

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ТРОМБОЗОВ, В АСПЕКТЕ КОМПЛАЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ

Маркова М.М., Полунина О.С., Полунина Е.А.

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru

Целями исследования стали изучение и анализ вклада в частоту развития тромбоэмболических осложнений носительства полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов: с.*97G>A гена F2, и с.1601G>A гена FV – в зависимости от комплаентности среди пациентов, прооперированных по поводу протезирования митрального клапана (МК) механическими протезами. В исследование были включены 40 пациентов, проживающих в Южном федеральном округе. Для оценки комплаентности использовался тест Мориски–Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4). Комплаентность оценивалась на трех этапах исследования – через 6, 12 и 60 месяцев. По результатам исследования носительство аллеля А полиморфизма с.*97G>A гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>A гена FV пациентами с протезированным МК механическими протезами повышает вероятность развития тромбоэмболических осложнений в 10,33 раза по сравнению с пациентами с генотипами GG в данных полиморфизмах. При этом у пациентов, соблюдавших рекомендации лечащего врача, наблюдалось значительное нивелирование генетической предрасположенности к повышенному риску тромбоэмболических осложнений. Также было выявлено, что среди пациентов без носительства генотипов, обуславливающих склонность к тромбозам, но с развившимися тромбоэмболическими осложнениями, именно отсутствие комплаентности было доминирующей причиной развития тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: митральный клапан, механический протез, тромбоэмболические осложнения, комплаентность, полиморфизм.

THE INCIDENCE OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN THE PRESENCE OF GENE POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH AN INCREASED RISK OF THROMBOSIS IN THE ASPECT OF COMPLIANCE IN PATIENTS AFTER MITRAL VALVE REPLACEMENT WITH MECHANICAL PROSTHESES

Markova M.M., Polunina O.S., Polunina E.A.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru

The aim of the study was to study and analyze the contribution to the incidence of thromboembolic complications of carriage of polymorphisms associated with an increased risk of thrombosis - с.*97G>A of the F2 gene, and с.1601G>A of the FV gene, depending on compliance among patients operated on for mitral valve replacement valves (MK) with mechanical prostheses. The study included 40 patients living in the Southern Federal District. Compliance was assessed using the Morisky-Green test (4-item Morisky Medication Adherence Scale - MMAS-4). Compliance was assessed at three stages of the study - after 6, 12 and 60 months. According to the results of the study, the carriage of the allele A of the с.*97G>A polymorphism of the F2 gene and/or the с.1601G>A polymorphism of the FV gene among patients with prosthetic MV with mechanical prostheses increases the chances of developing thromboembolic complications by 10.33 times, compared with patients with genotypes GG in these polymorphisms. At the same time, in patients who followed the recommendations of the attending physician, a significant leveling of the genetic predisposition to an increased risk of thromboembolic complications was observed. It was also found that among patients without carriage of genotypes that cause a tendency to thrombosis, but with developed thromboembolic complications, it was the lack of compliance that was the dominant cause of thromboembolic complications.

Keywords: mitral valve, mechanical prosthesis, thromboembolic complications, compliance, polymorphism.

Поиск и исследование генов-кандидатов является основой персонализированной медицины, достижения которой способствуют наилучшему терапевтическому выбору и

улучшают прогнозирование течения и исход заболевания [1, 2].

Известно, что пациенты с механическим протезом сердца клапанов в митральной позиции имеют высокий риск тромбоэмболических осложнений, который сохраняется, несмотря на проводимую оптимальную антикоагулянтную терапию [3, 4, 5]. Одним из факторов риска развития в послеоперационном периоде данных осложнений служит носительство полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбофилии [6].

Лейденская мутация фактора V является наиболее распространенной тромбофилической аномалией, из-за которой секретируемый антикоагулянтный белок может связываться с фактором V. Также часто встречается мутация гена протромбина G20210A (с.*97G>A), вызывающая высокие уровни неактивного протромбина. Изучение их вклада в развитие тромбоэмболических осложнений после протезирования сердечных клапанов механическими протезами широко представлено в исследованиях [7, 8].

Еще одним фактором риска развития тромбоэмболических, а также гипокоагуляционных осложнений у пациентов после протезирования митрального клапана (МК) механическими протезами является несоблюдение врачебных рекомендаций, в первую очередь, в отношении регулярности приема антикоагулянтов и контроля значения международного нормализованного отношения (МНО) [9, 10]. При этом получение медицинских рекомендаций и ведение пациентов, основанное на информации о наличии генетических рисков, значительно улучшают прогноз и снижают риск осложнений в послеоперационном периоде [11].

Цель исследования: изучить и проанализировать вклад в частоту развития тромбоэмболических осложнений носительства полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов: с.*97G>A гена F2 и с.1601G>A гена FV – в зависимости от приверженности к лечению среди пациентов, прооперированных по поводу протезирования МК механическими протезами.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 40 пациентов, проживающих в Южном федеральном округе, не состоящих в родственных связях, которые перенесли операцию по протезированию МК механическими двустворчатыми протезами. Прооперированы пациенты были в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань).

Среди обследованных пациентов лиц мужского пола было 12 человек (30,0%), женского пола – 28 человек (70,0%). Возраст обследованных пациентов составил 50,5 [44,0–55,0] года.

Ведущим этиологическим фактором поражения МК была хроническая ревматическая болезнь сердца – у 35 человек (87,5%). Миксоматозное поражение и инфекционный

эндокардит в качестве этиологического фактора поражения МК встречались у 3 человек (7,5%) и у 2 человек (5%) соответственно.

Клиническая характеристика обследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследуемых пациентов

Признак	Характеристика
Митральная недостаточность, $n=17$	I степень – 1 (5,9%) II степень – 9 (52,9%) III степень – 7 (41,2%)
Митральный стеноз, $n=23$	I степень – 1 (4,3%) II степень – 8 (34,8%) III степень – 14 (60,9%)
Трикуспидальная недостаточность, $n=11$	I степень – 1 (9,1%) II степень – 4 (36,4%) III степень – 5 (45,4%) IV степень – 1 (9,1%)
Хроническая сердечная недостаточность (NYHA), $n=40$	I функциональный класс – 5 (12,5%) II функциональный класс – 28 (70,0%) III функциональный класс – 6 (15,0%) IV функциональный класс – 1 (2,5%)
Легочная гипертензия, $n=4$	I степень – 2 (50%) II степень – 2 (50%)
Артериальная гипертензия, $n=17$	I стадия – 1 (5,9%) II стадия – 9 (52,9%) III стадия – 7 (41,2%)

После операции пациентам была назначена антикоагулянтная терапия непрямым антикоагулянтом варфарином. Значение МНО рекомендовалось поддерживать в границах 2,5–3,5 с ежемесячным контролем показателя свертываемости.

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом (от 3 июля 2020 г., протокол № 1).

Для определения носительства генетических полиморфизмов предрасположенности к тромбозам: с.*97G>A гена F2 и с.1601G>A гена FV – использовался метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Распределение частот генотипов по всем изученным полиморфным вариантам соответствовало закону распределения Харди–Вайнберга.

Для оценки комплаентности использовался тест Мориски–Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4) [12, 13]. Пациенты, набравшие 3 балла и более, считались комплаентными / приверженными к терапии, набравшие менее 3 баллов – некомплаентными. Комплаентность оценивалась на трех этапах исследования – через 6, 12, 60 месяцев.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0. (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Различия показателей были статистически значимы при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Из 40 обследуемых пациентов у 2 (5%) был выявлен генетический вариант полиморфизма с.*97G>A гена F2, предрасполагающий к тромбофилии (генотип AA и GA). С Лейденовской мутацией (полиморфизм с.1601G>A) были выявлены 1 носитель генетического варианта в гомозиготном состоянии (2,5%, генотип AA) и 4 пациента в гетерозиготном состоянии (10% генотип GA). 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%).

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) – носительство аллеля А полиморфизма с.*97G>A гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>A гена FV.

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 ($p=0,033$) (табл. 2).

Таблица 2

Анализ частоты тромбоэмболических осложнений у носителей аллеля А полиморфизма с.*97G>A гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>A гена FV

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

За весь период наблюдения тромбоэмболические осложнения развились 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 10,3 раза по сравнению с пациентами – носителями генотипов GG. (95% ДИ:1,41–75,69). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V=0,41$).

Также представлялось интересным сопоставить частоту развития тромбоэмболических осложнений у пациентов носителей аллеля А отдельно полиморфизма с.*97G>А гена F2 и отдельно полиморфизма с.1601G>А гена FV (табл. 3).

Таблица 3

Частота развития тромбоэмболических осложнений в зависимости от носительства аллеля А полиморфизмов с.*97G>А гена F2 и с.1601G>А гена FV

Полиморфизм	Тромбоэмболические осложнения, абс.		р
	Отсутствие	Наличие	
с.*97G>А гена F2			0,237
▪ Отсутствие	34 (89,5%)	4 (10,5%)	
▪ наличие	1 (50%)	1 (50%)	
с.1601G>А гена FV			0,03
▪ отсутствие	31 (88,6%)	4 (11,4%)	
▪ наличие	2 (40%)	3 (60%)	

При сопоставлении частоты развития тромбоэмболических осложнений в зависимости от носительства аллеля А полиморфизма с.*97G>А гена F2 не были выявлены статистически значимые различия ($p=0,237$). У 1 пациента – носителя аллеля А полиморфизма с.*97G>А гена F2 – развились тромбоэмболические осложнения, а у другого – нет. Среди пациентов – носителей генотипа GG полиморфизма с.*97G>А гена F2 осложнения развивались только у 4 человек (10,5%), а у 34 человек (89,5%) они отсутствовали.

При оценке частоты развития тромбоэмболических осложнений в зависимости от носительства аллеля А полиморфизма с.1601G>А гена FV нами были установлены статистически значимые различия ($p=0,03$). Шансы развития тромбоэмболических осложнений среди пациентов – носителей аллеля А полиморфизма с.1601G>А гена FV были выше в 11,6 раза по сравнению с пациентами – носителями генотипа GG (95% ДИ: 1,47–92,14). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V=0,42$).

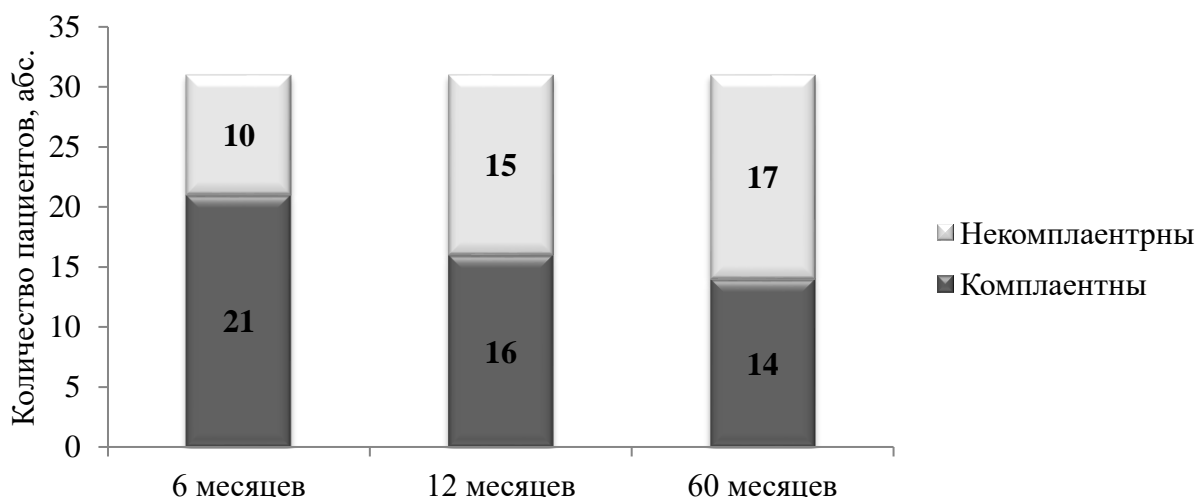
Далее нами была проанализирована комплаентность пациентов (3 человека), которые при наличии аллеля А полиморфизма с.*97G>А гена F2 или полиморфизма с.1601G>А гена FV или их комбинации имели тромбоэмболические осложнения. Через 6 месяцев 2 из 3

обследованных были комплаентными, 1 – нет. Через 12 месяцев и в дальнейшем все пациенты не соблюдали комплайнс.

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

При анализе комплаентности среди 3 пациентов без носительства аллеля А полиморфизма с.*97G>А гена F2 или полиморфизма с.1601G>А гена FV, но с развившимися тромбоэмболическими осложнениями установлено, что через 6 месяцев 2 пациента были некомплаентны, а 1 – комплаентен. Через 12 месяцев и в последующем ни один из 3 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.

При анализе комплаентности у пациентов без носительства аллеля А полиморфизма с.*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV, у которых не отмечалось тромбоэмболических осложнений (n=31), установлено, что через 6 месяцев 67,7% пациентов были комплаентны, а 32,3% – нет. Через 12 месяцев наблюдения комплаентными были 51,6% пациентов, через 60 месяцев – 45,2% (рис.).



*Комплаентность пациентов без носительства аллеля А полиморфизма с.*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV и без тромбоэмболических осложнений*

Динамика комплаентности в данной подгруппе отражала общую тенденцию снижения комплаентности с течением времени, что существенно повышает вероятность развития гемодинамических осложнений даже при отсутствии у больных мутаций в генах тромбофилии.

Заключение. По результатам исследования носительство аллеля А полиморфизма с.*97G>А гена F2 и/или полиморфизма с.1601G>А гена FV среди пациентов с протезированным МК механическими протезами повышает шансы развития тромбоэмболических осложнений в 10,3 раза по сравнению с пациентами – носителями генотипа GG в данных полиморфизмах. При этом у пациентов, соблюдавших комплаенс, наблюдалось значительное нивелирование генетической предрасположенности к повышенному риску тромбоэмболических осложнений. Также было выявлено, что среди пациентов без носительства генотипов, обуславливающих склонность к тромбозам, но с развившимися тромбоэмболическими осложнениями именно отсутствие комплаентности было доминирующей причиной их развития.

Список литературы

1. Hirota T., Fujita Y., Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020. vol. 16. no. 9. P. 809-822.
2. Селиверстова Е.Н., Сергиенко Д.Ф., Башкина О.А., Стройкова Т.Р., Гапархоева З.М. Клинико-диагностическое и прогностическое значение гена ИЛ-4 при рецидивирующем течении синдрома бронхиальной обструкции у детей // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14. № 2. С. 59-66.
3. Lim W.Y., Lloyd G., Bhattacharyya S. Mechanical and surgical bioprosthetic valve thrombosis. *Heart.* 2017. vol. 103. no. 24. P. 1934-1941.
4. Новоселова А.А., Якушин С.С. Тромбоз механического клапана сердца: трудности диагностики на примере клинического случая с летальным исходом // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020. Т. 16. №. 3. С. 399-403. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-06-13.
5. Zhu Z., Li Y., Meng X., Han J., Li Y., Liu K., Shen J., Qin Y., Zhang H. New warfarin anticoagulation management model after heart valve surgery: rationale and design of a prospective, multicentre, randomised trial to compare an internet-based warfarin anticoagulation management model with the traditional warfarin management model. *British Medical Journal Open.* 2019. vol. 9. no. 12. P. e032949.

6. Карпич С.А., Шмелева В.М., Капустин С.И., Головина О.Г., Смирнова О.А., Папаян Л. П. Оценка протромботического фенотипа у асимптомных носителей мутации G1691A в гене фактора V и/или мутации G20210A в гене протромбина с помощью теста генерации тромбина // Тромбоз, гемостаз и реология. 2018. № 3. С. 11-16. DOI: 10.25555/THR.2018.3.0845.
7. Cerşit S., Bayam E., Gündüz S., Özkan M. Early Thrombosis of a Mitral Annuloplasty Ring in a Patient with MTHFR and Factor V Leiden Mutations. Journal of Heart Valve Disease. 2017. vol. 26. no. 5. P. 585-588.
8. Pegoraro C., Biasiolo A., Ilceto S., Pengo V. Mechanical prosthetic heart valve thrombosis despite optimal anticoagulation in a patient with congenital thrombophilia (factor V Leiden). Clinical and applied thrombosis-hemostasis. 2003. vol. 9. no. 1. P. 89-90.
9. Kaya İ., Köner A.E. Assessment of the warfarin anticoagulation knowledge of patients with mechanical mitral valve prosthesis and its effect on therapy adherence and relevant complications. Family Medicine & Primary Care Review. 2021. vol. 23. no. 2. P. 174-178.
10. Тарасенко Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Приверженность к длительному лечению пациентов и факторы на нее влияющие // Фундаментальные исследования. 2007. № 9. С. 57-58.
11. Schneider K.I., Schmidtke J. Patient compliance based on genetic medicine: a literature review. Journal of Community Genetics. 2014. vol. 5. no. 1. P. 31-48.
12. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Medical Care. 1986. vol. 24. no. 1. P. 67-74.
13. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 1. С. 63-65.