

УДК 616.12-008.313.2-06:616.831-005.1

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

© 2006 г. **Е. В. Сердечная, Т. А. Истомина,
Л. А. Кульминская, Б. А. Татарский, Е. В. Казакевич,
С. И. Капустин, В. В. Попов**

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из самых распространенных аритмий [22, 26]. Наиболее грозными ее осложнениями являются ишемический инсульт (ИИ) и системные эмболии, частота которых у данной категории больных в шесть раз выше, чем при синусовом ритме [11, 24]. Ишемический инсульт и системные эмболии у больных с ФП, как правило, носят тромбоэмболический характер. Их источником в большинстве случаев служит тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) [4, 19]. Факторы риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в настоящее время хорошо известны [11, 24].

В эпидемиологических исследованиях было показано, что повышение уровня ряда факторов свертывания крови, увеличение агрегационных свойств тромбоцитов, изменение содержания в крови компонентов фибринолитической системы являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИИ [12]. И хотя нарушения в плазменном и тромбоцитарных звеньях гемостаза генетически детерминируются, вклад мутационных повреждений генов, кодирующих факторы свертывания крови, тромбоцитарные рецепторы и компоненты системы фибринолиза, в увеличение риска развития артериальных тромбозов (особенно у пациентов с ФП) к настоящему времени не определен.

Исходя из вышеизложенного, нам представлялось актуальным проанализировать аллельное распределение шести генетических детерминант, определяющих склонность к тромбофилии, у пациентов с ФП, перенесших ИИ или имеющих тромбы в УЛП, и определить дополнительные маркеры риска тромбоэмболического инсульта (ТЭИ) у этих больных.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 67 больных с различными формами ФП (50 мужчин и 17 женщин), средний возраст которых составил $(52,50 \pm 0,89)$ года.

Все больные на этапе включения в исследование прошли клинико-инструментальное обследование с целью выявления основного заболевания (причины ФП), наличия факторов риска ТЭО. К факторам риска ТЭО относили предшествующий ИИ, преходящее нарушение мозгового кровообращения, артериальную гипертонию, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, сахарный диабет. К эхокардиографическим факторам риска относили нарушение сократимости миокарда левого желудочка, а также тромбоз или выраженное спонтанное эхоконтрастирование ушка или полости левого предсердия.

Пароксизмальной формой считали продолжительность приступа ≤ 7 дней, персистирующей — менее 7 дней. Диагноз ИИ ставил-

В статье охарактеризовано аллельное распределение шести генов, определяющих склонность к тромбофилии, у 19 пациентов в возрасте до 60 лет с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших тромбоэмболический инсульт (ТЭИ) и имеющих тромбы в ушке левого предсердия, и 48 пациентов с неосложненной формой ФП, составивших контрольную группу. Выявлено статистически значимое увеличение частоты мутантного А-аллеля гена FGB у пациентов первой группы по сравнению с контрольной. Независимыми предикторами риска ТЭИ могут быть гетерозиготное носительство FGB-455A, наличие митральной недостаточности среднетяжелой степени, длительность ФП более 48 часов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, факторы свертывания крови, тромбофилия, фибриноген, тромбоэмболические осложнения.

ся на основании углубленного неврологического обследования с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Чреспищеводное эхокардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковой системе Hewlett-Packard SONOS 2000, оснащенной мультиплановым чреспищеводным датчиком с частотой 5 МГц.

Уровень фибриногена плазмы крови определяли гравиметрическим методом, верхняя граница нормы — 4 г/л. Уровень D-димера в плазме определяли полуквантитетным методом с использованием латекс-аглоутинации («Dimertest», Австрия).

Среди основных заболеваний, приведших к возникновению ФП, у 16 (24 %) пациентов была ишемическая болезнь сердца, 44 (66 %) — артериальная гипертензия и у 7 (10 %) ФП не имела очевидных причин. Из всех обследованных 7 (18 %) человек перенесли ИИ, 12 (11 %) имели тромбы в УЛП; 26 (40 %) больных имели два и более фактора риска ТЭО. В соответствии с задачами исследования пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 19 пациентов, перенесших ИИ и имеющих тромбы в УЛП; 2-ю, контрольную, — 48 пациентов с ФП без тромбоэмболических осложнений. Для оценки тромбоэмбологического потенциала у пациентов обеих групп был проведен сравнительный анализ сопутствующей кардиальной патологии, структурных изменений сердца, некоторых показателей системы гемостаза, аллельного распределения генетических детерминант.

Для генотипирования выделяли ДНК стандартным фенольно-хлороформным методом из лимфоцитов периферической крови. Идентификацию аллельных вариантов генов V фактора свертывания (или FV Leiden), протромбина G 20210 G/A, фибриногена (FGB G/A-455), метилентетрагидрофолат редуктазы (C677T MTHFR), рецептора тромбоцитов P α /P β (P1A1/A2 GpIIb/IIIa), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (4G/5G PAI-1) проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом (генетическое исследование выполнялось на базе Российского НИИ гематологии и трансфузиологии г. С.-Петербурга).

Результаты обрабатывали с использованием программ «SPSS 11.5». Анализ количественных признаков проводили с использованием двустороннего t-теста для несвязанных совокупностей и U-теста Манна — Уитни.

Анализ качественных признаков проводился с использованием теста χ^2 по Пирсону и точного двустороннего критерия Фишера. Относительный риск (ОР) рассчитывали с 95 % конфиденциальным интервалом (ДИ). Многомерный анализ проводили с использованием бинарной логистической регрессии с пошаговым добавлением переменных.

Результаты исследования

Частота тромбоза УЛП и ТЭИ не была связана с длительностью анамнеза ФП, общим количеством и

частотой рецидивов. В то же время тромбоэмболические осложнения чаще (63,2 % случаев, $p < 0,01$) встречались у пациентов с персистирующей формой ФП (табл. 1).

Таблица 1
Результаты клинического, биохимического и инструментального обследования пациентов

Показатель	1 группа (n = 19)	2 группа (n = 48)	P
Возраст	52,0 (50,5—56,5)	52,5 (47,5—55,0)	0,443
Артериальная гипертензия	16 (84,2 %)	36 (75,0 %)	0,527
Ишемическая болезнь сердца, в т. ч. инфаркт миокарда	8 (42,1 %)* 0 (0,0 %)	8 (16,7 %) 2 (4,3 %)	0,053 1,000
Сердечная недостаточность	14 (73,7 %)	31 (64,6 %)	0,571
Сахарный диабет	1 (5,3 %)	1 (2,1 %)	0,496
Перенесенные ТЭО	2 (10,5 %)	4 (8,3 %)	1,000
Персистирующая форма ФП	12 (63,2 %)**	13 (27,1 %)	0,011
Частота рецидивов впервые возникший редкие рецидивы чаще чем 1 раз в месяц чаще чем 1 раз в неделю	10 (52,6 %) 7 (36,8 %) 1 (5,3 %) 1 (5,3 %)	17 (35,4 %) 24 (50,0 %) 4 (8,3 %) 3 (6,3 %)	0,636
Общее количество рецидивов	2 (1—6,5)	2 (1—5,5)	0,758
Курение	9 (47,4 %)	12 (25,0 %)	0,088
Среднее АД систолическое диастолическое	140 (120—145)* 90 (80—90)*	120 (120—140) 80 (80—90)	0,045 0,091
Максимальное АД систолическое диастолическое	160 (160—180)** 100 (92,5—102,5)	154 (140—175) 97,5 (90,0—100,0)	0,095 0,185
ГЛЖ	13 (73,7 %)**	16 (33,3 %)	0,014
Факторы риска ТЭО не более одного два и более	6 (31,6 %) 13 (68,4 %)**	35 (72,9 %) 13 (27,1 %)	0,002
Фибриноген, г/л	3,0 (2,95—3,5)	3,5 (3,0—4,2)	0,128
РФМК, мг/л	20,0 (13,5—24,0)	21,0 (12,0—26,0)	0,831
D-димер, % < 0,5 0,5—3,0 > 3,0	2 (18,2 %) 6 (54,5 %) 3 (27,3 %)	11 (30,6 %) 14 (38,9 %) 11 (30,6 %)	0,612
Гемоглобин, г/л	155,0 (148,0—160,0)	147,5 (139,0—155,0)	0,034
Гематокрит	44,9 (43,8—50,6)**	43,4 (39,8—46,8)	0,098
Левое предсердие, мм	45,0 (41,0—47,0)***	39,0 (36,0—42,0)	0,001
Фракция выброса, %	58,7 (56,0—63,0)	62,0 (60,0—64,65)	0,032
Недостаточность митрального клапана среднетяжелой степени	15 (83,3 %)**	17 (35,4 %)	0,001

Примечание. Достоверность различий: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

При поиске связей тромбоза с факторами риска тромбоэмболий было обнаружено, что тромбоз УЛП и ТЭИ достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялись при наличии ишемической болезни сердца.

Средние значения артериального давления (АД) у пациентов, имеющих ТЭО, оказались более высокими по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При сравнении максимального АД средние значения систолического артериального давления максимального также оказались достоверно более

высокими ($p < 0,01$) у пациентов с осложненной ФП, в то же время различий по уровню диастолического АД отмечено не было.

В группе больных с тромбозом чаще встречались сочетания двух и более факторов риска — 68,4 % ($p < 0,002$). Это увеличивало риск ТЭО в 3,5 раза ($OR = 3,42$ ДИ 95 % 1,48—7,86).

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) также выявлялась чаще ($p < 0,01$) у пациентов, перенесших ИИ и имеющих тромбы в УЛП.

При оценке сократительной функции ЛЖ средние значения фракции выброса оказались более высокими у пациентов с неосложненной ФП. Размеры левого предсердия были достоверно больше у пациентов с осложненной ФП — 45 мм по сравнению с контрольной группой (39 мм, $p < 0,001$). Наличие митральной недостаточности II степень также отмечено чаще у пациентов, перенесших ИИ и имеющих тромбы в УЛП, — соответственно 83,3 и 35,4 % ($p < 0,001$).

Маркерами гиперкоагуляционного и предтромботического состояния являются повышение содержания D-димера, растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК). Достоверных различий в содержании маркеров гиперкоагуляции в сравниваемых группах не

было. В то же время повышенное содержание маркеров тромбинемии было отмечено у пациентов как с осложненной, так и неосложненной формой ФП. Уровень фибриногена не превышал нормальных значений как в той, так и в другой группе. Средние значения уровня гемоглобина и гематокрита оказались более высокими у пациентов с осложненной ФП — 155 г/л ($p < 0,05$) и 44,9 ($p < 0,01$) соответственно.

Анализ аллельного распределения исследуемых генетических детерминант показал статистически значимое увеличение (47,4 %) частоты встречаемости мутантного А-аллеля гена FGB по сравнению с контролем (16,7 %), $p < 0,05$ (табл. 2).

Наличие GA-генотипа FGB повышало риск развития тромбоза УЛП и ТЭИ в три раза ($OR = 2,65$ ДИ 95 % 1,30—5,40).

Достоверных различий в уровнях фибриногена у пациентов, имеющих как GG, так и GA и AA генотип, в сравниваемых группах выявлено не было.

Одной из задач исследования был поиск предикторов тромба в УЛП и ТЭИ у больных с ФП. С помощью логистического регрессионного анализа выявлено шесть факторов риска ТЭО (табл. 3). При одномерном анализе значимыми факторами риска

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей у пациентов, абс. зн. (%)

Мутация	1 группа (n = 19)			Частота аллелей	2 группа (n = 48)			Частота аллелей
	Генотип				Генотип			
	nn	nm	Mm		nn	nm	mm	
FV Leiden	17 (89,5 %)	2 (10,5 %)	—	n — 36 (94,7 %) m — 2 (5,3 %)	47 (97,9 %)	1 (2,1 %)	—	n — 95 (99,0 %) m — 1 (1,0 %)
C677T	CC	CT	TT	C — 31 (81,6 %) T — 7 (18,4 %)	CC	CT	TT	C — 67 (69,8 %) T — 29 (30,2 %)
MTHFR	12 (63,2 %)	7 (36,8 %)	—		23 (47,9 %)	21 (43,8 %)	4 (8,3 %)	
4G/5G	5G/5G	4G/5G	4G/4G	5G — 20 (52,6 %) 4G — 18 (47,4 %)	5G/5G	4G/5G	4G/4G	5G — 41 (42,7 %) 4G — 55 (57,3 %)
PAI-1	4 (21,1 %)	12 (63,2 %)	3 (15,8 %)		7 (14,6 %)	27 (56,3 %)	14 (29,2 %)	
P1 A1/A2	A1/A1	A1/A2	A2/A2	A1 — 31 (81,6 %) A2 — 7 (18,4 %)	A1/A1	A1/A2	A2/A2	A1 — 78 (81,2 %) A2 — 18 (18,8 %)
GPIIa	13 (68,4 %)	5 (26,3 %)	1 (5,3 %)		31 (64,6 %)	16 (33,3 %)	1 (2,1 %)	
FG	G/G	G/A	A/A	G — 27 (71,1 %) A — 11 (28,9 %)*	G/G	G/A	A/A	G — 86 (89,6 %) A — 10 (10,4 %)
G/A-455	9 (47,4 %)	9 (47,4 %)*	1 (5,3 %)		39 (81,3 %)*	8 (16,7 %)	1 (2,1 %)	
G 20210	19 (100,0 %)	—	—	n — 38 (100,0 %) m — 0 (0,0 %)	47 (97,9 %)	1 (2,1 %)	—	n — 95 (99,0 %) m — 1 (1,0 %)
G/A								

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 3

Предикторы цереброваскулярных осложнений (n = 67)

Признак	Группа 1 (n=19)	Группа 2 (n=48)	Одномерный анализ		Многомерный анализ	
			ОР (95 %ДИ)	P*	ОРс (95 %ДИ)	P*
FG G/A	9 (47,4)	8 (16,7)	2,65 (1,30—5,40)	0,014	4,91 (1,03—23,51)	0,046
Ишемическая болезнь сердца	8 (42,1)	8 (16,7)	2,32 (1,13—4,75)	0,053	—	—
Длительность эпизода ФП > 48 ч	16 (84,2)	17 (35,4)	5,49 (1,76—17,12)	<0,001	8,01 (1,66—38,69)	0,010
Курение	9 (47,4)	12 (25,0)	1,97 (0,94—4,12)	0,088	—	—
ГЛЖ	13 (68,4)	16 (33,3)	2,84 (1,23—6,56)	0,014	—	—
Среднее САД > 140 мм рт. ст.	5 (26,3)	6 (12,5)	1,82 (0,82—4,01)	0,270	—	—
Среднее ДАД > 90 мм рт. ст.	10 (52,6)	14 (29,2)	1,99 (0,94—4,21)	0,093	—	—
Два и более фактора риска ТЭО	13 (68,4)	13 (27,1)	3,42 (1,48—7,86)	0,002	—	—
Гемоглобин > 160 г/л	5 (26,3)	7 (15,2)	1,58 (0,70—3,53)	0,311	—	—
Левое предсердие ≥ 45 мм	11 (61,1)	6 (12,8)	4,44 (2,06—9,58)	<0,001	—	—
Фракция выброса < 50 %	2 (11,1)	3 (6,3)	1,53 (0,48—4,83)	0,608	—	—
Недостаточность митрального клапана II	15 (83,3)	17 (35,4)	5,31 (1,70—16,64)	0,001	5,44 (1,22—24,24)	0,026

Примечания: признаки представлены как абсолютные частоты (%); * — использовался точный критерий Фишера, двусторонний тест;

* ОРс — относительный риск, скорректированный с учетом влияния других факторов при множественном логистическом регрессионном анализе.

развития инсульта и тромбоза УЛП оказались: носительство FGB-455A, длительность эпизода ФП более 48 часов, ГЛЖ, увеличение левого предсердия ≥ 45 мм, наличие недостаточности митрального клапана II степени, наличие двух и более факторов риска ТЭО. Достоверно значимыми независимыми факторами риска при многомерном логистическом регрессионном анализе были: носительство FGB-455A, длительность эпизода ФП > 48 часов, наличие недостаточности митрального клапана среднетяжелой степени.

Обсуждение

Эпидемиологические исследования подтверждают значение традиционных факторов риска: артериальной гипертонии, перенесенного инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, пожилого возраста, сахарного диабета и ишемической болезни сердца в развитии ИИ [11, 22, 24, 26]. В последнее десятилетие благодаря достижениям в молекулярной медицине стало ясно, что развитие патологии во многом определяется наличием генетической предрасположенности. В качестве кандидатных генов, играющих ведущую роль в генезе сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время рассматриваются гены, вовлеченные в липидный гемостаз, коагуляцию, биологию гладкомышечных и эндотелиальных клеток [20]. Результаты настоящего исследования подтверждают, что развитие ИИ происходит при комплексном взаимодействии внешних и генетических факторов.

Известно, что при ФП активируется система свертывания крови, что проявляется повышением уровня маркеров ее активации: комплекса «тромбин — антитромбин III», β -тромбоглобулина, D-димера; нарушается функция эндотелия, о чем свидетельствует повышение маркера повреждения эндотелия — фактора фон Виллебранда. Кроме того, при ФП повышаются уровни фибриногена и тканевого активатора плазминогена, что считается фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Доказано, что высокий уровень фибриногена плазмы крови является независимым фактором риска ИИ [10]. Замена G на A в промоторной области гена FGB приводит к повышению уровня фибриногена плазмы крови [5]. Рядом авторов [18, 20] показано, что носительство A⁻⁴⁵⁵ аллеля является фактором риска периферического и коронарного атеротромбоза. Гомозиготное состояние по A⁻⁴⁵⁵ аллелю ассоциировано с наиболее высокими показателями как базального, так и индуцированного уровней фибриногена.

Однако недавнее исследование, проведенное в Великобритании [9], показало, что полиморфизм 148 C/T гена фибриногена в большей степени связан с высоким уровнем фибриногена. Связь G/A-455 полиморфизма гена фибриногена с инсультом была продемонстрирована в четырех исследованиях [17]. Исследование, проведенное в Тампере [21], проде-

монстрировало значимую ассоциацию между частотой ишемического инсульта и наличием A аллеля гена фибриногена. Ряд других исследований [7] не отметил увеличения частоты инсульта у носителей A аллеля фибриногена.

Наше исследование позволило подтвердить, что носительство A⁻⁴⁵⁵ аллеля является независимым предиктором риска ТЭО. В то же время средние уровни фибриногена у пациентов как с осложненной ФП, так и контрольной группы оставались нормальными. Не было выявлено различий в содержании фибриногена и при различных генотипах FGB между пациентами, перенесшими ИИ, и контрольной группой. Наши пациенты являлись преимущественно гетерозиготными носителями A⁻⁴⁵⁵ аллеля. Об отсутствии повышения концентрации фактора I при гетерозиготном носительстве этого гена предупреждают и ряд других авторов [6]. Таким образом, только количественного определения уровня фибриногена для стратификации риска пациентов недостаточно.

Доказано, что умеренная гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития церебрального инфаркта [13, 14]. V. Gudnason et al. [16] отметили увеличение частоты T 677 аллеля гена MTHFR у больных, перенесших ИИ, по сравнению со здоровыми лицами. В нашем исследовании увеличения частоты тромбоза по мере накопления частоты T 677 аллеля гена MTHFR подтвердить не удалось. Ряд исследователей [7] не находят повышения частоты C677T MTHFR у пациентов по сравнению с контролем.

Нами было выявлено различие в частоте тромбоза УЛП у пациентов с различными формами ФП, что совпадает с результатами других исследований [8]. Наличие тромбоза в УЛП коррелировало с длительностью существования ФП, что подтверждается результатами, полученными другими авторами [1], и опровергает существующую точку зрения, что риск возникновения инсульта снижается по мере длительности ФП [3].

Хотя в нашем исследовании не было выявлено зависимости тромбоза УЛП и ИИ от количества рецидивов ФП, хотелось обратить внимание на тот факт, что половина пациентов с тромбозами УЛП имела первый эпизод ФП.

В исследовании [15] показано, что расширение левого предсердия, снижение скорости кровотока, а также повышенное содержание фибриногена и гематокрита являются независимыми предикторами тромбоза. В ряде других [2] пришли к выводу, что снижение пиковой скорости кровотока ниже 20 см/с является независимым предиктором тромбозов. При поиске предикторов тромбоза в УЛП у больных с ФП было обнаружено, что выявленные с помощью однофакторного анализа корреляции тромбоза УЛП с увеличением левого предсердия и ГЛЖ потеряли свою значимость при многофакторном анализе. Высокой прогностичес-

кой значимостью в отношении тромбоза обладают носительство FGB-455A, длительность эпизода ФП > 48 часов, наличие недостаточности митрального клапана среднетяжелой степени. Ряд исследований показал, что наличие митральной регургитации, препятствующее возникновению феномена замедления тока крови в левом предсердии, может уменьшить риск тромбообразования. В то же время другие исследования [25] продемонстрировали активацию системы свертывания крови по мере увеличения степени митральной регургитации.

Наше исследование показало, что учет генетических факторов, наряду с традиционными факторами риска ТЭО, может улучшить стратификацию риска пациентов с ФП и обеспечить адекватный выбор и длительность антикоагулянтной терапии.

Выводы

1. Независимыми предикторами риска тромбоэмболического инсульта у пациентов в возрасте до 60 лет могут быть носительство FGB-455A, митральная недостаточность среднетяжелой степени, длительность фибрилляции предсердий более 48 часов.

2. Определение FGB G-455A может быть рекомендовано пациентам с фибрилляцией предсердий для выделения групп повышенного риска развития тромбозов, особенно возрастных групп до 60 лет.

Список литературы

1. *Верещагин Н. В.* Кардионеврология: проблема кардиогенной церебральной эмболии (обзор зарубежной литературы) / Н. В. Верещагин, В. В. Борисенко, Ю. Н. Миловидов, Т. С. Гулевская // Неврол. и психиатр. — 1993. — № 2. — С. 90—96.
2. *Кропачева Е. С.* Влияние 12-месячной терапии аценокумаролом на содержание Д-димера, частоту тромбоза и показатель гемодинамики ушка левого предсердия / Е. С. Кропачева, Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский, Б. М. Атаулоханова // Кардиология. — 2004. — № 6. — С. 19—25.
3. *Фонякин А. В.* Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиоцеребральной эмболии / А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина, З. А. Суслина // Там же. — 2002. — № 7. — С. 46.
4. *Al-Saady N. M.* Left atrial appenage: structure, function, and role in thromboembolism / N. M. Al-Saady, O. A. Obel, A. J. Saam // Heart. — 1999. — Vol. 82. — P. 547—554.
5. *Behague I.* β -Fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction: the ECTIM Study Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde / I. Behague, O. Poirier, V. Nicaud // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 440—449.
6. *Boekholdt S. M.* Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarctions / S. M. Boekholdt, N. R. Bijsterveld, H. M. Arno et al. // Ibid. — 2001. — Vol. 104. — P. 3063—3068.
7. *Cassas J. P.* Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls / J. P. Cassas, A. D. Hingorani, L. E. Bautista et al. // Arh. Neurol. — 2004. — Vol. 61. — P. 1652—1661.
8. *Carbolan R.* Risk factors for systemic embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation / R. Carbolan, D. Arriagada, S. Braun et al. // Am. Heart J. — 1992. — Vol. 24. — P. 149—153.
9. *Cook D. G.* Ethnic differences in fibrinogen levels: the role of environmental factors and the fibrinogen gene / D. G. Cook, E. P. Cappuccio, R. V. Atkinson // Am. J. Epidemiol. — 2001. — Vol. 153. — P. 799—806.
10. *Ernst E.* Fibrinogen as cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of literature / E. Ernst, K. L. Resch // Ann. Internal. Med. — 1993. — Vol. 118. — P. 956—963.
11. *Flegel K. M.* Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation / K. M. Flegel, M. J. Shipley, G. Rose // Lancet. — 1987. — Vol. 1. — P. 526—529.
12. *Folsom A. R.* Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view / A. R. Folsom // Tromb. Haemost. — 2001. — Vol. 86. — P. 366—373.
13. *Frost P.* A candidate genetic risk factor for vascular disease a common mutation methylentetrahydrofolate reductase / P. Frost, H. J. Blom, R. Milos et al. // Nature Genet. — 1995. — Vol. 10. — P. 111—113.
14. *Giles W. H.* Total homocystein concentration and the likelihood of nonfatal stroke / W. H. Giles, J. B. Croft, K. J. Greenland et al. // Stroke. — 1998. — Vol. 29. — P. 2473—2477.
15. *Gregory Y. H.* Lip. Fibrin D-Dimer and Я-Thromboglobulin as Markers of Thrombogenesis and Platelet Activation in Atrial Fibrillation / Y. H. Lip Gregory, L. L. Peck // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P. 425—431.
16. *Gudnason V.* C677T polymorphism in MTHFR: its frequency and impact on plasma homocystein concentration in different European populations / V. Gudnason, D. Stansbie, J. Scovett et al. // Atherosclerosis. — 1998. — Vol. 136. — P. 347—354.
17. *Kessler C.* The apolipoprotein E and β fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel diseases / C. Kessler, C. Spitzer, D. Stauske // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1997. — Vol. 17. — P. 2880—2884.
18. *Lee A. J.* Fibrinogen, factor VII, and PAI-1 genotypes and the risk of coronary and peripheral atherosclerosis: Edinburgh Artery Study / A. J. Lee, F. G. Fowkes, G. D. Lowe // Thromb. Haemost. — 1999. — Vol. 81. — P. 553—560.
19. *Leung D. Y.* Thromboembolic risks of left atrial thrombus detected by transesophageal echocardiogram / D. Y. Leung, P. M. Davidson, G. B. Granney et al. // Am. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 79, N 5. — P. 626—629.
20. *Marian A. J.* Genetic risk factors for myocardial infarction / A. J. Marian // Current opinion in Cardiology. — 1998. — Vol. 13. — P. 171—178.
21. *Martiskainen M.* Fibrinogen gene promotor — 455A allele as a risk factor of lacunar stroke / M. Martiskainen, T. Pohjasvaara, J. Mikkelsen, R. Mantyla // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 886.

22. *Onundarson P. T.* Chronic atrial fibrillation — Epidemiologic features and 14 year follow up: A case control study / P. T. Onundarson, G. Thorgeirsson, E. Jonmundsson et al. // *Eur. Heart J.* — 1987. — Vol. 3. — P. 521—527.

23. *Ridker P. M.* Mutation in gene coding for coagulation factor V and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men / P. M. Ridker, C. H. Hennekens, K. Lindpaintner et al. // *N. Engl. Med.* — 1995. — Vol. 332, N 14. — P. 912—917.

24. *Tanaka H.* Epidemiologic studies of stroke in Shibata, a Japanese provincial city: Preliminary report on risk factors for cerebral infarction / H. Tanaka, M. Hayashi, C. Date et al. // *Stroke.* — 1985. — Vol. 16. — P. 773—780.

25. *Tse H. F.* Relation between mitral regurgitation and platelet activation / H. F. Tse, C. P. Lau, G. Cheng // *J. Am. College of Cardiol.* — 1997. — Vol. 30 (7). — P. 1813—1818.

26. *Wolf P. A.* Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study / P. A. Wolf, T. R. Dawber, E. Jr. Thomas et al. // *Neurology.* — 1978. — Vol. 28. — P. 973—977.

THE ADDITIONAL RISK MARKERS OF CEREBRAL ARTERIAL THROMBOSIS WHICH HAVE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

E. V. Serdechnaya, T. A. Istomina, L. A. Kulminskaya, B. A. Tatarskiy, E. V. Kazakevich, S. I. Kapustin, V. V. Popov

Northern State Medical University, Archangelsk

In the article the allelic distribution of six genes, determinative the susceptibility to the thrombophilia was described. The first group, which consists of 19 patients under 60 years old, who had the atrial fibrillation (AF) after thrombotic stroke and clots in the atrial of left auricle was taken, and 48 patients with uncomplicated AF were in the control group. It was discovered the first group patients significant increase of mutant A-allele of FGB-gene frequency. The heterozygous bearing of FGB G/A, the presence of medium mitral insufficiency, AF duration more than 48 hours can have the independent risk indicators of the thrombotic stroke.

Key words: atrial fibrillation (AF), factors of fibrillation, thrombophilia, fibrinogen, complicated thromboembolism.