

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Агибова Н.Е., Боева О.И.

ГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, e-mail: natabulgakowa@yandex.ru

В когортном проспективном наблюдательном исследовании проводилось изучение взаимосвязи между генетическими, лабораторными, эхокардиографическими и клиническими показателями и риском возникновения инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с неклапанной формой фибрилляцией предсердий и количеством баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc от 0 до 3-х. Была обнаружена статистически значимая связь между носительством полиморфных аллелей -455A гена фибриногена B и 807T гена *ITGA2* и возникновением тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. По результатам исследования была построена логистическая прогностическая модель на основе таких признаков, как длительность фибрилляции предсердий, наличие ишемической болезни сердца, размер левого предсердия, наличие полиморфной аллели 807T гена *ITGA2* и уровень фибриногена плазмы крови. Модель рекомендована для индивидуализации прогноза пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих низкий и умеренный риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2-VASc .

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, фибриноген, полиморфизм, модель прогнозирования.

PREDICTION OF RISK OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Agibova N.E., Boeva O.I.

Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: natabulgakowa@yandex.ru

A cohort prospective observational study was carried out to detect relationship between genetic, laboratory, echocardiographic and clinical parameters and the risk of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation and CHA_2DS_2-VASc score ≤ 3 . Statistically significant association was found between polymorphic alleles -455A of fibrinogen B gene and 807T of *ITGA2* gene and the occurrence of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. Based on the data obtained the prognostic model was developed, which included the duration of atrial fibrillation, the presence of ischemic heart disease, the size of the left atrium, the presence of the polymorphic allele 807T of the *ITGA2* gene and the serum level of fibrinogen. The above model can be useful for a more accurate assessment of the risk of thromboembolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation and low or moderate risk, according to CHA_2DS_2-VASc scale.

Keywords: atrial fibrillation, fibrinogen, polymorphism, prediction model.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Риск развития ишемического инсульта у пациентов с ФП в 6 раз превышает таковой у пациентов с синусовым ритмом, поэтому одним из основных направлений лечения пациентов с данным нарушением ритма является профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [1]. Для оценки риска ТЭО на сегодняшний день используется шкала CHA_2DS_2-VASc , которая включает только клинические факторы и не дает врачу точной рекомендации в отношении тактики антитромботической терапии при количестве баллов равном одному [2]. Становятся более доступными новые методы исследования и новые научные данные, указывающие на роль генетических факторов в возникновении ТЭО, что открывает перспективу индивидуализации прогноза у пациентов с ФП, что особенно актуально для групп низкого и умеренного риска по шкале CHA_2DS_2-VASc .

Цель исследования: оценить и сопоставить влияние ряда клинических, эхокардиографических, генетических и биохимических параметров на прогноз у пациентов с неклапанной ФП.

Материал и методы исследования

В когортное проспективное исследование вошло 102 пациента (средний возраст 55 (49–59) лет, 83,3 % мужчин) с неклапанной формой ФП, госпитализированных в Ставропольский краевой клинический кардиологический диспансер с целью купирования пароксизма или коррекции терапии неклапанной ФП. С целью ограничения влияния клинических факторов на прогноз в исследование включали больных с количеством баллов по шкале *CHA₂DS₂-VASc* не более 3-х. Среди них 0 баллов было у 34 (33,3 %) больных, 1 балл – у 33 (32,4 %), 2 балла – у 24 (23,5 %) и 3 балла – у 11 (10,8 %) пациентов. Критериями исключения были сахарный диабет, онкологические заболевания, недавно перенесенные травмы и операции, а также воспалительные заболевания в фазе обострения.

Включенные в исследование пациенты находились под динамическим наблюдением в течение 36 месяцев. Конечными точками (КТ) считали развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и/или системных эмболических осложнений. Исследование одобрено этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета. Все пациенты заполнили добровольное согласие на участие в исследовании.

Участники исследования подверглись стандартному клинико-лабораторному и инструментальному кардиологическому обследованию. Специальные методы исследования включали типирование полиморфизма *G(-455)A* гена фибриногена *B* и полиморфизма *C807T* гена *ITGA2* методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата с использованием комплекса реагентов «*SNP-ЭКСПРЕСС*» (ООО НПФ «Литех»), согласно приложенным инструкциям. Забор венозной крови производили натощак после 12-часового голодания. ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови при помощи реагента «ДНК-экспресс-кровь». Определение уровня фибриногена в плазме крови проводили методом Клаусса на автоматическом коагулометре *Sysmex CA-500*, согласно принятым протоколам.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи пакета прикладных программ *IBM SPSS Statistics 20 for Windows*. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка. При нормальном распределении признаки представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), межгрупповые различия оценивали при помощи t-критерия Стьюдента с учетом теста Ливиня на равенство дисперсий. При несоответствии критериям нормального распределения показатели

представляли в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q1-Q3)$), в этом случае различия между двумя группами анализировали при помощи U критерия Манна – Уитни, между тремя и более группами – при помощи критерия Краскала – Уоллиса. Категориальные переменные представляли в виде абсолютного значения и доли в процентах. Различия между долями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, а также критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность и точного критерия Фишера. Для оценки предсказательной роли признака вычисляли относительный риск (ОР) с определением 95 % доверительного интервала (ДИ). Построение модели прогнозирования наступления неблагоприятного исхода осуществляли с помощью метода логистического регрессионного анализа с использованием ряда количественных и качественных признаков. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

За период наблюдения конечных точек достигли 14 (13,7 %) пациентов, из них у 13 человек было зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения и у одного – транзиторная ишемическая атака. Эпизодов эмболии периферических артерий зафиксировано не было.

Пациенты были разделены на две группы, в группу I вошли больные, достигшие конечных точек, в группу II – все остальные. Как видно из таблицы 1, данные группы статистически значимо различались по ряду признаков. Так, пациенты, достигшие за период наблюдения конечных точек, были старше, чаще страдали артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Учитывая, что вышеперечисленные факторы входят в шкалу CHA_2DS_2-VASc [1, 2], закономерно преобладание пациентов с 2–3 баллами в группе I. В первой группе чаще встречались пациенты, страдавшие ишемической болезнью сердца (ИБС) ($p=0,001$), а также перенесшие инфаркт миокарда, но данная тенденция не достигла статистически значимого уровня ($p=0,09$), вероятно, из-за небольшого числа больных с данной патологией в исследовании (4 человека).

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных с учетом достижения КТ

Показатели	Группа I ($n=14$)	Группа II ($n=88$)	p
Пол, n (%):			
– Мужчины	12 (85,7)	73 (83,0)	0,797
– Женщины	2 (14,3)	15 (17,0)	
Возраст, годы	59,0 (54,5-60,0)	54,0 (48,3-59,0)	0,030

Стаж ФП, годы	5 (2,0-6,0)	2 (0,8-4,0)	0,006
Тип ФП, <i>n</i> (%):			
– пароксизмальная	62 (70,5),	10 (71,4),	0,076
– персистирующая	16 (18,2)	0 (0)	
– постоянная	10 (11,4)	4 (28,6)	
Форма ФП, <i>n</i> (%):			
– тахисистолическая	85 (96,6)	13 (92,9)	0,451
– нормосистолическая	3 (3,4)	1 (7,1)	
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	2 (14,3)	2 (2,3)	0,09
ИБС, <i>n</i> (%), в т. ч.	8 (57,1)	16 (18,2)	0,001
– ФК I	1 (7,1)	4 (4,5)	0,631
– ФК II	7 (50)	12 (13,6)	
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%), в т. ч.	12 (85,7)	48 (54,5)	0,039
– 1-й степени	0 (0)	12 (13,6)	0,067
– 2-й степени	3 (21,4)	16 (18,2)	
– 3-й степени	9 (64,3)	20 (22,7)	
ХСН I, II ФК (<i>NYHA</i>), <i>n</i> (%), в т. ч.	9 (64,3)	23 (26,1)	0,01
– ФК I	0 (0)	4 (4,5)	0,303
– ФК II	9 (64,3)	19 (21,6)	
Баллы по шкале <i>CHA₂DS₂-VASc</i> , <i>n</i> (%):			
– 0 баллов	1 (7,1)	33 (37,5)	0,053
– 1 балл	4 (28,6)	29 (33,0)	
– 2 балла	6 (42,9)	18 (20,5)	
– 3 балла	3 (21,4)	8 (9,1)	
– 0 и 1 балл	5 (35,7)	62 (70,5)	0,025
– 2 и 3 балла	9 (64,3)	26 (29,5)	
Табакокурение, <i>n</i> (%)	10 (71,4)	66 (75,0)	0,750
Злоупотребление алкоголем, <i>n</i> (%)	5 (5,7)	2 (14,3)	0,245
ИМТ, кг/м ²	30,3±4,3	29,5±4,9	0,573

Различий по полу между группами обнаружено не было, очевидно в связи со сравнительно небольшим количеством женщин (16,7 %) в исследуемой когорте. Группы не различались по распространенности факторов сердечно-сосудистого риска, средним

значениям лабораторных показателей, а также типу и форме ФП. Однако длительность ФП оказалась достоверно больше в группе больных, достигших конечных точек.

По данным эхокардиографического исследования, у пациентов, достигших конечных точек, левое предсердие (ЛП) было статистически значимо больше, чем у пациентов без неблагоприятного исхода ($4,66 \pm 0,58$ см против $4,28 \pm 0,54$ см, $p=0,017$). Как известно, увеличение размера ЛП ассоциировано с высоким риском формирования тромба в ушке ЛП и кардиоэмболическими осложнениями [3, 4]. Фракция выброса левого желудочка у пациентов первой группы была ниже ($56,57 \pm 5,68$ % против $59,20 \pm 4,63$ %), но лишь на уровне тенденции ($p=0,058$).

В исследуемой когорте носителями генотипа *GG* полиморфизма *G-455A* гена фибриногена *B (FGB)* оказались 72 (70,6 %) пациента, генотипа *GA* – 24 (23,5%) и генотипа *AA* – 6 (5,9 %) больных. Распределение генотипов статистически не отличалось от ожидаемого, рассчитанного согласно равновесию Харди – Вайнберга.

Как видно из таблицы 2, пациенты с генотипом *GA+AA* статистически значимо чаще достигали конечных точек, чем пациенты с генотипом *GG* ($p=0,006$). Относительный риск возникновения тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП при условии наличия полиморфной аллели *-455A* составил 4,3 (95 % ДИ 1,6-11,8). В ряде работ также была показана ассоциация аллели *-455A* с риском возникновения ишемического инсульта у пациентов как с синусовым ритмом, так и с фибрилляцией предсердий [5, 6].

Таблица 2

Частота достижения конечных точек в зависимости от генотипа *FGB*

Генотип	Группа I, <i>n</i> =14	Группа II, <i>n</i> =88	$\chi^2; p$	ОР (95 % ДИ)
<i>GG</i> , <i>n</i> (%)	5 (35,7)	67 (76,1)	9,5; 0,006	4,3 (1,6-11,8)
<i>GA+AA</i> , <i>n</i> (%)	9 (64,2)	21 (23,9)		

Известно, что носительство аллели *-455A* гена *FGB* сопровождается повышением уровня фибриногена плазмы [7]. Этот факт подтвердился в нашем исследовании: уровень фибриногена в плазме крови был статистически значимо выше в группе гомо- или гетерозиготных носителей аллели *-455A* по сравнению с группой гомозигот по аллели *G-455* ($2,8$ ($2,4-2,9$) г/л против $2,5$ ($2,3-2,6$) г/л, $p=0,002$). Также, уровень фибриногена был выше в группе пациентов, достигших конечных точек, по сравнению с группой без КТ ($2,7$ ($2,45-3,03$) г/л против $2,51$ ($2,3-2,8$) г/л), но данная тенденция не достигла статистически значимого уровня ($p=0,087$), вероятно, вследствие высокой изменчивости уровня фибриногена в плазме

под влиянием множества факторов (воспалительные заболевания, возраст, курение, избыточный вес, содержание в организме витаминов *B12* и *C*) [8].

В исследуемой когорте носителями генотипа *CC* полиморфизма *C807T* гена *ITGA2* оказались 60 (58,8 %) пациентов, генотипа *CT* – 32 (31,4 %) и генотипа *TT* – 10 (9,8 %) больных. Распределение генотипов статистически не отличалось от ожидаемого, рассчитанного согласно равновесию Харди – Вайнберга.

Как видно из таблицы 3, пациенты с генотипом *TT* и *CT+TT* достоверно чаще достигали конечных точек по сравнению носителями генотипа *CC*. При этом относительный риск возникновения тромбоэмболических осложнений у пациентов группы *CT+TT* составил 3,6 (95 % ДИ 1,2-10,6), а у представителей группы *TT* – 6 (95 % ДИ 1,8-20,2). Ранее в ряде работ также была показана ассоциация носительства аллели 807Т с возникновением ишемического инсульта [6, 9, 10].

Таблица 3

Частота достижения конечных точек в зависимости от генотипа *ITGA2*

Генотип	Наличие КТ, <i>n</i> =14	Отсутствие КТ, <i>n</i> =88	<i>CC/CT</i> $\chi^2; p$ ОР (95%ДИ)	<i>CC/TT</i> $\chi^2; p$ ОР (95%ДИ)	<i>CC/CT+TT</i> $\chi^2; p$ ОР (95%ДИ)
<i>CC</i> , <i>n</i> (%)	4 (28,6)	56 (63,6)	3,1*; 0,076 2,8 (0,9-9,3)	9,409*; 0,002 6 (1,8-20,2)	6,131*; 0,013 3,6 (1,2-10,6)
<i>CT</i> , <i>n</i> (%)	6 (42,9)	26 (29,5)			
<i>TT</i> , <i>n</i> (%)	4 (28,6)	6 (6,8)			
<i>CT+TT</i> , <i>n</i> (%)	10 (71,4)	32 (36,4)			

В процедуру логистического регрессионного анализа были включены признаки, показавшие статистически значимую связь с наступлением конечных точек в наблюдаемой когорте, а именно – возраст пациента, длительность существования ФП, наличие ИБС, АГ, ХСН, размер левого предсердия, носительство полиморфной аллели *-455A* гена *FGB*, носительство полиморфной аллели *807T* гена *ITGA2*. Помимо вышеуказанных признаков в процедуру анализа включили уровень фибриногена плазмы крови, который показал связь с развитием КТ на уровне тенденции. В таблице 4 представлены факторы, включенные в итоговую модель после проведения процедуры пошагового исключения возможных предикторов методом отношения правдоподобия.

Таблица 4

Факторы, включенные в логистическую регрессионную модель прогноза ТЭО у больных ФП

№	Факторы и их градация	Коды	Коэффициент	<i>p</i> (χ^2)
---	-----------------------	------	-------------	-----------------------

пп		факторов	ы модели (B)	
1	Стаж ФП, годы	X ₁	0,527±0,207	0,011
2	ИБС: – нет ИБС – 0, – ФК I, II – 1.	X ₂	2,046±0,818	0,012
3	ЛП, см	X ₃	1,775±0,806	0,028
4	Полиморфизм гена <i>ITGA2</i> : – отсутствие полиморфной аллели 807T – 0, – наличие полиморфной аллели 807T – 1.	X ₄	1,814±0,863	0,036
5	Уровень фибриногена в плазме, г/л	X ₅	2,441±0,904	0,007
6	Константа уравнения прогноза		-19,958±5,417	<0,0001

В итоге, модель прогнозирования имеет следующий вид:

$$\hat{y} = \frac{\exp(-19,96 + 0,53X_1 + 2,05X_2 + 1,78X_3 + 1,81X_4 + 2,44X_5)}{1 + \exp(-19,96 + 0,53X_1 + 2,05X_2 + 1,78X_3 + 1,81X_4 + 2,44X_5)},$$

где $\hat{y}$ – вероятность развития неблагоприятного исхода у пациента с ФП ($0 \leq \hat{y} \leq 1$). При $\hat{y} > 0,5$ вероятность развития конечной точки высока (стремится к 1). При $\hat{y} \leq 0,5$ – вероятность развития конечной точки низка (стремится к 0). Специфичность данной модели (доля правильно предсказанных отрицательных результатов) составила 98,9 %, а чувствительность (доля правильно предсказанных положительных результатов) – 64,3 %. Информационная способность модели в целом составила 94,1 %.

Таким образом, данная логистическая модель, построенная на основе 5 признаков, является статистически значимой и обладает достаточно высокой прогностической способностью, особенно в отношении предсказания в отношении предсказания не наступления неблагоприятного события в виде ТЭО у больных с неклапанной ФП.

Выводы

1. Носительство аллели -455A гена *FGB* и аллели 807T гена *ITGA2* ассоциировано с повышенным риском тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

2. Логистическая модель, включающая в себя длительность фибрилляции предсердий, наличие ишемической болезни сердца, размер левого предсердия, наличие полиморфной аллели 807T гена *ITGA2* и уровень фибриногена плазмы крови, обладает высокой информационной способностью, в особенности специфичностью, в отношении прогнозирования ТЭО у больных с неклапанной ФП и позволяет повысить уровень

персонализации прогноза, что особенно актуально для больных низкого риска (1 балл) по шкале *CHA₂DS₂-VASc*.

Список литературы

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / В.А. Сулимов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т.4, № 102, приложение 3. – 100 с.
2. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. – 2016. – Vol.37. Iss. 38. – P. 2893-2962.
3. Stollberger C., Chnupa P., Kronik G., Brainin M., Finsterer J., Schneider B., Slany J. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation // Annals of Internal Medicine. 1998. Vol.128, № 8. P. 630-638.
4. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / И.Н. Алексеевская [и др.] // Вестник аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 20-25.
5. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J., Mäntylä R., Kunnas T., Laippala P., Ilveskoski E., Kaste M., Karhunen P.J., Erkinjuntti T. Fibrinogen Gene Promoter –455 A Allele as a Risk Factor for Lacunar Stroke // Stroke. – 2003. – Vol. 34. Iss. 4. – P. 886-891.
6. Клинико-генетический рискометр расчета развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий / Н.В. Аксютин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 10 (126). – С. 42-45.
7. Albert M.A., Pare G., Morris A., Rose L., Buring J., Ridker P.M., Zee R.Y. Candidate genetic variants in the fibrinogen, methylenetetrahydrofolate reductase, and intercellular adhesion molecule-1 genes and plasma levels of fibrinogen, homocysteine, and intercellular adhesion molecule-1 among various race/ethnic groups: Data from the Women's Genome Health Study // American Heart Journal. – 2009. – Vol. 157, № 4. – P. 777–783.
8. The Fibrinogen Studies Collaboration, Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies // American Journal of Epidemiology. – 2007. – Vol. 166, № 8. – P. 867-879.

9. Yang X.W., Huang J., Zhou C. Association of platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with platelet function in acute cerebral infarction // Medical Journal of Qilu. – 2006. – № 2. – P. 111-113.
10. Lu J.-X. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals / J.-X. Lu, Z.-Q. Lu, S.-l. Zhang et al. // Balkan Medical Journal. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P.55-59.