

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСКОМЕТР РАСЧЕТА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Аксютин Н. В.<sup>1</sup>, Шульман В. А.<sup>1</sup>, Никулина С. Ю.<sup>1</sup>, Назаров Б. В.<sup>1</sup>, Максимов В. Н.<sup>2</sup>, Плита Е. В.<sup>1</sup>, Котловский М. Ю.<sup>1</sup>, Верещагина Т. Д.<sup>1</sup>

**Цель.** Определить генетические аспекты в развитии ишемического инсульта при ФП и разработать аналитический программный комплекс для определения генетического риска возникновения ишемического инсульта у больного с ФП.

**Материал и методы.** Обследовано 43 пациента с ФП и ОНМК в анамнезе, 78 пациентов — с ФП без ОНМК. Контрольная группа состояла из 188 человек без сердечно-сосудистой патологии.

Обследуемым проводили: ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское ЭКГ-мониторирование, тест с физической нагрузкой, ЧПСЛП, анализ крови на гормоны щитовидной железы. Для подтверждения ишемической природы ОНМК у обследуемых пробандов проведена компьютерная томография головного мозга. У всех обследуемых проведено молекулярно-генетическое исследование.

**Результаты.** Согласно отношению шансов наличие аллеля А полиморфизма -455G>A гена *FGB* риск развития ишемического инсульта у больных с ФП увеличивает в 1,7 раз в сравнении с теми пациентами, у которых данный аллель отсутствует; наличие генотипов с редким аллелем Т в гомозиготном и гетерозиготном состоянии полиморфизма 807C>T гена *GPIα* в 2,5 раз увеличивает риск развития ОНМК при ФП; при наличии аллеля С полиморфизма -5T>C гена *GPIβ* риск развития ОНМК у больных с ФП увеличивается в 1,9 раза по сравнению с пациентами, у которых данный аллель отсутствует; наличие генотипов с редким аллелем С в гомозиготном и гетерозиготном состоянии полиморфизма -5T>C гена *GPIβ* увеличивают риск развития инсульта в 2,3 раза; наличие аллеля А полиморфизма 10976G>A гена *FVII* снижает вероятность развития ОНМК в 2,6 раз.

Учитывая результаты исследования, разработан "Клинико-генетический рискометр развития ишемического инсульта при ФП". Посредством данного информационно-аналитического комплекса возможно рассчитать генетический риск возникновения ишемического инсульта у обследуемого.

**Заключение.** Таким образом, настоящее исследование показало, что гомозиготный генотип АА по редкому аллелю полиморфизма 455G>A гена *FGB*, гетерозиготный генотип СТ и гомозиготный генотип ТТ по редкому аллелю полиморфизма 807C>T гена *GPIα*, гетерозиготный генотип ТС и гомозиготный генотип СС по редкому аллелю полиморфизма -5T>C гена *GPIβ* определены как генетические предикторы развития ишемического инсульта у больных с ФП. Аллель А полиморфизма 10976G>A гена *FVII* оказывает протективный эффект в развитии ишемического инсульта у больных с ФП. Зная показатели генетического исследования у больных с ФП, возможно рассчитать генетический риск развития ишемического инсульта при ФП посредством разработан-

ного нами аналитического программного комплекса "Клинико-генетический рискометр развития ишемического инсульта при ФП".

Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 42–45  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-42-45>

**Ключевые слова:** генетический риск, ишемический инсульт, фибрилляция предсердий, генетический рискометр.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск; <sup>2</sup>ФГБУ НИИТПМ СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Аксютин Н. В.\* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1, Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1, Назаров Б. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Максимов В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований, Плита Е. В. — зав. лабораторией разработки и внедрения информационных технологий в медицинское образование и здравоохранение, Котловский М. Ю. — к.м.н., врач-терапевт лаборатории ЦНИЛ, Верещагина Т. Д. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): aks-n-v@yandex.ru

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ФП — фибрилляция предсердий, ЧПСЛП — чреспищеводная стимуляция левого предсердия, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, А — аденин, С — цитозин, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — Congestive heart failure, Hypertension, Age over 75 years, Diabetes mellitus, Stroke-Vascular lesions, Age 65-74 years, Female gender, F7 — проковертин, FBG — β-цепь фибриногена, G — гуанин, GPIα — гликопротеин интегрин α, GPIβ — α-цепь тромбоцитарного гликопротеина β, Т — тимин.

Рукопись получена 30.07.2015

Рецензия получена 03.08.2015

Принята к публикации 10.08.2015

## CLINICAL-GENETIC RISKOMETER FOR THE ISCHEMIC STROKE RISK ASSESSMENT IN ATRIAL FIBRILLATION

Aksyutina N. V.<sup>1</sup>, Shulman V. A.<sup>1</sup>, Nikulina S. Yu.<sup>1</sup>, Nazarov B. V.<sup>1</sup>, Maksimov V. N.<sup>2</sup>, Plita E. V.<sup>1</sup>, Kotlovsky M. Yu.<sup>1</sup>, Vereshchagina T. D.<sup>1</sup>

**Aim.** To assess genetic issues in the ischemic stroke development in AF and to invent an analytical programmed complex for genetic risk estimation of stroke development in a patient with AF.

**Material and methods.** Totally 43 patients studied with AF and stroke in anamnesis, 78 — with AF and no stroke. Controls consisted of 188 persons without cardiovascular pathology.

The participants underwent ECG, EchoCG, Holter ECG-monitoring, exercise test, TELAS, thyroid gland hormones analysis. For confirmation of the ischemic nature of stroke in participating probands we performed computed tomography of the brain. All participants also underwent molecular genetic testing.

**Results.** According to the odds ratio, allele A polymorphism -455G>A of gene *FGB* increases the risk of ischemic stroke development in atrial fibrillation 1,7 times comparing to those patients without the allele; genotypes with the rare T allele in homo- and heterozygous state of polymorphism 807C>T of gene *GPIα* increases 2,5 times the risk of stroke in AF, presence of allele C polymorphism -5T>C of gene *GPIβ* increases 1,9 times the risk of stroke comparing to its absence; presence of

the rare genotypes allele C in homo- and heterozygous state -5T>C of gene *GPIβ* increases 2,3 times stroke risk; allele A of the polymorphism 10976G>A gene *FVII* decreases the risk of stroke 2,6 times.

According to the results, there was a "Clinical-genetic riskometer of the ischemic stroke in AF" developed. Using this informational-analytic complex it is possible to estimate genetic risk of the stroke.

**Conclusion.** Therefore, the study has shown that homozygous genotype AA of the rare polymorphism 455G>A gene *FGB*, heterozygous genotype CT and homozygous genotype TT of the rare polymorphism allele 807C>T gene *GPIα*, heterozygous genotype TC and homozygous genotype CC by the rare allele polymorphism -5T>C gene *GPIβ* are defined as genetic predictors of ischemic stroke development in atrial fibrillation. Allele A of polymorphism 10976G>A gene *FVII* is protective against ischemic stroke in patients with AF. Knowing the parameters of genetic assessment in AF, it is possible to calculate genetic risk of ischemic stroke development in AF via invented by us a "Clinical-Genetic riskometer of ischemic stroke in AF".

**Key words:** genetic risk, ischemic stroke, atrial fibrillation, genetic riskometer.

Фибрилляция предсердий (ФП) регистрируется приблизительно у 1,0-2,0% населения [1]. ФП не только ухудшает качество жизни, но и увеличивает показатели смертности практически в 2 раза [2]. ФП является наиболее значимой причиной кардиоэмболического инсульта [1].

Профилактика тромбоэмболических осложнений ФП и, прежде всего, ишемического инсульта — важная проблема современной кардиологии. В шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc представлена количественная оценка различных факторов риска возникновения ишемического инсульта, однако в этой шкале не отражены генетические факторы риска развития инсульта вследствие их малой изученности [1].

В литературе представлены единичные исследования, направленные на выявление генетических предикторов развития кардиоэмболического инсульта при ФП. [3-8]. Однако данные этих исследований в значительной степени противоречивы. Это, вероятно, связано с тем, что исследования проводились в различных популяциях, различались по своей методологии и дизайну. Поэтому дальнейшие исследования, направленные на выявление генетических предикторов развития ишемического инсульта при ФП являются актуальными. Мы полагаем, что создание на основе полученных генетических предикторов аналитического программного комплекса позволит улучшить персонализированную профилактику развития ишемического инсульта у больных с ФП.

### Материал и методы

Проведено обследование 43 пациентов с ФП и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе (18 мужчин и 25 женщин), 78 пациентов с ФП без ОНМК (42 мужчин и 36 женщин). Контрольная группа состояла из 188 человек без сердечно-сосудистой патологии (85 мужчин, 103 женщины).

Медиана возраста пробандов с ФП и ОНМК (58 лет [52; 65]) статистически значимо не отличается от медианы возраста пробандов с ФП без ОНМК (62 года (44,75; 71)) и от медианы возраста лиц контрольной группы (59 лет (53; 65,75)).

Пациентов с пароксизмальной ФП в группе с ФП без ОНМК статистически значимо больше, чем в группе с ФП и ОНМК (75,65% относительно 39,53%,  $p < 0,001$ ). В группе больных с ФП и ОНМК статистически значимо преобладала постоянная ФП при сравнении с группой пациентов с ФП без ОНМК (58,14% относительно 10,26%,  $p < 0,001$ ), (табл. 1).

Из имеющихся у больных факторов риска развития инсульта только ХСН статистически значимо преобладала у больных с ФП и ОНМК по сравнению с группой

больных с ФП без ОНМК (55,81% относительно 34,62%,  $p < 0,05$ ). В то же время больных в возрасте старше 75 лет было статистически значимо больше среди больных с ФП без ОНМК (16,67% относительно 2,33%,  $p < 0,05$ ), (табл. 2).

Учитывая то, что на период возникновения ишемического инсульта у больных с ФП и ОНМК ишемического инсульта в анамнезе не было диагностировано, этот фактор риска в таблицу 2 не внесен.

Статистически значимых различий по количеству пациентов, принимавших дезагреганты и антикоагулянты, при сравнении группы с ФП и ОНМК с группой ФП без ОНМК не получено, (табл. 3).

Таблица 1

#### Типы ФП у обследуемых пациентов

	ФП и ОНМК		ФП без ОНМК		p
	абс.	%	абс.	%	
Впервые выявленная	0	0	7	8,97	>0,05
Пароксизмальная	17	39,53	59	75,65	<0,001
Персистирующая	1	2,33	2	2,56	>0,05
Длительная персистирующая	0	0	2	2,56	>0,05
Постоянная	25	58,14	8	10,26	<0,001
Количество обследуемых	43	100	78	100	

Таблица 2

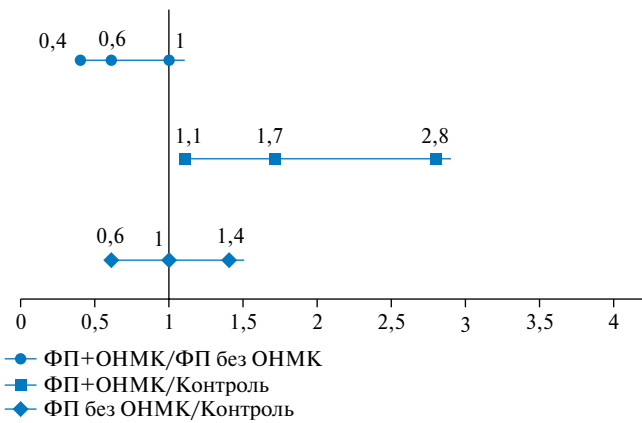
#### Наличие факторов риска (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>) возникновения инсульта у больных с ФП и ОНМК и у больных с ФП без ОНМК

Наличие факторов риска	ФП и ОНМК		ФП без ОНМК		p
	абс.	%	абс.	%	
Женский пол	25	58,14	36	46,15	>0,05
Заболевания сосудов	33	76,74	44	56,41	>0,05
Гипертоническая болезнь	34	79,07	49	62,82	>0,05
Сахарный диабет	8	18,60	8	10,26	>0,05
ХСН	24	55,81	27	34,62	<0,05
Возраст от 65 до 74 лет	12	27,91	24	30,77	>0,05
Возраст старше 75 лет	1	2,33	13	16,67	<0,05
Количество обследуемых	43	100	78	100	

Таблица 3

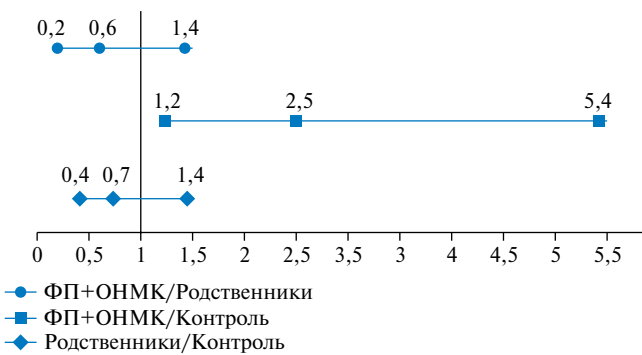
#### Антитромботическая терапия у пациентов основной группы

	ФП и ОНМК		ФП без ОНМК		p
	абс.	%	абс.	%	
Дезагреганты (ацетилсалициловая кислота)	23	53,49	38	48,72	>0,05
Антикоагулянт (варфарин)	19	44,18	35	44,87	>0,05
Новые оральные антикоагулянты (дабигатрана этексилат)	1	2,33	5	6,41	>0,05
Количество обследуемых	43	100	78	100	



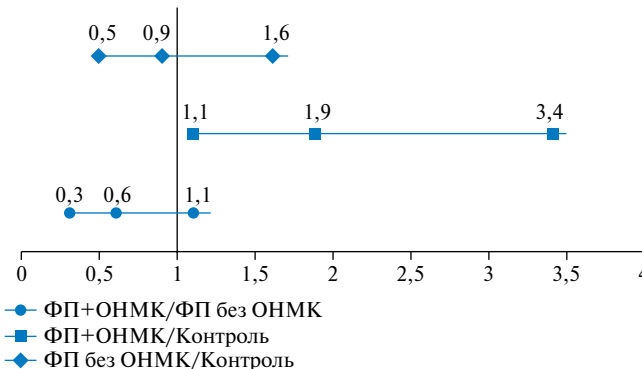
**Рис. 1.** Отношение шансов частоты встречаемости аллельных вариантов полиморфизма -455G>A гена *FGB*.

**Сокращения:** ФП — фибрилляция предсердий, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.



**Рис. 2.** Отношение шансов частоты генотипов полиморфизма 807C>T гена *GPIa* (СС относительно СТ+ТТ).

**Сокращения:** ФП — фибрилляция предсердий, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.



**Рис. 3.** Отношение шансов частоты встречаемости полиморфных аллельных вариантов -5T>C гена *GPIβa*.

**Сокращения:** ФП — фибрилляция предсердий, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Пациентам проведен определенный спектр клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское ЭКГ-мониторирование, тест с физической нагрузкой, ЧПСПП, анализ крови на гормоны щитовидной железы. Для под-

тверждения ишемической природы ОНМК у обследуемых пробандов проведена компьютерная томография головного мозга.

У всех обследуемых проведено молекулярно-генетическое исследование, в частности анализ полиморфных аллельных вариантов: -455G>A гена β-цепи фибриногена (*FGB*), 807C>T гена гликопротеина интегрина α (*GPIa*), -5T>C гена α-цепи тромбоцитарного гликопротеина Iβ (*GPIβa*) и 10976G>A гена проконвертина (*FVII*).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ “EXCEL”, “STATISTICA FOR WINDOWS 7.0” и “IBM SPSS 20”. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы и перцентилей. Для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания подсчитывали отношение шансов (ОШ — odds ratio) по стандартной формуле  $OШ = (a \times d) / (b \times c)$ , где a — частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b — частота аллеля (генотипа) в контрольной группе, c — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. ОШ указан с 95%-ым доверительным интервалом (Confidence interval CI).

### Результаты

Согласно отношению шансов при наличии аллеля А полиморфизма -455G>А гена *FGB* риск развития ишемического инсульта у больных с ФП увеличивается в 1,7 раз в сравнении с теми пациентами, у которых данный аллель отсутствует (рис. 1).

Отношение шансов показало, что наличие генотипов с редким аллелем Т в гомозиготном и гетерозиготном состоянии полиморфизма 807C>Т гена *GPIa* в 2,5 раза увеличивает риск развития ОНМК при ФП (рис. 2).

Отношение шансов показывает, что при наличии аллеля С полиморфизма -5Т>С гена *GPIβa* риск развития ОНМК у больных с ФП увеличивается в 1,9 раза по сравнению с пациентами, у которых данный аллель отсутствует (рис. 3).

Согласно отношению шансов, наличие генотипов с редким аллелем С в гомозиготном и гетерозиготном состоянии полиморфизма -5Т>С гена *GPIβa* увеличивают риск развития инсульта в 2,3 раза (рис. 4).

Отношение шансов показывает, что наличие аллеля А полиморфизма 10976G>А гена *FVII* снижает вероятность развития ОНМК в 2,6 раза (рис. 5).

Таким образом, настоящее исследование показало, что гомозиготный генотип АА по редкому аллелю полиморфизма 455G>А гена *FGB*, гетерозиготный генотип СТ и гомозиготный генотип ТТ по редкому аллелю полиморфизма 807C>Т гена *GPIa*, гетерозиготный генотип ТС и гомозиготный генотип СС по редкому аллелю полиморфизма -5Т>С гена *GPIβa* могут быть расценены как генетические предикторы развития ишемического инсульта у больных с ФП. В то же время

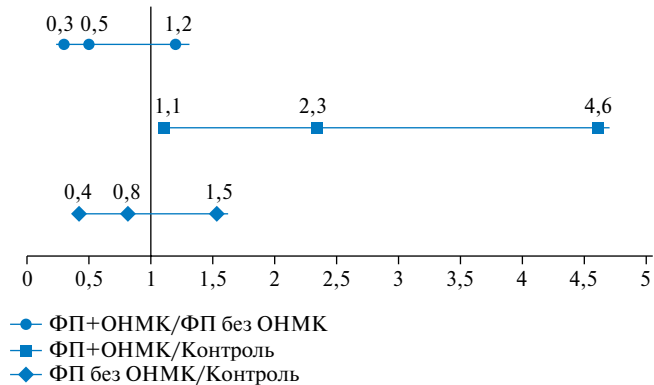


Рис. 4. Отношение шансов частоты встречаемости генотипов полиморфизма -5T>C гена *GPIIb/3a*.

**Сокращения:** ФП — фибрилляция предсердий, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

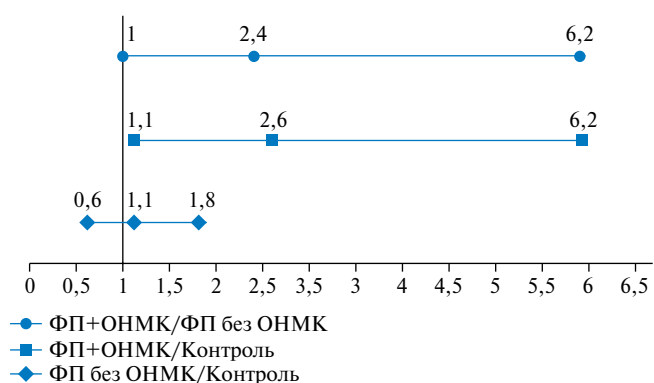


Рис. 5. Отношение шансов частоты встречаемости аллелей G/A полиморфизма 10976G>A гена *FVII*.

**Сокращения:** ФП — фибрилляция предсердий, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

аллель А полиморфизма 10976G>А гена *FVII* оказывает, по-видимому, протективный эффект в развитии ишемического инсульта у больных с ФП.

Заключительным этапом исследования явилась разработка нового информационного продукта “Клинико-генетического рискометра развития ишемического инсульта при ФП”, в который внесены полученные нами результаты. Аналитический программный комплекс является интерфейс-надстройкой над

## Литература

1. Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. RCS, ARSA and ACVS recommendations. Russ J Cardiol. 2013; 4: Suppl. 3. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал 2013, 4: приложение 3).
2. Tarzimanova AI, Fomina YG. Cardiovascular therapy and prevention. M.: Medicine; 2006. Russian (Тарзимонова А.И., Фомина Ю.Г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. М.: Медицина, 2006).
3. Roldan V, Marin F, Gonzalez-Conejero R, et al. Factor VII-323 decanucleotide D/I polymorphism in atrial fibrillation: Implications for the prothrombotic state and stroke risk. Ann. Med. 2008; 40, 7: 553-9.
4. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. Ann. Neurol. 2008; 64, 4: 402-9.
5. Wnuk M, Pera J, Jagiella J, et al. The rs2200733 variant on chromosome 4q25 is a risk factor for cardioembolic stroke related to atrial fibrillation in Polish patients. Neurol. Neurochir. Pol. 2011; 45, 2: 148-52.
6. Lemmens R, Buyschaert I, Geelen V, et al. The association of the 4q25 susceptibility variant for atrial fibrillation with stroke is limited to stroke of cardioembolic etiology. Stroke 2010; 41, 9: 1850-7.
7. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. Nat. Genet. 2009; 41: 876-8.
8. Gilyarov M. Yu. Thromboembolic events in patients with atrial fibrillation: the factors influencing the risk of their development and the effectiveness of antithrombotic therapy: Dis. ... Dr. med. sciences: 14.01.05. M., 2011. 45 p. Russian (Гиляров М. Ю. Тромбоэмболические осложнения у больных с фибрилляцией предсердий: факторы, влияющие на риск их развития и эффективность анти тромботической терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05. Гиляров Михаил Юрьевич. М., 2011. 45 с.).



Рис. 6. Клинико-генетический рискометр развития ишемического инсульта при ФП.

базой данных, который позволяет управлять структурированной информацией.

После авторизации на сайте <http://krasgmu.ru> нужно перейти по ссылке [http://krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=risk](http://krasgmu.ru/index.php?page[self]=risk), [http://krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=risk\\_add](http://krasgmu.ru/index.php?page[self]=risk_add), где вводятся данные о клинико-инструментальном и молекулярно-генетическом исследовании пациента (рис. 6).

Пошагово вносятся фамилия, имя и отчество пациента, наличие в анамнезе ФП, возраст, пол, другие показатели, представленные в шкале CHADS<sub>2</sub>-VASC и выявленные в ходе молекулярно-генетического исследования генотипы.

На последнем шаге производится сохранение внешней информации в базу данных, и на экран выводится результат расчета генетического риска возникновения ишемического инсульта у обследуемого.

Используя показатели генетического исследования у больных с ФП, а также факторы риска по шкале CHADS<sub>2</sub>, можно рассчитать генетический риск развития ишемического инсульта при ФП посредством разработанного нами аналитического программного комплекса. Внедрение “Клинико-генетического рискометра” развития ишемического инсульта при ФП в центры здоровья и кардиологические отделения медицинских учреждений позволит улучшить прогнозирование и персонализированную профилактику развития ишемического инсульта у больных с ФП.