

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ, ГЕНОТИПОВ ГЕНА SLC2A9 НА РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Борисенко Т.Л.¹, Снежицкий В.А.¹, Копыцкий А.В.¹, Курбат М.Н.¹, Богданович В.Ч.²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, г. Гродно

²УЗ «Гродненская университетская клиника», Республика Беларусь, г. Гродно

АКТУАЛЬНОСТЬ

Роль мочевой кислоты (МК) приобретает все большее значение в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Большую роль в развитии гиперурикемии (ГУ) занимают наследственные факторы. Результаты исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи носительства гена SLC2A9 с развитием ГУ путем кодирования уратных транспортеров, отвечающих за уровень МК в крови. Потеря функций из-за мутаций в гене SLC2A9 может быть связана с наследственной ГУ вследствие уменьшения поглощения и выделения уратов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние ГУ, генотипов гена SLC2A9 на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и фибрилляцией предсердий (ФП) в среднесрочной перспективе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 68 пациентов с АГ и ФП в возрасте 55,91±8,65 года, 63 (93%) мужчин. В зависимости от наличия ГУ сформированы 2 группы: в 1-ю включали пациентов с АГ и ФП в сочетании с ГУ (n=24), во 2-ю – пациентов с АГ и ФП с нормальным уровнем МК (n=44), (рис.1).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Для непрерывных величин приводили: медиану (Me) – медиана, нижнюю и верхнюю квартили распределения (Q1, Q3) (в случае их несоответствия закону нормального распределения); среднее (M) и стандартное отклонение (y) (M±y) (при соответствии количественных признаков закону нормального распределения). Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами применен U-критерий Манна – Уитни. При сравнении категориальных переменных между группами — точный двусторонний критерий Фишера и χ^2 -критерий однородности Пирсона. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. С целью выявления признаков, влияющих на вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) за 3-летний период наблюдения у пациентов исследуемой выборки, проводился регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Для сравнения кривых выживаемости, построенных с помощью метода Каплана-Мейера, использовался лонгранговый критерий (long-rank). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, общеклинические лабораторные исследования. Уровень МК в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом. Наличие гиперурикемии считали при повышении уровня МК в сыворотке крови >360 мкмоль/л у женщин и >400 мкмоль/л у мужчин и отсутствии признаков подагрического артрита и/или подкожных тофусов. Для определения полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 использовали метод полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов производства «Литех» (РФ). Для выделения геномной ДНК человека использовали набор реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», РФ), для амплификации ДНК – прибор Rotor Gene-Q (Qiagen, Германия). По результатам молекулярно-генетического исследования полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 определены 3 вида генотипов: AA – гомозиготный доминантный, AC – гетерозиготный, CC – гомозиготный рецессивный.

Рисунок 2. Количество неблагоприятных ССС, выявленных у пациентов в исследуемых группах. Группа (ГУ+) n = 24; Группа (ГУ-) n = 44;

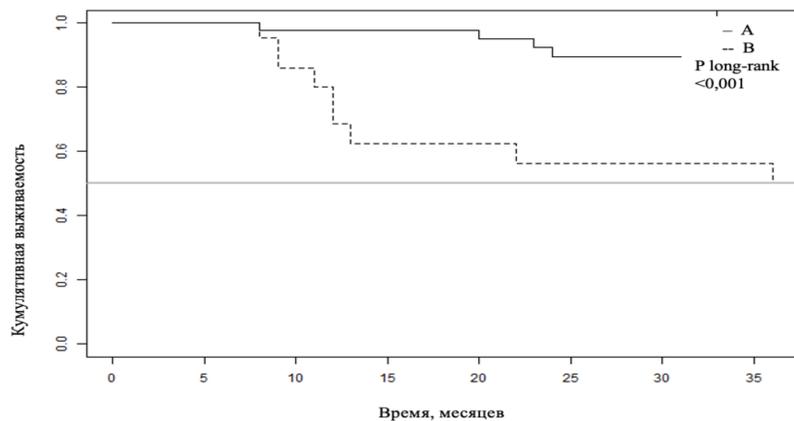
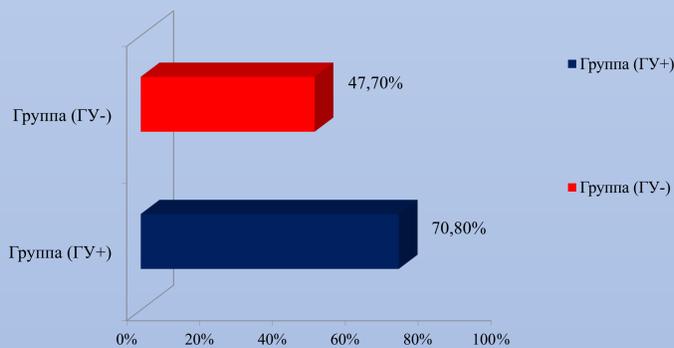


Рисунок 1 – Кривые выживаемости (кривые Каплана-Мейера) пациентов для показателя повышенный уровень МК в сыворотке крови >360 мкмоль/л у женщин и >400 мкмоль/л у мужчин., где «А» – пациенты с нормальным уровнем МК в сыворотке крови, «В» – с повышенным уровнем МК в сыворотке крови

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Наличие острой коронарной или цереброваскулярной патологии на момент обследования, инфаркта миокарда либо нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, клинически значимой клапанной патологии ревматической или другой этиологии, недостаточность кровообращения IIА и выше, кардиохирургического вмешательства в анамнезе, ФП после употребления алкоголя, мультифокального атеросклероза, подагры, хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета (СД), ожирения, нарушения функции щитовидной железы, бронхолегочной патологии, обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушения функции печени, активного воспалительного процесса любой локализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 3-летний период наблюдения за выборкой выявлены 38 неблагоприятных ССС (гипертонические кризы и/или рецидивы ФП, прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности, смерть от ССЗ). Неблагоприятные ССС у мужчин отмечены чаще, чем у женщин: 50% и 5,9%, соответственно, что очевидно связано с большим количеством мужчин, включенных в исследование. Смерть от ССЗ зафиксирована у пациентки женского пола, что составило 1,5%. Неблагоприятные ССС выявлены в 70,8% случаев в группе пациентов с АГ и ФП в сочетании с ГУ и в 47,7% случаев в группе пациентов с нормальным уровнем МК (рис. 2). Генотип C/C полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 встречался достоверно чаще (41,7%) у пациентов с АГ и ФП в сочетании с ГУ, чем у пациентов с нормальным уровнем МК (6,8%) ($p < 0,001$), (рис. 3). Установлено, что ГУ (ОШ 4,28; 95% ДИ (2,35-7,78); $p < 0,001$), генотип C/C полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 (ОШ 2,62; 95% ДИ (1,49-4,61); $p < 0,001$) являются независимыми предикторами развития неблагоприятных ССС. Наличие ГУ у пациентов с АГ и ФП повышает риск развития неблагоприятных ССС в 4,3 раза, генотипа C/C полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 – в 2,6 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с АГ и ФП ГУ, генотип C/C полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 являются независимыми предикторами, указывающими на более высокую вероятность развития неблагоприятных ССС в среднесрочной перспективе. Наличие ГУ у пациентов с АГ и ФП повышает риск развития неблагоприятных ССС в 4,3 раза, генотипа C/C полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 – в 2,6 раза.

Рисунок 3. Встречаемость генотипа C/C полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 у пациентов в исследуемых группах. Группа (ГУ+) n = 24; Группа (ГУ-) n = 44;

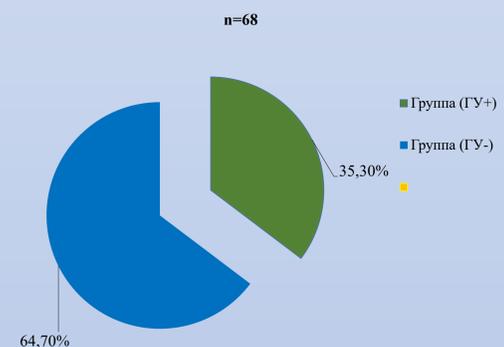


Рисунок 3. Встречаемость генотипа C/C полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 у пациентов в исследуемых группах. Группа (ГУ+) n = 24; Группа (ГУ-) n = 44;

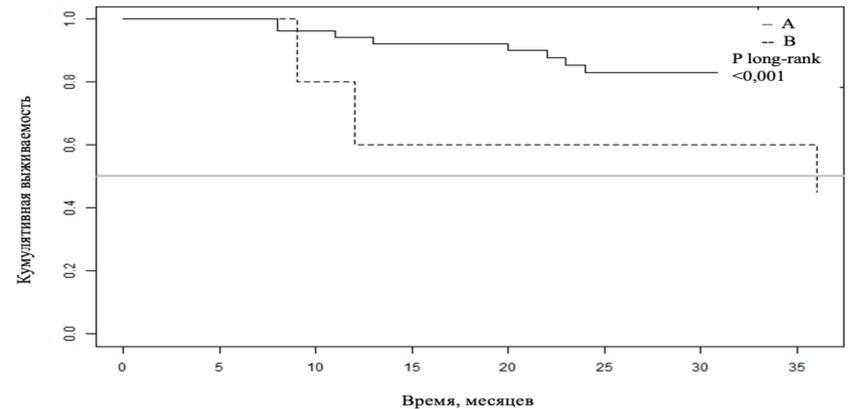
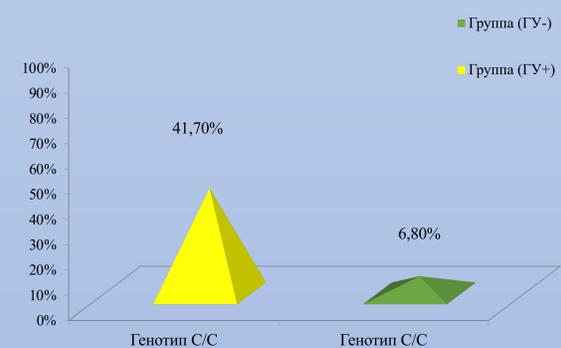


Рисунок 2 – Кривые выживаемости (кривые Каплана-Мейера) пациентов для показателя генотип C/C полиморфизма rs734553 гена SLC2A9, где «А» – пациенты с генотипом А/А и А/С, «В» – с генотипом С/С