам представлялось интересным проанализировать комплаентность пациентов (3 человека), которые, при наличии аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV, имели тромбоэмболические осложнения (рис. 9).

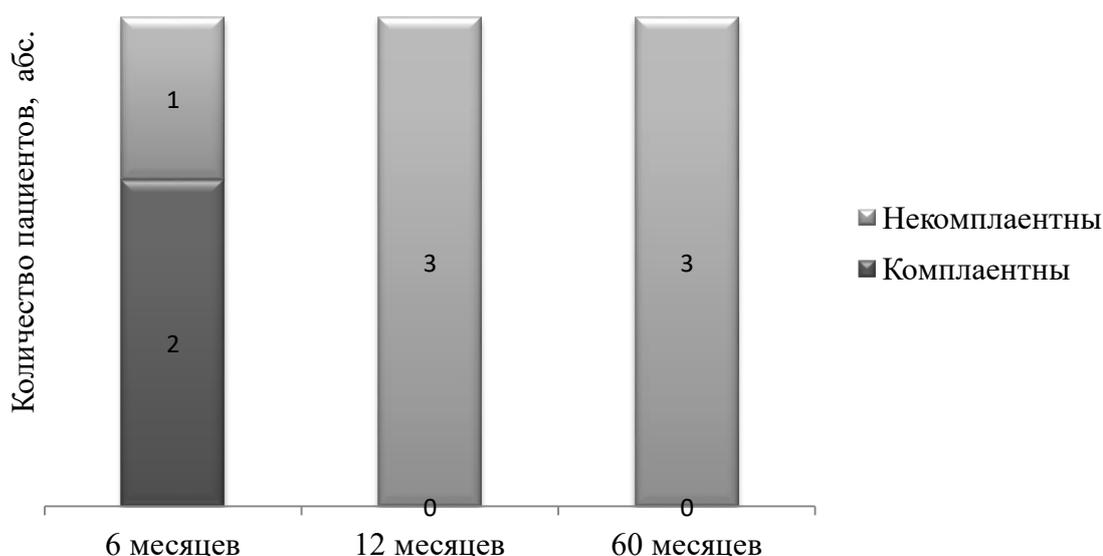


Рисунок 9 – COMPLAINTность пациентов носителей аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV с развившимися тромбоэмболическими осложнениями.

Как видно из рисунка 6, через 6 месяцев 2 из 3 обследованных были COMPLAINTными, 1 – нет. Через 12 месяцев и в дальнейшем все пациенты не соблюдали COMPLAINTнс.

При анализе COMPLAINTности лиц, имевших носительство аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV, но не имевших тромбоэмболических осложнений (3 человека), нами установлено, что все эти пациенты тщательно соблюдали врачебные рекомендации на всем протяжении наблюдения, то есть были COMPLAINTными. Это подчеркивает важность COMPLAINTности в ведении пациентов, что способно нивелировать даже генетическую предрасположенность к развитию тромбоэмболических осложнений.

При анализе COMPLAINTности среди 3 пациентов без носительства генотипов, обуславливающих склонность к тромбозам, но с развившимися осложнениями, установлено, что через 6 месяцев 2 пациента были не COMPLAINTны, а 1 – COMPLAINTен (рис. 10).

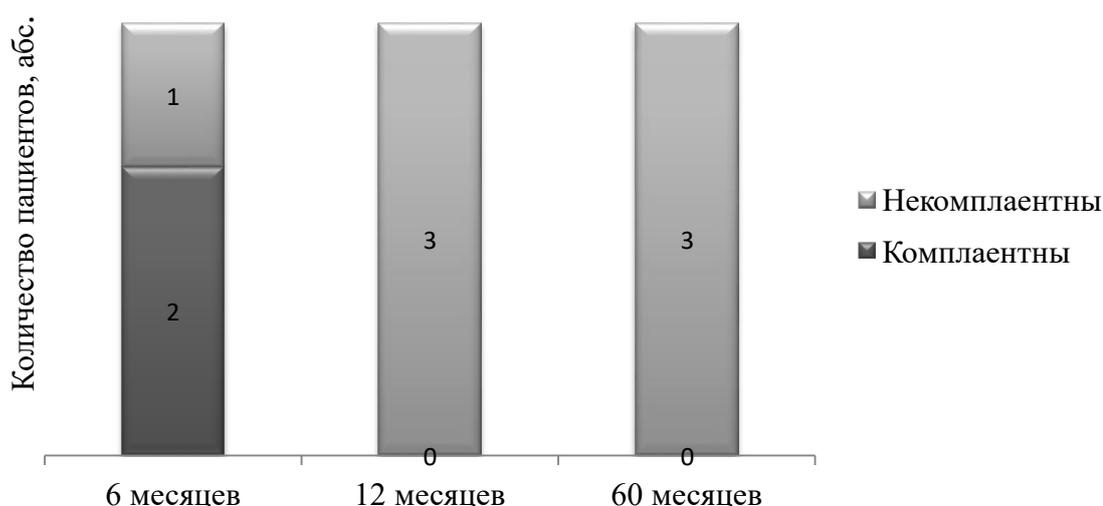


Рисунок 10 – COMPLAENTHOCTЬ ПАЦИЕНТОВ, БЕЗ НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНОТИПОВ ОБУСЛАВЛИВАЮЩИХ СКЛОННОСТЬ К ТРОМБОЗАМ У КОТОРЫХ РАЗВИЛИСЬ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.

Через 12 месяцев и в последующем ни один из 3-х пациентов не соблюдал комплайнс. Можно предположить, что именно отсутствие комплаентности и стало доминирующей причиной развития тромбоэмболических осложнений в данной подгруппе, что подчеркивает важность выполнения врачебных рекомендаций.

Данные о комплаентности у пациентов без носительства генотипов, обуславливающих склонность к тромбозам, и у которых не отмечалось гемодинамических осложнений, представлены на рисунке 11.

При анализе комплаентности у пациентов, без носительства генотипов, обуславливающих склонность к тромбозам, у которых не отмечалось тромбоэмболических осложнений ( $n=31$ ), установлено, что через 6 месяцев 21 (67,7%) из них был комплаентен, а 10 (32,3%) – нет. Через 12 месяцев наблюдения комплаентными были 16 человек (51,6%), через 60 месяцев – 14 (45,2%).

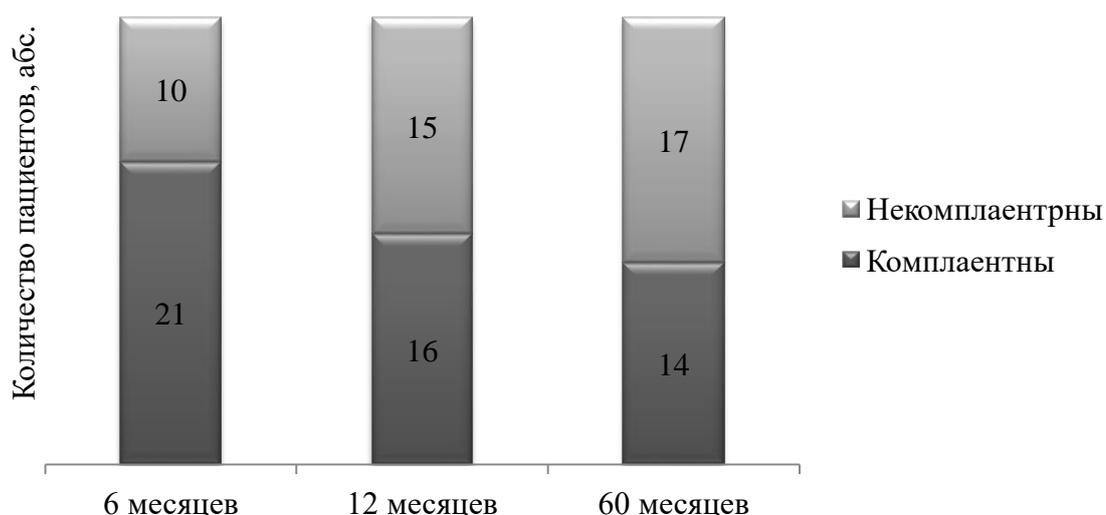


Рисунок 11 – COMPLAINTность пациентов, без носительства генотипов, обуславливающих склонность к тромбозам, и без тромбоемболических осложнений.

Динамика COMPLAINTности в данной подгруппе отражала общую тенденцию снижения COMPLAINTности с течением времени, что существенно повышает вероятность развития гемодинамических осложнений даже при отсутствии у них носительства генотипов, обуславливающих склонность к тромбозам.

#### 6.2. Частота гипокоагуляционных осложнений в зависимости от COMPLAINTности и носительства генетических полиморфизмов генов, влияющих на метаболизм варфарина

Предположение о значимом вкладе COMPLAINTности в развитие осложнений послеоперационного периода при терапии антикоагулянтами потребовало оценки взаимосвязи частоты гипокоагуляционных осложнений с наличием носительства определенных генотипов предрасполагающих к сниженной чувствительности к варфарину в генах VKORC1 (с.-1639G>A), CYP2C9 (CYP2C9\*2, CYP2C9\*3) и CYP4F2 (р.V433M) тщательностью следования врачебным рекомендациям.

Нами было проведено сравнение частоты гипокоагуляционных осложнений в послеоперационном периоде у комплаентных и некомплаентных пациентов (табл. 41).

Таблица 41 – Анализ частоты гипокоагуляционных осложнений в зависимости от комплаентности пациентов через 6 месяцев наблюдения, n=221

Показатель	Категории исхода	Гипокоагуляционные осложнения		p
		Отсутствие, абс.	Наличие, абс.	
6 месяцев	Некомплаентны, n=63	59 (93,7%)	4 (6,3%)	0,22
	Комплаентны, n=158	154 (97,5%)	4 (2,5%)	

За первые 6 месяцев наблюдения кровотечения развились у 11 пациентов. Из них 1 человек впоследствии умер, еще 2 были цензурированы. Поэтому через 6 месяцев после операции произведен анализ данных, полученных от 8 пациентов.

Нами не было получено статистически значимых различий при сравнении частоты развития гипокоагуляционных осложнений у комплаентных и некомплаентных пациентов, хотя и отмечался более низкий процент их развития осложнений среди лиц, приверженных лечению. Среди некомплаентных лиц в первые 6 месяцев после операции кровотечения развивались в 6,3%, а среди комплаентных – в 2,5% случаев.

За период наблюдения после 6 до 12 месяцев в наблюдаемой группе кровотечения имели место у 4 человек.

Различия в частоте развития гипокоагуляционных осложнений у комплаентных и не комплаентных не были статистически значимыми (p=0,34). У приверженных лечению пациентов кровотечения имели место 0,9% случаев, а у некомплаентных – в 3% (табл. 42).

Таблица 42 – Анализ частоты гипокоагуляционных осложнений в зависимости от комплаентности пациентов в промежутке после 6 до 12 месяцев наблюдения, n=212

Отношение к комплаентности	Гипокоагуляционные осложнения		p
	Отсутствие, абс.	Наличие, абс.	
Некомплаентны, n=101	98 (97,0%)	3 (3,0%)	0,34
Комплаентны, n=111	110 (99,1%)	1 (0,9%)	

За период наблюдения после 12 до 60 месяцев в наблюдаемой группе гипокоагуляционные осложнения отмечались у 22-х человек. Поскольку к 60 месяцев наблюдения 6 из них были цензурированы, к 60 месяцам анализу были доступны 16 из 22 человек (табл. 43).

Таблица 43– Анализ гипокоагуляционных осложнений в зависимости от комплаентности пациентов в промежутке после 12 до 60 месяцев наблюдения, n=156

Отношение к комплаентности	Гипокоагуляционные осложнения		p	ОШ; 95% ДИ
	Отсутствие, абс.	Наличие, абс.		
Некомплаентны, n=88	72 (81,8%)	16 (18,2%)	<0,001*	0,82; 0,74-0,9
Комплаентны, n=68	68 (100%)	-		

Примечание: \*– p<0,05.

Различия в частоте развития гипокоагуляционных осложнений у комплаентных и некомплаентных пациентов в промежутке после 12 до 60 месяцев наблюдения были статистически значимы (p<0,001). Так, у некомплаентных пациентов гипокоагуляционные осложнения отмечались в 18,2% случаев, в то время как у комплаентных они не развивались вообще. При оценке отношения шансов установлено, что у некомплаентных пациентов шансы развития гипокоагуляционных осложнений в 1,2 раза выше, чем у комплаентных (95% ДИ:

1,11-1,35). Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы ( $V=0,3$ ).

Далее мы решили проанализировать вклад мультигенного носительства полиморфизма сразу в трёх генах метаболизма варфарина – VKORC1 (с.-1639G>A), CYP2C9 (CYP2C9\*2, CYP2C9\*3) и CYP4F2 (V433M), включив в анализ пациентов с опасными комбинациями (генотип VKORC1 GA или AA с CYP2C9\*2 или \*3 при любом варианте генотипа гена CYP4F2), которые в нашем исследовании были выявлены у 9 чел. (22,5%) (табл. 44).

Таблица 44 – Анализ частоты гипокоагуляционных осложнений у пациентов с комбинацией генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2, n=40

Носительство комбинация генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3+любой генотип гена CYP4F2	Гипокоагуляционные осложнения		P	ОШ; 95% ДИ
	Отсутствие, абс.	Наличие, абс.		
Отсутствие, n=31	29 (93,5%)	2 (6,5%)	0,001*	29,0; 12,85-212,89
Наличие, n=9	3 (33,3%)	6 (66,7%)		

Примечание: \*–  $p<0,05$ .

Согласно полученным данным, при сопоставлении частоты случаев развития гипокоагуляционных осложнений в зависимости от наличия носительства комбинация генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 были установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ). Все 6 пациентов (66,7%) с гемorragиями были носителями генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2. У остальных 3 человек (33,3%) при наличии носительства комбинация генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 кровотечений не развивалось.

При оценке отношения шансов установлено, что при наличии носительства комбинация генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 шансы развития гипокоагуляционных осложнений увеличивались в 29 раз (95% ДИ: 12,85-212,89). Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ( $V=0,629$ ).

Среди 31 пациента с отсутствием носительства комбинация генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 кровотечения имели место у 2 чел., что составило 6,5% от всех пациентов данной подгруппы.

Полученные результаты свидетельствует о значительном вкладе носительства комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 в развитие гипокоагуляционных осложнений.

Была предпринята попытка проанализировать комплаентность 6 пациентов, у которых, при наличии носительства комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2, развились гипокоагуляционные осложнения (рис.12).

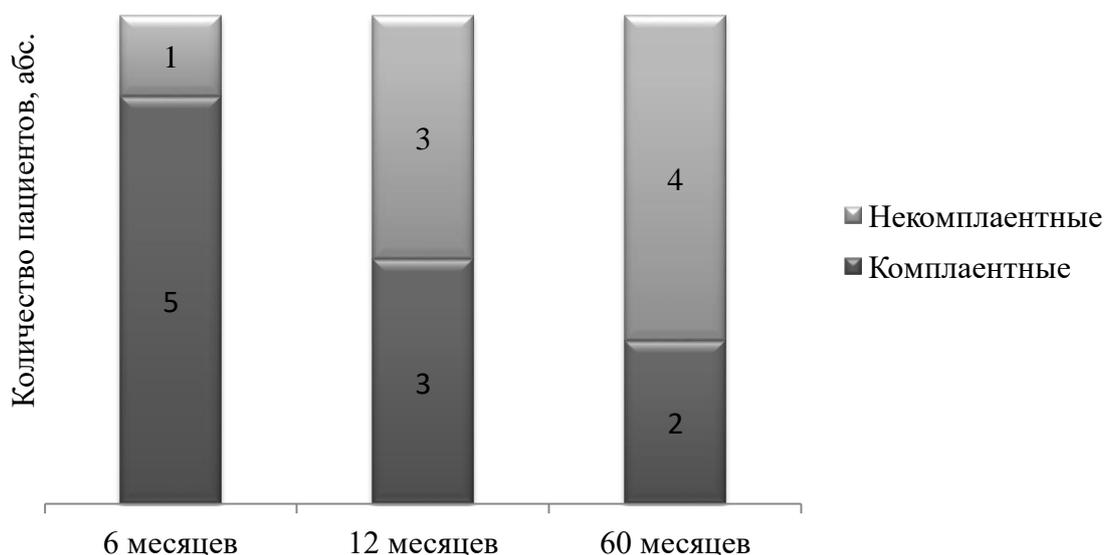


Рисунок 12 – Анализ комплаентности у пациентов с наличием носительства комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 и гипокоагуляционными осложнениями.

Было установлено, что с течением времени количество комплаентных пациентов уменьшалось. Так, через 6 месяцев наблюдения комплаентными были 5 пациентов из 6, через 12 месяцев – 3 из 6, а через 60 месяцев – 2 из 6. Возможно, именно прекращение выполнения врачебных рекомендаций спровоцировало развитие гипокоагуляционных осложнений, так как они развивались не ранее, чем через 12 месяцев после операции.

Далее мы проанализировали комплаентность 3-х пациентов, у которых было зарегистрировано носительство комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2, без гипокоагуляционных осложнений (рис. 13).

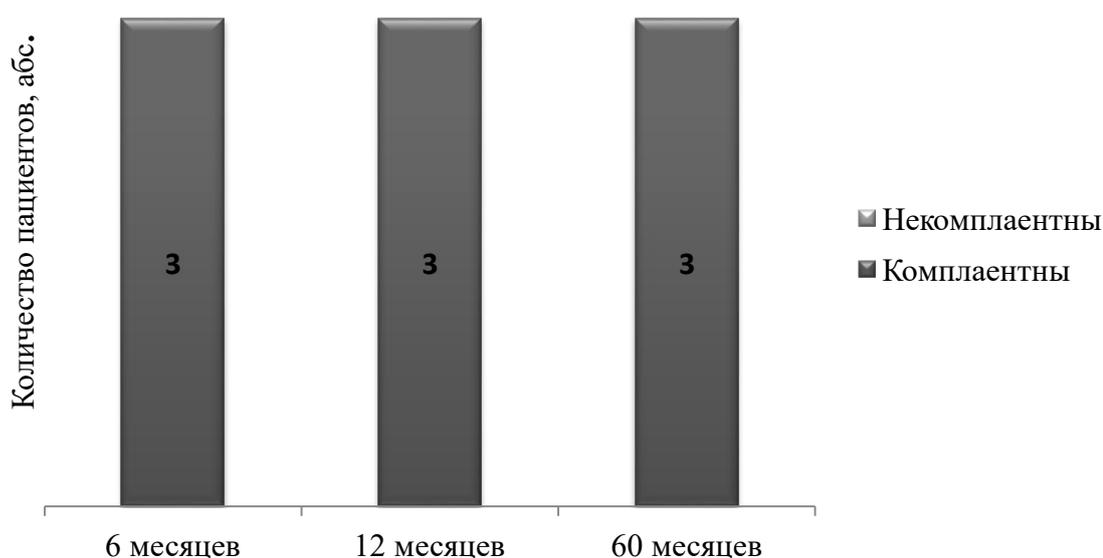


Рисунок 13 – Анализ комплаентности у пациентов, без носительства комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 и без кровотечений.

Было установлено, что все эти пациенты тщательно соблюдали врачебные рекомендации на всем протяжении наблюдения, то есть были комплаентными. Это подчеркивает важность комплаентности в ведении пациентов, способной нивелировать генетическую предрасположенность к развитию гипокоагуляционных осложнений.

Также нами была проанализирована комплаентность 31 пациента без носительства комбинация генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 и без кровотечений на протяжении 60 месяцев наблюдения (рис. 14).

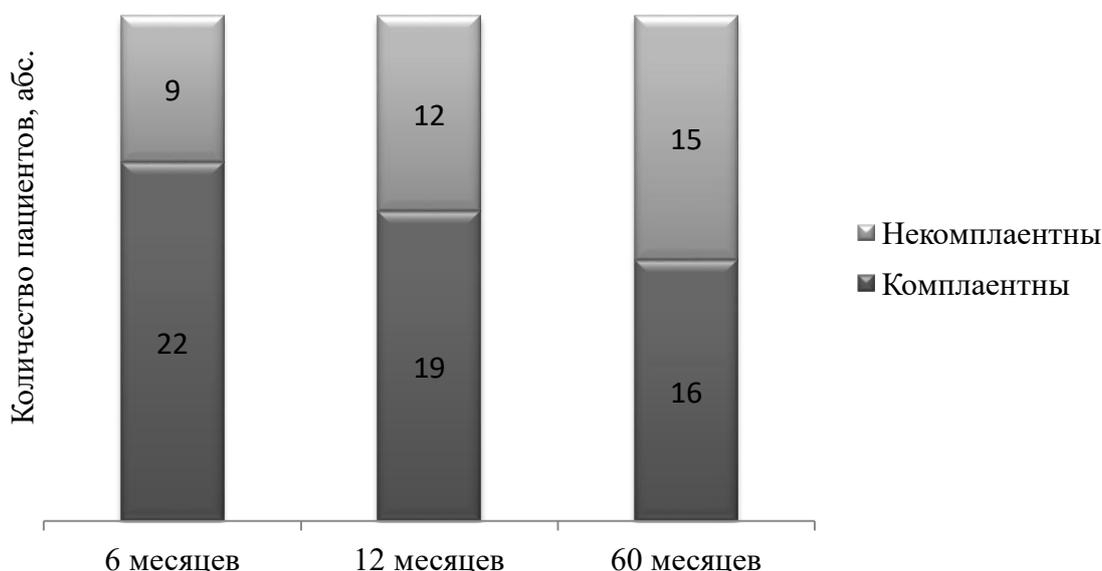


Рисунок 14 – Анализ комплаентности пациентов, не имевших носительство комбинация генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 без гипокоагуляционных осложнений.

Было установлено, что через 6 месяцев после операции комплаентными были 22 человека (71%), через 12 месяцев – 19 (61,3%), через 60 месяцев – 16 (51,6%). То есть с течением времени количество комплаентных пациентов уменьшалось, как и в целом в группе. Напротив, количество некомплаентных пациентов увеличилось с 9 (29%) через 6 месяцев до 12 (38,7%) через 12 месяцев. Через 60 месяцев наблюдения количество некомплаентных пациентов достигло 15 (48,4%). 2 пациентов у которых зарегистрировано наличие кровотечений были некомплаентными.

Также следует отметить, что в анализируемой группе пациентов лишь 4 человека использовали в отдаленном периоде после операции возможности самоконтроля свертывающей системы крови с помощью прибора CoaguChek.

### 6.3. Анализ показателей гемостаза в зависимости от комплаентности, генетического полиморфизма и ритма сердца у пациентов после протезирования митрального клапана механическими протезами

Для оценки гемостаза у обследованных лиц нами анализировались следующие показатели: МНО, АЧТВ, D-димер, фибриноген, РФМК.

Как следует из таблицы 45, отмечалось статистически значимая динамика практически всех показателей на протяжении 60 месяцев.

Таблица 45 – Значение показателей гемостаза через 6, 12 и 60 месяцев наблюдения, n=156

Показатель	Этап наблюдения			P
	6 мес	12 мес	60 мес	
	1	2	3	
АЧТВ, сек.	40 [32-45]	36,5 [28-43]	35 [30-43]	0,08
МНО	2,83±0,71	2,72±0,69	2,25±0,66	<0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*
D-димер, нг/мл	89,0 [59-120]	96,5 [73,3-157,5]	90,0 [70-155,3]	0,011* p <sub>1-2</sub> =0,011*
Фибриноген, г/л	2,49±1,03	2,71±1,1	3,13±1,04	<0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*
РФМК, г/л	2,0 [1,5-3,2]	2,8 [2,1-3,4]	2,8 [2,1-3,6]	<0,001* p <sub>1-2</sub> =0,007* p <sub>1-3</sub> <0,001*

Примечание: \* – p<0,05.

Отмечалось статистически значимое снижение МНО с 2,83±0,71 через 6 месяцев наблюдения до 2,72±0,69 – через 12 месяцев (p<0,001) и до 2,25±0,66 – через 60 месяцев (p<0,001). С учетом того, что МНО является одним из основных показателей оценки эффективности антикоагулянтной терапии, можно предположить, что данная динамика, возможно, обусловлена снижением комплаентности пациентов. D-димер, фибриноген и РФМК, напротив, статистически значимо повышались со временем. Так, фибриноген повысился с 2,49±1,03

г/л до  $2,71 \pm 1,1$  г/л, а затем до  $3,13 \pm 1,04$  г/л. При этом динамика была статистически значимой на каждом этапе наблюдения ( $p < 0,001$ ).

D-димер и РФМК увеличивались преимущественно в течение первого года наблюдения. Так, D-димер повышался с  $89,0$  [59-120] нг/мл через 6 месяцев наблюдения до  $96,5$  [73,3-157,5] нг/мл через 12 месяцев ( $p=0,011$ ), РФМК – с  $2,0$  [1,5-3,2] нг/мл до  $2,8$  [2,1-3,4] нг/мл ( $p=0,007$ ). Изменение данных показателей в дальнейшем не было статистически значимым.

Увеличение D-димера, фибриногена и РФМК свидетельствует о повышении тромбогенного потенциала с течением времени. Наиболее значимая динамика в течение первого года наблюдения нацеливает на интенсификацию работы с пациентами в этом временном промежутке.

Представлялось интересным проанализировать зависимость показателей гемостаза от комплаентности пациентов на разных этапах наблюдения. При помощи теста МакНемара для нормально распределенных групп и критерия Уилкоксона при распределении, отличном от нормального, нами было проведено сравнение показателей коагулограмм через 6, 12 и 60 месяцев наблюдения.

Полученные данные о взаимосвязи показателей гемостаза и комплаентности через 6 месяцев после операции представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Значение показателей гемостаза пациентов через 6 месяцев наблюдения после операции в зависимости от комплаентности,  $n=221$

Показатель	Комплаентность		P
	Комплаентны, $n=158$	Некомплаентны, $n=63$	
АЧТВ, сек.	42 [38-46]	29 [24-34]	$<0,001^*$
МНО	$2,94 \pm 0,42$	$2,56 \pm 1,1$	$0,009^*$
D-димер, нг/мл	80 [55-99]	120 [88-364]	$<0,001^*$
Фибриноген, г/л	$2,15 \pm 0,83$	$3,33 \pm 1,0$	$<0,001^*$
РФМК, г/л	1,7 [1,3-2,2]	3,3 [2,9-3,8]	$<0,001^*$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Через 6 месяцев после операции все показатели гемостаза статистически значимо отличались у комплаентных и некомплаентных пациентов. АЧТВ и МНО у комплаентных пациентов статистически значимо превышали значения в группе некомплаентных. Так, АЧТВ у комплаентных пациентов составило 42 [38-46] сек., в группе некомплаентных - 29 [24-34] сек. ( $p < 0,001$ ). То есть у пациентов, отличавшихся малой приверженностью к лечению, данный показатель был в пределах нормы, а у комплаентных – превышал норму, что является критерием эффективности антикоагулянтной терапии.

МНО у комплаентных пациентов составило  $2,94 \pm 0,42$  против  $2,56 \pm 1,1$  – у некомплаентных ( $p < 0,001$ ). Именно в первой группе МНО увеличивалось в соответствии с критериями эффективности антикоагулянтной терапии.

Значения D-димера, фибриногена, РФМК в обеих группах не выходили за пределы референсных значений. Однако у некомплаентных пациентов они были статистически значимо выше.

Различия в показателях гемостаза у комплаентных и некомплаентных пациентов через 12 месяцев после операции отражены в таблице 47.

Таблица 47 – Значение показателей гемостаза пациентов через 12 месяцев наблюдения после операции в зависимости от комплаентности,  $n=212$

Показатель	Комплаентность		p
	Комплаентны, $n=111$	Некомплаентны, $n=101$	
АЧТВ, сек.	42 [37-45]	28 [23-34]	$<0,001^*$
МНО	$3,04 \pm 0,42$	$2,39 \pm 0,74$	$<0,001^*$
D-димер, нг/мл	85 [65,-98,0]	130,0 [94,5-194,0]	$<0,001^*$
Фибриноген, г/л	$1,95 \pm 0,65$	$3,54 \pm 0,87$	$<0,001^*$
РФМК, г/л	$2,44 \pm 1,08$	$3,2 \pm 0,89$	$<0,001^*$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Различия в показателях гемостаза у пациентов в зависимости от их комплаентности сохранялись и через 12 месяцев наблюдения. Так же, как и через 6 месяцев после операции, у комплаентных пациентов отмечались статистически

значимо ( $p < 0,001$ ) более высокие показатели МНО и АЧТВ и статистически значимо ( $p < 0,001$ ) более низкие значения D-димера, фибриногена, РФМК.

Данные о состоянии гемостаза у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде (60 месяцев) в зависимости от приверженности к лечению представлены в таблице 48.

Таблица 48 – Значение показателей гемостаза пациентов через 60 месяцев наблюдения после операции в зависимости от комплаентности,  $n=156$

Показатель	Комплаентность		p
	Комплаентны, $n=68$	Не комплаентны, $n=88$	
АЧТВ, сек.	41 [36-44]	32 [28-35,8]	$<0,001^*$
МНО	$2,43 \pm 0,78$	$2,3 \pm 0,65$	0,243
D-димер, нг/мл	89,0 [75,3-114,5]	92 [76,5-289,5]	0,05
Фибриноген, г/л	$2,59 \pm 0,78$	$3,97 \pm 0,72$	$<0,001^*$
РФМК, г/л	$2,36 \pm 0,78$	$3,27 \pm 0,98$	$<0,001^*$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Через 60 месяцев наблюдения большинство показателей гемостаза также статистически значимо отличались у комплаентных и некомплаентных пациентов. Так АЧТВ у комплаентных пациентов составил 41 [36-44] сек., что соответствовало целевым значениям на терапии антикоагулянтами, а у некомплаентных было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже – 32 [28-35,8]сек. Значения АЧТВ у некомплаентных пациентов соответствовали референсным значениям у здоровых лиц, но не достигали рекомендуемых на антикоагулянтной терапии.

У некомплаентных медиана D-димера, а также средние значения фибриногена и РФМК были статистически значимо выше, чем у комплаентных.

Методом корреляционного анализа по Спирмену мы оценили взаимосвязи между показателями гемостаза и комплаентностью через 6, 12 и 60 месяцев. Полученные данные представлены в таблице 49.

Таблица 49 – Корреляционные связи между значениями показателей гемостаза и комплаентностью через 6, 12 и 60 месяцев после операции

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ )		
	6 месяцев, n=221	12 месяцев, n=121	60 месяцев, n=156
АЧТВ, сек.	0,543; $p < 0,001$	0,622; $p < 0,001$	0,464; $p < 0,001$
МНО	0,366; $p < 0,001$	0,537; $p < 0,001$	0,086; $p = 0,287$
D-димер, нг/мл	-0,389; $p < 0,001$	-0,485; $p < 0,001$	-0,154; $p = 0,05$
Фибриноген, г/л	-0,554; $p < 0,001$	-0,66; $p < 0,001$	-0,579; $p < 0,001$
РФМК, г/л	-0,552; $p < 0,001$	-0,383; $p < 0,001$	-0,473; $p < 0,001$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Корреляционный анализ по Спирмену продемонстрировал наличие корреляционных связей между показателями гемостаза и комплаентностью пациентов на всех этапах наблюдения. В большинстве случаев максимально выраженные взаимосвязи наблюдались через 12 месяцев наблюдения.

Через 6 месяцев наблюдения была выявлена положительная взаимосвязь заметной силы по шкале тесноты корреляционной связи Чеддока между комплаентностью и АЧТВ –  $\rho = 0,543$ , обратная связь заметной силы между комплаентностью и уровнем фибриногена –  $\rho = -0,554$ , комплаентностью и РФМК –  $\rho = -0,552$ . Между комплаентностью и МНО была выявлена прямая –  $\rho = 0,366$ , а между комплаентностью D-димером обратная –  $\rho = -0,389$  связи умеренной силы.

Через 12 месяцев наблюдения выявлялась положительная корреляционная связь заметной силы между комплаентностью и АЧТВ –  $\rho = 0,622$ , комплаентностью и МНО –  $\rho = 0,537$ .

Обратная корреляционная связь умеренной силы выявлялась между комплаентностью и уровнями D-димера –  $\rho = -0,485$  и РФМК –  $\rho = -0,383$ , заметной силы – между комплаентностью и уровнем фибриногена –  $\rho = -0,66$ .

Через 60 месяцев наблюдения сохранялись корреляционные связи между комплаентностью и показателями коагулограммы. Регистрировалась положительная связь умеренной тесноты между комплаентностью и АЧТВ –  $\rho = 0,464$ , отрицательная связь умеренной тесноты между комплаентностью и РФМК –

$\rho = -0,473$ . Обратная связь заметной силы выявлялась между комплаентностью и уровнем фибриногена –  $\rho = 0,579$ .

Таким образом, на всех этапах послеоперационного периода показатели гемостаза комплаентных пациентов соответствовали референсным значениям для лиц, получающих антикоагулянты. У некомплаентных пациентов показатели гемостаза статистически значимо отличались от значений у комплаентных лиц. Этот факт подчеркивает важность выполнения врачебных рекомендаций после операции протезирования МК и корректировки доз варфарина в течение продолжительного времени.

Высокая корреляция между показателями комплаентности по результатам теста Мориски-Грина и показателями гемостаза подчеркивает показательность и информативность тестирования пациентов при помощи данного опросника.

Далее нам было интересно сопоставить значение показателей гемостаза в зависимости от носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV иносительством комбинация генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2.

Из показателей гемостаза, чьи уровни статистически значимо различались у пациентов с наличием носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV от носителей генотипа GG, следует отметить D-димер и РФМК (табл. 50).

Оба показателя были статистически значимо выше у носителей аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV по сравнению с носителями генотипов GG гена F2 и гена FV. Так, медиана D-димера у лиц с носительством аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV составила 255,5 [98-412] нг/мл, а у носителей генотипов GG гена F2 и гена FV – 82,5 [67,5-99,0] нг/мл ( $p = 0,015$ ). Уровень фибриногена у лиц носителей аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV составил  $3,25 \pm 1,88$  г/л, что было статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ), чем у лиц, а носителей генотипа GG гена F2 и гена FV  $2,36 \pm 1,06$  г/л.

Таблица 50 – Значение показателей гемостаза пациентов через 6 месяцев после операции в зависимости от наличия носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV, n=40

Показатель	Носительство аллеля А полиморфизма с.*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV		p
	Присутствуют, n=6	Отсутствуют, n=34	
АЧТВ, сек.	39,83±8,16	38,76±9,27	0,78
МНО	2,87±0,54	3,2±0,57	0,179
Д-димер, нг/мл	255,5 [98-412]	82,5 [67,5-99,0]	0,015*
Фибриноген, г/л	3,25±1,88	2,36±1,06	0,3
РФМК, г/л	4,85 [4,1-5,1]	2,5 [1,5-3,5]	0,001*

Примечание: \*– p<0,05.

Это свидетельствует о более высоком тромбогенном потенциале у пациентов носителей аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV.

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 в значениях АЧТВ (табл. 51).

У носителей комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 АЧТВ составило 45,44±5,74 сек., что было статистически значимо выше, чем у пациентов без носительства комбинации данных генотипов - 34,58±8,2 сек. (p<0,001). Таким образом, хотя повышение АЧТВ и является одним из критериев эффективности терапии варфарином, все же нужно учитывать, что наличие носительства комбинации генотипов полиморфизмов с геном чувствительности к варфарину может способствовать чрезмерному увеличению данного показателя и привести к кровотечениям.

Таблица 51 – Значение показателей гемостаза пациентов через 6 месяцев после операции в зависимости от носительства комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2, n=40

Показатель	Носительство комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9*2/*3+любой генотип гена CYP4F2		P
	Присутствуют, n=9	Отсутствуют, n=24	
АЧТВ, сек.	45,44±5,74	34,58±8,2	<0,001*
МНО	2,79±0,42	3,0±0,62	0,218
D-димер, нг/мл	88,5 [80,3-115,8]	82,5 [67,5-99,0]	0,159
Фибриноген, г/л	3,11±0,89	2,08±1,26	0,08
РФМК, г/л	2,55 [1,65-2,85]	3,35 [1,63-4,1]	0,32

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Мы провели оценку корреляционных связей между показателями гемостаза и носительством аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV, а также комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 у пациентов через 6 месяцев наблюдения (табл. 52).

Нами были выявлены положительные корреляционные связи умеренной силы между носительством аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV и уровнем D-димера –  $\rho = 0,391$  и заметной силы – с уровнем РФМК –  $\rho = 0,534$ .

Определялись положительные связи заметной силы между носительством комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 и уровнем фибриногена –  $\rho = 0,5$  ( $p = 0,001$ ), а также уровнем РФМК –  $\rho = 0,602$  ( $p < 0,001$ ).

Нам представлялось важным определить различия в показателях гемостаза в зависимости от развития тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде и выявить показатели гемостаза, значимо влияющие на развитие осложнений за весь период наблюдения. При анализе показателей гемостаза на этапах 6, 12 и 60 месяцев были выявлены аналогичные тенденции.

Таблица 52 – Корреляционные связи между значениями показателей гемостаза и наличием носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV, а также комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+СУР2С9\*2/\*3+любой генотип гена СУР4F2 через 6 месяцев наблюдения после операции

Показатель	носительство аллеля А полиморфизма с.*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV		носительство комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+СУР2С9*2/*3+любой генотип гена СУР4F2	
	ρ	ρ	ρ	ρ
АЧТВ, сек.	0,052	0,752	0,602	<0,001
МНО	0,213	0,187	-0,169	0,298
D-димер, нг/мл	0,391	0,013*	-0,226	0,162
Фибриноген, г/л	0,194	0,229	0,5	0,001
РФМК, г/л	0,534	<0,001	-0,159	0,326

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Поэтому мы сочли целесообразным представить в данной работе значения показателей гемостаза на этапе 6 месяцев, так как этот период характеризуется убедительными изменениями гемокоагуляционного звена на фоне приема антикоагулянтов.

В таблице 53 представлены данные о гемостазе в зависимости от наличия тромбоэмболических осложнений.

У пациентов с наличием таких осложнений регистрировались статистически значимо низкие значения МНО и АЧТВ и более высокие – D-димера, фибриногена и РФМК по сравнению с пациентами без осложнений. Так, медиана АЧТВ у лиц без тромбоэмболических осложнений составила 30 [24-39] сек., у лиц с осложнениями – 41 [35-45] сек. ( $p < 0,001$ ). Значение МНО у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями составило  $2,45 \pm 0,63$  сек. против  $2,92 \pm 0,7$  сек. у лиц без тромбоэмболических осложнений ( $p < 0,001$ ). Медиана D-димера у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями составила 385 [295,0-488,0] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем у пациентов без таковых – 80,0 [56,0-95,0] нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Таблица 53 – Значение показателей гемостаза у пациентов через 6 месяцев после операции в зависимости от наличия тромбоэмболических осложнений, n=221

Показатель	Тромбоэмболические осложнения		p
	Присутствуют, n=39	Отсутствуют, n=182	
АЧТВ, сек.	30 [24-39]	41 [35-45]	<0,001*
МНО	2,45±0,63	2,92±0,7	<0,001*
D-димер, нг/мл	385 [295,-488,0]	80,0 [56,0-95,0]	<0,001*
Фибриноген, г/л	3,03±1,05	2,36±0,98	<0,001*
РФМК, г/л	3,9 [2,33-5,85]	1,8 [1,4-2,7]	<0,001*

Примечание: \*– p<0,05.

Уровень фибриногена составил 3,03±1,05 г/л у лиц с тромбоэмболическими осложнениями и 2,36±0,98 г/л – без таковых (p<0,001); медиана уровня РФМК – 3,9 [2,33-5,85] г/л против 1,8 [1,4-2,7] г/л соответственно (p<0,001). Данные о показателях гемостаза в зависимости от наличия гипокоагуляционных осложнений в послеоперационном периоде представлены в таблице 54.

Таблица 54 – Значение показателей гемостаза пациентов через 6 месяцев в зависимости от наличия от наличия гипокоагуляционных осложнений, n=221

Показатель	Гипокоагуляционные осложнения		p
	Присутствуют, n=8	Отсутствуют, n=213	
АЧТВ, сек.	45 [37-53]	40 [31-44]	0,001*
МНО	3,08±1,01	2,79±0,64	0,021*
D-димер, нг/мл	89,5 [60-136,3]	88 [47,5-98,0]	0,055
Фибриноген, г/л	2,68±0,93	2,45±1,04	0,232
РФМК, г/л	1,9 [1,4-3,2]	2,0 [1,5-3,28]	0,319

Примечание: \*– p<0,05.

В отношении пациентов с гипокоагуляционными осложнениями данные были менее наглядны по сравнению с пациентами с тромбоэмболическими осложнениями. Показателями, статистически значимо различающимися у лиц с кровотечениями и без, были АЧТВ и МНО. У пациентов с кровотечениями медиана АЧТВ составила 45 [37-53] сек., у пациентов без – 40 [31-44] сек. (p=0,001). МНО у лиц с кровотечениями составило 3,08±1,01, что было статистически значимо выше, чем у лиц без осложнений – 2,79±0,64 (p=0,021). Раз-

личия значений остальных показателей гемостаза в данных подгруппах были статистически не значимы.

Нам представлялось интересным определить наличие корреляционных связей между показателями гемостаза и наличием нелетальных тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений.

Были выявлены корреляционные связи между всеми показателями гемостаза и наличием тромбоэмболических осложнений (табл. 55).

Таблица 55 – Корреляционные связи между значениями показателей гемостаза через 6 месяцев наблюдения и наличием нелетальных тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений

Показатель	Нелетальные осложнения			
	Тромбоэмболические		Гипокоагуляционные	
	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$
АЧТВ, сек.	-0,344	<0,001	0,226	0,001
МНО	-0,26	<0,001	0,082	0,189
D-димер, нг/мл	0,686	<0,001	-0,13	0,054
Фибриноген, г/л	0,274	<0,001	0,115	0,089
РФМК, г/л	0,521	<0,001	-0,066	0,320

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Так, определялась обратная связь слабой силы между тромбоэмболическими осложнениями и уровнями АЧТВ –  $\rho = -0,344$  ( $p < 0,001$ ), а также МНО –  $\rho = -0,26$  ( $p < 0,001$ ), положительная связь слабой силы с уровнем фибриногена –  $\rho = 0,274$  ( $p < 0,001$ ), положительная связь заметной силы – с уровнем D-димера –  $\rho = 0,686$  ( $p < 0,001$ ) и РФМК –  $\rho = 0,521$  ( $p < 0,001$ ).

Отмечалась прямая связь слабой силы между наличием гипокоагуляционных осложнений и уровнем АЧТВ –  $\rho = 0,226$  ( $p = 0,001$ ).

#### 6.4. Показатели гемостаза в зависимости от ритма сердца в постоперационном периоде

Общеизвестно, что наличие ФП является важным фактором, располагающим к развитию тромбоэмболических осложнений. Наличие ФП у пациентов с протезированным МК требует особенно тщательного контроля показателей гемостаза. Нам представлялось интересным сопоставить значения показателей гемостаза у пациентов с наличием ФП на постоперационном этапе. Полученные данные представлены в таблице 56.

Таблица 56 – Значение показателей гемостаза через 6 месяцев наблюдения после операции в зависимости от ритма сердца в постоперационном периоде, n=221

Показатель	Ритм сердца после операции			p
	Синусовый, n=95	Пароксизмаль- ная ФП, n=58	Постоянная ФП, n=68	
	1	2	3	
АЧТВ, сек.	40 [32-45]	36,5 [28-43]	35 [30-43]	0,007* p <sub>1-2</sub> =0,05* p <sub>1-3</sub> =0,01*
МНО	2,83±0,71	2,72±0,69	2,25±0,66	0,004* p <sub>1-2</sub> =0,042* p <sub>1-3</sub> =0,006*
D-димер, нг/мл	89,0 [59-120]	96,5 [73,3-157,5]	90,0 [70-155,3]	<0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*
Фибриноген, г/л	2,36±1,04	2,65±1,04	2,53±0,99	0,21
РФМК, г/л	2,0 [1,5-3,2]	2,8 [2,1-3,4]	2,8 [2,1-3,6]	<0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*

Примечание: \*– p<0,05.

Были выявлены статистически значимые отличия всех показателей гемостаза у пациентов с разным сердечным ритмом. АЧТВ у пациентов с синусовым ритмом составило 40 [32-45] сек., что было статистически значимо выше, чем у

пациентов с различными формами ФП - 36,5 [28-43] сек. при пароксизмальной ФП ( $p=0,05$ ) и 35 [30-43] сек. – при постоянной ФП ( $p=0,01$ ). Высокие значения МНО также определялись при синусовом ритме –  $2,83 \pm 0,71$  против  $2,72 \pm 0,69$  у пациентов с пароксизмальной ФП ( $p=0,042$ ) и  $2,25 \pm 0,66$  у пациентов с постоянной ФП ( $p=0,006$ ).

У пациентов с синусовым ритмом медиана D-димера составила 89,0 [59-120] нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем у пациентов с пароксизмальной ФП - 96,5 [73,3-157,5] нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Уровень РФМК у лиц с синусовым ритмом составил 2,0 [1,5-3,2] г/л, что было статистически значимо ниже по сравнению с данным показателем у пациентов с пароксизмальной ФП - 2,8 [2,1-3,4] г/л ( $p < 0,001$ ) и с постоянной ФП – 2,8 [2,1-3,6] г/л ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, при исследовании показателей гемостаза у пациентов после операции протезирования МК на протяжении 60 месяцев наблюдения нами было выявлено снижение МНО и увеличение D-димера, фибриногена и РФМК. Поскольку МНО является одним из целевых показателей оценки терапии варфарином, можно предположить, что данная динамика обусловлена постепенным снижением комплаентности пациентов.

Повышение D-димера, фибриногена и РФМК с течением времени свидетельствует о постепенном увеличении тромбогенного потенциала.

Нами выявлены статистически значимые различия показателей гемостаза в зависимости от комплаентности пациентов. Данная закономерность отмечалась на всех этапах наблюдения.

Корреляционный анализ по Спирмену продемонстрировал наличие корреляционных связей между показателями гемостаза и комплаентностью пациентов на всех этапах наблюдения. В большинстве случаев максимально выраженные взаимосвязи наблюдались через 12 месяцев наблюдения.

При сравнении показателей гемостаза и носительством полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов и полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина более высокие значения D-димера и РФМК были

у лиц с носительством аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV. Более высокий уровень АЧТВ наблюдался у лиц с носительством комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2. Эти результаты подкреплялись результатами корреляционного анализа. Полученные данные наглядно характеризуют более высокий тромбогенный потенциал в первом случае и склонность к кровотечениям – во втором, а также позволяют говорить о клинической реализации выявленной генетической предрасположенности.

Нами были выявлены статистически значимые различия показателей гемостаза в зависимости от наличия тромбоемболических осложнений. У пациентов с наличием таких осложнений регистрировались статистически значимо более низкие значения МНО и АЧТВ и более высокие – D-димера, фибриногена и РФМК. Показателями, статистически значимо различающимися у лиц с кровотечениями и без таковых, стали АЧТВ и МНО. Их значения у лиц кровотечениями были статистически значимо выше, чем у лиц без таковых.

ГЛАВА 7. РЕГРЕССИОННАЯ МОДЕЛЬ КОКСА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ И ГИПОКОАГУЛЯЦИОННЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ  
МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ

7.1. Регрессионная модель Кокса для прогнозирования развития  
тромбоэмболических осложнений

С помощью метода регрессии Кокса нами была разработана модель для индивидуального прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений в зависимости от таких факторов, как комплаентность пациента, сердечный ритм на постоперационном этапе, фирма-изготовитель протеза, наличие носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV, показатели гемостаза (D-димер, МНО, АЧТВ, РФМК).

Наличие носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV 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 (Вальд) была получена следующая модель:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,49 \times \text{РФМК} + 2,79 \times \text{РИТМ} + 0,71 \times \text{ФИП}),$$

где  $h_i(t)$  – риск развития тромбоэмболических осложнений у  $i$ -го пациента (в %),

$h_0(t)$  – базовый риск развития тромбоэмболических осложнений при нулевом значении предикторов (в %),

РФМК – 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).

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Значения базового риска развития тромбоэмболических осложнений представлены в таблице 57.

Таблица 57 – Значения базового риска для модели развития тромбоэмболических осложнений

Период наблюдения, мес.	Выживаемость без тромбоэмболических осложнений, %
6	0,000511
12	0,000578
18	0,000578
24	0,000578
30	0,000578
36	0,000623
42	0,000623
48	0,000677
54	0,000677
60	0,000677

Все факторы, вошедшие в модель, характеризовались прямым влиянием на риск развития тромбоэмболических осложнений.

Характеристики предикторов модели представлены в таблице 58.

Таблица 58 – Характеристики предикторов модели

Предиктор	Отношение рисков; 95% ДИ	p
РФМК	5,67; 1,14-28,08	0,034*
Ритм на постоперационном этапе	22,52; 3,06-155,56	0,002*
Фирма-изготовитель протеза	11,19; 1,95-64,09	0,002*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

В соответствии с приведенной таблицей, 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 на постоперационном этапе.

Из расчета на 1000 пациенто-месяцев частота тромбоэмболических осложнений составила 5,2 случая.

### Клинический случай №1

Больная Ж., 43 года, поступила в отделение с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, отеки нижних конечностей. Клинический диагноз: хроническая ревматическая болезнь сердца. По данным анамнеза с 11-летнего возраста болеет ревматизмом, однако, специфического лечения не получала, у ревматолога не наблюдалась. В 2004 году стала отмечать появление одышки при физической нагрузке. При обследовании был диагностирован митральный порок сердца, хирургическое лечение не предлагалось. Постепенно одышка стала нарастать, даже при малейшей физической нагрузке. Выполнено универсальное хордосохраняющее протезирование митрального клапана механическим протезом «АТS».

Послеоперационный период протекал хорошо, в удовлетворительном состоянии выписана из стационара на 12-е сутки. Варфарин в подобранной дозировке принимала постоянно. Контроль уровня МНО – нерегулярно. При плановом амбулаторном обследовании через 6 месяцев после операции – функция протеза не нарушена.

Через 6 месяцев базовый риск составил 0,000511

РФМК - 2,2 г/л

Ритм сердца после операции – синусовый (0)

Фирма-изготовитель протеза – «АТS»

$hi(t) = 0,000511 \times \exp(0,49 \times 2,2 + 2,79 \times 0 + 0,71 \times 0) = 0,001 = 0,1\%$

**Итог – осложнения не развились. Прогноз был верным.**

Клинический случай №2

Больная Ч., 47 лет, поступила в отделение с жалобами на одышку при физической нагрузке, отеки нижних конечностей, слабость. Клинический диагноз: хроническая ревматическая болезнь сердца. По данным анамнеза с 9-летнего возраста болеет ревматизмом. Специфическое лечение получала нерегулярно, у ревматолога наблюдалась. В 2008 году стала отмечать появление одышки при физической нагрузке. При обследовании был диагностирован митральный порок сердца, хирургическое лечение не предлагалось. Постепенно одышка стала нарастать, даже при малейшей физической нагрузке. Выявлен выраженный стеноз МК с недостаточностью II ст. Выполнено универсальное хордосохраняющее протезирование митрального клапана механическим протезом «Мединж». Послеоперационный период протекал без особенностей, в удовлетворительном состоянии выписана из стационара на 11-е сутки. Варфарин в подобранной дозировке принимала нерегулярно. Контроль уровня МНО – нерегулярно. При плановом амбулаторном обследовании через 6 месяцев после операции – функция протеза не нарушена.

Через 6 месяцев базовый риск составил 0,000511

РФМК –7,2 г/л

Ритм сердца после операции – персистирующая ФП

Фирма-изготовитель протеза – «Мединж»

$hi(t) = 0,000511 \times \exp(0,49 \times 7,2 + 2,79 \times 1 + 0,71 \times 1) = 0,576 = 57,6\%$

**Итог – ОНМК через 7 месяцев после операции. Прогноз был верным.**

## 7.2. Регрессионная модель Кокса для прогнозирования развития кровотечений

С помощью метода регрессии Кокса была разработана модель для индивидуального прогнозирования развития кровотечений в зависимости от воздействия факторов риска таких, как комплаентность пациента, сердечный ритм на

постоперационном этапе, фирма-изготовитель протеза, наличие носительства комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2, показатели гемостаза (D-димер, МНО, АЧТВ, РФМК). Наличие носительства комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 показало высокую прогностическую значимость, однако количество пациентов (n=40) ограничивало включение данного предиктора в модель. В результате отбора предикторов методом исключения по Вальду была получена следующая модель:

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

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.

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Значения базового риска развития гипокоагуляционных осложнений представлены в таблице 59.

Таблица 59 – Значения базового риска для модели развития кровотечений

Период наблюдения, мес.	Выживаемость без гипокоагуляционных осложнений, %
6	0,004
12	0,006
18	0,008
24	0,011
30	0,012
36	0,016
42	0,019
48	0,02
54	0,024
60	0,026

Из факторов, вошедших в модель, комплаентность характеризовалась обратным влиянием на риск развития гипокоагуляционных осложнений, а АЧТВ – прямым влиянием.

Характеристики предикторов модели представлены в таблице 60.

Таблица 60 – Характеристики предикторов модели

Предиктор	Отношение рисков; 95% ДИ	p
Комплаентность	0,08; 0,24-0,262	<0,001*
АЧТВ	1,07; 1,03-1,12	<0,001*

Примечание: \*–  $p < 0,05$ .

В соответствии с приведенной таблицей, у комплаентных пациентов риск гипокоагуляционных осложнений в 52,5 (1/0,08) раза ниже по сравнению с некомплаентными, при увеличении АЧТВ на 1 сек – увеличивается в 1,07 раза.

Из расчета на 1000 пациенто-месяцев частота гипокоагуляционных осложнений составила 4,7 случая.

### Клинический случай №3

Больная З., 38 лет поступила в отделение с жалобами на одышку при физической нагрузке, отеки нижних конечностей, слабость, сонливость. Клинический диагноз: хроническая ревматическая болезнь сердца. По данным анамнеза с 7-летнего возраста болеет ревматизмом. Специфическое лечение получала нерегулярно, у ревматолога наблюдалась. В 2010 году стала отмечать появление одышки при малейшей физической нагрузке. При обследовании был диагностирован митральный порок сердца. Было предложено хирургическое лечение по поводу митрального порока выполнено универсальное хордосохраняющее протезирование МК механическим протезом «Carbomedics». Послеоперационный период протекал без особенностей, в удовлетворительном состоянии выписана из стационара на 13-е сутки. Варфарин в подобранной дозировке принимала нерегулярно. Контроль уровня МНО – нерегулярно. При плановом

амбулаторном обследовании через 6 месяцев после операции – функция протеза не нарушена.

Через 24 месяца базовый риск составил 0,011

Пациент некомплаентный (0)

АЧТВ – 60 сек

Фирма-изготовитель протеза - «Carbomedics»

$hi(t) = 0,011 \times \exp(-2,53 \times 0 + 0,07 \times 60) = 0,729 = 72,9\%$

**Итог – у пациентки отмечались рецидивирующие носовые кровотечения. Прогноз был верным.**

#### Клинический случай №4

Больная И., 33 лет, поступила в отделение с жалобами на одышку при физической нагрузке, отеки нижних конечностей, слабость. Клинический диагноз: хроническая ревматическая болезнь сердца. По данным анамнеза с 12-летнего возраста болеет ревматизмом. Лечение получала нерегулярно, у ревматолога наблюдалась. В 2010 году стала отмечать появление одышки при малейшей нагрузке. Был диагностирован митральный порок сердца. Было предложено хирургическое лечение. По поводу митрального порока выполнено универсальное хордосохраняющее протезирование МК механическим протезом «Carbomedics». Послеоперационный период протекал без особенностей, в удовлетворительном состоянии выписана из стационара на 12-е сутки. Варфарин в подобранной дозировке принимала нерегулярно. Контроль уровня МНО – нерегулярно. При плановом амбулаторном обследовании через 6 месяцев после операции – функция протеза не нарушена.

Через 24 месяца базовый риск составил 0,011

Пациент некомплаентный (0)

АЧТВ – 60 сек

Фирма-изготовитель протеза - «Carbomedics»

$hi(t) = 0,011 \times \exp(-2,53 \times 0 + 0,07 \times 60) = 0,729 = 72,9\%$

**Итог – осложнения не развились. Прогноз был верным.**

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На данный момент единственным эффективным методом устранения пороков МК является хирургическая коррекция. Однако тромбозы механических протезов и тромбоэмболические осложнения приводят к ухудшению результатов протезирования МК и нередко становятся причиной смерти, на фоне успешно выполненной операции и благоприятного послеоперационного периода. Если к этим осложнениям добавить риск развития гипокоагуляционных осложнений на фоне АКТ, то процент послеоперационных осложнений возрастает.

По результатам проведенного исследования пятилетняя выживаемость после протезирования МК механическими протезами составила 86,6%. При этом ведущей причиной летального исхода были острые сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца). Среди нелетальных тромбоэмболических осложнений превалировало острое нарушение мозгового кровообращения, оно развилось у 65,3%. Среди нелетальных гипокоагуляционных осложнений наиболее часто регистрировались носовые кровотечения – у 40,5% пациентов. В исследовании Pillai V. V. с соавт., опубликованном в 2021 году летальность среди пациентов, перенесших механическую замену МК, через 5 лет составила 6,8% [195].

Вероятность развития нелетальных тромбоэмболических осложнений к пятому году составляет 20,0% против 18,5% в первые полгода после протезирования МК механическими протезами. А вероятность развития нелетальных гипокоагуляционных осложнений к пятому году составляет 26,8% против 6,1% в первые полгода после протезирования МК механическими протезами. Частота развития тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений в течение 60 мес. наблюдения достигает почти 44%.

Среди нелетальных осложнений у 49 (18,8%) пациентов имели место тромбоэмболические осложнения, у 37 (14,2%) – гипокоагуляционные. Среди

тромбоэмболических осложнений превашировало ОНМК, оно развивалось у 65,3% пациентов. В структуре гипокоагуляционных осложнений превашировали носовые кровотечения – 40,5%. Летальные осложнения наблюдались у 28 пациентов, причем у 17 (60,7%) из них летальный исход можно отнести к категории внезапной сердечной смерти. Наиболее частой из установленных причин летального исхода явился тромбоз протеза – он имел место у 6 пациентов (21,4%). Прочие, не связанные с анализируемым оперативным вмешательством, причины смерти имели место у 9 пациентов.

Использование механических двухстворчатых протезов МК в современной кардиохирургии являются стандартным методом при необходимости замены клапана у молодых и средневозрастных пациентов до 70 лет. Эти протезы имеют хорошую гемодинамику, долговечны, не приводят к механическому гемолизу и активации тромбоцитов [100; 114]. Несмотря на идеальную конструкцию, использованные в нашей практике протезы, имеют существенные отличия. Клапаны «МедИнж» и «Carbomedics» - однотипны и имеют классические особенности конструкции, характерные для базового прототипа – протеза St.Jade. В то же время, по мнению разработчиков, протезы «ATS» и «On-X» являются конструктивно менее тромбогенными. По нашим данным было получено статистически значимое отличие в частоте тромбозов и эмболий между этими моделями клапанных протезов ( $p=0,033$ ): нелетальные тромбоэмболические осложнения отмечены за 5 лет у 25,2% пациентов с протезами «Мединж», у 11,5% с протезами «Carbomedics», «On-X» 15,8% и без осложнений такого генеза у протезов «ATS».

Известно, что митральные механические протезы более тромбогенны, чем аортальные, несмотря на идентичность конструкции [205]. Это, без сомнения, указывает на существенную роль условий функционирования механических протезов в митральной позиции. При наличии синусового ритма вероятность тромбоэмболических осложнений, по нашим данным, не превышает 1,8%, независимо от типа протеза, а у пациентов с ФП (пароксизмальная и постоянная форма) и формированием застойных зон в полости предсердия над клапаном,

частота неблагоприятных событий (тромбоэмболий) достигает 18,1% после операции.

Важным этапом исследования была оценка комплаентности (тест Мориски-Грина) у обследуемой категории пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде и анализ взаимосвязи степени комплаентности с показателями коагуляционного гемостаза и частотой развития осложнений.

К настоящему времени результатами исследований отечественных и зарубежных авторов подтверждено, что приверженность лечению имеет очень важное значение для улучшения прогноза, снижения частоты осложнений и смертности у пациентов после протезирования МК механическим протезом и оказывает значительное влияние на КЖ, связанное со здоровьем [42; 60]. Датские кардиологи провели оценку качества антикоагулянтной терапии антагонистом витамина К и определение значимости поддержания рекомендованного уровня МНО в отдаленном периоде после операции. У 659 пациентов с имплантированными механическими протезами за период 1997-2012 гг. изучали средний уровень МНО в 6 месячном интервале. Среднее время наблюдения составило 6,1 года. В группе пациентов, у которых терапевтический диапазон МНО удерживался на рекомендованном уровне более 70% времени, риск тромбоэмболий был достоверно ниже. В то же время такая приверженность к терапии антикоагулянтами мало влияет на частоту геморрагических осложнений [144].

И все-таки, даже при соблюдении правильности приема рекомендованных доз непрямых антикоагулянтов возможны тромбоэмболические осложнения – до 5,7% на 100 пац/лет. На фоне антикоагуляции возможны клинически значимые геморрагии [183].

Общий процент приверженности к лечению среди обследованных нами пациентов через 6 месяцев после операции составил 71,5. Наибольшую приверженность к лечению продемонстрировали лица женского пола, среднего возраста, со средне-специальным и высшим образованием, состоящие в браке. По данным литературы предикторы приверженности к лечению варфарином в

послеоперационный период у пациентов, перенесших замену МК механическими протезами разнообразны, но зачастую полученные авторами исследований данные носят противоречивый характер. Так Ragab S. с соавторами пришли к выводу, что женщины лучше соблюдают рекомендации по терапии варфарином, чем мужчины [200]. Еще одним важным предиктором приверженности к лечению является уровень образования пациента. В целом ряде исследований, старшие возрастные группы значительно не знали о большинстве аспектов антикоагулянтной терапии, что, по мнению Hasan S. S. с соавторами связано со снижением когнитивных способностей [142]. В исследовании Кауа Ё. с соавторами пришли к выводу, что более низкий уровень образования, по-видимому, связан с плохим знанием антикоагулянтной терапии [163]. Thomson Mangnall, L. J. с соавторами установили, что пожилые люди, и те, кто обладают низким уровнем образования и недостатком профессиональных знаний, представляют подгруппу лиц со значительно сниженной приверженностью к лечению варфарином [217]. Также по данным авторов молодой возраст был статистически значимо связан с несоблюдением режима терапии варфарином. Выводы исследований данных авторов согласуются с нашими результатами. При этом Platt A. B. с соавторами в проведенном исследовании не обнаружили наличия ассоциации между приверженностью к лечению варфарином с возрастом и полом [197]. В исследованиях Wang X., Shilbayeh S.A.R. не было установлено значимой связи между образованием и приверженностью лечению варфарином [213; 230]. Снижение степени комплаентности среди разведенных пациентов или никогда не состоявших в браке отражено в результатах исследования Orensky, I.A. с соавторами [190].

Нами было выявлено снижение на протяжении всего периода наблюдения (6, 12, 60 месяцев) количества комплаентных пациентов. Данная динамика отмечалась как в течение первого года после операции, так и в дальнейшем. На этапе 12 месяцев наблюдения процент комплаентных пациентов составил 52,4 против 71,5 на этапе 6 месяцев наблюдения, на этапе 60 месяцев наблюдения процент комплаентных пациентов составил 43,6 против 44,9 на 12 месяце

наблюдения. Что интересно, снижение приверженности к лечению не зависело от пола, возраста, уровня образования и семейного положения обследованных. Снижение числа комплаентных пациентов на протяжении всего периода наблюдения наблюдалось, как среди пациентов, контролировавших МНО 1 раз в месяц, так и среди пациентов, контролировавших МНО реже 1 раза в месяц.

При анализе взаимосвязей комплаентности пациентов и показателей гемостаза было отмечено, что у некомплаентных пациентов показатели гемостаза статистически значимо отличались от значений у комплаентных лиц. Этот факт подчеркивает важность выполнения врачебных рекомендаций после операции протезирования МК в течение продолжительного времени. Высокая корреляционная связь между показателями гемостаза и комплаентностью по результатам теста Мориски-Грина подчеркивает показательность и информативность тестирования пациентов при помощи данного опросника. Нами также было выявлено статистически значимое снижение МНО с  $2,83 \pm 0,71$  через 6 месяцев наблюдения до  $2,25 \pm 0,66$  – через 60 месяцев ( $p < 0,001$ ). С учетом того, что МНО является одним из основных показателей оценки эффективности АКТ, можно предположить, что данная динамика возможно обусловлена снижением с течением времени комплаентности пациентов. Опыт наблюдения DeSautis G. с соавт. (2014) за 20000 пациентов, проводивших домашн самоопределение МНО, свидетельствует о значительно более надежном и гарантированном поддержании при таком варианте контроля терапевтического диапазона гипокоагуляции [122].

D-димер, фибриноген и РФМК, напротив, статистически значимо повышались со временем, что свидетельствует о повышении тромбогенного потенциала с течением времени.

Принципиальное значение в плане персонализации результатов имело изучение частоты встречаемости генетических вариантов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов в генах F2 (с.\*97G>A), FV(с.1601G>A, FVLeiden) и полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина в генах VKORC1 (с.-1639G>A), CYP2C9 (CYP2C9\*2, CYP2C9\*3) и CYP4F2 (V433M) у лиц Южного федерального округа.

По результатам нашего исследования было выявлено, что аллельная частота варианта с.\*97А гена F2, ассоциированного с повышенным риском тромбофилий, составила 3/80 (3.75%), что соответствует верхней планке его распространённости на территории России. Генетическая предрасположенность к тромбофилии вследствие носительства Лейденовской мутации была диагностирована у 12.5%. Средняя выявляемость этого варианта в России оценивается в 3%. При анализе частоты развития тромбоэмболических осложнений у носителей протромботических вариантов с.\*97G>А гена F2 и полиморфизма с.1601G>А гена FV, или их сочетаний (компаунд-гетерозиготы) были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,033$ ). 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. Шансы развития тромбоэмболических осложнений у носителей аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV были выше в 10,33 раза, по сравнению с пациентами-носителями генотипов GG. Общее количество пациентов носителей аллелей полиморфизмов предрасположенности к тромбозам с.\*97G>А в гене F2 и с.1601G>А в гене FV составило 6 человек (15%).

Наиболее часто встречаемый генотип полиморфизма с.-1639G>А гена гена VKORC1 среди обследуемых нами пациентов был G/G, носителем которого было 50% пациентов. Носителями гетерозиготного генотипа – G/A являлись 40% пациентов. Наименьшая частота встречаемости была генотипа A/A – у 10% пациентов. По данным исследований других авторов носителям аллеля А полиморфизма с.-1639G>А гена VKORC1 требуются более низкие начальные терапевтические дозы варфарина, чем носителям аллеля G. Носительство генотипа GG предрасполагает к резистентности к варфарину, что повышает риска тромбообразования [146; 171; 194].

Носителями генотипов C/C и A/A генетического полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 были 72,5% и 82,5% обследуемых. В гетерозиготной форме полиморфизмы CYP2C9\*2 (C/T) и CYP2C9\*3 (A/C) регистрировался у

22,5% и 20%. Частота носителей гомозиготного генотипа Т/Т и С/С полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 составила 5% и 2,5%. Известно, что носительство данных полиморфизмов влияет на скорость метаболизма и, как следствие, на эффективность и безопасность приема варфарина. Так у носителей генотипов С/С и А/А («дикого типа») полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 обычно наблюдается средняя скорость метаболизма варфарина. При наличии вариантов гомозиготных и гетерозиготных генотипов полиморфизмов CYP2C9\*2 (С/Т и Т/Т) и CYP2C9\*3 (А/С и С/С) активность фермента может быть снижена до 90%, что приводит к повышению концентрации варфарина в плазме крови [32; 86; 194; 199].

Носителями генотипа С/С («дикого типа») полиморфизма р.V433М гена CYP4F2 было 75% из 40 обследуемых. Носителями гетерозиготной генотипа (С/Т) было 20% пациентов, гетерозиготной генотипа (Т/Т) – 5% пациентов. В ряде исследований авторы пришли к выводу, что для носителей аллеля Т полиморфизма CYP4F2 (р.V433М) необходимо увеличивать дозу варфарина [32; 107].

Суммировав данные литературы, можно выделить генотипы носительство которых значительно влияет на метаболизм варфарина, поэтому далее мы решили проанализировать вклад мультигенного носительства полиморфизма сразу в трёх генах метаболизма варфарина – VKORC1 (с.-1639G>A), CYP2C9 (CYP2C9\*2, CYP2C9\*3) и CYP4F2 (V433M). Включив в анализ пациентов с опасными комбинациями (генотип VKORC1 GA или AA с CYP2C9\*2 или \*3 при любом варианте генотипа гена CYP4F2), которые в нашем исследовании были выявлены у 22,5%. Все 6 чел. (66,7%) с гипокоагуляционными осложнениями были носителями генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2. У остальных 3 чел. (33,3%) при наличии носительства комбинация генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 гипокоагуляционные осложнения не развивались. При оценке отношения шансов установлено, что при наличии носительства комбинация генотипов

VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 шансы развития кровотечения увеличивались в 29 раз (95% ДИ: 12,85-212,89).

Нам представлялось также интересным проанализировать комплаентность пациентов, которые, при наличии носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV, имели тромбоэмболические осложнения и у которых при носительстве опасных комбинаций-генотип VKORC1 GA или AA с CYP2C9\*2 или \*3 при любом варианте генотипа гена CYP4F2 развились кровотечения. Полученные данные свидетельствуют о важности комплаентности в ведении пациентов и даже способно нивелировать генетическую предрасположенность к развитию тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений.

При сопоставлении показателей гемостаза в зависимости от носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV и носительством комбинация генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2, выявлено, что из показателей гемостаза, чьи уровни статистически значимо различались у пациентов с наличием носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV от носителей генотипа GG, следует отметить D-димер и РФМК. Оба показателя были статистически значимо выше у носителей аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV по сравнению с носителями генотипов GG гена F2 и гена FV. При сравнении показателей гемостаза у пациентов в зависимости от носительства комбинация генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 нами были выявлены статистически значимые отличия в значениях АЧТВ. У носителей комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 АЧТВ было статистически значимо выше, чем у пациентов без носительства комбинации данных генотипов.

Завершающим этапом нашего исследования была задачей 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, наличие носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV и носительством комбинация генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2, показатели гемостаза (D-димер, МНО, АЧТВ, РФМК). Наличие носительства аллеля А полиморфизма с.\*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV и носительство комбинации генотипов VKORC1 GA/AA+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2 показало высокую прогностическую значимость, однако количество пациентов (n=40) ограничивало включение данного предиктора в модель. В соответствие с полученными данными при увеличении 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. Риск гипокоагуляционных осложнений у комплаентных пациентов в 52,5 (1/0,08) раза ниже по сравнению с некомплаентными, при увеличении АЧТВ на 1 сек – увеличивается в 1,07 раза.

Таким образом, установлено, что на сроки наступления тромбоэмболических осложнений статистически значимо влияет комплаентность пациентов, фирма-изготовитель протеза и ритм сердца после операции.

Подводя итог проведенному исследованию, посвященному оценке отдаленных результатов протезирования МК механическими протезами, следует отметить, что эта операция позволяет получить хорошие клинические результаты. Тромбоэмболические осложнения имеют место и достаточно конкретные факторы риска, среди которых постоянная форма ФП, тип протеза, генетическая предрасположенность и негативно усиливающая все эти факторы некомплаентность оперированных пациентов, нарастающая по мере отдаления времени оперативного вмешательства значимо влияют на исход. Следует согла-

ситься с мнением Havers-Borgersen E, что время, потраченное на удержание МНО в «терапевтическом окне» – хорошо потраченное время. Именно это следует настойчиво объяснять пациентам и их родственникам перед и после операции протезирования МК [144].

Наряду с селекцией оптимального типа используемых механических протезов, факт сохранения приверженности пациентов медикаментозным назначениям и врачебным рекомендациям следует отнести к важнейшим условиям улучшения отдаленных результатов протезирования МК.

## 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 пациентов. 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+CYP2C9\*2/\*3+любой генотип гена CYP4F2, 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>A), FV (с.1601G>A) у пациентов с митральными пороками при операциях протезирования МК.

2. Рекомендовать изучение генетических полиморфизмов, влияющих на метаболизм варфарина генов VKORC1 (с.-1639G>A), CYP2C9 (CYP2C9\*2, CYP2C9\*3) и CYP4F2 (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 Coaguchek и ProTime.

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

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТ	антикоагулянтная терапия
ДИ	доверительный интервал
ИЭ	инфекционный эндокардит
КЖ	качество жизни
МК	митральный клапан
МНО	международное нормализованное отношение
ОР	отношение рисков
ФП	фибрилляция предсердий
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
РФМК	растворимые фибрин-мономерные комплексы
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ФК	функциональный класс
ОШ	отношение шансов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуганиева, Э. А. Полиморфизмы ARG506GLN гена F5, G20210A гена F2, GLU429ALA гена MTHFR, ASP919GLY гена MTR генов тромбофилий-как предикторы тромботических осложнений при хронической обструктивной болезни легких / Э. А. Абдуганиева, И. В. Ливерко // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 3. – С. 35-39.
2. Алексеева, А.С. Влияние персонифицированного подхода на эффективность и безопасность терапии антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбоемболизмом дис. ...кан. мед. наук: 14.01.04 // Алексеева Александра Сергеевна. – Архангельск, 2019. - 153 с.
3. Амосов, Н. М. Опыт протезирования клапанов сердца. XXX всемирный съезд хирургов. – Минск, 1981. – С. 97-98.
4. Амичба, М. М. Ревматическая болезнь и ее распространенность среди населения. современные способы диагностики / М. М. Амичба, М. Н. Новомлинская // Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования. – 2019. – С. 223-225.
5. Аркадьева, Г. В. Клинико-гемодинамические результаты после протезирования клапанов сердца; коррекция гемостаза антикоагулянтами / Г. В. Аркадьева, А. Э. Радзевич // Российский кардиологический журнал. – 2005. – №. 3. – С. 91-100.
6. Афанасьева, Е. В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем / Е. В. Афанасьева // Качественная клиническая практика. – 2018. – №. 1. – С. 36-38.
7. Баирова, Т. А. Распространённость полиморфизмов генов цитохромов P450 – метаболитов варфарина – в Восточной Сибири / Т. А. Баирова, Е. А. Новикова, Ф. И. Беялов [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 39-48.

8. Богачев-Прокофьев, А. В. Оценка частоты возникновения фибрилляции предсердий у больных с пороками митрального клапана и атриомегалией / А. В. Богачев-Прокофьев, А. В. Сапегин, А. Н. Пивкин [и др.] // *Анналы аритмологии*. – 2017. – Т. 14. – №. 2. – С. 73-80.
9. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015: Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова // М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева; 2016. 226 с.
10. Бокерия, Л. А. Клинико-функциональное состояние больных в отдаленные сроки после операции протезирования митрального и аортального клапанов, выполненной в детском и подростковом возрасте / Л. А. Бокерия // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2012. – Т. 5. – №. 3. – С. 52-59.
11. Бокерия, О. Л. Оценка психосоматического статуса пациентов кардиохирургического стационара / О. Л. Бокерия, В. А. Шварц, М. А. Сокольская // *SaratovJournalofMedicalScientificResearch*. – 2020. – Т. 16. – №. 1.
12. Букаева, А. А. Вклад мутаций в гене TNNT2 в спектр генетических причин ДКМП у российских больных / А. А. Букаева, Е. В. Заклязьминская, А. В. Домбровская [и др.] // *Медицинская генетика*. - 2020. - Т. 19, № 5(214).- С. 14-15.
13. Горбунова, Е. В. Влияние обучающей программы на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца / Е. В. Горбунова, Т. Ю. Пенская, Н. В. Рогулина [и др.] // *Кардиология*. - 2013. - Т. 53, № 8. - С. 67-71.
14. Горбунова, Е. В. Повышение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца / Е. В. Горбунова, Ю. Н. Одаренко, С. Е. Мамчур // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2015. – № 4. – С. 26-33.
15. Гущина, Н. Н. Генетические маркеры тромбофилии / Н. Н. Гущина // *Медико-социальные проблемы инвалидности*. – 2017. – №. 2. – С. 26-29.
16. Дегемерзанова, Н. К. Частота встречаемости полиморфизмов генов наследственной тромбофилии по результатам исследований пациентов, обра-

тившихся в генетическую лабораторию / Н. К. Дегемерзанова, З. Б. Ракишева, М. В. Соломадин [и др.] // Генетика. – 2014. – Т. 3. – №. 20-21. – С. 60.

17. Делягин, В. М. Пропалсы клапанов сердца (что было, что стало) / В. М. Делягин, Н. С. Аксенова, Н. М. Докторова // Лечение и профилактика. – 2019. – Т. 9. – №. 4. – С. 5-14.

18. Демидов, Д. П. Оценка качества жизни после протезирования аортального клапана биологическими протезами у пациентов пожилого возраста / Д. П. Демидов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21. – №. 3. – С. 40-47.

19. Дерюгин, М. В. Клиническая оценка влияния наследственных и ненаследственных факторов на индивидуальную дозу варфарина у принимающих его пациентов / М. В. Дерюгин, С. Ф. Задворьев // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2015. – № 3. – С. 24-35.

20. Дземешкевич, С. Д. Сочетанные операции на клапанах и коронарных сосудах / С. Д. Дземешкевич, А. А. Ширяев, С. В. Королев [и др.] // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 3. – С. 55-57.

21. Дземешкевич, С. Л. Болезни митрального клапана. Функция, диагностика, лечения / С. Л. Дземешкевич, Л. У. Стивенсон, Е. В. Заклязьминская [и др.]. – 2-е издание, дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2015. – 348 с.

22. Дземешкевич, С. Л. Дисплазия митрального клапана как компонент синдрома дилатационной кардиомиопатии / С. Л. Дземешкевич, Ю. В. Фролова, Д. Н. Федоров [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2015. – № 2 (8). – С. 18-24.

23. Дземешкевич, С. Л. Три десятилетия после ортотопической трансплантации сердца: можно ли прожить новую жизнь без проблем? / С. Л. Дземешкевич, Ю. В. Фролова, В. Г. Цыпленкова // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2017. – Т. 5, № 3 (17). – С. 28-33.

24. Дземешкевич, С. Л. Двухстворчатый аортальный клапан (эволюция взглядов на особый тип вальвулопатии) / С. Л. Дземешкевич, В. А. Иванов, Э. Р. Чарчян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 5. – С. 49-54.
25. Ермоленко, М. Л. Профилактика осложнений после операции протезирования митрального клапана, выполненной в детском и подростковом возрасте / М. Л. Ермоленко // Детские болезни сердца и сосудов. – 2017. – Т. 14. – №. 4. – С. 223-228.
26. Есина, Е. Ю. Анализ низкой приверженности к антикоагулянтной терапии у пациентов фибрилляцией предсердий / Есина Е.Ю., Зуйкова А.А., Посметьева О.С. [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2020. – № 82. – С. 48-50.
27. Женетль, Н. Х. Генезис дефиниции категории "Качество жизни населения" / Н. Х. Женетль // Наука XXI века: проблемы, перспективы и актуальные вопросы развития общества. – 2017. – С. 102-111.
28. Журавлева, А. С. Тяжелая митральная регургитация у пациента с миксоматозной дегенерацией митрального клапана и частичным отрывом хорды его задней створки / А. С. Журавлева, М. Р. Александрова, Л. В. Бычкова [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 30-33.
29. Зубко, А. В. К оценке благополучия и качества жизни пациентов на этапе реабилитации после кардиохирургических операций / А. В. Зубко, Е. В. Землянова, Т. Т. Каучая [и др.] // Здоровье как ресурс: V. 2.0. – 2019. – С. 885-888.
30. Иванов, В. А. Эволюция протезирования митрального клапана / В. А. Иванов, Е. П. Евсеев, Я. А. Айдамиров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 7. – С. 23-26.
31. Иванов, Д. О. Заболевания сердечно сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы / Д. О. Иванов, В. И. Орел, Ю. С. Александрович [и др.] // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 4-12.

32. Иващенко, Д. В. Распространённость полиморфизмов генов VKORC 1, CYP2C9 и CYP4F2 среди российских пациентов с высоким тромботическим риском, получающих варфарин в амбулаторных условиях / Д. В. Иващенко, И. В. Русини, А. В. Грачёв [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2013. – № 1. – С. 100-105.

33. Ивлева, О. В. Влияние протезирования митрального клапана на функциональную перестройку сердца у больных с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий / О. В. Ивлева, М. В. Авдеева // Креативная кардиология. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 40-49.

34. Иртюга, О. Б. Тромбогеморрагические осложнения во время беременности и после родов у пациенток с протезированными клапанами сердца / О. Б. Иртюга, А. Е. Баутин, Т. В. Вавилова [и др.] // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 1 (35). – С. 59-68.

35. Каменская, О. В. Роль комплексной оценки показателей функции внешнего дыхания у пациентов с кардиохирургической патологией / О. В. Каменская, А. С. Клинкова, И. Ю. Логинова [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 9. – С. 109-114.

36. Канорский, С. Г. Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий: определение достижимой цели и оценка имеющихся средств / С. Г. Канорский // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 2. – С. 70-74.

37. Канорский, С. Г. Антитромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: выбор, основанный на доказательствах эффективности и безопасности / С. Г. Канорский // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 7. – С. 20-25.

38. Канорский, С. Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор тактики, антиаритмических препаратов и схем лечения / С. Г. Канорский // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 9. – С. 58-63.

39. Кантемирова, Б. И. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной тера-

пии в различных этнических группах // Б. И. Кантемирова, Е. А. Орлова, О. С. Полунина [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 6. – С. 392-404.

40. Климчук, Д. О. Оценка уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне фибрилляции предсердий и постинфарктного кардиосклероза / Д. О. Климчук, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1 (156). – С. 74-76.

41. Козлов, Б. Н. Непосредственные результаты использования каркасного ксеноперикардального биопротеза в митральной позиции с системой «easychange» / Б. Н. Козлов, К. А. Петлин, Е. А. Косовских [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 54-60.

42. Кондюкова, Н. В. Качество жизни у пациентов с приобретенными пороками сердца, перенесших протезирование митрального клапана / Н. В. Кондюкова, Л. С. Барбараш // Приобретенные пороки сердца. Секция 1, Кемерово. – 2018.

43. Кондюкова, Н. В. Качество жизни-интегральный показатель эффективности лечения, возможности его использования у пациентов с пороками клапанов сердца / Н. В. Кондюкова, Н. В. Рутковская, О. Л. Барбараш // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 137, № 6. – С. 36-41.

44. Костенко, В. А. Прогностическое значение некоторых показателей качества жизни у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и связь их с маркерами воспалительного стресса / В. А. Костенко, Е. А. Скородумова, Е. Г. Скородумова [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 73-77.

45. Кочетков, А. И. Оптимизация фармакотерапии прямыми оральными антикоагулянтами: необходимость правильного выбора режима дозирования / А. И. Кочетков, О. Д. Остроумова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 593-603.

46. Кривенцов, Н. М. Модернизация конструкции и разработка технологии изготовления протеза клапана сердца / Н. М. Кривенцов // Актуальные вопросы биомедицинской инженерии. – 2018. – С. 404-408.

47. Кудрявцева, Н. Г. Отдаленная эффективность обучающей программы для пациентов с протезами клапанов сердца в повышении приверженности к лечению и качества жизни / Н. Г. Кудрявцева, Н. В. Николенко, О. И. Сахарова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 13-18.

48. Кульмырзаева, Н. К. Распространенность полиморфизма гена CYP2C19 у жителей Актюбинской области / Н. К. Кульмырзаева, Н. А. Сейтмаганбетова, Г. А. Смагулова [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 4. – С. 435-438.

49. Курбанов, Р. Д. Анализ взаимосвязи между носительством генотипов полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 с развитием эпизодов чрезмерной гипокоагуляции на фоне антикоагулянтной терапии варфарином / Р. Д. Курбанов, Н. У. Закиров, Д. Б. Ирисов // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S1. – С. 233.

50. Лукина, Ю. В. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками / Ю. В. Лукина, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутищенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т 12, № 1. – С. 63-65.

51. Малеева, М. В. Распространенность инфаркта миокарда среди населения России / М. В. Малеева, Н. В. Горяинова // Естественные и медицинские науки. Студенческий научный форум. – 2019. – С. 4-7.

52. Малиновский, Н. Н. Биологические протезы клапанов сердца Дземешкевич С. Л., Аллен Д. Б., Стивенсон Л., Редактор: Кочетков С. Ю. Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2015 г. (2е издание, дополненное), 348 с.

53. Мамедов, М. Н. Динамика факторов риска и сердечнососудистых заболеваний: аналитический обзор международных и российских данных за

2017 год / М. Н. Мамедов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 6. – № 19. – С. 32-36.

54. Мартьянова, Ю. Б. Непосредственные результаты хирургического лечения дисплазий митрального клапана / Ю. Б. Мартьянова, Д. А. Кондратьев, Е. В. Заклязьминская // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 28-33.

55. Мельник, А. А. Фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарином // Український кардіологічний журнал. – 2017. – № 5. – С. 99-104.

56. Молчанов, А. Н. Понятие "качество жизни" и метод его оценки у пациентов после хирургического лечения пороков аортального клапана / А. Н. Молчанов // Медицинский альманах. – 2019. – № 2 (59). – С. 46-50.

57. Мубараков, Ш. Р. Клинико-генетические параллели нарушений системы плазменного звена гемостаза и ишемического инсульта / Ш. Р. Мубараков, Б. Г. Гафуров, К. Т. Бабаев // Вестник экстренной медицины. – 2017. – № 2. – С. 16-20.

58. Мубаракшина, О. А. Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса. Лекция / О. А. Мубаракшина, М. Н. Сомова, Г. А. Батищева // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 10. – С. 74-78.

59. Мусаев, С. А. Сравнительная оценка методов хирургического лечения ишемической болезни сердца с низкой фракцией выброса / С. А. Мусаев, Ф. Э. Аббасов, Р. М. Махмудов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 5-9.

60. Назлуханян, М. А. Качество жизни пациентов после протезирования митрального клапана сердца и аортокоронарного шунтирования: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 // Назлуханян Маро Авроровна. – Москва, 2009. – 135 с.

61. Наумова, Е. А. Приверженность длительному лечению сердечно-сосудистых заболеваний и невыполнение врачебных рекомендаций: мнение пациентов и врачей по результатам фокусированного интервью / О. Н. Семенова,

Е. А. Наумова, Ю. Г. Шварц // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10. – С. 55-61.

62. Новоселова, А. А. Тромбоз механического клапана сердца: трудности диагностики на примере клинического случая с летальным исходом / А. А. Новоселова, С. С. Якушин // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 399-403.

63. Одаренко, Ю. Н. Применение биопротезов в хирургии митральных пороков: возможности отказа от антикоагулянтной терапии / Ю. Н. Одаренко, Н. В. Рутковская, Е. В. Горбунова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 72-82.

64. Олофинская, Г. Г. Анализ непосредственных результатов хирургической коррекции порока митрального клапана у пациентов старше 70 лет в условиях искусственного кровообращения / Г. Г. Олофинская, Ю. В. Александрия, М. М. Гончарук [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 59, № 6. – С. 368-374.

65. Панченко, Д. И. Распространенность поражения митрального и аортального клапанов у пациентов г. Краснодара / Д. И. Панченко, Е. О. Игнатьева // Молодежь в науке: Новые аргументы. – 2020. – С. 64-66.

66. Петров, В. С. Комплексная оценка клинической характеристики предикторов прогрессирования и неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при десятилетнем наблюдении: дис. ... док. мед. наук: 14.01.04 // Петров Вадим Сергеевич. – Рязань, 2020. – 350 с.

67. Петрова, О. В. Маркеры системного воспалительного ответа у больных, оперированных по поводу осложнений инфекционного эндокардита / О. В. Петрова, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 7. – С. 26-30.

68. Петрова, О. В. Значение С-реактивного белка у кардиохирургических больных / О. В. Петрова, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 63-71.

69. Петрова, О. В. Фармакогенетическое тестирование варфарина в кардиохирургической практике: клинический случай / О. В. Петрова, Ю. Б. Мартыанова, З. А. Уртаева [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 120-127.

70. Петровский Б.В., Соловьев Г.М., Шумаков В.И. Протезирование клапанов сердца. - М.: Медицина, 1966. – 232 с.

71. Полунина, Е. А. Ассоциация полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами дисфункции эндотелия у больных ХСН / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S4. – С. 4-9.

72. Поляк, М. Е. Фармакогенетика в подборе антикоагулянтной терапии после протезирования клапанов сердца на примере пациентки с комбинированным дегенеративным пороком аортального клапана и нечувствительностью к варфарину / М. Е. Поляк, Ю. А. Рогожина, В. А. Румянцева [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 20-25.

73. Поляк, М.Е. Спектр мутаций в гене MYBPC3 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / М. Е. Поляк, А. Б. Ховалыг, А. А. Букаева [и др.] // Медицинская генетика. – 2016. – Т. 15, № 8 (170). – С. 26-29.

74. Попов, С. В. Оценка качества жизни пациентов после хирургического лечения рака почки / С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, И. Н. Орлов [и др.] // Онкоурология. – 2019. – 2. – С. 25-34.

75. Пушкарев, В. П. Распространенность протромботических мутаций F2 G20210A и F5 G1691A у российских спортсменов, занимающихся видами спорта на выносливость / В. П. Пушкарев, Д. А. Дятлов, Е. В. Леконцев // Сборник материалов конференции. – 2020. – С. 386.

76. Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца. Клинические рекомендации. Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и

Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 7. – С. 103-155.

77. Рыбка, М. М. Оценка уровня естественных антикоагулянтов у пациентов с ИБС в сочетании с патологией митрального клапана в периоперационном периоде / М. М. Рыбка, Е. А. Рогальская, Б. В. Мещанов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 342-346.

78. Самбялова, А. Ю. Полиморфизм генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 в популяции бурят / А. Ю. Самбялова, Т. А. Баирова, Е. В. Беляева [и др.] // Генетика. – 2020. – Т. 56, № 12. – С. 1427-1434.

79. Сапельников, О. В. Хирургическое лечение инцизионной тахикардии и фибрилляции предсердий у пациента с протезированным митральным клапаном: стоит ли бояться? / О. В. Сапельников, О. А. Николаева, Д. Ф. Ардус [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 75-80.

80. Севостьянова, И.В. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на состояние сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 83-85.

81. Сиверина, А. В. Генетические варианты функционирования ключевых патогенетических механизмов у пациентов с инфарктом миокарда и острым кардиоренальным синдромом / А. В. Сиверина, Е. А. Скородумова, В. А. Костенко [и др.] // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 6. – С. 6-12.

82. Сиверина, А. В. Связь клинической картины инфаркта миокарда, ассоциированного с кардиоренальным синдромом, с полиморфизмом гена NOS3 и системной воспалительной реакцией / А. В. Сиверина, Е. А. Скородумова, В. А. Костенко [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 15-22.

83. Сычев, Д. А. Влияние использования фармакогенетического тестирования на риск развития кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции при применении варфарина: первый метаанализ отечественных проспективных

исследований / Д. А. Сычев, Д. В. Иващенко, И. В. Русин // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 4. – С. 64-71.

84. Хавандеев, М. Л. Современные возможности биопротезирования клапанов сердца (обзор литературы) / М. Л. Хавандеев, А. Н. Лищук, И. Г. Колтунов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 22-31.

85. Хавандеев, М. Л. Транскатетерная замена аортального клапана (TAVR) как метод выбора лечения тяжёлого аортального стеноза у пациентов с низким хирургическим риском оперативного вмешательства вместо хирургической замены аортального клапана (SAVR) (обзор литературы) / М. Л. Хавандеев, А. Н. Лищук, С. С. Ерошенко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – Т. 14, № 5. – С. 108-118.

86. Хапаев, Б. А. Нежелательные реакции при применении варфарина (по данным фармаконадзора) и возможность их предупреждения на основе информации о полиморфизме гена цитохрома CYP2C9 / Б. А. Хапаев, Ф. Э. Салпагарова, А. Б. Хапаева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – С. 73-73.

87. Хруслов, М. В. COMPLAINTNESS к анти тромботической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий / М. В. Хруслов, М. А. Карпенко, Т. В. Вавилова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2019. – № 3. – С. 59-63.

88. Хубулава, Г. Г. Место дегенеративного стеноза клапана аорты в структуре приобретенных пороков сердца / Г. Г. Хубулава, Н. И. Гуляев, В. Н. Кравчук [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 60, № 1. – С. 28-35.

89. Цитлидзе, Н. З. Отдаленные результаты и качество жизни после хирургической коррекции клапанных пороков сердца у пациентов старческого возраста / Н. З. Цитлидзе, Т. Г. Никитина // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 60, № 2. – С. 89-97.

90. Чистова, Н. П. Эпидемиологический анализ распространенности болезней системы кровообращения у взрослого населения сибирского федерального округа / Н. П. Чистова // Актуальные вопросы современной науки. – 2019. – С. 199-205.

91. Шарифулин, Р. М. Результаты транскатетерного протезирования митрального клапана / Р. М. Шарифулин, А. В. Богачев-Прокофьев, И. Ю. Журавлева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 11. – С. 137-144.

92. Шестак, А. Г. Спектр генетических вариантов в десмосомных генах у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка / А. Г. Шестак, О. В. Благова, Ю. А. Лутохина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 10. – С. 16-23.

93. Шостак, Н. А. Роль антикоагулянтной терапии в лечении пациентов с протезированными клапанами сердца / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Д. Ю. Андрияшкина [и др.] // Клиницист. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 10-17.

94. Явелов, И. С. К вопросу о безопасности прямых пероральных антикоагулянтов: результаты сопоставления апиксабана и варфарина / И. С. Явелов // Атеротромбоз. – 2018. – № 2. – С. 54-67.

95. Ярыгин, Д. Н. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии, у женщин с привычным невынашиванием беременности / Д. Н. Ярыгин, С. В. Игнатъев, Е. В. Бутина [и др.] // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. – 2015. – № 1. – С. 225-228.

96. Abourjaili, G. Hemolytic anemia following mitral valve repair: A case presentation and literature review / G. Abourjaili, E. Torbey, T. Alsaghir [et al.] // Exp Clin Cardiol. – 2012. – Vol. 17, № 4. – P. 248-250.

97. Acker, M. A. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation / M. A. Acker, M. K. Parides, L. P. Perrault [et al.] // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 370, № 1. – P. 23-32.

98. Akkermans, R. 2016 American Thoracic Society International Conference / R. Akkermans // *Lancet Respir Med.* – 2016. – Vol. 40, № 7. – P. 538-539.
99. Andalib, A. A systematic review and meta-analysis of surgical outcomes following mitral valve surgery in octogenarians: Implications for transcatheter mitral valve interventions / A. Andalib, S. Mamane, I. Schiller [et al.] // *EuroIntervention.* – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. 1225-1134.
100. Ansell, J. Managing oral anticoagulant therapy / J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen [et al.] // *Chest.* – 2001. – Vol. 119 (1 Suppl). – P. 22-38.
101. Ansell, J. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / J. Ansell, J. Hirsh, L. Poller [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 126, № 3. – P. 204-233.
102. Aziz, A. Factors affecting survival after mitral valve replacement in patients with prosthesis-patient mismatch / A. Aziz, J. S. Lawton, H. S. Maniar [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2010. – Vol. 90, № 4. – P. 1202-1211.
103. Azzam, H. VKORC1 and CYP2C9 genotypes in Egyptian patients with warfarin resistance / H. Azzam, H. Elwakeel, I. Awad [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2016. – Vol. 27, №2. – P.121-126.
104. Bal, U. The effects of a low international normalized ratio on thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical mitral valve replacement / U. Bal, A. Aydinalp, K. Yilmaz [et al.] // *J Cardiothorac Surg.* – 2014. – Vol. 9. – P. 79.
105. Bapat, V. Early experience with new transcatheter mitral valve replacement / V. Bapat, V. Rajagopal, C. Meduri [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. - Vol. 71. – P. 12-21.
106. Bereznicki, L. R. Supervised patient self-testing of warfarin therapy using an online system / L. R. Bereznicki, S. L. Jackson, G. M. Peterson // *J Med Internet Res.* – 2013. – Vol. 15, № 7. – P. e138.
107. Borgiani, P. CYP4F2 genetic variant (rs2108622) significantly contributes to warfarin dosing variability in the Italian population / P. Borgiani, C. Ciccacci, V. Forte [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 261-266.

108. Brasen, C. L. Home Management of Warfarin Treatment Through a Real-Time Supervised Telemedicine Solution: A Randomized Controlled Trial / C. L. Brasen, J. S. Madsen, T. Parkner [et al.] // *Telemed J E Health*. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 109-115.

109. Bryk, A. H. Bleeding predictors in patients following venous thromboembolism treated with vitamin K antagonists: Association with increased number of single nucleotide polymorphisms / A. H. Bryk, E. Wypasek, K. Plens [et al.] // *Vascul Pharmacol*. – 2018. – Vol. 106. – P.22-27.

110. Butchart, E. G. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement / E. G. Butchart, N. Payne, Li H-H. [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2002. – Vol. 123, № 4. – P. 715-723.

111. Campos, N. L. Comparison of the occurrence of thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prosthesis with one and two leaflets in the mitral position / N. L. Campos // *Rev Bras Cir Cardiovasc*. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 59-68.

112. Cao, H. The effect of warfarin knowledge on anticoagulation control among patients with heart valve replacement / H. Cao, T. Wu, W. Chen [et al.] // *Int J Clin Pharm*. – 2020. – Vol. 42. – P. 861-870.

113. Carnicelli, A. P. Anticoagulation After Heart Valve Replacement or Transcatheter Valve Implantation / A. P. Carnicelli, P. T. O'Gara, R. P. Giugliano // *Cardiol*. – 2016. – Vol. 118, № 9. – P. 1419-1426.

114. Chang, B. C. Long-term results with St. Jude Medical and CarboMedics prosthetic heart valves / B. C. Chang, S. H. Lim, D. K. Kim [et al.] // *J Heart Valve Dis*. – 2001. – Vol. 10, № 2. – P. 185-194.

115. Chowdhury, U. K. Serial radionuclide angiographic assessment of left ventricular ejection fraction and regional wall motion after mitral valve replacement in patients with rheumatic disease / U. K. Chowdhury, J. K. H. Venkataiya, C. D. Patel [et al.] // *Am Heart J*. – 2006. – Vol. 152, № 6. – P. 1201-1207.

116. Chung, J. E. Effects of NAD (P)H quinone oxidoreductase 1 polymorphisms on stable warfarin doses in Korean patients with mechanical cardiac valves /

J. E. Chung, B. C. Chang, K. E. Lee [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, № 10. – P. 1229-36.

117. Cohen, L. H. Long-term followup of the Hancock bioprosthetic heart valve: a 6-year review / L. H. Cohen, J. K. Koster, R. B. Mee [et al.] // *Circulation.* – 1979. – Vol. 60. – P. 87-92

118. Cohn, L. H. Evolution of the concept and practice of mitral valve repair / L. H. Cohn, V. Tchanchaleishvili, T. K. Rajab // *Ann Cardiothorac Surg.* – 2015. – Vol. 4, № 4. – P. 315-321.

119. Crestanello, J. A. Quality of mitral valve surgery at the United States Department of Veterans Affairs / J. A. Crestanello // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2018. – Vol. 17, № 80. – P. 80-81.

120. Dangas, G. D. Prosthetic Heart Valve Thrombosis / G. D. Dangas, J. I. Weitz, G. Giustino [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 68, № 24. – P. 2670-2689.

121. de Heer, F. Measuring what matters to the patient: health related quality of life after aortic valve and thoracic aortic surgery / F. de Heer, A. L. Gökalp, J. Kluin [et al.] // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* – 2019. – Vol. 67, № 1. – P. 37-43.

122. de Santis, G. STABLE results: warfarin home monitoring achieves excellent INR control / G. De Santis, J. Hogan-Schlientz, G. Liska [et al.] // *Am J Manag Care.* – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 202-209.

123. Dick-Guareschi, J. Prevalence of thrombophilia-associated genetic risk factors in blood donors of a regional hospital in southern Brazil / J. Dick-Guareschi, J. C. Fontana, M. T. V. Sanseverino [et al.] // *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021 Mar 16:S2531-1379(21)00035-3.

124. Durko, A. P. EACTS–STS–AATS Valve Labelling Task Force. Characteristics of surgical prosthetic heart valves and problems around labeling: A document from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)-The Society of Thoracic Surgeons (STS)-American Association for Thoracic Surgery (AATS) Valve Labelling Task Force / A. P. Durko, S. J. Head, P. Pibarot [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2019. – Vol. 158, № 4. – P. 1041-1054.

125. Dürrelema, N. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute / N. Dürrelema, M. Pellerin, D. Bouchard [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2004. – Vol. 127, № 5. – P. 1388-92.
126. Fan, H. G. Degenerative Mitral Valve Repair: From Etiology, Pathology, Surgical Strategy to Durability / H. G. Fan, C. Marcacci, F. Dulguerov [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2018. – Vol. 131, № 20. – P. 2486-2488.
127. Fanola, C. L. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non-vitamin K oral anticoagulants / C. L. Fanola, D. Mooney, A. J. Cowan [et al.] // *Am Heart J.* – 2017. – Vol. 184. – P. 150-155.
128. Federici, E. H. High risk of thrombosis recurrence in patients with homozygous and compound heterozygous factor V R506Q (Factor V Leiden) and prothrombin G20210A / E. H. Federici, H. Al-Mondhiry // *Thromb Res.* – 2019. – № 182. – P.75-78.
129. Ferringa, H. H. Mitral valve repair and replacement in endocarditis: a systemic review of literature / H. H. Ferringa, L. J. Shaw, D. Poldermans [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2007 – Vol. 83. – P. 564-571.
130. Fioretta, E. S. Next-generation tissue-engineered heart valves with repair, remodelling and regeneration capacity / Fioretta E. S., Motta S. E., Lintas V. [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2020. – doi: 10.1038/s41569-020-0422-8.
131. Fukunaga, N. Impact of valve type on outcomes after redo mitral valve replacement in patients aged 50 to 69 years / N. Fukunaga, C. Miyakoshi, R. Sakata [et al.] // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2018. – Vol. 27, № 3. – P. 322-327.
132. Gangireddy, C. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism / C. Gangireddy, J. R. Rectenwald, G. R. Upchurch [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2007. – Vol. 45, № 2. – P. 335-341
133. Ghoreishi, M. Mitral valve surgery in elderly patients with mitral regurgitation: repair or replacement with tissue valve? / M. Ghoreishi, M. Y. Dawood, J. S. Gammie // *Curr Opin Cardiol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 164-169.

134. Gillinov, A. M. Repaie versus replacement for degenerative mitral valve disease with coexisting ischemic heart disease / A. M. Gillinov // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2003. – Vol. 125. – P. 1350-1362.

135. Gillinov, M. Atrial fibrillation in the patient undergoing mitral valve surgery: a once-in-a-lifetime opportunity / M. Gillinov, E. G. Soltesz // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2018. – Vol. 155. – P. 995-996.

136. Gimpel, D. Operative Results of Mitral Valve Repair and Replacement in Chronic Ischaemic Mitral Valve Regurgitation / D. Gimpel, M. Cheung, L. Bassin [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2020. - Vol. 29, № 11. – P. 1713-1724.

137. Goldstein, D. Two year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation / D. Goldstein // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 3784. – P. 344-353.

138. Gürsoy, M. O. A global perspective on mechanical prosthetic heart valve thrombosis: Diagnostic and therapeutic challenges / M. O. Gürsoy, M. Kalçık, M. Yesin [et al.] // *Anatol J Cardiol.* – 2016. – Vol. 16, № 12. – P. 980-989.

139. Haraldstad, K. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences / K. Haraldstad, A. Wahl, R. Andenæs [et al.] // *Qual Life Res.* – 2019. – Vol. 28, № 10. – P. 2641-2650.

140. Harky A. Mitral valve repair or replacement in native valve endocarditis? / A. Harky, A. Hof, M. Garner [et al.] // *J Card Surg.* – 2018. – Vol. 33, № 7. – P. 364-371.

141. Harky, A. The Evolution of Mitral Valve Surgery: the Future in the Hand of Robots / A. Harky, H. T. Kwok, K. S. Fan // *Braz J Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 35, № 4. – P. 555-564.

142. Hasan, S. S. Factors affecting warfarin-related knowledge and INR control of patients attending physician- and pharmacist-managed anticoagulation clinics / S. S. Hasan, R. Shamala, I. A. Syed [et al.] // *J Pharm Pract.* – 2011. – Vol. 24, № 5. – P. 485-93.

143. Hassouna, A. Index of deterioration of patients with mechanical prosthetic heart valve thrombosis / A. Hassouna, El-Ghanam M., Moftah H. [et al.] // *The Cardiothoracic Surgeon*. – 2020. – Vol. 28. – P. 23.

144. Havers-Borgersen, E. Time in therapeutic range and risk of thromboembolism and bleeding in patients with a mechanical heart valve prosthesis / E. Havers-Borgersen, J. H. Butt, N. E. Vinding [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2019. – P. S0022-5223(19)30506-9.

145. He, Y. Echocardiographic determination of the prevalence of primary myxomatous degeneration of the cardiac valves / Y. He, Y. Guo, Z. Li [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2011. – Vol. 24, № 4. – P. 399-404.

146. Henderson, L.M. VKORC1 and Novel CYP2C9 Variation Predict Warfarin Response in Alaska Native and American Indian People / L. M. Henderson, R. F. Robinson, L. Ray [et al.] // *Clin Transl Sci*. – 2019. – Vol. 12, № 3. – P. 312-320.

147. Higashi, M. K. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy / M. K. Higashi, D. L. Veenstra, L. M. Kondo [et al.] // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287, № 13. – P. 1690-8.

148. Hu, A. Factors Influencing Patient Knowledge of Warfarin Therapy After Mechanical Heart Valve Replacement / A. Hu, C. M. Chow, D. Dao [et al.] // *The Journal of Cardiovascular*. – 2006. – Vol. 21, № 3. – P. 169-175.

149. Huang, J. S. Comparison of quality of life in patients who underwent mechanical mitral valve replacement: star GK vs SJM / J. S. Huang, N. Xu, K. P. Sun [et al.] // *Cardiothorac Surg*. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 2.

150. Huang, L. C. Health-related quality of life following minimally invasive totally endoscopic mitral valve surgery / L. C. Huang, D. Z. Chen, L. W. Chen [et al.] // *J Cardiothorac Surg*. – 2020. – pVol. 15, № 1. – P. 194.

151. Hufnagel, C. A. Aortic plastic valvular prosthesis / C. A. Hufnagel // *Bull Georgetown Univ Med Center*. – 1951. – Vol. 5. – P. 128-130.

152. Iung, B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease / B. Iung, G. Baron, E. G. Butchart [et al.] // *Eur Heart J*. – 2003. – Vol. 24. – P. 1231-1243.

153. Iung, B. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey / B. Iung, V. Delgado, R. Rosenhek [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 14. – P. 1156-1169.
154. Iung, B. Epidemiology of valvular heart disease in the adult / B. Iung, A. Vahanian // *Nat Rev Cardiol*. – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 162-172.
155. Iung, B. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties / B. Iung, J. Rodés-Cabau // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol. 35, № 42. – P. 2942-2949.
156. January, C. T. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons / C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 2. – P. e125-e151.
157. Javadikasgari, H. Valve Repair Is Superior to Replacement in Most Patients With Coexisting Degenerative Mitral Valve and Coronary Artery Diseases / H. Javadikasgari A. Gillinov, J. Idrees [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2017. – Vol. 103. – P. 1833-1841.
158. Johnson, J. A. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update / J. A. Johnson, K. E. Caudle, L. Gong [et al.] // *Clin Pharmacol Ther*. – 2017. – Vol. 102, № 3. – P. 397-404.
159. Jorgensen, A. L. Implementation of genotype-guided dosing of warfarin with point-of-care genetic testing in three UK clinics: a matched cohort study / A. L. Jorgensen, C. Prince, G. Fitzgerald [et al.] // *BMC Med*. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 76.
160. Jung, J. C. Meta-analysis comparing mitral valve repair versus replacement for degenerative mitral regurgitation across all ages / J. C. Jung, M. J. Jang, H. Y. Hwang // *Am J Cardiol*. – 2019. – Vol. 123, № 3. – P. 446-453.

161. Kamali, X. Association of GGCC gene polymorphism with warfarin dose in atrial fibrillation population in Xinjiang / X. Kamali, M. Wulasihan, Y. C. Yang [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2013. – Vol. 12. – P. 149.
162. Kanemitsu, H. Long-term outcomes of mitral valve repair for active endocarditis / H. Kanemitsu, K. Nakamura, N. Fukunaga [et al.] // *Circ J.* – 2016. – Vol. 80. – P. 1148-1152.
163. Kaya, İ. Assessment of the warfarin anticoagulation knowledge of patients with mechanical mitral valve prosthesis and its effect on therapy adherence and relevant complications / I. Kaya, A. E. Köner // *Family Medicine & Primary Care Review.* – 2021. – Vol. 23, № 2. – P. 174-178.
164. Kimmel, S. E. Apolipoprotein E genotype and warfarin dosing among Caucasians and African Americans / S. E. Kimmel, J. Christie, C. Kealey [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 53-60.
165. Kirklin J. W. Barratt-Boyes B. G. *Cardiac Surgery (Second Edition)*. Churchill Livingstone. – 1993. – 1780 p.
166. Kodali, S. K. Valvular Heart Disease in Patients  $\geq 80$  Years of Age / S. K. Kodali, P. Velagapudi, R. T. Hahn [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, № 18. – P. 2058-2072.
167. Kulik, A. Early postoperative anticoagulation after mechanical valve replacement: a systematic review / Kulik A, Rubens FD, Wells PS [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2006. – Vol. 81, № 2. – P. 770-781.
168. Le Tourneau, T. Achieved anticoagulation vs prosthesis selection for mitral mechanical valve replacement: A population-based outcome study / T. Le Tourneau, V. Lim, J. Inamo [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 136. – P. 1503-1513.
169. Lee, H. Late clinical outcomes after mechanical aortic valve replacement for aortic stenosis: old versus new prostheses / H. Lee, K. Sung, W. S. Kim [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2018. – Vol. 10, № 6. – P. 3361-3371.
170. Levine, G. N. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery / G.N. Levine, E. R. Bates, J. A. Bittl [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, № 10. – P. e123-55.

171. Li, J. Impact of VKORC1, CYP4F2 and NQO1 gene variants on warfarin dose requirement in Han Chinese patients with catheter ablation for atrial fibrillation / J. Li, W. Yang, Z. Xie [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2018. – Vol. 18, № 18. – P. 96.

172. Lin, M. Q. Pharmacogenetics-based warfarin dose prediction algorithm for patients with heart valve replacement in Southeast China / M. Q. Lin, J. Zhang, H. F. Qiu [et al.] // *Genetics and molecular research: GMR*. – 2017. - Vol. 16, № 3. – P. gmr16038881.

173. Ma, Q. H. International normalized ratio for the guidance of warfarin treatment in elderly patients after cardiac valve replacement / Q. H. Ma, J. H. Fang // *Exp Ther Med*. – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 1486-1491.

174. Mahmutbegović, E. Prevalence of F5 1691G>A, F2 20210G>A, and MTHFR 677C>T polymorphisms in Bosnian women with pregnancy loss / E. Mahmutbegović, D. Marjanović, E. Medjedović [et al.] // *Bosn J Basic Med Sci*. – 2017 – Vol. 17, № 4. – P. 309-314.

175. Malik, J. Genetic warfarin-resistance resulting in surgery to change a prosthetic valve / J. Malik, U. Ishaq, N. Javed [et al.] // *EJCRIM*. – 2020. – Vol. 7, № 11. – P. 001851.

176. Melgaard, L. Predictors of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease according to the EHRA classification: beyond

mitral stenosis and mechanical prosthetic heart valves / L. Melgaard, T. F. Overvad, M. Jensen [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, № 1.

177. Misawa, Y. Valve-related complications after mechanical heart valve implantation / Y. Misawa // *Surg Today*. – 2015. – Vol. 45, № 10. – P. 1205-1209.

178. Misfeld, M. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: A consecutive series of 375 patients / M. Misfeld, F. Girschbach, C. D. Etz [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2014. – Vol. 147. – P. 1837-1844.

179. Moon, J. Y. Combined effects of hepatocyte nuclear factor  $\alpha$  and constitutive androstane receptor on stable warfarin doses / J. Y. Moon, K. E. Lee, B. C. Chang [et al.] // *Pharmacogenet Genomics*. – 2015. – Vol. 25. – P. 38-40.

180. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med Care*. – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 67-74.

181. Mueller, J. A. Warfarin dosing and body mass index / J. A. Mueller, T. Patel, A. Halawa [et al.] // *Ann Pharmacother*. – 2014. – Vol. 48, № 5. – P. 584-588.

182. Murana, G. On-X mitral valve replacement: a single-centre experience in 318 patients / G. Murana, J. Alfonsi, C. Savini [et al.] // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. – 2018. – Vol. 27, № 6. – P. 836-841.

183. Murphy, D. W. Reduction of procoagulant potential of b-datum leakage jet flow in bileaflet mechanical heart valves via application of vortex generator arrays / D. W. Murphy, L. P. Dasi, J. Vukasinovic [et al.] // *J Biomech Eng*. – 2010. – Vol. 132, № 7. – P. 071011.

184. Namazi, P. Health-Related Quality of Life After Valve Replacement Surgery / P. Namazi, S. Saeed, N. Mohammadi // *JCCNC*. – 2015. – Vol. 1, № 2. – P. 91-96.

185. Neto, F. L. Myxomatous degeneration of the mitral valve / F. L. Neto, L. C. Marques, V. D. Aiello // *Autops Case Rep*. – 2018. – Vol. 8, № 4. – P. e2018058.

186. Nishimura, R. A. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R. A. Nishimura, C.

M. Otto, R. O. Bonow [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2014. – Vol. 148, № 1. – P. e1-e132.

187. Nishimura, R. A. 2017 AHA/ ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135, № 25. – P. e1159- e1195.

188. Noubiap, J. J. Meta-Analysis of the Incidence, Prevalence, and Correlates of Atrial Fibrillation in Rheumatic Heart Disease / J. J. Noubiap, U. F. Nyaga, A. L. Ndoadougue [et al.] // *Glob Heart.* – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 38.

189. Olson, L. M. Comparison of Warfarin Requirements in Post-cardiac Surgery Patients: Valve Replacement Versus Non-valve Replacement / L. M. Olson, A. M. Nei, D. L. Joyce [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 223-229.

190. Orensky, I. A. Predictors of noncompliance with warfarin therapy in an outpatient anticoagulation clinic / I. A. Orensky, D. A. Holdford // *Pharmacotherapy.* – 2005. – Vol. 25, № 12. – P. 1801-1808.

191. Overtchouk, P. Predictors of adverse outcomes after transcatheter mitral valve replacement / P. Overtchouk, N. Piazza, J. F. Granada [et al.] // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2019. – Vol. 17, № 8. – P. 625-632.

192. Palmiero, G. "A Tale of Two Cities": Anticoagulation Management in Patients with Atrial Fibrillation and Prosthetic Valves in the Era of Direct Oral Anticoagulants / G. Palmiero, E. Melillo, A. S. Rubino // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55, № 8. – P. 437.

193. Papadimas, E. Anticoagulation After Isolated Mitral Valve Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes / E. Papadimas, Y. K. Tan, A. M. T. L. Choong [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2020. – Vol. 17. – P. S1443-9506(20)30481-9.

194. Pautas, E. Genetic factors (VKORC1, CYP2C9, EPHX1, and CYP4F2) are predictor variables for warfarin response in very elderly, frail inpatients / E. Pau-

tas, C. Moreau, I. Gouin-Thibault [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 87, № 1. – P. 57-64.

195. Pillai, V. V. Survival and long-term outcomes after concomitant mitral and aortic valve replacement in patients with rheumatic heart disease / V.V. Pillai, R. Sreekantan, N. Nemani [et al.] // *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2021. – Vol. 37, № 1. – P. 5-15.

196. Pitsis, A. Mitral valve repair: moving towards a personalized ring / A. Pitsis, T. Kelpis, E. Theofilogiannakos [et al.] // *J Cardiothorac Surg.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 108.

197. Platt, A. B. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study / A. B. Platt, A. R. Localio, C. M. Brensinger [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2008. – Vol. 17, № 9. – P. 853-860.

198. Pragt, H. Quality of Life Among Patients With Congenital Heart Disease After Valve Replacement / H. Pragt, P. G. Pieper, Y. J. van Slooten [et al.] // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 2019. – Vol. 31, № 3. – P. 549-558.

199. Qayyum A. Frequency of Common CYP2C9 Polymorphisms and Their Impact on Warfarin Dose Requirement in Pakistani Population / A. Qayyum, M. H. Najmi, Q. Mansoor [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017. – Vol. 23, № 7. – P. 800-806.

200. Ragab, S. S. Compliant to Warfarin Therapy after Mechanical Heart Valve Replacement / S. S. Ragab, A. E. Ahmed, A. G. Ayman [et al.] // *Open Journal of Thoracic Surgery.* – 2014. – Vol. 04. – P. 39-43.

201. Rim, Y. Personalized Computational Modeling of Mitral Valve Prolapse: Virtual Leaflet Resection / Y. Rim, A. Choi, D. D. McPherson [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0130906.

202. Rocha, H. T. Knowledge of patients with mechanical valve prostheses concerning chronic oral anticoagulant therapy / H. T. Rocha, E. R. Rabelo, G. Aliti [et al.] // *Rev Lat Am Enfermagem.* – 2010. – Vol. 18, № 4. – P. 696-702.

203. Rost, S. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2 / S. Rost, A. Fregin, V. Ivaskevicius [et al.] // *Nature*. – 2004. – Vol. 427, № 6974. – P. 537-541.

204. Rostagno, C. Role of mitral valve repair in active infective endocarditis: long term results / C. Rostagno, E. Carone, P. L. Stefàno // *J Cardiothorac Surg*. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 29.

205. Roudaut, R. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations / R. Roudaut, K. Serri, S. Lafitte // *Heart*. – 2007. – Vol. 93, № 1. – P. 137-142.

206. Russell, E. A. Outcomes after mitral valve surgery for rheumatic heart disease / E. A. Russell, W. F. Walsh, C. M. Reid [et al.] // *Heart Asia*. – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. e010916.

207. Russoa, M. The evolution of surgical valves / M. Russoa, M. Taramassoa, A. Guidottia [et al.] // *Cardiovascular Medicine*. – 2017. – Vol. 20, № 12. – P. 285-292.

208. Sabharwal, N. A Female Pioneer in Cardiac Surgery. *Tex Heart Inst J*. – 2017. – Vol. 44, № 2. – P. 96-100.

209. Sedrakyan, A. Quality of life after aortic valve replacement with tissue and mechanical implants / A. Sedrakyan, P. Hebert, V. Vaccarino [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2004. – Vol. 128, № 2. – P. 266-272.

210. Sezai, A. 40 Years experience in mitral valve replacement using Starr-Edwards, St. Jude Medical and ATS valves / A. Sezai, M. Shiono, M. Hata [et al.] // *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. – 2006. – Vol. 12, № 4. – P. 249-256.

211. Shang, X. Mitral valve repair versus replacement in elderly patients: a systematic review and meta-analysis / X. Shang, R. Lu, M. Liu [et al.] // *J Thorac Dis*. – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. 3045-3051.

212. Sheikh, A. M. Outcomes of surgical intervention for isolated active mitral valve endocarditis / A. M. Sheikh, A. M. Elhenawy, M. Maganti [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2009. – Vol. 137, № 1. – P. 110–116.

213. Shilbayeh, S.A.R. Validation of knowledge and adherence assessment tools among patients on warfarin therapy in a Saudi hospital anticoagulant clinic / S. A. R. Shilbayeh, W. A. Almutairi, S. A. Alyahya [et al.] // *Int J Clin Pharm.* – 2018. – Vol. 23, №2. – P. 56-66.

214. Stock, U. A. Valves in development for autogenous tissue valve replacement / U. A. Stock, J. E. Jr Mayer // *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* – 1999. – Vol. 2. – P. 51-64.

215. Sun, X. Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis / X. Sun, W. Y. Yu, W. L. Ma [et al.] // *Biomed Rep.* – 2016. – Vol. 4, № 4. - P. 498-506.

216. Tan, M. K. Quality of life after mitral valve intervention / M. K. Tan, O. A. Jarral, E. H. Thong [et al.] // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2017. – Vol. 24, № 2. – P. 265-272.

217. Thomson Mangnall, L. J. Health-related quality of life of patients after mechanical valve replacement surgery: an integrative review / L. J. Thomson Mangnall, R. D. Gallagher, D. W. Sibbritt [et al.] // *Eur J Cardiovasc Nurs.* – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 16-25.

218. Thomson Mangnall, L.J. Predictors of warfarin non-adherence in younger adults after valve replacement surgery in the South Pacific / L.J. Thomson Mangnall, D.W. Sibbritt, N. Al-Sheyab // *Heart Asia.* – 2016. – Vol. 8(2). – P. 18-23.

219. Tomšič, A. Outcomes of Valve Repair for Degenerative Disease in Patients With Mitral Annular Calcification / A. Tomšič, Y. L. Hiemstra, T. J. van Brakel [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2019. – Vol. 107, № 4. – P. 1195-1201.

220. Tutāne, A. I. Analysis of variations in the F5, F2 and ACE genes among Latvian patients with ischemic stroke: PS079 // *Porto Biomed J.* – 2017. – Vol. 2, № 5. – P.202.

221. Udes, R. Carotid artery stenosis as an independent risk factor for perioperative strokes following mitral valve surgical intervention / R. Udes, P. Solanki, A. Mehta [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2017. – Vol. 382. – P. 170-184.

222. Ussia, G. P. Transcatheter mitral valve replacement with a novel self-expandable prosthesis: single institutional experience procedural outcomes and follow-up / G. P. Ussia, V. Cammalleri, J. L. Mehta [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 415-414.

223. Van Damme, S. Patient knowledge of and adherence to oral anticoagulation therapy after mechanical heart-valve replacement for congenital or acquired valve defects / S. Van Damme, K. Van Deyk, W. Budts [et al.] // *Heart Lung*. – 2011. – Vol. 40, № 2. – P. 139-46.

224. Van der Merwe, J. Mitral Valve Replacement-Current and Future Perspectives / J. van der Merwe, F. Casselman // *Open J Cardiovasc Surg*. – 2017. – Vol. 9. – P. 1179065217719023.

225. Viola, R. Patients' knowledge on oral anticoagulant treatment in Hungary / R. Viola, H. Fekete, I. Csoka // *Int J Clin Pharm*. – 2017. – Vol. 39, № 6. – P. 1265-1272.

226. Von Segesser, L. K. The development of open valve surgery. In: *Thoracic and Cardiovascular Surgery. From the magin mountain to rocket science* / L. K. Von Segesser // *European Association for Cardio-Thoracic Sugery*. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 178-189.

227. Voora, D. A polymorphism in the VKORC1 regulator calumenin predicts higher warfarin dose requirements in African Americans / D. Voora, D. C. Koboldt, C. R. King [et al.] // *Clin Pharmacol Ther*. – 2010. – Vol. 87, № 4. – P. 445-51.

228. Wadelius, M. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism / M. Wadelius, L. Y. Chen, N. Eriksson [et al.] // *Hum Genet*. – 2007. – Vol. 121, № 1. – P. 23-34.

229. Walter, P. J. Quality of life after heart valve replacement / P. J. Walter, R. Mohan, B. J. Amsel [et al.] // *J Heart Valve Dis*. – 1992. – Vol. 1, № 1. – P. 34-41.

230. Wang, X. Distribution characteristics and factors influencing oral warfarin adherence in patients after heart valve replacement / X. Wang, B. Xu, H. Liang [et al.] // *Patient Prefer Adherence*. – 2018. – Vol. 12. – P. 1641-1648.

231. Wang, Z. Mitral valve repair versus replacement in patients with rheumatic heart disease / Z. Wang, C. Zhou, H. Gu [et al.] // *J Heart Valve Dis.* – 2013. – Vol. 22, № 3. – P. 333-339.
232. Waterman, A. D. Effect of warfarin nonadherence on control of the International Normalized Ratio / A. D. Waterman, P. E. Milligan, L. Bayer [et al.] // *Am J Health Syst Pharm.* – 2004. – Vol. 61, № 12. – P. 1258–1264.
233. Watkins, D. A. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015 / D. A. Watkins, C. O. Johnson, S. M. Colquhoun [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, № 8. – P. 713-722.
234. Yiu, A. Patient-focused interventions to support vulnerable people using oral anticoagulants: a narrative review / A. Yiu, B. Bajorek // *Ther Adv Drug Saf.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2042098619847423
235. Zhang, J. E. Effect of Genetic Variability in the CYP4F2, CYP4F11, and CYP4F12 Genes on Liver mRNA Levels and Warfarin Response / Zhang JE, Klein K, Jorgensen AL [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2017. – Vol. 31, № 8. – P. 323.
236. Zoghbi, W. A. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography / W. A. Zoghbi, J. B. Chambers, J. G. Dumesnil [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, № 9. – P. 975-1014.