



Прогнозирование неблагоприятного исхода у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с фибрилляцией предсердий

Борисенко Т.Л.¹, Снежицкий В.А.¹, Копыцкий А.В.¹

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

АКТУАЛЬНОСТЬ

- ✓ Известна взаимосвязь сывороточной концентрации мочевой кислоты (МК) и сердечно-сосудистых заболеваний.
- ✓ Значительное количество эпидемиологических исследований показали наличие связи повышенного уровня МК с риском развития артериальной гипертензии (АГ) и фибрилляции предсердий (ФП).
- ✓ Изучение полиморфизма генов, регулирующих уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, может представлять собой новый подход в дальнейшем исследовании взаимосвязи между МК и атеросклерозом и являться одним из ключевых этапов развития и прогрессирования АГ и ФП.
- ✓ Одной из причин гиперурикемии (ГУК) является наличие генетического полиморфизма в гене SLC2A9, кодирующего белок GLUT9, связанного с повышенным сывороточным уровнем МК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Разработать модель прогнозирования, позволяющую оценить частоту неблагоприятных исходов у пациентов с АГ в сочетании с ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

- ✓ На базе кардиологического отделения УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» и УЗ «Поликлиника УВД» г. Гродно обследовано 101 пациент.
- ✓ 1 группа (n=71) – пациенты с АГ и ФП. Средний возраст – 54 (44;60) лет.
- ✓ 2 группа (n=30) – относительно здоровые пациенты без АГ и ФП. Средний возраст – 54 (52;56) года.
- ✓ Определение полиморфного маркера гена SLC2A9 rs734553 осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов производства «Синтол», РФ.
- ✓ Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь».
- ✓ Амплификацию ДНК проводили на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия).
- ✓ Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов в программе Statistica 10.0 и программы «Rstudio 1.1.183».
- ✓ Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов в программе Statistica 10.0 и программы «Rstudio 1.1.183».
- ✓ Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.
- ✓ Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.
- ✓ С целью определения риска развития осложнений у пациентов с АГ в сочетании с ФП разработано уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи.
- ✓ Для оценки качества полученной модели проводился ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рисунок 1 – Распределение генотипов полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 в общей выборке

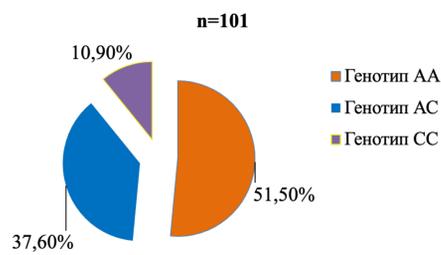
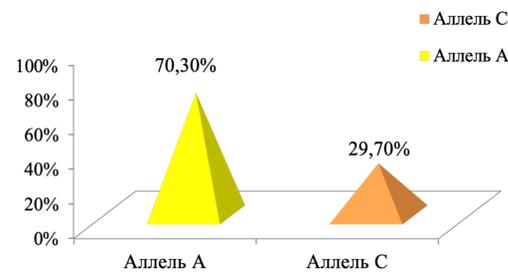


Рисунок 2 – Распределение аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 в общей выборке



В общей выборке пациентов частоты генотипов полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 были следующими: AA – 51,5% (n=52), AC – 37,6% (n=38), CC – 10,9% (n=11) (рис. 1). Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,319$). Частота аллели А составила 70,3%, аллели С – 29,7% (рис. 2)

Рисунок 3 - Распределение генотипов полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов 1 группы

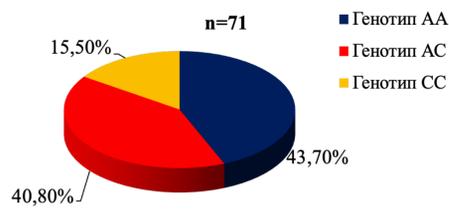
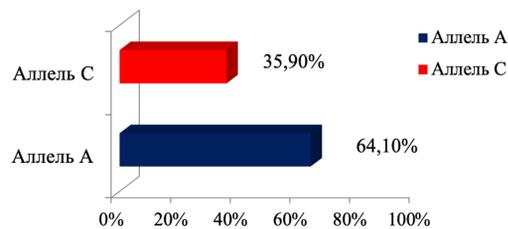


Рисунок 4 - Распределение аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов 1 группы



По результатам генотипирования пациентов 1 группы по полиморфизму rs734553 гена SLC2A9 получены следующие результаты: генотип AA – 43,7% (n=31), гетерозиготный генотип AC – 40,8% (n=29), генотип CC – 15,5% (n=11) (рис. 3). Аллель А встречалась в 64,1%, аллель С – в 35,9% (рис. 4).

Рисунок 5 - Распределение генотипов полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов 2 группы

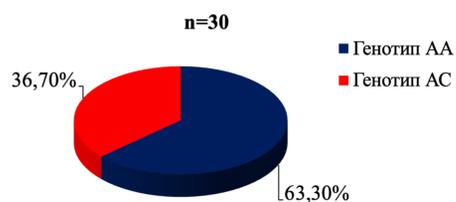
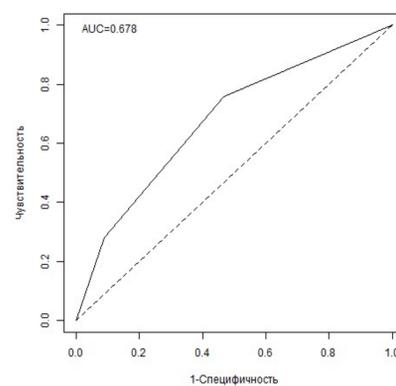
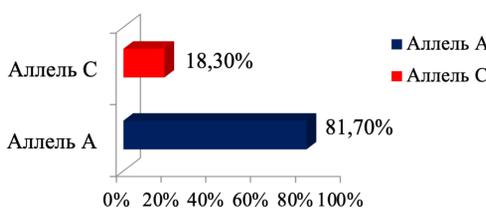


Рисунок 7 - ROC-кривая модели



У пациентов 2 группы гомозиготный генотип AA полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 выявлен в 63,3% (n=19), гетерозиготный генотип AC – в 36,7% (n=11), (рис. 5). Гомозиготный генотип CC у пациентов 2 группы не выявлен. Аллель А встречалась в 81,7%, аллель С – в 18,3% (рис. 6).

Рисунок 6 - Распределение аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов 2 группы



По окончании однолетнего периода наблюдения за пациентами оценивалась комбинированная конечная точка неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Первичная комбинированная точка включала частоту рецидивов ФП и частоту госпитализаций, связанных с гипертоническими кризами и/или частоту госпитализаций с гипертоническими кризами и ФП. В результате выбора лучшей комбинации предикторов с наивысшим предсказательным потенциалом в модель бинарной регрессии с логит-функцией связи были внесены следующие параметры: госпитализация, гетерозиготный генотип AC, гомозиготный генотип CC полиморфизма rs 734553 гена SLC2A9.

Построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи:

$$LP = -0.6931 + 1.038 \cdot SLC2A9AC + 1.9459 \cdot SLC2A9CC.$$

Полученная математическая модель была оценена при помощи ROC-анализа. Вычисленная площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,678, что свидетельствует об удовлетворительной предсказательной способности построенной модели. Чувствительность метода составляет 76%, специфичность – 53,33%, точность – 61,43% (рис. 7).

ВЫВОДЫ

1. Установлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с АГ в сочетании с ФП, а также у практически здоровых лиц;
2. Выявлены достоверные различия между пациентами по гомозиготному генотипу CC ($p=0,00$) при выполнении сравнительного анализа частот генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9;
3. У лиц контрольной группы генотип CC не встречался;
4. Построена модель, позволяющая оценить частоту неблагоприятных исходов у пациентов с АГ в сочетании с ФП (чувствительность 76%, специфичность 53,3%).