

На правах рукописи

АГИБОВА НАТАЛЬЯ ЕВГЕНЬЕВНА

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПОКАЗАТЕЛИ
СОСУДИСТОГО ГЕМОСТАЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ
НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Боева Ольга Игоревна**

Официальные оппоненты:

Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы», первичное сосудистое отделение, заведующий отделением

Канорский Сергей Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии №2 ФПК и ППС, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медикостоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» июня 2018 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.098.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, корпус библиотеки) и на сайте www.stgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Калмыкова Ангелина Станиславовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Риск тромбоэмболического инсульта при фибрилляции предсердий (ФП) в 5 раз выше, чем на фоне синусового ритма (Zoni-Berisso M. et al., 2014). Для кардиоэмболических инсультов характерно большее по площади повреждение мозга, более тяжелое течение с формированием выраженного неврологического дефицита и высокой частотой инвалидизации (Hylek E.M. et al., 2003). Тромбоэмболии могут происходить в почечные артерии, артерии конечностей, чревный ствол (Кропачева Е.С. и соавт., 2009). Тромбообразованию способствуют особенности строения ушка левого предсердия, нарушения внутрисердечной гемодинамики, характерные для ФП, дисфункция эндотелия и дисбаланс между свертывающей и противосвертывающей системами крови (Бокерия Л.А. и соавт., 2005; Жолбаева А.З. и соавт., 2015; Wu N. et al., 2015).

Для прогнозирования тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с неклапанной ФП в клинической практике используется шкала *CHA₂DS₂-VASc* (Сулимов В.А. и соавт., 2013; Kirchhof P. et al., 2016). Относительная ненадежность оценки риска ТЭО, основанной на учете, главным образом, быстро изменяющихся клинических факторов, стала очевидной в результате многолетней клинической валидации вышеупомянутой шкалы (Kirchhof P. et al., 2016).

В масштабных исследованиях, проведенных на территории Дании и Тайваня, частота ТЭО у пациентов с неклапанной ФП в течение года наблюдения была выше ожидаемой, согласно *CHA₂DS₂-VASc* (Chao T.F. et al., 2014; Kirchhof P. et al., 2016). Неоднократно предпринимались попытки усовершенствовать прогнозирование ТЭО у пациентов с ФП путем модификации шкалы *CHA₂DS₂-VASc*. Так, например, предложено использовать показатель «*Delta CHA₂DS₂-VASc*», отражающий разницу между исходной суммой баллов по шкале и суммой баллов при последующих визитах пациента и высоко достоверно ассоциированный с возникновением ишемического инсульта (Chao T.F. et al., 2018). Альтернативный подход базируется на анализе широкого спектра новых потенциальных факторов риска. Создаваемые на их основе модели риска, как правило, включают эхокардиографические предикторы, нерутинные параметры свертывающей системы крови (Рубаненко А.О. с соавт., 2012), либо исключительно генетические факторы, без учета клинических параметров (Аксютин Н.В. с соавт., 2015).

Однако, несмотря на достижение определённых результатов, информативность предложенных способов прогнозирования и стратификации риска ТЭО, как правило, является недостаточной, а используе-

мые предикторы оказываются малодоступными в повседневной клинической практике.

Степень разработанности темы исследования. Известно, что содержание факторов свертывания в крови и генетическая предрасположенность к тромбозам в значительной мере оказывают влияние на процесс тромбообразования и, соответственно, клинические исходы, в том числе у больных с ФП. Не так давно стали известны гены-кандидаты ишемических событий у больных с сердечно-сосудистой патологией. В частности, выявлена связь редкой аллели (-455)*A* гена фибриногена *B* (*FGB*), полиморфных маркеров *T1565C* гена интегрина $\beta 3$ (*ITGB3*), *C807T* гена интегрина $\alpha 2$ (*ITGa2*) и *C3550T* гена гликопротеина *Iba* (*GPIba*) с возникновением инфаркта миокарда и ишемического инсульта (Парфенов М.Г., 2009; Sampaio M.F. et al., 2007; Floyd C.N. et al., 2014; Lu J.-X. et al., 2014; Zhou X.C. et al., 2010; Liu H. et al., 2017).

Однако в ряде работ эти результаты не подтвердились (Benze G. et al., 2002; Chen C.H. et al., 2004; Konialis C. et al., 2016; Golenia A. et al., 2013). Следует отметить, что большинство из упомянутых исследований проводились у пациентов с синусовым ритмом. Работ по изучению распространенности полиморфных маркеров генов свертывающей системы и гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов у пациентов с ФП крайне мало. В частности, V. Bozdemir с соавторами выявили ассоциацию полиморфизма *G(-455)A* гена *FGB* с тромбозом ушка левого предсердия и выраженным спонтанным контрастированием (Bozdemir V. et al., 2010). Н.В. Аксютин с соавторами обнаружили связь между гомозиготным генотипом *AA* полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB*, генотипами *CT* и *TT* полиморфизма *C807T* гена *ITGa2*, а также генотипами *TC* и *CC* полиморфизма *T(-5)C* гена *GPIba* и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе (Аксютин Н.В. и соавт., 2015).

При изучении факторов свертывания крови было показано, что уровень фибриногена ассоциирован со спонтанным контрастированием левого предсердия или его ушка при чреспищеводной эхокардиографии, а также риском ишемического повреждения головного мозга и сердца (Jood K. et al., 2008; Best L.G. et al., 2008). Фактор *VII* (*FVII*), проконвертин, известен как предиктор неблагоприятных коронарных событий (He W.J. et al., 2008), а недостаток фактора *XII* (*FXII*), фактора Хагемана, в плазме крови расценивается как протромботическое нарушение (Kuhli C. et al., 2004).

Таким образом, изучение факторов свертывания крови, а также генов, кодирующих факторы свертывающей системы и рецепторы тром-

боцитов, представляется перспективным для индивидуализации подхода к прогнозированию ТЭО и выбору профилактической стратегии у пациентов с неклапанной ФП.

Цель исследования – изучение возможностей новых маркеров (факторов свертывания крови, генов-кандидатов тромбоэмболии) в прогнозировании тромбоэмболических осложнений у больных неклапанной фибрилляцией предсердий.

Задачи:

1. Определить частоту и сроки возникновения тромбоэмболических осложнений у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола (≤ 2 баллов у мужчин и ≤ 3 баллов у женщин по шкале *CHA₂DS₂-VASc*), – жителей Ставропольского края – в течение 36 месяцев наблюдения.

2. Определить концентрацию фибриногена, фактора *VII* и фактора *XII* в плазме крови в исследуемой когорте больных.

3. Выявить изменчивость генов-кандидатов тромбоэмболических осложнений: полиморфизмов *G(-455)A* гена фибриногена *B*, *G10976A* – гена фактора *VII*, *C807T* – гена *ITGa2*, *T1565C* – гена *ITGβ3*, *C3550T* – гена *GPIba* в исследуемой когорте больных.

4. Оценить связь клинико-anamнестических характеристик, изучаемых факторов свёртывания крови и генетических факторов с возникновением тромбоэмболических осложнений в исследуемой когорте больных в течение 36 месяцев наблюдения в аспекте прогнозирования.

5. Разработать высокоинформативную модель прогнозирования тромбоэмболических осложнений у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола (≤ 2 баллов у мужчин и ≤ 3 баллов у женщин по шкале *CHA₂DS₂-VASc*), на основе комплекса выявленных клинических, лабораторных и генетических предикторов.

Научная новизна исследования. Впервые выявлена частота развития тромбоэмболических осложнений, структура и сроки возникновения у больных неклапанной фибрилляцией предсердий – жителей Ставропольского края – с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола, в течение 36 месяцев наблюдения.

Впервые проведен анализ содержания в крови ряда факторов свертывания (фибриногена, фактора *VII*, фактора *XII*) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола, в аспекте прогнозирования ТЭО.

На большом клиническом материале показана распространённость генотипов полиморфных маркёров *G(-455)A* гена фибриногена *B*, *G10976A* – гена фактора *VII*, *C807T* – гена *ITGa2*, *T1565C* – гена *ITGβ3* и *C3550T* – гена *GPIba* у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий – жителей Ставропольского края.

Впервые по результатам трехлетнего наблюдения показана ассоциация редких аллелей *(-455)A* гена *FGB* и *807T* гена *ITGa2* с развитием ТЭО у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола.

На основе комплекса немногочисленных клинических параметров, биомаркера и генетического предиктора разработана высокоинформативная модель прогнозирования трехлетнего риска тромбоэмболических осложнений у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола.

Теоретическая и практическая значимость работы. Определение частоты генотипов полиморфных маркёров *G(-455)A* гена фибриногена *B*, *G10976A* – гена фактора *VII*, *C807T* – гена *ITGa2*, *T1565C* – гена *ITGβ3* и *C3550T* – гена *GPIba*, а также уровня факторов свертывания (фибриноген, фактор *VII*, фактор *XII*) у пациентов с неклапанной ФП позволяет уточнить механизм развития ТЭО и является теоретической базой для формирования моделей прогнозирования и профилактической стратегии.

Выявленная в ходе проспективного исследования ассоциация редких аллелей *(-455)A* гена *FGB* и *807T* гена *ITGa2* с развитием ТЭО у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо пола, – жителей Ставропольского края – позволяет использовать указанные полиморфные маркеры в качестве предикторов неблагоприятного исхода в данной когорте больных.

Прогностическая модель, включающая стаж фибрилляции предсердий, наличие ишемической болезни сердца, размер левого предсердия, наличие полиморфной аллели *807T* гена *ITGa2* и уровень фибриногена плазмы крови, позволяет оценить риск наступления неблагоприятного события у больных неклапанной ФП с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола (≤ 2 баллов у мужчин и ≤ 3 баллов у женщин по шкале *CHA₂DS₂-VASc*), со специфичностью – 98,9%, чувствительностью – 64,3%.

Результаты валидации модели продемонстрировали ее высокую надежность в предсказании фактического количества ТЭО в течение 3-х лет наблюдения. Данная модель позволяет повысить уровень инди-

видуализации прогноза тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий, по сравнению с действующим стандартом стратификации риска, и представляется перспективным дополнительным инструментом при принятии решения в отношении профилактической стратегии в разных клинических ситуациях.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа представляет собой когортное проспективное наблюдательное исследование, решающее задачу совершенствования прогнозирования тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП.

Объект исследования – пациенты с неклапанной ФП с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола (≤ 2 баллов у мужчин и ≤ 3 баллов у женщин по шкале *CHA₂DS₂-VASc*).

Предмет исследования: факторы риска и частота тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Дизайн исследования, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964), отражен в протоколе, одобренном локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета. В исследовании применялись клинические, лабораторные, в том числе генетические, и инструментальные методы исследования, а также математическая обработка данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Конечных точек в течение трех лет наблюдения достигли 14 (13,7%) больных неклапанной фибрилляцией предсердий – жителей Ставропольского края – с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола (≤ 2 баллов у мужчин и ≤ 3 баллов у женщин по шкале *CHA₂DS₂-VASc*).

2. Отсутствовала связь содержания изучаемых факторов свертывания (фибриногена, проконвертина и фактора Хагемана) в плазме крови с риском тромбоэмболических осложнений у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола.

3. Не обнаружено ассоциации между полиморфными маркерами *G10976A* гена фактора *VII*, *T1565C* гена *ITGβ3*, *C3550T* гена *GPIIb* и тромбоэмболическими осложнениями у больных неклапанной фибрилляцией предсердий – жителей Ставропольского края – с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола.

4. Носительство аллели (-455)A полиморфного маркера *G(-455)A* гена фибриногена *B*, а также генотипы *CT* и *TT* полиморфного маркера *C807T* гена *ITGa2* ассоциированы с повышенным риском тромбоэмболических осложнений в течение 3-х лет наблюдения у больных некла-

панной фибрилляцией предсердий – жителей Ставропольского края – с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола.

5. Прогностическая модель, включающая стаж фибрилляции предсердий, наличие ишемической болезни сердца, размер левого предсердия, наличие полиморфной аллели 807T гена *ITGa2* и уровень фибриногена плазмы крови, позволяет оценить риск наступления неблагоприятного события в ближайшие три года у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола (≤ 2 баллов у мужчин и ≤ 3 баллов у женщин по шкале *CHA₂DS₂-VASc*), со специфичностью – 98,9%, чувствительностью – 64,3%.

Степень достоверности исследования. Достоверность результатов диссертационного исследования определяется достаточным объемом и репрезентативностью изученной выборки, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Публикации и апробация работы. Основные положения диссертационной работы отражены в 18 печатных работах, из которых 4 опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Результаты работы доложены и обсуждены на II Съезде терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа (Ставрополь, 2014), IX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2014), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2014), международной научно-практической конференции «Медицинская профилактика, реабилитация и курортная медицина на рубеже III-го тысячелетия» (Ставрополь, 2016), 16-м Европейском конгрессе внутренней медицины (Милан, 2017), а также на совместном заседании кафедр госпитальной терапии, факультетской терапии, медицинской радиологии с курсом дополнительного профессионального образования, клинической физиологии, кардиологии с курсом интроскопии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, 2018).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 162 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 5-ти глав (обзора литературы, методов исследования, клинической характеристики

больных, результатов собственных исследований, обсуждения результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 175 источников литературы (51 отечественный и 124 иностранных источника). В работе содержится 63 таблицы и 14 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Скринингу подверглись 1367 пациентов, госпитализированных в Ставропольский краевой клинический кардиологический диспансер с целью купирования пароксизма ФП или коррекции антиаритмической терапии в 2012 – 2014 годах. В когортное проспективное исследование вошли 102 пациента.

Критерием включения была неклапанная ФП при условии наличия ≤ 2 баллов у мужчин и ≤ 3 баллов у женщин по шкале *CHA₂DS₂-VASc*. Критериями не включения являлись: митральный стеноз средней/тяжелой степени, механические протезы клапанов, заболевания периферических сосудов, заболевания щитовидной железы с нарушением функции, сахарный диабет, заболевания почек, оперативные вмешательства менее чем за месяц до включения в исследование, воспалительные заболевания в стадии обострения или системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, невозможность поддержания контакта и отсутствие добровольного согласия на участие в исследовании.

Всем больным выполняли стандартное клинико-лабораторное и инструментальное кардиологическое обследование. При необходимости выполняли суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга. Специальные методы исследования включали типирование полиморфизмов *G(-455)A* гена *FGB*, *G10976A* – гена *FVII*, *C807T* – гена *ITGa2*, *T1565C* – гена *ITGβ3* и *C3550T* – гена *GP1ba* методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результата. Концентрацию факторов *VII* и *XII* определяли с помощью конкурентного иммуноферментного анализа, уровень фибриногена в плазме крови – методом Клаусса.

Период наблюдения составил 36 месяцев с контрольными точками через 12, 24 и 36 месяцев после включения пациента в исследование. Наличие неблагоприятного исхода устанавливали на основании сведений, полученных при повторных визитах пациентов, из амбулаторных медицинских карт и/или стационарных историй болезни. Конечными точками считали развитие ишемического мозгового инсульта, транзиторной ишемической атаки или артериальной тромбоэмболии иной

локализации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета; все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Обследованные были жителями Ставропольского края и не состояли в родстве.

Математическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ *IBM SPSS Statistics 20* с использованием параметрических (t -критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона r), и непараметрических методов статистики (U критерия Манна-Уитни, критерия Краскала-Уоллиса, рангового коэффициента корреляции Спирмена r , критерия χ^2 Пирсона, критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность, точного критерия Фишера). Для оценки выживаемости строили кривые Каплана-Мейера. Для оценки предсказательной роли признака вычисляли относительный риск (ОР) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Построение прогностической модели осуществляли методом логистического регрессионного анализа. Для оценки качества прогностической модели применяли *ROC*-анализ с оценкой показателя *AUC* – площади под кривой. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Включенные в исследование больные находились в возрасте от 24 до 62 лет (медиана возраста 55 (49-59) лет; 83,3% мужчин) с различной давностью ФП. Документированная продолжительность аритмии год и менее верифицирована у 7 человек (6,9%), впервые выявленная – у 17 (16,7%), у половины обследованных (52,9%) стаж ФП составил от 1 до 5 лет, у 23,5% – от 5 лет и более. Пароксизмальная ФП была зафиксирована у 72 больных (70,6%), персистирующая – у 16 (15,7%), постоянная – у 14 (13,7%). При этом у 97,1% обследуемых наблюдалась тахисистолическая форма ФП. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $29,7 \pm 4,9$ кг/м². Избыточная масса тела (ИМТ 25-30 кг/м²) была у 45 (44,1%) больных, ожирение I степени (ИМТ 30-34,9 кг/м²) – у 42 (41,2%) больных. Ожирения II и III степени зафиксировано не было.

В таблице 1 представлена распространенность ряда факторов сердечно-сосудистого риска и клинико-anamnestическая характеристика обследованной когорты.

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследованных

Показатель	Количество больных, n (%)
Табакокурение	26 (25,5)
Злоупотребление алкоголем	7 (6,9)
ОНМК в анамнезе	0
Отягощенный семейный анамнез, в т.ч. по:	77 (75,5)
– ИБС	28 (27,5)
Показатель	Количество больных, n (%)
– АГ	61 (59,8)

Продолжение табл. 1

– ОНМК	35 (34,3)
Ишемическая болезнь сердца, в т.ч.	24 (23,5)
– ФК I	5 (4,9)
– ФК II	19 (18,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (3,9)
Артериальная гипертензия, в т.ч.	60 (58,8)
– 1-й степени	12 (11,8)
– 2-й степени	19 (18,6)
– 3-й степени	29 (28,4)
ХСН, в т.ч.	32 (31,4)
– ФК I	4 (3,9)
– ФК II	28 (27,5)
Общий холестерин ≥ 5 моль/л	45 (44,1)
Триглицериды $\geq 1,7$	39 (38,2)
Липопротеиды низкой плотности ≥ 3	46 (45,1)
Липопротеиды очень низкой плотности $\geq 0,77$	46 (45,1)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Оценка риска ТЭО по шкале CHA_2DS_2-VASc проведена всем больным (табл. 2). Пациенты с тремя баллами по шкале оказались женщинами, таким образом, в исследование были включены пациенты с 0-2 дополнительными факторами риска ТЭО, без учета пола.

Таблица 2 – Распределение обследованных с учетом результатов стратификации риска ТЭО по шкале CHA_2DS_2-VASc

Количество баллов	Количество больных, <i>n</i> (%)	
0 баллов	34 (33,3)	67 (65,7)
1 балл	33 (32,4)	
2 балла	24 (23,5)	
3 балла	11 (10,8)	35 (34,3)

Показатели тиреоидного статуса у включенных в исследование пациентов находились в пределах референсных значений нормы.

По данным эхокардиографического исследования дилатация левого желудочка (ЛЖ) имела место у 21,6% пациентов, гипертрофия миокарда ЛЖ – у 2%, гипертрофия межжелудочковой перегородки – у 55,9%, фракция выброса ЛЖ менее 55% – у 19,6% пациентов. Левое предсердие превышало 3,6 см у 87,3% пациентов.

На момент включения в исследование 22 пациента принимали варфарин. В данной группе значения протромбинового отношения, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) были значимо выше, чем в группе без варфарина ($p < 0,05$), при этом уровень гипокоагуляции был недостаточным, так, МНО ≥ 2 отмечено лишь у 11 (50%) больных, а медиана МНО составила 1,79 (1,32-2,19) (табл. 3).

Таблица 3 – Характеристика системы гемостаза, по данным коагулограммы

Показатель	Норма	Значение, <i>Me (Q1 – Q3)</i>		<i>p</i>
		без варфарина, <i>n=80</i>	с варфарином, <i>n=22</i>	
АВР плазмы, сек	50-70	61 (58,25-65)	64 (58,75-70,25)	0,07
Протромбиновое отношение	0,85-1,15	1,01 (0,96-1,07)	1,15 (1-1,16)	0,001
Фибриноген, г/л	2-4	2,51 (2,3-2,78)	2,6 (2,48-2,87)	0,055
АЧТВ, сек	26-37	33 (30,25-35)	34,55 (32,45-37)	0,042
МНО	0,85-1,15 (2-3)*	1,02 (0,97-1,07)	1,79 (1,32-2,19)	0,001

Примечание: АВР – активированное время рекальцификации плазмы, * – целевой диапазон на фоне приема варфарина.

Как следует из таблицы 4, антикоагулянтная терапия в период госпитализации была назначена не всем пациентам с 2-3 баллами по шкале *CHA₂DS₂-VASc* по ряду причин: наличие противопоказаний в связи с острыми эрозиями желудка или обострением хронического гастрита, отсутствие возможности контроля и поддержания в целевом диапазоне МНО, непереносимость варфарина или низкая приверженность его приему, финансовые сложности в приобретении ривароксана или дабигатрана.

Таблица 4 – Структура антитромботической терапии (АТТ) в зависимости от количества баллов по шкале *CHA₂DS₂-VASc*

Вид терапии	Количество баллов по шкале <i>CHA₂DS₂-VASc</i> , <i>n (%)</i>			
	0-1 балл (<i>n=67</i>)		2-3 балла (<i>n=35</i>)	
	Госпитализация	Наблюдение	Госпитализация	Наблюдение
Антиагреганты	44 (65,7)	32 (47,8)	16 (45,7)	8 (22,9)
Варфарин	10 (14,9)	19 (28,4)	16 (45,7)	21 (60)
Ривароксабан	1 (1,5)	3 (4,5)	0	1 (2,9)
Дабигатран	0	2 (3,0)	0	2 (5,7)
Без АТТ	12 (17,9)	11 (16,4)	3 (8,6)	3 (8,6)

Расширение антитромботической терапии на амбулаторном этапе было связано с заменой антиагрегантной терапии на антикоагулянтную у ряда пациентов с одним баллом по шкале *CHA₂DS₂-VASc* и у больных с увеличением количества баллов по данной шкале в процессе наблюдения в связи с достижением конечных точек, выявлением новых случаев АГ, заболевания периферических артерий, увеличением возраста, а также возникновением или декомпенсацией ХСН. Кроме того, в ряде случаев было отмечено повышение комплаенса и ком-

пенсация сопутствующей патологии, которая являлась противопоказанием к назначению антикоагулянтов.

Результаты исследования

В течение 36 месяцев наблюдения конечных точек достигли 14 (13,7%) пациентов. Острое нарушение мозгового кровообращения было диагностировано у 13 (92,9%) больных, транзиторная ишемическая атака – в одном случае (7,1%). Эпизодов эмболии периферических артерий не зарегистрировано. Три (21,4%) неблагоприятных события произошли в течение первого года, 5 (35,7%) – в течение второго и 6 (42,9%) – в течение третьего года наблюдения. Следует отметить, что в течение трех лет число баллов по шкале *CHA₂DS₂-VASc* у ряда пациентов возросло за счет новых случаев АГ и атеросклероза периферических артерий, возникновения или декомпенсации ХСН, а также увеличения возраста. Пациенты, достигшие конечных точек (группа I), достоверно отличались от больных без неблагоприятных исходов (группа II) по ряду демографических и клинических характеристик, в частности были старше, чаще страдали ИБС, АГ, ХСН, имели более длительный стаж ФП (табл. 5).

Таблица 5 – Сравнительная клиническая характеристика больных с учетом достижения конечных точек

Показатели	Группа I (n=14)	Группа II (n=88)	<i>p</i>
Пол, <i>n</i> (%):			
– мужчины	12 (85,7)	73 (83,0)	0,797
– женщины	2 (14,3)	15 (17,0)	
Возраст в годах,	59,0 (54,5-60,0)	54,0 (48,3-59,0)	0,030
в том числе: <54 лет	3 (21,4)	45 (51,1)	0,047
≥54 лет	11 (78,6)	43 (48,9)	
Стаж ФП в годах	5 (2,0-6,0)	2 (0,8-4,0)	0,006
Тип ФП, <i>n</i> (%):			
– пароксизмальная	10 (71,4)	62 (70,5)	1,0
– персистирующая	0 (0)	16 (18,2)	0,118
– постоянная	4 (28,6)	10 (11,4)	0,099
Форма ФП, <i>n</i> (%):			
– тахисистолическая	13 (92,9)	85 (96,6)	0,451
– нормосистолическая	1 (7,1)	3 (3,4)	
Симптомность ФП, <i>n</i> (%)	10 (71,4)	71 (81,7)	0,479
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	2 (14,3)	2 (2,3)	0,09
ИБС, <i>n</i> (%)	8 (57,1)	16 (18,2)	0,001
АГ, <i>n</i> (%)	12 (85,7)	48 (54,5)	0,039
ХСН, <i>n</i> (%)	9 (64,3)	23 (26,1)	0,01
Табакокурение, <i>n</i> (%)	10 (71,4)	66 (75,0)	0,750
Злоупотребление алкоголем, <i>n</i> (%)	2 (14,3)	5 (5,7)	0,245
Избыточная масса тела, <i>n</i> (%)	6 (42,9)	39 (44,3)	1,0
Ожирение, <i>n</i> (%)	6 (42,9)	36 (40,9)	1,0

Не выявлено связи средних значений рутинно определяемых лабораторных показателей с фактом достижения конечных точек.

При эхокардиографическом исследовании у пациентов с неблагоприятным исходом обнаружено сравнительное увеличение размера левого предсердия ($4,66 \pm 0,58$ см против $4,28 \pm 0,54$ см, $p=0,017$), а также на уровне тенденции – более низкая фракция выброса ЛЖ ($56,57 \pm 5,68\%$ против $59,20 \pm 4,63\%$, $p=0,058$).

В исследуемой когорте гомозиготными носителями аллели $G(-455)$ гена *FGB* (генотип *GG*) оказались 72 (70,6%) пациента, гетерозиготными (генотип *GA*) – 24 (23,5%), и гомозиготными носителями аллели $(-455)A$ (генотип *AA*) – 6 (5,9%) больных. Следует отметить, что наблюдаемое распределение генотипов всех изученных полиморфных маркеров не отличалось от ожидаемого, рассчитанного согласно равновесию Харди-Вайнберга. Пациенты объединенной группы с генотипом (*GA+AA*) за период наблюдения чаще достигали конечных точек, чем пациенты с генотипом *GG* (64,2% против 35,7%, $\chi^2=9,5$; $p=0,006$; ОР 4,3 (95% ДИ 1,6-11,8)).

На рисунке 1 видно, что кривые выживаемости групп пациентов с генотипами *GG* и (*GA+AA*) разошлись, причем особенно заметно на 2-3 годах наблюдения. При проверке равенства распределений дожития с помощью логарифмического рангового критерия (Мантела-Кокса) χ^2 составил 9,21 ($p=0,002$).

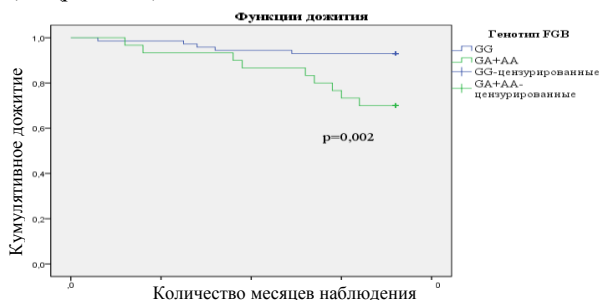


Рисунок 1 – Кривые выживаемости больных неклапанной ФП с генотипами *GG* и (*GA+AA*) гена *FGB* (по методу Каплана-Мейера)

В общей когорте уровень фибриногена плазмы колебался от 1,9 до 4,88 г/л, медиана составила 2,52 г/л, а 25-й и 75-й процентиля – 2,3 г/л и 2,8 г/л соответственно. В группе гомо- или гетерозиготных носителей аллели $(-455)A$ гена *FGB* уровень фибриногена был достоверно выше, 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, $p=0,002$). Кроме того, была обнаружена тенденция к увеличению уровня фибриногена с возрастом. Так, в

группе пациентов моложе 46 лет содержание фибриногена было достоверно меньше, чем в группах пациентов от 46 до 60 лет (2,3 (2,1-2,51) г/л против 2,6 (2,45-2,8) г/л соответственно, $p=0,001$) и старше 60 лет (2,3 (2,1-2,51) г/л против 2,51 (2,35-2,78) г/л соответственно, $p=0,013$).

При этом корреляционный анализ значимой связи возраста и уровня фибриногена плазмы не показал ($r=0,171$, $p=0,087$). Выявлена статистически значимая слабая прямая связь между уровнем фибриногена и конечно-диастолическим размером ЛЖ ($r=0,154$; $p=0,03$), конечно-систолическим размером ЛЖ ($r=0,253$; $p=0,001$), а также статистически значимая слабая обратная корреляционная связь между уровнем фибриногена и фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,288$; $p=0,003$). Не было различий в уровне фибриногена между группами с разным количеством баллов по шкале *CHA₂DS₂-VASc*.

Уровень фибриногена оказался более высоким в группе пациентов, достигших конечных точек, по сравнению с группой без таковых (2,7 (2,45-3,03) г/л против 2,51 (2,3-2,8) г/л, $p=0,087$), но лишь на уровне тенденции, вероятно, вследствие высокой изменчивости плазменной концентрации под влиянием известных экзо- и эндогенных факторов (воспалительные заболевания, возраст, курение, избыточный вес, содержание в организме витаминов *B₁₂* и *C*). В исследуемой когорте носителями генотипа *GG* полиморфизма *G10976A* гена *FVII* оказались 84 (82,4%) пациента, генотипа *GA* – 17 (16,7%) и генотипа *AA* – 1 (1%) больной. За трехлетний период наблюдения в объединенной группе гомо- и гетерозиготных носителей аллели *10976A* гена *FVII* конечной точки достиг один пациент с генотипом *GA*, а в группе с генотипом *GG* – 13 пациентов, но различия не достигли статистической значимости ($p=0,454$). Относительный риск возникновения ТЭО у пациентов с ФП при условии наличия полиморфной аллели *10976A* гена *FVII* составил 0,359 (95% ДИ 0,05-2,572), что свидетельствует об обратной связи между наличием данного полиморфизма и склонностью к тромбозам. Известно, что обсуждаемый полиморфизм связан с более низким уровнем и активностью фактора *VII* в плазме крови, таким образом оказывая протективный эффект в отношении тромбозов.

Уровень проконвертина плазмы крови определен у 89 человек, медиана составила 1,63 (1,24-2,13) мкг/мл. На момент включения в исследование варфарин принимали 22 пациента. При этом уровень фактора *VII* в группах приема и неприятия варфарина не отличался значительно (1,67 (1,28-2,14) мкг/мл против 1,47 (1,18-2,1) мкг/мл соответственно, $p=0,507$). В нашем исследовании не выявлено ассоциации уровня фактора *VII* с возрастом пациентов ($r=0,001$, $p=0,997$), стажем ФП

($r=0,079$, $p=0,462$), а также количеством баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc , наличием отягощенного семейного анамнеза, сердечно-сосудистых заболеваний, курением и употреблением алкоголя.

В объединенной группе с генотипами ($GA+AA$) гена $FVII$ содержание фактора VII в плазме крови было достоверно меньше, чем в группе носителей генотипа GG (1,41 (0,8-1,92) мкг/мл против 1,71 (1,29-2,22) мкг/мл соответственно, $p=0,029$), но данная ассоциация не подтвердилась по результатам частной корреляции с учетом приема варфарина на момент включения в исследование ($r=-0,199$, $p=0,063$). Уровень фактора VII на уровне тенденции был выше в группе пациентов, достигших конечных точек (1,94 (1,41-2,8) мкг/мл против 1,59 (1,19-2,09) мкг/мл, $p=0,113$). 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. В течение времени наблюдения конечных точек достигли 4 пациента с генотипом CC , 6 пациентов с генотипом CT и 4 пациента с генотипом TT . Носители генотипа CC значимо реже достигали конечных точек по сравнению с носителями генотипа TT ($\chi^2=9,409$; $p=0,002$; ОР 6 (95% ДИ 1,8-20,2)), а также ($CT+TT$) ($\chi^2=6,131$; $p=0,013$; ОР 3,6 (95% ДИ 1,2-10,6)). Различий по частоте достижения конечных точек у пациентов с генотипами CC и CT не выявлено ($p=0,076$).

На рисунке 2 видно, что при сравнении попарно групп больных с генотипами CC и TT , а также CC и ($CT+TT$) гена $ITGa2$ кривые выживаемости разошлись. При проверке равенства распределений дожития с помощью логарифмического рангового критерия (Мантела-Кокса) χ^2 составил 9,991 ($p=0,002$) и 6,228 ($p=0,013$) соответственно, что говорит о статистически значимой разнице выживаемости пациентов указанных групп.

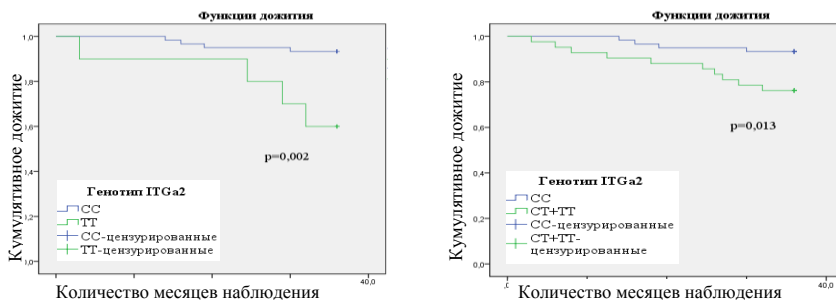


Рисунок 2 – Кривые выживаемости больных неклапанной ФП с генотипами CC , TT и ($CT+TT$) гена $ITGa2$ (по методу Каплана-Мейера)

В исследуемой когорте носителями генотипа *TT* полиморфного маркера *T1565C* гена *ITGβ3* оказались 84 (82,4%) пациента, генотипа *TC* – 17 (16,7%) и генотипа *CC* – 1 (1%) больной. В течение времени наблюдения конечных точек достигли 10 пациентов с генотипом *TT*, 3 пациента с генотипом *CT* и 1 пациент с генотипом *CC*. Ассоциации полиморфизма *T1565C* гена *ITGβ3* с развитием конечных точек не выявлено ($p=0,265$).

Носителями генотипа *CC* полиморфного маркера *C3550T* гена *GPIIbα* оказались 77 (75,5%) пациентов, генотипа *CT* – 24 (23,5%) и генотипа *TT* – 1 (1 %) больной. В течение периода наблюдения конечных точек достигли 9 пациентов с генотипом *CC* и 5 пациентов с генотипом *CT*. Ассоциации полиморфизма *C3550T* гена *GPIIbα* с достижением конечных точек не выявлено ($p=0,475$).

Концентрация фактора *XII* плазмы крови была определена у 57 пациентов и составила 35,9 (11,9-52,1) мкг/мл. Содержание фактора Хагемана у женщин было статистически значимо меньше, чем у мужчин (12,55 (1,97-35,3) мкг/мл против 39,2 (13,1-59) мкг/мл соответственно, $p=0,015$). Выявлено снижение уровня данного фактора с возрастом. Так, у пациентов старше 60 лет отмечался самый низкий уровень фактора Хагемана (11,95 (5,46-35,03) мкг/мл), который был значимо меньше, чем в группе пациентов 45 лет и младше (48,4 (18,05-61,3) мкг/мл, $p=0,008$) и в группе пациентов от 46 до 60 лет (38,3 (13,5-62,33) мкг/мл, $p=0,005$). При проведении процедуры корреляционного анализа была обнаружена значимая умеренная отрицательная связь уровня фактора Хагемана с возрастом пациентов ($r=-0,379$; $p=0,004$). Пациенты с ХСН имели более низкий уровень фактора *XII* в плазме крови, чем без таковой (12 (4,5-32,35) мкг/мл против 39,15 (15,03-60,43) мкг/мл соответственно, $p=0,007$). Тип фибрилляции предсердий, наличие ИБС, инфаркта миокарда в анамнезе или АГ не повлияли на уровень фактора *XII* в крови. Ассоциации уровня данного фактора свертывания с развитием конечных точек не выявлено ($p=0,466$).

Следующим этапом стало создание модели прогнозирования риска ТЭО. С этой целью в процедуру логистического регрессионного анализа были включены 9 признаков, обнаруживших значимую связь с наступлением конечных точек в проведенном исследовании (возраст пациента, стаж ФП, наличие ИБС, АГ, ХСН, размер левого предсердия, носительство полиморфной аллели (-455)*A* гена *FGB*, носительство полиморфной аллели *807T* гена *ITGa2*), а также уровень фибриногена плазмы крови, имевший аналогичную связь на уровне тенденции. После проведения процедуры пошагового исключения факторов методом отношения правдоподобия в итоговую модель вошло пять показате-

телей, представленных в таблице 6 с соответствующими кодами, коэффициентами и их значимостью.

Таблица 6 – Факторы, включенные в логистическую регрессионную модель прогноза ТЭО у больных неклапанной ФП

Факторы и их градация	Коды факторов	Коэффициенты модели (B)	$p (\chi^2)$
Стаж ФП, годы	X_1	0,53	0,011
ИБС: – нет ИБС – 0, – ИБС ФК I, II – 1.	X_2	2,05	0,012
Левое предсердие, см	X_3	1,78	0,028
Полиморфизм гена <i>ITGa2</i> : – отсутствие аллели <i>807T</i> – 0, – наличие аллели <i>807T</i> – 1.	X_4	1,81	0,036
Уровень фибриногена в плазме, г/л	X_5	2,44	0,007
Константа уравнения прогноза	–	-19,96	<0,0001

Уравнение модели 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%. По результатам полученной модели были оценены вероятности возникновения неблагоприятного исхода для вошедших в исследование пациентов и построена ROC-кривая (рис.3).

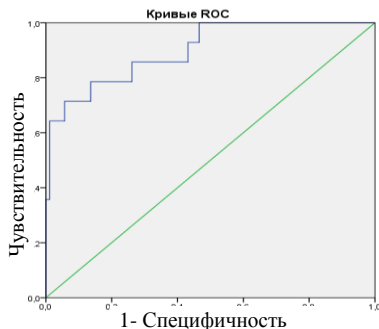


Рисунок 3 – ROC-кривая регрессионной модели развития ТЭО у пациентов с неклапанной ФП

Показатель AUC (площадь под кривой) составил 0,9 (95% ДИ 0,812-0,989; $p < 0,001$), что соответствует отличному качеству модели.

Лечение ФП, как и другой сердечно-сосудистой патологии, развивается в направлении индивидуализации подходов. При этом биомаркеры и генетические предикторы играют значительную роль в углублении представлений о патофизиологии, стратификации риска и перспективах персонализации лечения. В этом аспекте применение прогностической модели, разработанной в нашем исследовании, представляется обоснованным, поскольку модель содержит комплекс клинических предикторов, выявляемых в ходе стандартного кардиологического обследования, в сочетании с биомаркером и генетическим фактором, определение которых является доступным в современной клинической практике. Предложенный способ прогнозирования риска ТЭО способствует дальнейшей индивидуализации прогноза у больных клапанной ФП.

ВЫВОДЫ

1. Конечных точек в течение трех лет наблюдения достигли 14 (13,7%) больных клапанной фибрилляцией предсердий – жителей Ставропольского края – с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола (≤ 2 баллов у мужчин и ≤ 3 баллов у женщин по шкале *CHA₂DS₂-VASc*). Транзиторная ишемическая атака была диагностирована в одном случае, в остальных – имел место ишемический мозговой инсульт. 21,4% тромбоэмболических осложнений произошли в течение первого года наблюдения, 35,7% – в течение второго и 42,9% – в течение третьего года.

2. Не выявлено ассоциации уровня фибриногена, проконвертина и фактора Хагемана в плазме крови с тромбоэмболическими осложнениями у больных клапанной фибрилляцией предсердий – жителей Ставропольского края – с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола.

3. Не обнаружено взаимосвязи между полиморфными маркерами *G10976A* гена фактора VII, *T1565C* гена *ITGβ3*, *C3550T* гена *GPIIb* и тромбоэмболическими осложнениями в течение трех лет наблюдения у больных клапанной фибрилляцией предсердий – жителей Ставропольского края – с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола.

4. Носительство аллели (-455)A полиморфного маркера *G(-455)A* гена фибриногена *B*, а также генотипы *CT* и *TT* полиморфного маркера *C807T* гена *ITGa2* ассоциированы с повышенным риском тромбоэмболических осложнений в течение 3-х лет наблюдения у больных клапанной фибрилляцией предсердий – жителей Ставропольского края – с

0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола.

5. Прогностическая модель, включающая стаж фибрилляции предсердий, наличие ишемической болезни сердца, размер левого предсердия, наличие полиморфной аллели *807T* гена *ITGa2* и уровень фибриногена плазмы крови, позволяет оценить риск наступления неблагоприятного события в течение ближайших трех лет у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска, помимо женского пола (≤ 2 баллов у мужчин и ≤ 3 баллов у женщин по шкале *CHA₂DS₂-VASc*), со специфичностью – 98,9%, чувствительностью – 64,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью индивидуализации прогноза у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с 0-2 дополнительными клиническими факторами риска тромбоэмболических осложнений, помимо женского пола (≤ 2 баллов у мужчин и ≤ 3 баллов у женщин по шкале *CHA₂DS₂-VASc*), с учетом клинической ситуации рекомендовано использование прогностической модели, включающей такие предикторы, как стаж фибрилляции предсердий, наличие ишемической болезни сердца, размер левого предсердия, носительство полиморфной аллели *807T* полиморфизма *C807T* гена *ITGa2* и уровень фибриногена плазмы крови.

2. Рассмотреть возможность реализации более активной стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с низким количеством баллов по шкале *CHA₂DS₂-VASc* в случае идентификации повышенного трехлетнего риска с помощью предложенной прогностической модели.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего всестороннего изучения распространенности и вклада в процесс формирования тромбоэмболических осложнений генов-кандидатов, регулирующих активность процессов гемокоагуляции, и являются предпосылкой для выполнения масштабного проспективного исследования с целью оценки эффективности предложенной прогностической модели в течение более длительного периода наблюдения, возможно, с обоснованием включения новых генетических маркеров риска тромбообразования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К вопросу об антитромботической терапии при неклапанной фибрилляции предсердий / О.И. Боева, **Н.Е. Булгакова**, А.С. Иваненко [и

др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т. 26, № 2. – С. 85-86.

2. Correlation between fibrinogen beta-chain gene polymorphism, plasma fibrinogen and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation / **N.E. Bulgakova**, M.Kh. Baikulova, E.V. Scheglova [et al.] // Medical News of North Caucasus. – 2016. – Vol. 11, Iss. 2. – P. 224-225.

3. Агибова, Н.Е. Прогнозирование риска тромбоемболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / **Н.Е. Агибова**, О.И. Боева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – Режим доступа: <https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=26886>.

4. Агибова, Н.Е. Новые возможности персонализации прогноза у больных неклапанной фибрилляцией предсердий / **Н.Е. Агибова**, О.И. Боева // Терапия. – 2018. – № 3 (21). – С. 34-41.

5. **Булгакова, Н.Е.** Ремоделирование сердца у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и низким риском тромбоемболических осложнений / **Н.Е. Булгакова**, О.И. Боева // Кардиология: от науки – к практике: материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 119.

6. Возрастные колебания содержания фактора XII в плазме крови пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / **Н.Е. Булгакова**, О.И. Боева, В.Н. Колесников, С.В. Ермаков // III съезд терапевтов Южного федерального округа: материалы съезда. – Ростов-на-Дону, 2013. – С. 49.

7. Эхокардиографические параметры у больных с фибрилляцией предсердий и низким риском тромбоемболических осложнений / **Н.Е. Булгакова**, О.И. Боева, М.Х. Байкулова [и др.] // VIII Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов. – Москва, 2013. – С. 50-51.

8. **Булгакова, Н.Е.** Полиморфизм генов фактора VII и фибриногена В у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с низким риском тромбоемболических осложнений / **Н.Е. Булгакова** // II Съезд терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа: сборник тезисов. – Ставрополь, 2014. – С. 86-87.

9. Полиморфизм гена фактора VII у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с низким риском тромбоемболических осложнений / **Н.Е. Булгакова**, О.И. Боева, Е.В. Веденева [и др.] // II Съезд терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа: сборник тезисов. – Ставрополь, 2014. – С. 47.

10. Gene fibrinogen B polymorphism in patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of thromboembolism / **N.E. Bulgakova**, O.I. Boeva, A.V. Yagoda, I.A. Barannikova // 14th European Congress of Internal Medicine

«Internal Medicine without borders»: abstracts of the ESCM 2015. – Moscow, 2015. – P. 14-15.

11. Проконвертин и полиморфизм гена фактора VII в прогнозировании риска тромбоэмболических осложнений у больных неклапанной фибрилляцией предсердий / **Н.Е. Булгакова**, О.И. Боева, М.Х. Байкулова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4 (132), приложение 1. – С. 16.

12. Полиморфизм гена ITGA2 у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий с низким риском тромбоэмболических осложнений / **Н.Е. Булгакова**, В.Н. Колесников, М.Х. Байкулова [и др.] // III Съезд терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа: сборник тезисов. – Ставрополь, 2016. – С. 63.

13. Полиморфизм leu33рго гена ITGB3 в прогнозировании риска тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий / **Н.Е. Агибова**, М.Х. Байкулова, Т.И. Беловолова [и др.] // Международная научно-практическая конференция «Медицинская профилактика, реабилитация и курортная медицина на рубеже III тысячелетия»: сборник статей. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – С. 48-49.

14. Полиморфизм Thr145Met гена GPIIb/IIIa у больных с неклапанной формой фибрилляции предсердий и острое нарушение мозгового кровообращения – есть ли связь? / **Н.Е. Агибова**, О.И. Боева, М.Х. Байкулова [и др.] // XI Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов. – Москва, 2016. – С. 5.

15. Содержание фактора Хагемана в плазме крови пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от пола и возраста / **Н.Е. Агибова**, О.И. Боева, М.Х. Байкулова [и др.] // I Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийская конференция молодых терапевтов: сборник материалов. – Москва, 2017. – С. 3.

16. Фактор Хагемана в прогнозировании риска тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий / **Н.Е. Агибова**, О.И. Боева, М.Х. Байкулова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – №16(s). – С. 26-27.

17. Полиморфизм гена фактора VII и тромбоэмболические осложнения у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий / **Н.Е. Агибова**, О.И. Боева, М.Х. Байкулова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов 2017: материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 111.

18. Роль полиморфного маркера C807T гена ITGA2 в прогнозировании риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / **Н.Е. Агибова**, О.И. Боева, М.Х. Байкулова [и др.]

др.] // XII Национальный конгресс терапевтов: материалы конгресса. – Москва, 2017 – С. 4-5.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

FGB	– фибриноген В
FVII	– фактор VII
F XII	– фактор XII
GP1ba	– гликопротеин Iba
ITGα2	– интегрин α2
ITGβ3	– интегрин β3
ABP	– активированное время рекальцификации плазмы
АГ	– артериальная гипертензия
АТТ	– антитромботическая терапия
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ДИ	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ЛЖ	– левый желудочек
МНО	– международное нормализованное отношение
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	– относительный риск
ТЭО	– тромбоэмболические осложнения
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность