



Борисенко Т.Л. ✉, Снежицкий В.А., Копыцкий А.В.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Прогнозирование риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий в сочетании с гиперурикемией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Борисенко Т.Л. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, статистический анализ, написание рукописи; Снежицкий В.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, научное руководство; Копыцкий А.В. – статистическая обработка данных.

Подана: 04.08.2022

Принята: 23.01.2023

Контакты: t.kepourko@gmail.com

Резюме

Введение. За последние десятилетия распространенность бессимптомной гиперурикемии (ГУ) существенно увеличилась во всем мире. Имеются сообщения о бессимптомной ГУ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при артериальной гипертензии (АГ) и фибрилляции предсердий (ФП). Проводимые полногеномные исследования продемонстрировали важную роль генетической предрасположенности к нарушению пуринового обмена. Исследования последних лет в этой области продемонстрировали взаимосвязь полиморфизма гена SLC2A9, кодирующего белок GLUT9 – высокоспецифический транспортер уратов в клетках проксимальных почечных канальцев, с частотой развития неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Цель. Разработать модель прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ФП в сочетании с ГУ.

Материалы и методы. Обследован 141 пациент, из них 68 – с АГ и ФП, 23 – с АГ, 50 – здоровые пациенты без анамнеза АГ и ФП. Уровень МК определяли ферментативным колориметрическим методом. Определение полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов «Синтол», Россия. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь», «Литех», Россия. По окончании 36-месячного периода наблюдения за пациентами оценивалась частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Результаты. Уровень МК, гетерозиготный генотип AC, гомозиготный генотип CC полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 определены как предикторы, ассоциированные с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ФП в сочетании с ГУ. Разработанная модель логистической регрессии обладает чувствительностью 78,05% и специфичностью 78%.



Заключение. Разработана информативная модель прогноза риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ФП в зависимости от уровня МК в крови и генотипа полиморфного маркера rs734553 гена SLC2A9.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, мочевиная кислота, гиперурикемия, полиморфизм гена SLC2A9, прогноз

Barysenka T. ✉, Snezhitskiy V., Kopytsky A.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Prediction of Adverse Cardiovascular Events Risk in Patients with Arterial Hypertension and Atrial Fibrillation Combined with Hyperuricemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Barysenka T. – research concept and design, literature review, statistical analysis, manuscript writing; Snezhitskiy V. – research concept and design, editing, scientific guidance; Kopytsky A. – statistical data processing.

Submitted: 04.08.2022

Accepted: 23.01.2023

Contacts: t.kepourko@gmail.com

Abstract

Introduction. Over recent decades, the prevalence of asymptomatic hyperuricemia (HU) has increased significantly worldwide. Asymptomatic HU has been reported in various cardiovascular diseases, particularly in arterial hypertension (HTN) and atrial fibrillation (AF). Ongoing genome-wide association studies have demonstrated the significance of genetic predisposition to impaired purine metabolism. Recent studies in this field have demonstrated the relationship between polymorphism of the SLC2A9 gene encoding the GLUT9 protein, a highly specific transporter of urate in proximal renal tubule cells, and the incidence of adverse cardiovascular outcomes.

Purpose. To develop a risk prediction model for adverse cardiovascular events in patients with HTN and AF combined with HU.

Materials and methods. A total of 141 patients, including 68 patients with HTN and AF, 23 patients with HTN, and 50 healthy subjects with no history of HTN and AF, were examined. The UA level was determined by enzymatic colorimetric method. The SLC2A9 gene rs734553 polymorphic variant was determined by real-time polymerase chain reaction method using a reagent kit manufactured by "Syntol" (Russia). Human genomic DNA was isolated using the "DNA-Express-Blood" reagent kit ("Lytech", Russia). At the end of the 36-month follow-up period, the incidence of adverse cardiovascular events was assessed.

Results. The UA level, the heterozygous AC genotype, and the homozygous CC genotype of the SLC2A9 gene rs734553 polymorphism were identified as predictors associated with adverse cardiovascular events in patients with HTN and AF combined with HU. The developed logistic regression model has a sensitivity of 78.05% and a specificity of 78%.

Conclusion. An informative model for predicting risks of adverse cardiovascular events in patients with HTN and AF is developed depending on UA serum levels and the genotype of the rs734553 polymorphic marker of the SLC2A9 gene.

Keywords: arterial hypertension, atrial fibrillation, uric acid, hyperuricemia, SLC2A9 gene polymorphism, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной медицины является пандемия неинфекционных заболеваний, среди которых наиболее распространены сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Особое значение имеет артериальная гипертензия (АГ), часто выявляемая у взрослого населения Беларуси, и фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. АГ и ФП часто сосуществуют, при этом у пациентов с ФП, у которых отмечается повышенное систолическое артериальное давление (САД), возрастает количество неблагоприятных событий [2].

Многие эпидемиологические исследования сообщают, что среди важных факторов риска ССЗ рассматривается и гиперурикемия (ГУ) [3].

Впервые о роли мочевой кислоты (МК) в развитии наиболее распространенных ССЗ сообщили в 1950-х годах. В настоящее время возрастает интерес к изучению пуринового обмена и конечного его продукта – МК. Это связано с тем, что наблюдается рост как бессимптомной, так и клинически манифестной ГУ [4].

Эпидемиологические и экспериментальные исследования последнего десятилетия указывают на наличие взаимосвязи между ГУ и сердечно-сосудистыми событиями, почечной недостаточностью и метаболическими заболеваниями [5].

ГУ ассоциируется с повышением риска смертности от ССЗ у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Повышение уровня МК в сыворотке крови на каждые 60 мкмоль/л ассоциируется с повышением риска смертности за каждый год на 12% [6]. По данным когортного исследования, включающего 1193 пациентов (92% мужчин, средний возраст 60 лет, 6,8 года продолжительность заболевания), при среднем сроке наблюдения 48 месяцев риск смерти при уровне МК в крови выше 360 мкмоль/л увеличен на 139%. Уровень МК в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л был связан с увеличением риска смерти в 2,39 раза [7]. При отсутствии контроля за уровнем МК в сыворотке крови количество пациентов с АГ, хронической болезнью почек (ХБП), сахарным диабетом (СД), дислипидемией через 5 лет может увеличиться в 2,4, 1,8, 2,0 и 1,5 раза соответственно [8].

Появляются все новые сведения о связи уровня МК и ССЗ, отражающие как молекулярные механизмы патогенеза, так и клинические перспективы пациентов с ГУ и кардиоваскулярной патологией. Показано, что уровень МК регулирует многочисленные молекулярные сигналы. ГУ связана с активацией системного воспаления, оксидативным стрессом, инсулинорезистентностью, эндотелиальной дисфункцией, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, тем самым влияя на прогрессирование и прогноз ССЗ, включая АГ, атеросклероз, ФП и сердечную недостаточность (СН) [9].

Проводимые в последние годы полногеномные исследования продемонстрировали важную роль генетической предрасположенности к нарушению пуринового обмена. В частности, полиморфизмы генов, кодирующих уратные транспортеры в почках и кишечнике (SLC2A9, SLC22A12, ABCG2 и др.), могут быть причиной повышения уровня МК и значимым фактором риска возникновения подагры и ГУ [10].



Ген SLC2A9 расположен на коротком плече 4-й хромосомы в 15.3–16 позиции, кодирует белок, известный как глюкозный транспортер 9 (GLUT9) или эффлюксный транспортер уратов (URAT)v1 [11], который является также высокоспецифическим транспортером уратов в клетках проксимальных почечных канальцев, непосредственно влияя на реабсорбцию МК [12].

Недавно было установлено, что распространенные генетические варианты гена SLC2A9 тесно связаны с уровнем уратов в сыворотке крови и подагрой в когортах представителей европеоидной расы, а полиморфизм rs734553 гена SLC2A9 ассоциирован с частотой развития неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [13, 14].

Актуальной задачей представляется поиск предикторов, ассоциированных с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза, у пациентов с АГ и ФП в сочетании с ГУ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать модель прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ФП в сочетании с ГУ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью основная часть этого исследования выполнена на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Дополнительное исследование здоровых пациентов осуществлялась на базе УЗ «Медицинская служба ДФиТ МВД по Гродненской области» и УЗ «Гродненская областная станция переливания крови».

В исследование включен 141 пациент, их разделили на следующие группы: 1-я – здоровые пациенты без анамнеза АГ и ФП (n=50); 2-я – пациенты с АГ и ФП (n=68), 3-я – пациенты с АГ (n=23). В план обследования пациентов входили изучение анамнеза, физикальное обследование, инструментальная и лабораторная диагностика. Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования и дали свое информированное согласие на участие в нем.

Критериями включения в исследование для 2-й группы являлось наличие АГ и ФП, развившейся на фоне АГ и/или ишемической болезни сердца (ИБС). Критерием включения в 3-ю группу служило наличие АГ, а также отсутствие анамнеза ФП и других клинически значимых нарушений ритма.

Критериями исключения из исследования были 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, кардиохирургическое вмешательство в анамнезе, ФП после употребления алкоголя, мультифокального атеросклероза, подагры, ХБП, СД, ожирения, нарушения функции щитовидной железы, бронхолегочной патологии, обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушения функции печени, активного воспалительного процесса любой локализации.

Помимо стандартных общеклинических показателей, всем пациентам определяли уровень МК ферментативным колориметрическим методом. ГУ диагностировали при повышении уровня МК в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л у женщин и 400 мкмоль/л у мужчин и отсутствии признаков подагрического артрита [15].

Определение ксантиноксидазы в сыворотке крови проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа Human XDH (Xanthine dehydrogenase/oxidase) ELISA Kit Cat. № EH1036 методом, основанным на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа. Определение метаболитов пуринового обмена – аденозина, гипоксантина и ксантина – с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Определение полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов производства «Синтол», Россия. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь» производства «Литех», Россия.

Во время пребывания в стационаре лечение пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП соответствовало стратегии контроля ритма с назначением антиаритмических препаратов III класса (амиодарон или соталол). Всем пациентам с персистирующей формой ФП также проводили электрическую кардиоверсию с целью восстановления синусового ритма. Лечение пациентов с постоянной формой ФП соответствовало стратегии контроля частоты сердечных сокращений, который достигался назначением β -адреноблокатора (метопролол, бисопролол или карведилол). Лечение пациентов 3-й группы соответствовало алгоритмам ведения пациентов с АГ, целью которых является достижение целевого уровня артериального давления (АД). Все пациенты получали также один из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – периндоприл, рамиприл, лизиноприл или комбинированную терапию в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 года (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension).

Полученные данные обработаны с использованием программы STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Поскольку количественные признаки не соответствовали законам нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы статистики. Данные приводились в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами применен критерий Манна – Уитни. При сравнении 3 независимых групп использован критерий Краскела – Уоллиса; при необходимости выполнялись апостериорные попарные сравнения по критерию Стила – Дваса – Кричлоу – Флинера. Статистическую значимость различий между распределениями качественных признаков оценивали при помощи точного критерия Фишера. При попарных сравнениях распределений качественных признаков к р-значениям применялась поправка Холма. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 соответствовало равновесию Харди – Вайнберга.

На основании наблюдений за исследуемой выборкой построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи. Для построения регрессионной модели использовалась программа Rstudio 1.1.183 (версия языка R – 3.6.0, пакеты: NSM3, ROCR, pROC, boot). Для определения оптимального порога отсечения в модели проводился ROC-анализ, использован метод кросс-валидации для определения точности классификации модели.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты на момент включения в исследование были сопоставимы по возрасту. В группах 2 и 3 преобладали мужчины (93% и 87% соответственно), что соответствует мировым статистическим данным по распространенности АГ и ФП. В 1-й группе пациенты мужского пола составили 44%.

Уровень МК составил 197 [161; 229] мкмоль/л у пациентов без АГ и ФП (1-я группа), 335 [284; 413] мкмоль/л у пациентов с АГ и ФП (2-я группа), 330 [281; 390] мкмоль/л у пациентов с АГ (3-я группа) ($p < 0,001$) (табл. 1).

ГУ обнаружена у 30 (21,3%) пациентов, из которых 1 пациент состоит в 1-й группе, нормальный уровень МК – у 111 (78,7%) пациентов.

По окончании 36-месячного периода наблюдения за пациентами оценивалась частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события включали осложнения и неблагоприятный исход АГ и ФП. Под осложнениями понимают гипертонические кризы и/или рецидивы ФП. Под неблагоприятным исходом понимают смерть сердечно-сосудистого генеза (табл. 2).

У 41 (45,1%) пациента суммарно из групп 2 и 3 зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события, из них у 38 (55,9%) пациентов из 2-й группы, у 3 (13%) пациентов из 3-й группы. В 1-й группе неблагоприятных событий со стороны ССС не выявлено.

У 18 (60%) из 30 пациентов с ГУ зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события, из них у 17 (56,7%) пациентов из 2-й группы, у 1 (3,3%) пациента из 3-й группы.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Table 1

Characteristics of patient's groups included in the study

Показатель	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=68)	Группа 3 (n=23)	P
Возраст, годы	50 [45; 53]	57 [51; 62]	45 [38; 50]	<0,001
Пол (мужской)	22 (44%)	63 (93%)	20 (87%)	<0,001
САД, мм рт. ст.	120 [110; 120]	140 [130; 155]	150 [140; 160]	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 80]	90 [87,5; 100]	90 [90; 100]	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2 [24,8; 27,4]	26,8 [25,7; 28,3]	26,8 [25,6; 27,5]	>0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	197 [161; 229]	335 [284; 413]	330 [281; 390]	<0,001
Ксантинооксидаза, пг/мл	0,66 [0,26; 1,33]	0,51 [0,17; 0,92]	0,58 [0,25; 0,76]	>0,05
Гипоксантин, мкмоль/л	11,3 [6,5; 32,9]	4,9 [2,4; 8,2]	3,9 [1,8; 8,5]	<0,001
Ксантин, мкмоль/л	2,1 [1,3; 3]	0,7 [0,5; 1]	0,69 [0,4; 0,9]	<0,001
Аденозин, мкмоль/л	0,07 [0,04; 0,17]	0,12 [0,08; 0,17]	0,13 [0,09; 0,17]	0,005

Примечания: здесь и в табл. 2, 3: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (%) или медианы, 25% и 75% квартилей; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2
Характеристика неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у исследуемых пациентов
Table 2
Description of adverse cardiovascular events in studied patients

Показатель	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=68)	Группа 3 (n=23)	p
Рецидив ФП, n (%)	0 (0)*	24 (35,3)*, #	0 (0)#	0
Гипертонический криз, n (%)	0 (0)	9 (13,2)	3 (13)	0,2
Рецидив ФП и гипертонический криз, n (%)	0 (0)	4 (5,9)	0 (0)	0,7
Смерть, n (%)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	1

Примечания: ФП – фибрилляция предсердий; * достоверные различия между первой и второй группами, где $p<0,05$; # достоверные различия между второй и третьей группами, где $p<0,05$.

По результатам молекулярно-генетического исследования полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 выявлены 3 вида генотипов: AA – гомозиготный доминантный, AC – гетерозиготный, CC – гомозиготный рецессивный.

В табл. 3 представлены результаты распределения генотипов и аллелей изучаемого полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями.

Уровень МК значимо различался у пациентов 2-й группы с разными генотипами полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9. У пациентов с генотипом CC (420 [413; 424] мкмоль/л) и с генотипом AC (330 [284; 412] мкмоль/л) величина урикемии была выше, чем у пациентов с генотипом AA (310 [281; 341] мкмоль/л) полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 ($p=0,003$) (табл. 4).

ГУ у пациентов 2-й группы с генотипом AA была диагностирована в 2,9% ($n=2$), с генотипом AC – в 17,6% ($n=12$), с генотипом CC – в 14,7% ($n=10$). ГУ у пациентов 3-й группы с генотипом AA была диагностирована в 4,3% ($n=1$), с генотипом AC – 4,3% ($n=1$), с генотипом CC – 13% ($n=3$). Пациент с ГУ из 1-й группы имел генотип CC (2%).

У 8 (44,4%) пациентов с ГУ и зарегистрированным неблагоприятным сердечно-сосудистым событием определен генотип AC, у 10 (55,6%) пациентов – генотип CC полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9. Генотип AA полиморфного варианта

Таблица 3
Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 у исследуемых пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями
Table 3
Distribution of genotypes and alleles of the rs734553 polymorphic variant of the SLC2A9 gene in studied patients with adverse cardiovascular events

Полиморфизм, генотип SLC2A9 (rs734553)	Группа 1 (n=50), абс. (%)	Группа 2 (n=68), абс. (%)	Группа 3 (n=23), абс. (%)	p
AA	0 (0)	6 (8,8)	0 (0)	0,043
AC	0 (0)*	21 (30,9)*	2 (8,7)	0
CC	0 (0)*	11 (16,2)*	1 (4,3)	0,003
Аллель А	0 (0)*	33 (43,4)*, #	2 (33,3)#	0
Аллель С	0 (0)*, §	43 (56,6)*, #	4 (66,6)§, #	0

Примечания: * достоверные различия между первой и второй группами, где $p<0,05$; § достоверные различия между первой и третьей группами, где $p<0,05$; # достоверные различия между второй и третьей группами, где $p<0,05$.

Таблица 4
Уровень мочевой кислоты в зависимости от генотипа полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 у исследуемых пациентов
Table 4
Uric acid level depending on the genotype of the polymorphic variant rs734553 of gene SLC2A9 in studied patients

Показатель, группа	SLC2A9 (rs734533) AA	SLC2A9 (rs734533) AC	SLC2A9 (rs734533) CC	p
Мочевая кислота, мкмоль/л, группа 1 (n=50)	199 (144; 233)	177 (161; 222)	185 (171; 201)	H=0,255; p=0,88
Мочевая кислота, мкмоль/л, группа 2 (n=68)	310 (281; 341)*	330 (284; 412)*	420 (413; 424)*, #	H=11,954; p=0,003
Мочевая кислота, мкмоль/л, группа 3 (n=23)	330 (267; 360)	340 (317; 380)	420 (300; 421)	H=1,497; p=0,473

Примечания: * достоверные различия между парами сравнения с генотипами «AA-CC», где $p < 0,05$; # достоверные различия между парами сравнения с генотипами «AC-CC», где $p < 0,05$.

rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с ГУ и зарегистрированным неблагоприятным сердечно-сосудистым событием не выявлен.

Учитывая вышеизложенные результаты, на основании имеющихся данных мы решили построить статистическую модель, с помощью которой можно предсказать вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ФП в зависимости от уровня МК в крови и генотипа полиморфного маркера rs734553 гена SLC2A9.

В качестве возможных предикторов в анализируемые модели включались следующие показатели: возраст, пол, систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), индекс массы тела, МК, ксантиноксидаза, гомозиготный генотип AA, гетерозиготный генотип AC, гомозиготный генотип CC полиморфизма rs734553 гена SLC2A9. В результате выбора лучшей комбинации предикторов с наивысшим предсказательным потенциалом (методом прямого перебора [16]) в модель бинарной регрессии с логит-функцией связи были включены следующие предикторы: МК, гетерозиготный генотип AC, гомозиготный генотип CC полиморфизма rs734553 гена SLC2A9. Оценки коэффициентов модели приведены в табл. 5.

Таблица 5
Оценки коэффициентов регрессионной модели
Table 5
Estimates of regression model coefficients

Коэффициент	Оценка	Ст. отклонение	Z-значение	ОШ	p
Своб. член	-3,9084	0,6607	-5,9155		0
Мочевая кислота, мкмоль/л	8,4089	1,9779	4,2514	44867	0
Гетерозиготный генотип AC полиморфизма rs734533 гена SLC2A9	1,8106	0,4144	4,3691	6,1	0
Гомозиготный генотип CC полиморфизма rs734533 гена SLC2A9	1,7256	0,512	3,3702	5,61	0,001

Построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи, где линейный предиктор (Z) находится по формуле:

$$Z = -3,9084 + 8,4089 \times X1 + 1,8106 \times X2AC + 1,7256 \times X3CC,$$

где $-3,9084$ – свободный член уравнения логистической регрессии;

$X1$ – уровень МК в сыворотке крови (мкмоль/л);

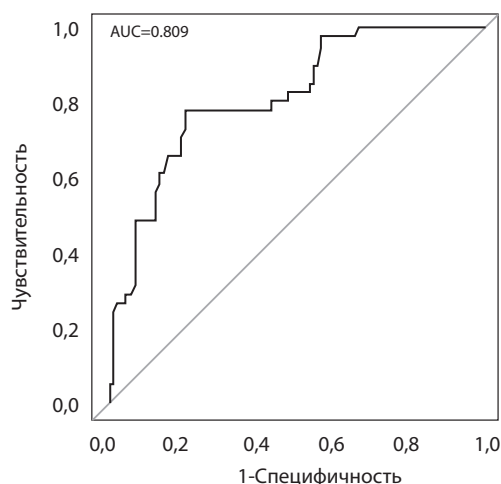
$X2AC$ – индикаторная переменная, принимающая значение, равное 1, если генотип полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 есть «AC»; в любых других случаях данная переменная равна 0;

$X3CC$ – индикаторная переменная, принимающая значение, равное 1, если генотип полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 есть «CC»; в любых других случаях данная переменная равна 0.

Переход в модели от линейного предиктора к вероятности p развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ФП в зависимости от уровня МК в крови и генотипа полиморфного маркера rs734553 гена SLC2A9 осуществляется по формуле: $p = 1 / (1 + e^{-Z})$, где e – основание натурального логарифма ($e \approx 2,72$).

Пороговая вероятность для данной модели была выбрана по результатам ROC-анализа. На рисунке приведена ROC-кривая модели.

Площадь (с 95%-м доверительным интервалом) под ROC-кривой составила $AUC=0,809$ (0,733–0,886), что говорит об удовлетворительной предсказательной способности нашей модели. При выбранном пороге отсечения $P_0=0,4969$ чувствительность метода составляет 78,05%, специфичность – 78%, точность классификации – 78,01%. Значение линейного предиктора, соответствующее указанному порогу отсечения, равно $Z_0=0,0124$. Таким образом, для пациентов с Z , большим, чем Z_0 , прогнозируется высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ФП в сочетании с ГУ.



ROC-кривая полученной модели
ROC curve of the model



■ ОБСУЖДЕНИЕ

За последние десятилетия распространенность ГУ существенно увеличилась во всем мире. В США с 1960-х по 1990-е годы распространенность ГУ выросла более чем в 2 раза и продолжала неуклонно расти до 2007–2008 гг., достигнув 21,4% (на 3,2% выше, чем в 1988–1994 гг.), а по данным за 2015–2016 гг. она составляет 20,1%. В Италии распространенность ГУ увеличилась с 8,54% в 2005 г. до 11,93% в 2009 г. В Японии она составляет около 30% среди мужского населения, а среди женщин – 1–3% в зависимости от возраста. В Ирландии ГУ определяется у 19,9% населения. В Китае, в зависимости от района исследования, ГУ встречается с частотой от 5,5% до 23,55%, в среднем составляя 13,3% [17].

Увеличение сывороточного уровня МК и, как следствие, рост встречаемости ГУ в мире происходит в результате взаимодействия множества факторов, таких как пол, возраст, генетические особенности, образ жизни (курение, физическая активность, пищевое поведение, употребление алкоголя), окружающая среда, наличие коморбидных заболеваний и др. [18].

Эпидемиологические исследования показали, что повышение концентрации МК является предиктором развития АГ. Данные метаанализа 18 исследований демонстрируют увеличение на 13% частоты впервые возникшей АГ на каждый 1% повышения уровня МК [18].

ГУ ведет к гипертрофии левого желудочка, активизирует пролиферацию гладкомышечного слоя сосудистой стенки и повышает ее жесткость, а в сочетании с АГ увеличивает риски осложнений как минимум на 30%, а зачастую и значительно выше. Об этом свидетельствуют результаты ряда клинических исследований. В одном из них, PIUMA study, продолжавшемся в течение 12 лет при участии 1720 пациентов с АГ, было показано, что высокий уровень МК повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 1,73 раза, а фатальных осложнений – почти вдвое (в 1,96 раза) [19]. В исследовании NEW YORK study при участии 7978 пациентов с АГ высокий уровень МК повышал риск развития ССО в 1,53 раза, превосходя по значимости курение и ожирение [20].

По данным еще одной исследовательской программы (The Worksite Treatment Program), в которую включили 8690 пациентов, повышение уровня МК на 1 мг/дл повышало риск ССО на 32%, что сопоставимо с ростом уровня холестерина на 46 мг/дл и систолического артериального давления – на 10 мм рт. ст. [21]. Кроме того, повышение уровня МК на 1 мг/дл на 75% увеличивает риск гипертрофии миокарда и вдвое – вероятность образования бляшек в сонных артериях. А сочетание АГ с ГУ повышает вероятность развития ССО в 5 раз [22]. В частности, при ГУ значительно возрастают риски развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и инфаркта миокарда. Среди пациентов, перенесших ОНМК и имеющих ГУ, отмечалось увеличение смертности [23].

ГУ увеличивает риск смерти от ИБС. Кристаллы МК способны непосредственно повреждать эндотелий сосудов, что приводит к субэндотелиальной депозиции липидов и развитию атеросклероза [24].

ГУ приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ), а именно ИЛ-6, -8, -10, а также фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и др. В дальнейшем происходит активация транскрипционного ядерного фактора NF-κB, что ведет к изменениям экстрацеллюлярного матрикса в виде отложения протеиновых депозитов, а также формирования фибротического ремоделирования. Возможно

формирование феномена ранней деполяризации с активацией L-типа медленных кальциевых каналов. Данные механизмы связывают с повышенным риском ФП у пациентов с ГУ [25].

Результаты исследования, проведенного Дешко М.С. и соавторами в 2015 г., продемонстрировали взаимосвязь более высокого уровня МК в сыворотке крови у пациентов с ФП, развившейся на фоне АГ и/или ИБС [26].

Имеются доказательства того, что наследственность оказывает существенное влияние на развитие ГУ [27]. Изучение полиморфизма генов, которые регулируют уровень МК в сыворотке крови, может представлять собой новый подход в дальнейшем исследовании взаимосвязи между МК и атеросклерозом [28].

Так, в перекрестном исследовании 449 пациентов из 107 семей генетически гомогенной популяции Южной Италии Mallamaci и соавт. обнаружили, что уровень МК был взаимосвязан с полиморфизмом rs734553 гена SLC2A9 ($p < 0,001$). Ученые выявили связь между полиморфизмом гена SLC2A9 и фенотипическими маркерами атеросклероза, такими как толщина интима-медиа, внутренний диаметр сонных артерий и артериальная жесткость. В этом же исследовании изучалась связь между уровнем МК в сыворотке крови, распределением аллелей и генотипов полиморфизма rs734553 (аллели G/T) гена SLC2A9 и артериальным давлением. У лиц с гомозиготным рецессивным генотипом TT наблюдалось более высокое САД ($p = 0,02$) [29].

Согласно исследованию Kleber и соавт. 8 генетических полиморфизмов, в значительной степени связанных с концентрацией МК в сыворотке крови, включая полиморфизм гена SLC2A9, обнаружена сильная связь между данным генотипом и уровнем МК и неблагоприятными событиями со стороны CCC [30].

Результаты 3 исследований (MAURO, включающее 755 пациентов с ХБП 2–5-й стадии, GHS – 353 пациента с СД 2-го типа и ИБС в анамнезе, TVAS – 119 пациентов, перенесших инфаркт миокарда) в общей сложности 1227 пациентов итальянского происхождения с общим генетическим фоном и особенностями питания продемонстрировали взаимосвязь полиморфизма rs734553 (аллели G/T) гена SLC2A9 с частотой развития неблагоприятных исходов со стороны CCC. Риск развития неблагоприятного исхода ССЗ был в 2 раза выше у пациентов с наличием рецессивной аллели Т, чем у пациентов без нее [14].

В работе Yi и соавт. присутствие в генотипе пациентов рецессивной аллели С полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 (аллели A/C) в китайской популяции повышало риск развития ГУ и СД 2-го типа, осложненного ГУ ($p = 0,03$) [12].

Оценка генетической информации человека может помочь в выборе соответствующей диеты, лекарств и разработке индивидуальных стратегий снижения риска для лиц с высокой вероятностью развития ГУ или подагры.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного регрессионного анализа уровень МК, гетерозиготный генотип AC, гомозиготный генотип CC полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 определены как предикторы, ассоциированные с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ФП в сочетании с ГУ. Разработана информативная модель прогноза риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ФП в зависимости от уровня МК в крови и генотипа полиморфного маркера rs734553 гена SLC2A9.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. (2019) Demographic yearbook of the Republic of Belarus. *Statistical compendium*, 429 p. (in Russian)
2. Hidru T.H., Tang Y., Liu F., Hui S., Gao R., Li D., Yang X. and Xia Y. (2020) Does serum uric acid status influence the association between left atrium diameter and atrial fibrillation in hypertension patients? *Front. Cardiovasc. Med.*, 7: 594788. doi: 10.3389/fcvm.2020.594788
3. Zhernakova Yu. (2020) Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular disease – what's new? *Medical alphabet*, 13: 5–11. Available at: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-5-11>. (in Russian)
4. Bilchenko A. (2009) Hyperuricemia as a risk factor of cardiovascular morbidity and mortality. *Russian Medical J.*, 10, pp. 46–48. (in Russian)
5. Liu Z., Que S., Zhou L., Zheng S. (2015) Dose-response relationship of serum uric acid with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease incidence: a meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.*, 5: 14325.
6. Widecka K., Szymański F.M., Filipiak K.J., Imiela J., Wozakowska-Kaplon B., Kucharz E.J., Mamcarz A., Manitus J., Tykarski A. (2017) Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardiovascular risk – experts opinion. *Arterial Hypertens.*, 21 (1), pp. 10–17.
7. Perez-Ruiz F., Richette P., Stack A.G., Gurunath R.K., Garcia de Yébenes M.J., Carmona L. (2018) Failure to reach serum urate target is associated with elevated mortality in gout. *ACR/ARHP Annual Meeting Abstract # 869*. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001015>
8. Kuwabara M., Niwa K., Hisatome I., Nakagawa T., Roncal-Jimenez C.A., Andres-Hernando A., Bjornstad P., Jensen T., Sato Y., Milagres T., Garcia G., Ohno M., Lanasa M.A., Johnson R.J. (2017) Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*, 69 (6), pp. 1036–1044. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998
9. Yu W., Cheng J.D. (2020) Uric Acid and Cardiovascular Disease; an Update from Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front. Pharmacol.*, 11, pp. 582–680.
10. Reginato A.M., Mount D.B., Yang I., Choi H.K. (2012) The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol.*, 8 (10), pp. 610–621. doi: 10.1038/nrrheum.2012.144
11. Li S., Sanna S., Maschio A., Busonero F., Usala G., Mulas A., Lai S., Dei M., Orrù M., Albai G., Bandinelli S., Schlessinger D., Lakatta E., Scuteri A., Najjar S.S., Guralnik J., Naitza S., Crisponi L., Cao A., Abecasis G., Ferrucci L., Uda M., Chen W.M., Nagaraja R. (2007) The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet.*, 3 (11): e194. doi: 10.1371/journal.pgen.0030194
12. Yi X.L., Li J., Meng D.M., Liu Y.J., Liu Y.H., Ma H.M., Yuan Y., Xing S.C. (2018) An Intron Variant of SLC2A9 Increases the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Hyperuricemia in Chinese Male Population. *Iran J Public Health*, 47 (6), pp. 844–851.
13. Wallace C., Newhouse S.J., Braund P., Zhang F., Tobin M., Falchi M., Ahmadi K., Dobson R.J., Marçano A.C.B., Hajat C., Burton P., Deloukas P., Brown M., Connell J.M., Dominiczak A., Lathrop G.M., Webster J., Farrall M., Spector T., Samani N.J., Caulfield M.J., Munroe P.B. (2008) Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia. *Am J Hum Genet*, 82 (1), pp. 139–149. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.11.001
14. Testa A., Prudente S., Leonardi D., Spoto B., Sanguedolce M., Parlongo R., Tripepi G., Rizza S., Mallamaci F., Federici M., Trischitta V., Zoccali C. (2015) A genetic marker of hyperuricemia predicts cardiovascular events in a meta-analysis of three cohort studies in high risk patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25 (12), pp. 1087–1094. doi: 10.1016/j.numecd.2015.08.004
15. Kobalava Zh., Troitskaya E. (2020) Asymptomatic Hyperuricemia And Risk Of Cardiovascular and Renal Diseases. *Cardiology*, 60 (10), pp. 113–121. Available at: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.12.n1158>. (in Russian)
16. Kopyckij A. (2021) Information and Computing Technology Using the "R" Language in the Second Stage of Higher Education in Medical Universities. *"Higher School": scientific-methodological and journalistic journal*, 3, pp. 18–22. (in Russian)
17. Mazurov V., Bashkinov V., Gajdukova I., Fonturenko A. (2021) Effect of asymptomatic hyperuricemia on comorbid diseases and possibilities for its correction. *Russian medical journal*, 7, pp. 24–30. (in Russian)
18. Liu B., Wang T., Zhao H.N., Yue W.W., Yu H.P., Liu C.H., Yin J., Jia R.Y., Nie H.W. (2011) The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health*, 11: 832. doi: 10.1186/1471-2458-11-832
19. Verdeccia P., Schillaci G., Reboldi G., Santeusano F., Porcellati C., Brunetti P. (2000) Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension*, 36 (6), pp. 1072–1078. doi: 10.1161/01.hyp.36.6.1072
20. Pillinger M.H., Rosenthal P., Abeles A.M. (2007) Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis.*, 65 (3), pp. 215–221.
21. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. (1998) Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *J. Hypertens.*, 16, pp. 761–769.
22. Bengtsson C., Lapidus L., Stendahl C., Waldenström J. (1988) Hyperuricemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta med. Scand.*, 224, pp. 549–555.
23. Liu B., Pan Y., Cao L., Yang J. (2021) The Prognostic Value of Serum Uric Acid in Hospitalized Patients with Acute Cerebral Infarction. *Dis Markers*, 2021: 6103961. doi: 10.1155/2021/6103961
24. Kuwabara M., Niwa K., Nishihara S., Nishi Y., Osamu Takahashi O., Kario K., Yamamoto K., Yamashita T., Hisatome I. (2017) Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol.*, 231, pp. 37–42. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.268
25. Wang H., Zhang H., Sun L., Guo W. (2018) Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases. *Am J Transl Res.*, 10 (9), pp. 2749–2763.
26. Deshko M., Snezhitskiy V., Madekina G., Dolnik I., Panasyuk O., Zhuk Ya. (2015) Prognostic value of hyperuricemia in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiology*, 10, pp. 52–57. (in Russian)
27. Hidirova L., Yakhtontov D., Zenin S., Maximov V. (2019) Genetic markers of atrial fibrillation in patients with hypertension in combination with non-cardiac diseases. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*, 23 (1), pp. 83–85. Available at: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-1-83-85>. (in Russian)
28. Kepurko T., Snezhitskiy V. (2018) Prognostic significance of disorders of uric acid metabolism and polymorphism of the genes in hypertensive patients. *Cardiology in Belarus*, 10 (5), pp. 718–728. (in Russian)
29. Mallamaci F., Testa A., Leonardi D., Tripepi R., Pisano A., Spoto B., Sanguedolce M.C., Parlongo R.M., Tripepi G., Zoccali C. (2014) A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and white-coat effect in a family-based study. *J. Hypertens.*, 32, pp. 1621–1628. doi: 10.1097/HJH.0000000000000224
30. Kleber M.E., Delgado G., Grammer T.B., Silbernagel G., Huang J., Krämer B.K., Ritz E., März W. (2015) Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *JASN*, 26 (11), pp. 2831–2838. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070660>