

РАЗДЕЛ VI. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

УДК 616.831-005.1:616.12-008.313.2-037

РОЛЬ АКТИВИРУЕМОГО ТРОМБИНОМ ИНГИБИТОРА ФИБРИНОЛИЗА
В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙЮ.В. Шукин, А.О. Рубаненко, Л.В. Лимарева,
ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Шукин Юрий Владимирович – e-mail: samgmu_pt@mail.ru

Цель исследования – изучить роль активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ) в прогнозировании риска развития ишемического инсульта (ИИ) у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП). Материалы и методы. В исследование включены 50 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с постоянной формой ФП, из них 34 мужчины и 16 женщин (средний возраст – 60,3±4,5 лет). Всем больным исследовались показатели системы гемостаза, включавшие определение уровня международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), антитромбина, АТИФ. Пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 23 человека с наличием перенесенного ИИ в анамнезе, 2-ю группу – 27 человек без ИИ в анамнезе. Результаты. Уровень АТИФ более 222% и РФМК более 11 мг% ассоциируется с повышением риска развития ИИ у больных ИБС с постоянной формой ФП. Низкая специфичность РФМК в прогнозировании риска развития ИИ, по нашим данным, не позволяет включать этот показатель в соответствующие шкалы оценки риска, однако уровень данного теста целесообразно оценивать для определения уровня тромбинемии у больных с ФП. Рекомендуется включение АТИФ в шкалы стратификации риска развития тромбоэмболических осложнений при получении положительных результатов других исследований.

Ключевые слова: активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, ишемический инсульт, фибрилляция предсердий.

Purpose. To study the role of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in risk stratification of ischemic stroke (IS) in patients with atrial fibrillation. Methods. In our study we included 50 patients with coronary heart disease and permanent atrial fibrillation (mean age 60.3±4.5 years). We evaluated international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes (SFMC), antithrombin and TAFI levels. Patients were divided into two groups: group 1 – 23 patients with the history of IS, group 2 – 27 patients who were age and sex matched and had no history of IS. Results. TAFI levels in plasma more than 222% and SFMC more than 11mg% are powerful predictors of IS in patients with permanent atrial fibrillation. Low specificity of SFMC in predicting the risk of IS according to our data does not allow to include this test in risk assessment scales. However, this test should be used to determine the level of thrombinemia in patients with atrial fibrillation. It is recommended to include TAFI in the scales of risk stratification of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation in the case of positive results from other studies.

Key words: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, ischemic stroke, atrial fibrillation.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к числу наиболее распространенных нарушений ритма сердца в клинической практике и ассоциируется с увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений, наиболее грозным из которых является ишемический инсульт (ИИ) [1]. Развитие ИИ у больных с ФП, главным образом, связано с тромбоэмболией артерий головного мозга, источником которой является тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) [1, 2]. Одним из ключевых факторов, инициирующих развитие тромбоза УЛП у больных с ФП, является гиперкоагуляция [2, 3]. Шкалы стратификации риска развития ИИ у больных с ФП, имеющиеся на данный момент, не учитывают гемостазиологические показатели ввиду недостаточной чувствительности и специфичности общепринятых лабораторных тестов. В настоящее время активно изучается новый тест, являющийся связующим звеном между гемостазом и фибринолизом – активируемый тромби-

ном ингибитор фибринолиза (АТИФ) [4, 5]. Данный фермент активируется с помощью тромбина и отщепляет С-концевые остатки лизина от фибрина, что приводит к замедлению лизиса сгустка [4, 5, 6, 7, 8]. В настоящее время исследована роль АТИФ в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) [9], инфаркта миокарда [10], лакунарного инсульта [11], венозных тромбозов [12], а также в прогнозировании риска кардиоваскулярной смерти [13]. В то же время, практически не изученным остается значение данного теста в прогнозировании риска развития ИИ у больных с постоянной формой ФП.

Цель исследования – изучить роль активируемого тромбином ингибитора фибринолиза в прогнозировании риска развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий.

Материал и методы

В исследование включены 50 больных ИБС с постоянной формой ФП, из них 34 мужчины и 16 женщин (средний возраст

– 60,3±4,5 лет). Всем больным, помимо общеклинических методов, исследовались показатели системы гемостаза, включавшие определение уровня международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), анти-тромбина, АТИФ. Для определения уровня МНО использовали Техпластин-тест (К) (Технология Стандарт, Россия), АЧТВ – АПТВ-тест (Технология Стандарт, Россия), для фибриногена – фибриноген-тест (Технология Стандарт, Россия). Уровень антитромбина измеряли с помощью тест-системы STA АТIII (Roche Diagnostics, Швейцария). Исследования вышеперечисленных показателей проводилось на приборе STA-COMPACT (Roche Diagnostics, Швейцария). Содержание в крови РФМК определяли с помощью набора РФМК-тест (планшетный вариант) (Технология Стандарт, Россия). Уровень АТИФ определяли с помощью тест-систем IMUCLONE TAFI ELISA (American diagnostica inc., США) и иммуноферментного анализатора «Пикон» (Россия).

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

Результаты исследования

В ходе исследования пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 23 человека с наличием перенесенного ИИ в анамнезе, 2-ю группу – 27 человек без ИИ в анамнезе. Группу контроля составили 25 больных ИБС без нарушений ритма сердца, сопоставимых по полу и возрасту. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1.

Клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий

Показатель	Группа	1 группа (n = 23)	2 группа (n = 27)	p
Пол мужской/женский		17 (74%)/6 (26%)	17 (64%)/10 (36%)	0,8
Длительность ФП (месяцы)		7,3±1,2	7,1±0,9	0,5
Инфаркт миокарда в анамнезе		5 (22%)	4 (15%)	0,6
ХСН	Н I	16 (70%)	17 (63%)	0,9
	Н II A	7 (30%)	10 (37%)	0,7
Сахарный диабет 2-го типа		2 (9%)	3 (11%)	0,4
Гипертоническая болезнь		21 (91%)	25 (93%)	0,5

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Достоверных различий между группами не было по полу, возрасту, длительности ФП, наличию ИМ в анамнезе, стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН), частоте встречаемости сахарного диабета и гипертонической болезни.

Средний уровень АТИФ у больных 1-й группы оказался на 34% выше по сравнению с больными 2-й группы ($p = 0,009$). При этом у больных с перенесенным ИИ уровень данного показателя превышал значения пациентов группы контроля

на 33% ($p = 0,003$), в то время как у больных без ИИ он достоверно не отличался от нее. Средний уровень РФМК у больных обеих групп превышал значения пациентов контрольной группы ($p < 0,05$), однако у представителей 1-й группы величина данного показателя была на 26% выше по сравнению с больными 2-й группы ($p = 0,002$). При анализе других гемостазиологических показателей достоверных различий между группами выявлено не было (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.

Показатели системы гемостаза у больных с фибрилляцией предсердий

Показатель	Группа	Контрольная группа (n=25)	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=27)
АТИФ (%)		193,1±34,5	286,2±107,7*,**	189±60,1
РФМК (мг%)		3,4±0,8	13,6±3,1*,**	10±3,6*
Антиромбин (%)		95,3±8,9	108,7±9,1	101,2±14,6
Фибриноген (г/л)		3,3±0,5	3,6±0,3	3,5±0,8
МНО		0,9±0,04	1,0±0,03	1,1±0,1
АЧТВ (с)		36,7±3,4	35,1±2,8	37,8±4,6

*Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; ** $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.*

Корреляционный анализ показал, что факторами, ассоциированными с перенесенным ИИ, являлись уровень АТИФ и РФМК. Корреляционные взаимосвязи для других гемостазиологических показателей не достигли статистической достоверности (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.

Корреляционные взаимосвязи между риском развития ишемического инсульта и гемостазиологическими показателями у больных с фибрилляцией предсердий

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона	p
АТИФ и перенесенный ишемический инсульт	0,51	0,03
РФМК и перенесенный ишемический инсульт	0,44	0,02
Антиромбин и перенесенный ишемический инсульт	0,08	0,6
Фибриноген и перенесенный ишемический инсульт	0,1	0,6
МНО и перенесенный ишемический инсульт	-0,17	0,3
АЧТВ и перенесенный ишемический инсульт	-0,25	0,2

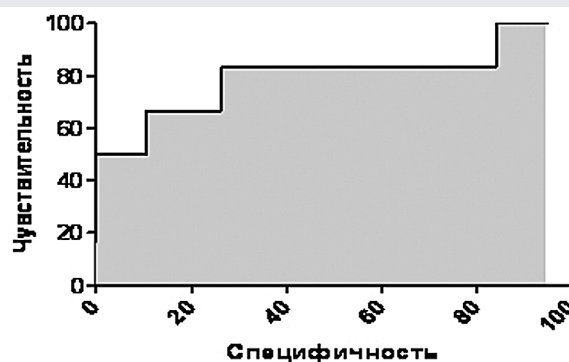


РИС. 1.

Чувствительность и специфичность уровня АТИФ более 222% в прогнозировании риска развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий.

В дальнейшем проводился ROC-анализ для АТИФ и РФМК, поскольку эти показатели достоверно коррелировали с перенесенным ИИ. Площадь под ROC-кривой для уровня АТИФ составила 0,8 ($p=0,03$). Чувствительность уровня АТИФ более 222% в прогнозировании риска ИИ была 83,3%, специфичность – 74% (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой для уровня РФМК также составила 0,8 ($p=0,03$). Чувствительность уровня РФМК более 11 мг% в прогнозировании риска ИИ была 88%, специфичность – 57% (рис. 2).

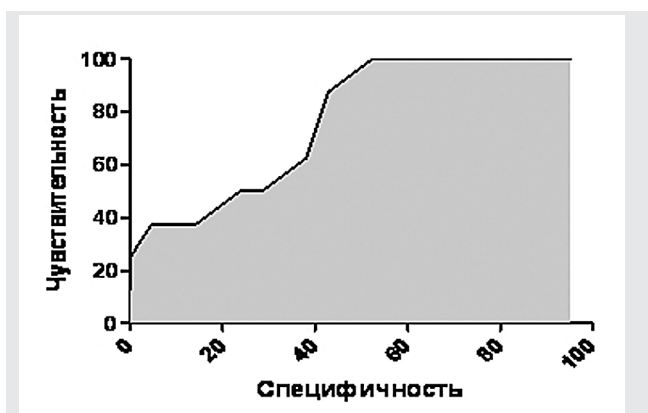


РИС. 2.
Чувствительность и специфичность уровня РФМК более 11 мг% в прогнозировании риска развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий.

Отношение шансов для уровня АТИФ более 222% при проведении однофакторного регрессионного анализа, составило 5,6 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,3–7,8) ($p=0,04$), для уровня РФМК более 11 мг% – 2,7 (95% ДИ 1,2–4,7) ($p=0,03$) (рис. 3).

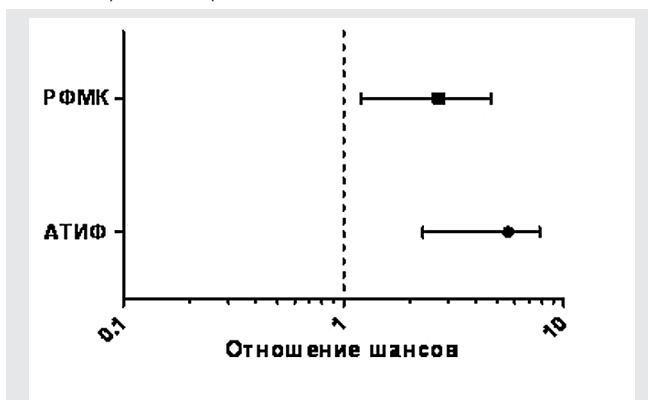


РИС. 3.
Отношение шансов для АТИФ и РФМК в прогнозировании риска развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий.

Обсуждение

Нарушения системы гемостаза, отмечающиеся у пациентов с ФП, вносят значительный вклад в образование тромба в УЛП и, следовательно, в развитие ИИ [2]. Однако различные показатели системы гемостаза имеют неодинаковую информативность в оценке риска возникновения тромбоэмболических осложнений. В нашем исследовании изучалась роль гемостазиологических тестов в стратификации риска развития ИИ у больных с ФП. В работе было показано, что уровни

МНО, АЧТВ, фибриногена и антитромбина не могут использоваться для стратификации риска развития ИИ у больных с ФП ввиду отсутствия достоверных различий средних уровней данных показателей между группами пациентов, а также отсутствия достоверных корреляционных взаимосвязей с перенесенным ИИ. Также следует отметить, что средние уровни МНО, АЧТВ, фибриногена и антитромбина в группах больных с ФП не превышали нормальных значений, что согласуется с данными других исследований [14].

В нашем исследовании была получена достоверная ассоциация между уровнем АТИФ, РФМК и перенесенным ИИ. На момент написания статьи в доступной нам литературе отсутствовало упоминание о роли АТИФ в прогнозировании риска развития ИИ у больных с ФП. Повышение уровня АТИФ, наблюдаемое в нашем исследовании у пациентов с перенесенным ИИ, приводит, возможно, к угнетению фибринолиза, что сопровождается замедлением лизиса образовавшихся в УЛП тромбов и, следовательно, повышает риск развития тромбоэмболических осложнений.

Как упоминалось ранее, АТИФ активируется с помощью тромбина, повышение которого характерно для больных с ФП [15]. В нашем исследовании факт увеличения тромбина у больных с ФП можно предположить по наличию у них высокого уровня РФМК, являющегося маркером тромбоинемии [16]. Однако, несмотря на то, что значения РФМК у пациентов обеих групп достоверно отличались от группы контроля, уровень АТИФ превышал значения контрольной группы лишь у пациентов с перенесенным ИИ. Вероятно, это указывает на то, что повышенный уровень АТИФ связан не с наличием у пациента ФП, а именно с перенесенным ИИ. Вышеуказанное положение подтверждается данными корреляционного и регрессионного анализов, выполненных нами. Соответственно, повышение уровня РФМК более 11 мг% можно рассматривать как чувствительный, но недостаточно специфичный метод оценки риска развития ИИ. В то же время повышение величины АТИФ выше 222% является не только чувствительным, но и достаточно специфичным методом для стратификации риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с постоянной формой ФП. Для подтверждения данного положения необходимо проведение исследований с большим количеством пациентов, по завершении которых роль АТИФ в прогнозировании риска развития ИИ, вероятно, будет окончательно установлена.

Заключение

Уровень АТИФ более 222% и РФМК более 11 мг% ассоциируются с повышением риска развития ИИ у больных ИБС с постоянной формой ФП. Рекомендуется включение АТИФ в шкалы стратификации риска развития тромбоэмболических осложнений при получении положительных результатов других исследований. Низкая специфичность РФМК в прогнозировании риска развития ИИ, по нашим данным, не позволяет включать этот показатель в соответствующие шкалы оценки риска, однако уровень данного теста целесообразно оценивать для определения уровня тромбоинемии у больных с ФП.



ЛИТЕРАТУРА

- Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal. 2010. № 31. P. 2369-2429.

2. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 144 с.
3. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Europace. 2006. № 8. P. 651–745.
4. Sanglas L., Valnickova Z., Arolas J.L. et al. Structure of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, a molecular link between coagulation and fibrinolysis. Molecular Cell. 2008. № 4. P. 598-606.
5. Milji P., Heylen E., Willemse J. et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): a molecular link between coagulation and fibrinolysis. Srp. Arh. Celok. Lek. 2010. 138 Suppl. 1. P. 74-78.
6. Arolas J.L., Vendrell J., Aviles F.X., Fricker L.D. Metalloproteases: emerging drug targets in biomedicine. Curr. Pharm. Des. 2007. № 4. P. 349-366.
7. Willemse J.L., Hendriks D.F. Measurement of procarboxypeptidase U (TAFI) in human plasma: a laboratory challenge. Clin. Chem. 2006. № 1. P. 30-36.
8. Головачева Т.В., Скворцов В.В., Скворцов К.Ю. Применение антикоагулянтов при сердечно-сосудистых заболеваниях (часть 1). Атеротромбоз. 2009. № 2. С. 2-19.
9. Schroeder V., Wilmer M., Buehler B., Kohler H.P. TAFI activity in coronary artery disease: a contribution to the current discussion on TAFI assays. Thromb. Haemost. 2006. № 2. P. 236-237.
10. Meltzer M.E., Doggen C.J., de Groot P.G. et al. Low thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activity levels are associated with an increased risk of a first myocardial infarction in men. Haematologica. 2009. № 6. P. 811-818.
11. Ilhan D., Ozbabalik D., Gulcan E. Evaluation of platelet activation, coagulation, and fibrinolytic activation in patients with symptomatic lacunar stroke. Neurologist. 2010. № 3. P. 188-191.
12. Meltzer M.E., Lisan T., de Groot P.G. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. Blood. 2010. № 1. P. 113-121.
13. Tregouet D.A., Schnabel R., Alessi M.C. et al. Activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels are associated with the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. J. Thromb. Haemost. 2009. № 1. P. 49-57.
14. Turgut N., Akdemir O., Turgut B., Demir M. et al. Hypercoagulopathy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation: hematologic and cardiologic investigations. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2006. № 1. P. 15-20.
15. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Основы антитромботической терапии у больных мерцательной аритмией, подвергаемых чрескожным коронарным вмешательствам. (На основании согласованного документа Европейского общества кардиологов, одобренного Европейской ассоциацией нарушений ритма сердца и Европейской ассоциацией по чрескожным коронарным вмешательствам, 2010). Болезни сердца и сосудов. 2010. № 3. С. 45-50.
16. Nakahara K., Kazahaya Y., Shintani Y. et al. Measurement of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex in plasmas derived from patients with various underlying clinical situations. Thromb. Haemost. 2003. № 5. P. 832-836.