

Ю.В.Щукин, А.О.Рубаненко, А.В.Германов, О.В.Терешина

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России

С целью выявления гемостазиологических, гемодинамических и генетических показателей, ассоциированных с риском развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, обследовано 103 больных ишемической болезнью сердца, из них 60 мужчин и 43 женщины (средний возраст - 60,4±4,5 лет).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, ушко левого предсердия, спонтанное эхоконтрастирование, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза.

To reveal hemostatic, hemodynamic, and genetic indices associated with a high risk of ischemic stroke in patients with chronic atrial fibrillation, 103 patients with coronary artery disease and chronic AF (60 men, 43 women) aged 60.4±4.5 years were examined.

Key words: coronary artery disease, atrial fibrillation, ischemic stroke, left auricle, spontaneous echo-contrasting, thrombin activated fibrinolysis inhibitor.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных аритмий сердца в клинической практике, встречаясь у 1-2% населения и увеличиваясь с возрастом [1, 2]. Данное нарушение ритма ассоциируется с повышением риска развития ишемического инсульта (ИИ) более чем в пять раз, по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [1]. Причиной этого осложнения, в большинстве случаев, оказывается тромбоз ушка левого предсердия (УЛП), «золотым стандартом» в выявлении которого является чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ) [3]. Большую роль в тромбообразовании в УЛП и, следовательно, в развитии ИИ, у больных с ФП играют нарушения в системе гемостаза [2, 3]. Однако гемостазиологические показатели не включаются в шкалы стратификации риска развития ИИ у больных с ФП, ввиду их недостаточной чувствительности и специфичности.

В последние годы внимание привлекает новый показатель, являющийся связующим звеном между гемостазом и фибринолизом - активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ) [4, 5]. Данный энзим активируется с помощью тромбина, плазмина, трипсина, а также комплекса тромбин-тромбомодулин и отщепляет С-концевые остатки лизина от фибрина, влияющие на связывание и активацию плазминогена, что, в конечном итоге, приводит к замедлению лизиса сгустка [4, 5]. К настоящему времени изучена роль этого теста в развитии ишемической болезни сердца [6], инфаркта миокарда [7], лакунарного инсульта [8] и венозных тромбозов [9]. Однако в литературе отсутствуют данные о роли АТИФ в прогнозировании риска развития ИИ у больных с ФП.

Исследователи активно обсуждают возможную роль генетических полиморфизмов гена витамин К эпиксид-редуктазного комплекса 1 (VKORC1) в стратификации риска развития ИИ, однако имеющиеся сведения противоречивы. Так, Y.Wang et al., 2006 [10] установили взаимосвязь между различными полиморфизмами VKORC1 и риском развития ишемической болезни сердца и инсульта, в то время как по данным L.A.Hindorff 2007 [11] вышеуказанная взаимосвязь не

была подтверждена. В литературе имеется недостаточно информации о роли полиморфизмов гена VKORC1 в стратификации риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с постоянной формой ФП.

Цель исследования - выявить гемостазиологические, гемодинамические и генетические показатели, ассоциированные с риском развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 103 больных ишемической болезнью сердца с постоянной формой ФП, из них 60 мужчин и 43 женщины (средний возраст - 60,4±4,5 лет). В исследование не включались больные с поражениями клапанного аппарата сердца, вторичными формами ФП, циррозом печени, хронической болезнью почек, тяжелой сердечной недостаточностью (ХСН IIБ и III стадий), сахарным диабетом, коагулопатиями. Пациенты, включенные в исследование, получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), диуретики, статины. Больные не принимали варфарин по причине категорического отказа от приема данного препарата, что фиксировалось в соответствующем протоколе на этапе включения в исследование.

Всем больным проводилась трансторакальная (ТТ) и ЧП ЭхоКГ, исследовались показатели системы гемостаза, включавшие определение уровня международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), антитромбина, АТИФ, а также изучение полиморфизмов C1173T и G3730A гена VKORC1.

ТТ и ЧП ЭхоКГ выполняли по стандартным методикам на аппаратах Logic 5,7 (США) и SIEMENS Acuson Cypress (Германия). Оценивалась максимальная скорость изгнания крови из УЛП (ПСК), величина

спонтанного эхоконтрастирования (СЭК), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), а также размеры УЛП и левого предсердия (ЛП). Тромбом считали наличие дополнительного эхосигнала в полости предсердия или ушка, который обладал некоторой подвижностью и сохранялся при изменении угла сканирования [3].

Для определения уровня МНО использовали Тех-пластин-тест (К), АТЧВ - набор АПТВ-тест, фибриногена - фибриноген-тест фирмы Технологии Стандарт (Барнаул, Россия). Уровень антитромбина измеряли с помощью тест-системы STA АТIII (Roche Diagnostics, Швейцария). Исследование всех вышеперечисленных показателей проводилось на приборе STA-COMPACT (Roche Diagnostics, Швейцария). Содержание в крови РФМК определяли с помощью набора РФМК-тест (планшетный вариант) (Технология Стандарт, Барнаул, Россия). Уровень АТИФ определялся с помощью тест-систем IMUCLONE TAFI ELISA (American Diagnostica inc., США) и иммуноферментного анализатора «Пикон» (Россия). Нормальным уровнем АТИФ в плазме крови считали от 40 до 250%. Исследование полиморфизмов C1173T и G3730A гена VKORC1 осуществлялось с помощью соответствующих наборов SNP-экспресс (ЗАО Литех, Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета Statistica 6.1. Количественные показатели представлялись в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение (SD). Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий U Манна-Уитни, при выполнении корреляционного анализа - корреляцию Спирмена. С целью определения чувствительности и специфичности различных показателей применяли ROC-анализ. При расчете отношения шансов для показателей, включенных в исследование, использовали бинарный логистический регрессионный анализ. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Данное исследование успешно прошло этическую экспертизу на предмет соответствия его Международным и Российским этическим принципам и нормам.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были разделены на две группы: 1 группу составили 48 человек с наличием ИИ в анамнезе, 2 группу - 55 человек без ИИ в анамнезе. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности ФП, наличию перенесенного ИМ в анамнезе, стадии ХСН, а также частоте встречаемости гипертонической болезни.

При анализе гемодинамических показателей по данным ТТ и ЧП ЭхоКГ, тромбоз УЛП у больных 1 группы встречался на 42% чаще, чем у больных 2 группы ($p=0,03$). Средняя степень феномена СЭК была достоверно выше у боль-

ных с перенесенным ИИ, по сравнению с больными без ИИ в анамнезе ($p=0,03$). В 1 группе максимальная ПСК из УЛП была на 34% ниже ($p=0,04$), а ФВ ЛЖ - на 6% ниже ($p=0,04$) по сравнению с больными 2 группы (табл. 1). По другим гемодинамическим показателям достоверных различий выявлено не было.

Средний уровень АТИФ у больных 1 группы оказался на 34% выше, по сравнению с больными 2 группы ($p=0,009$), и превышал нормальный уровень, в то время как у больных без ИИ он не отличался от него. РФМК в обеих группах оказались выше нормы, однако у больных 1 группы их величина была на 26% выше, по сравнению с больными 2 группы ($p=0,02$). При анализе других гемостазиологических показателей, достоверных различий между группами выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий, их гемодинамические и гемостазиологические показатели

	1 группа (n=48)	2 группа (n=55)	p
Пол мужской/женский	29 (60,4%)/ 19 (39,6%)	31 (56,4%)/ 24 (43,6%)	0,5
Средний возраст	59,3±4,5	61,5±5,3	0,4
Длительность ФП, (мес)	6,9±1,7	6,5±1,1	0,3
ИМ в анамнезе	19 (39,6%)	17 (30,9%)	0,2
ХСН I стадия	22 (45,8%)	30 (54,5%)	0,1
ХСН II A стадия	26 (54,2%)	25 (45,5%)	0,2
ГБ	45 (93,8%)	51 (92,7%)	0,4
Гемодинамические показатели			
ПСК, (см/с)	27,5 ± 13,5	41,8 ± 17,6	0,04
ЛП, (мм.)	47,8 ± 6,2	46,3 ± 8,2	0,5
УЛП, (мм.)	23,6 ± 5,1	22,2 ± 5,3	0,9
ФВ ЛЖ, (%)	54,3±5,2	57,6±6,4	0,04
Тромбоз УЛП, (%)	100%	58%	0,03
СЭК, средняя степень	3,1±0,4	2,3±0,9	0,03
Гемостазиологические показатели			
АТИФ (%)	286,2± 107,7	189±60,1	0,009
РФМК (мг%)	13,6±3,1	10±3,6	0,02
Антитромбин (%)	108,7±9,1	101,2±14,6	0,2
Фибриноген (г/л)	3,6±0,3	3,5±0,8	0,6
МНО	1,0±0,01	1,1±0,1	0,3
АЧТВ (с)	35,1±2,8	37,8±4,6	0,2

здесь и далее, ФП - фибрилляция предсердий, ИМ - инфаркт миокарда, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ГБ - гипертоническая болезнь, ПСК - пиковая скорость кровотока, ЛП - левое предсердие, УЛП - ушко левого предсердия, ФВ - фракция выброса, ЛЖ - левый желудочек, СЭК - спонтанное эхоконтрастирование, АТИФ - активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы, МНО - международное нормализованное отношение, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

Частота встречаемости генотипа СС гена VKORC1 («дикий тип») среди всех пациентов составила 28%, СТ - 54%, ТТ - 18%. Генотип GG гена VKORC1 («дикий тип») наблюдался в 38%, GA - 52% и AA - 10% случаев. Экспериментальное распределение изучаемых генотипов достоверно не отличалось от распределения, рассчитанного теоретически по закону Харди-Вайнберга. При этом у больных 1 группы генотип GG по полиморфному маркеру G3730A гена VKORC1 встречался на 30% чаще, по сравнению с больными 2 группы ($p < 0,001$). По другим генотипам VKORC1 достоверных различий между группами выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа, с наличием ИИ в анамнезе ассоциировалось снижение ПСК, наличие тромба в УЛП, феномена СЭК, генотипа GG гена VKORC1, а также повышение уровней РФМК и АТИФ. При этом наиболее сильная взаимосвязь с перенесенным ишемическим инсультом отмечалась для генотипа GG гена VKORC1 и уровня АТИФ (табл. 2). В дальнейшем для вышеуказанных показателей рассчитывались чувствительность и специфичность в стратификации риска развития ИИ (табл. 3).

Поскольку в нашем исследовании тромбоз УЛП встречался у всех больных с перенесенным ИИ, то по-

Таблица 2.

Корреляционные взаимосвязи между гемодинамическими, гемостазиологическими, генетическими показателями и перенесенным ишемическим инсультом у больных с фибрилляцией предсердий

Показатель	КК	р
ПСК	-0,41	0,04
СЭК	0,47	0,01
ФВ ЛЖ	-0,3	0,1
Тромбоз УЛП	0,42	0,03
РФМК	0,44	0,02
АТИФ	0,5	0,008
Генотип GG VKORC1	0,64	0,001

где, КК - коэффициент корреляции

Таблица 3.

Чувствительность и специфичность лабораторных и инструментальных показателей в стратификации риска развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

Показатель	Ч	С	+LR	-LR
АТИФ >250%	83%	74%	2	0,45
РФМК > 9 мг%	88%	42%	7,1	0,66
ПСК < 30 см/с	63%	83%	3,8	0,5
СЭК III – IV степени	88%	53%	9,5	0,5
Тромбоз УЛП	100%	42%	1,7	0
Генотип GG VKORC1	63%	96%	1,5	0

где, Ч - чувствительность, С - специфичность, +LR и -LR - положительное и отрицательное отношение правдоподобия

казатель чувствительности составил 100%. При этом, тромбоз УЛП выявлялся также и у больных без перенесенного ИИ в анамнезе, что отразилось в довольно низкой его специфичности, так же как и для степени СЭК. Наиболее высокая чувствительность среди показателей системы гемостаза была выявлена для уровня РФМК, однако данный тест также оказался низкоспецифичным. В то же время, наличие генотипа GG гена VKORC1, оказалось высокоспецифичным, но низкочувствительным. Среди всех показателей, включенных в исследование, лишь уровень АТИФ имел довольно высокую чувствительность и специфичность в прогнозировании риска развития ИИ у больных с постоянной формой ФП. При этом положительное отношение правдоподобия для данного теста составило 2. То есть, у больных с перенесенным ИИ повышение уровня данного показателя можно ожидать в 2 раза чаще, чем у больных без ИИ в анамнезе.

При проведении однофакторного регрессионного анализа наибольшее отношение шансов (ОШ) было выявлено для тромбоза УЛП и значения АТИФ более 250% (табл. 4). При этом, уровень РФМК более 9 мг%, показавший довольно высокую чувствительность, ассоциировался лишь с небольшим повышением риска развития ИИ. Напротив, наличие генотипа GG гена VKORC1, показавшее невысокую чувствительность, ассоциировалось со значительным увеличением риска развития ИИ у больных ФП. Графическое изображение полученных отношений шансов инструментальных и лабораторных показателей представлено на рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нарушения внутрисердечной гемодинамики и гиперкоагуляция несомненно, вносят значительный вклад в образование тромба в УЛП и развитие ИИ у больных с ФП [2]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению этой проблемы [12-15], шкалы стратификации риска развития ИИ не учитывают данные показатели ввиду недостаточной чувствительности и специфичности общепринятых лабораторных и инструментальных тестов. При этом роль АТИФ, являющегося маркером фибринолитической активности крови, в стратификации риска развития ИИ у больных с ФП практически не оценивалась.

В последнее время активно изучается роль полиморфизмов различных генов в тромбообразовании [10, 11, 16]. В частности, полиморфизмы гена VKORC1, определение которых традиционно используется для подбора стартовой дозы варфарина, сейчас рассматриваются в качестве возможных предикторов тромботических осложнений. Однако, крупных исследований, посвященных оценке роли данных полиморфизмов в стратификации риска развития ИИ у больных с постоянной формой ФП, не проводилось.

В нашей работе показано, что определенный вклад в развитие ИИ вносят уровень ПСК менее 30 см/с, высокие градации феномена СЭК и наличие тромба УЛП, что в целом согласуется с данными предыдущих исследований [17, 18]. Однако, в отличие от других [19] мы не выявили достоверной ассоциации между сниже-

Таблица 4.

Однофакторный регрессионный анализ гемодинамических и гемостазиологических показателей

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
ПСК < 30 см/с	1,1	0,99 – 1,2	0,03
СЭК III – IV степени	2,6	1,2-4,3	0,04
Тромбоз УЛП	5,1	2,1-7,3	0,03
РФМК > 9 мг%	1,2	0,9 – 1,6	0,02
АТИФ > 250%	3,9	2,1-5,8	0,001
Генотип GG VKORC1	2,7	1,5-4,8	< 0,001

где, ОШ - отношение шансов, ДИ - доверительный интервал

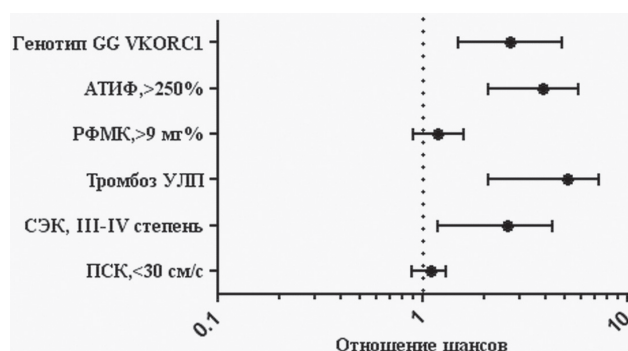


Рис. 1. Отношение шансов инструментальных и лабораторных показателей в стратификации риска развития ИИ у больных с ФП.

нием ФВ ЛЖ и риском развития ИИ у больных с ФП. Это может быть обусловлено тем, что в исследование не включались пациенты с тяжелой ХСН, между группами не было достоверных различий по частоте перенесенного инфаркта миокарда.

Среди гемостазиологических тестов, включенных в наше исследование, с риском развития ИИ ассоциировались уровень АТИФ более 250% и РФМК более 9 мг%. Как и следовало ожидать, повышение уровня РФМК у больных с ФП является чувствительным, но неспецифичным предиктором развития ИИ. ФП сочетается с повышением тромбина в крови [18], и, следовательно, увеличение РФМК, являющегося маркером тромбинемии, можно ожидать у многих больных с данным нарушением ритма, в том числе и с перенесенным ИИ. Таким образом, возрастание уровня РФМК свидетельствует о повышении риска развития ИИ, в то время как нормальное его значение не обязательно говорит об отсутствии риска развития ИИ. Повышение уровня АТИФ более 250%, по нашим данным, связано с достоверным увеличением риска развития ИИ у больных с постоянной формой ФП. При этом данный

показатель обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. АТИФ способствует угнетению фибринолиза за счет уменьшения связывания плазминогена с фибрином. В результате происходит замедление лизиса образующихся тромбов, что, безусловно, будет приводить к повышению риска развития ИИ. На настоящий момент в литературе отсутствуют сведения о роли АТИФ в прогнозировании риска развития ИИ у больных с ФП. Мы считаем, данный тест можно рекомендовать для включения в шкалы оценки риска развития ИИ после получения положительных результатов других исследований.

Нами выявлено, что наличие генотипа GG гена VKORC1 («дикий тип») также ассоциируется с повышением риска развития ИИ у больных ФП. У пациентов с данным генотипом скорость транскрипции этого гена выше, чем у носителей генотипов GA и AA, что обуславливает более высокую концентрацию фермента внутри клетки и повышение активности системы гемостаза за счет более быстрого образования активных витамин К зависимых факторов свертывания крови. Это, вероятно, и будет способствовать повышению риска развития ИИ. Учитывая немногочисленные данные литературы, посвященные изучению роли этих полиморфизмов гена VKORC1 у больных с ФП, их включение в шкалы стратификации риска развития ИИ возможно после проведения соответствующих крупных исследований.

ВЫВОДЫ

1. Показателями, ассоциированными с риском развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, являются снижение максимальной скорости изгнания крови из ушка левого предсердия менее 30 см/с, наличие высоких градаций феномена спонтанного эхоконтрастирования и тромбоза ушка левого предсердия, повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов более 9 мг% и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза более 250%, а также присутствие генотипа GG гена витамин К эпоксид-редуктазного комплекса 1.
2. Уровень активируемого тромбином ингибитора фибринолиза более 250% имеет высокий показатель отношения шансов развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий при удовлетворительной чувствительности и специфичности.
3. Включение вышеперечисленных показателей в шкалы стратификации риска развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий может быть рекомендовано после получения положительных результатов проспективных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation // European Heart Journal. - 2010. - Vol. 31. - P. 2369-2429.
2. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation // Europace. - 2006. - №8. - P. 651-745.
3. Панченко Е.П. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией / Е.П.Панченко, Е.С.Кропачева. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. - 144 с.
4. Structure of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, a molecular link between coagulation and fibrinolysis / L.Sanglas [et al.] // Molecular Cell. - 2008. - № 4. - P. 598-606.
5. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI):

- a molecular link between coagulation and fibrinolysis / P.Miljic [et al.] // *Srp. Arh. Celok. Lek.* - 2010. Vol. 138. - Suppl 1. - P. 74-78.
6. TAFI activity in coronary artery disease: a contribution to the current discussion on TAFI assays / V.Schroeder [et al.] // *Thromb. Haemost.* - 2006. - № 2. - P. 236-237.
7. Low thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activity levels are associated with an increased risk of a first myocardial infarction in men / M.E.Meltzer [et al.] // *Haematologica.* - 2009. № 6. P. 811-818.
8. Ilhan D. Evaluation of platelet activation, coagulation, and fibrinolytic activation in patients with symptomatic lacunar stroke / D.Ilhan, D.Ozbalalik, E.Gulcan // *Neurologist.* - 2010. - №3. - P. 188-191.
9. Meltzer M.E. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1 / M.E.Meltzer, T.Lisman, P.G. de Groot // *Blood.* - 2010. - №1. - P. 113-121.
10. VKORC1 haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease, and aortic dissection) / Y.Wang [et al.] // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113. - № 12. - P. 1615 - 1621.
11. Common VKORC1 variants are not associated with arterial or venous thrombosis / L.A.Hindorff [et al.] // *J Thromb Haemost.* - 2007. - №5. - P. 2025-2027.
12. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers / J.Montaner [et al.] // *Stroke.* - 2008. - № 8. - P. 2280 - 2287.
13. Watson, T. Fibrin D-dimer levels and thromboembolic events in patients with atrial fibrillation / T.Watson, E.Shantsila, GY.Lip // *Int J Cardiol.* - 2007. - № 9. - P. 123-124
14. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation / S.Ayrala [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* - 2011. - Vol. 24. - № 5. - P. 499-505.
15. VKORC1 genetic polymorphism and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: new findings and meta-analysis / C.Verstuyft [et al.] // *J Thromb Haemost.* - 2009. -Vol 7. - № 6. - P. 1034-1036.
16. No clear link between VKORC1 genetic polymorphism and the risk of venous thrombosis or peripheral arterial disease / DM.Smadja [et al.] // *Thromb Haemost.* - 2008. - Vol 99. - № 5. - P. 970 - 972.
17. Zabalgoitia M. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in non-valvular atrial fibrillation / M.Zabalgoitia, J.L.Halperin, L.A.Pearce // *J Am Coll Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 1622-1626
18. Сердечная Е.В. Дополнительные маркеры риска тромбоза эмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий / Е.В.Сердечная, Т.А.Истомина, Л.А.Кульминская // *Экология человека.* - 2006. - №19. - С 3742.
19. Pullicino P.M. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction / P.M.Pullicino, J.L.Halperin, J.L.P.Thompson // *Neurology.* - 2000. - Vol. 54. - № 2. - С. 288.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Ю.В.Щукин, А.О.Рубаненко, А.В.Германов, О.В.Терешина

С целью выявления гемостазиологических, гемодинамических и генетических показателей, ассоциированных с риском развития ишемического инсульта (ИИ) у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП) обследованы 103 больных ишемической болезнью сердца с постоянной формой ФП, из них 60 мужчин и 43 женщины (средний возраст - 60,4±4,5 лет). Больные не принимали варфарин по причине категорического отказа от приема данного препарата. Всем больным проводилась трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография определяли уровни активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), антитромбина, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ), а также изучали полиморфизмы С1173Т и G3730А гена VKORC1. Все пациенты были разделены на две группы: 1 группу составили 48 человек с наличием ИИ в анамнезе, 2 группу - 55 человек без ИИ в анамнезе.

Тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) у больных 1 группы встречался на 42% чаще, чем у больных 2 группы (p=0,03). Средняя степень феномена спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) была достоверно выше у больных с перенесенным ИИ, по сравнению с больными без ИИ в анамнезе (p=0,03). В 1 группе максимальная пиковая скорость кровотока (ПСК) из УЛП была на 34% ниже (p=0,04), а фракция выброса левого желудочка - на 6% ниже (p=0,04) по сравнению с больными 2 группы. Средний уровень АТИФ у больных 1 группы оказался на 34% выше, по сравнению с больными 2 группы (p=0,009), и превышал нормальный уровень, в то время как у больных без ИИ он не отличался от него. РФМК в обеих группах оказались выше нормы, однако у больных 1 группы их величина была на 26% выше, по сравнению с больными 2 группы (p=0,02). Частота встречаемости генотипа CC гена VKORC1 среди всех пациентов составила 28%, CT - 54%, TT - 18%. Генотип GG гена VKORC1 наблюдался в 38%, GA - 52% и AA - 10% случаев. При этом у больных 1 группы генотип GG по полиморфному маркеру G3730А гена VKORC1 встречался на 30% чаще, по сравнению с больными 2 группы (p<0,001).

Таким образом показателями, ассоциированными с риском развития ИИ у больных с постоянной формой ФП, является снижение максимальной ПСК из УЛП менее 30 см/с, наличие высоких градаций феномена СЭК и тромбоза УЛП, повышение уровня РФМК более 9 мг% и АТИФ более 250%, а также присутствие генотипа GG гена VKORC1. Уровень АТИФ более 250% имеет высокий показатель отношения шансов развития ИИ у больных с постоянной ФП предсердий при удовлетворительной чувствительности и специфичности. Включение вышеперечисленных показателей в шкалы стратификации риска развития ИИ у больных с ФП может быть рекомендовано после получения положительных результатов проспективных исследований.

RISK FACTORS OF ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION

Yu. V. Shchukin, A. O. Rubanenko, A. V. Germanov, O. V. Tereshina

To reveal hemostatic, hemodynamic, and genetic indices associated with a high risk of ischemic stroke in patients with chronic atrial fibrillation (AF), 103 patients with coronary artery disease and chronic AF (60 men, 43 women) aged 60.4 ± 4.5 years were examined. The patients strongly objected to take Warfarin. In all patients transthoracic and transesophageal echocardiography was performed; activated partial thromboplastin time (aPTT), fibrinogen, soluble fibrin-monomer complexes (SFMC), antithrombin, thrombin activated fibrinolysis inhibitor (TAFI), and C1173T and G3730A polymorphisms of the VKORC1 gene were assessed. All patients were distributed into two following groups: Group I consisted of 48 subjects with a history of ischemic stroke and Group II consisted of 55 patients without history of ischemic stroke.

Thrombosis of the left auricle in Group I occurred more frequently by 42% than in Group II ($p=0.03$). Mean severity of the spontaneous echo-contrasting phenomenon during echocardiography was more pronounced in patients with a history of ischemic stroke than in those without stroke ($p=0.03$). In Group I, the maximal peak circulation velocity from the left auricle was lower by 34% ($p=0.04$) and the ejection fraction of the left ventricle was lower by 6% ($p=0.04$) than in Group II. The TIFA level in Group I turned out to be higher than in Group II by 34% ($p=0.009$), and exceed the normal level, whereas, in the patients without history of stroke, it was within the normal limits. The SFMC level in both groups exceeded the upper limit or normal values; however in Group I, it was higher than in Group II by 26% ($p=0.02$). The prevalence of CC genotype of the VKORC1 gene in the study group was 28%, of CT genotype, 54%, and of TT genotype, 18%. The GG genotype of the VKORC1 gene was revealed in 38% of cases, GA genotype, in 52% of cases, and AA genotype, in 10% of cases. In Group I, the GG genotype with regard to the polymorphism of the G3730A marker of the VKORC1 gene occurred more frequently than in Group II by 30% ($p<0.001$).

Thus, the indices associated with a high risk of ischemic stroke in patients with chronic AF are as follows: decreased maximal peak circulation velocity from the left auricle of less than 30 cm/s, high-grade spontaneous echo-contrasting phenomenon, and the left auricle thrombosis, increased SFMC level of more than 9 mg/dl and the TIFA level of more than 250%, as well as presence of GG genotype of the VKORC1 gene. The TIFA level exceeding 250% is associated with a higher odds ratio of development of ischemic stroke in patients with chronic AF, with acceptable sensitivity and specificity. Inclusion of the above indices into risk stratification scales for ischemic stroke in the patients with chronic AF can be recommended upon obtaining of favorable results of prospective studies.