

MODERN CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PORTRAIT OF A PATIENT WITH ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT

Borys D. V., Budzilovich A. V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

dboris1311@mail.ru

This article is about which patients are more likely to develop acute cerebral circulatory disorders. The article defines a modern clinical and epidemiological portrait of a patient with acute cerebrovascular accident.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ, МЕТАБОЛИТОВ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА SLC2A9 В РАЗВИТИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*Борисенко Т. Л.¹, Снежицкий В. А.¹, Копыцкий А. В.¹, Богданович В. Ч.²,
Корышева О. Р.²*

¹*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

²*Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь*

t.kepourko@gmail.com

Введение. В настоящее время нарушения пуринового обмена рассматриваются не только как одна из важнейших составляющих развития поражения соединительной ткани и суставов, но и как факторы, играющие роль в патогенезе сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [1].

Так, повышение концентрации мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови напрямую коррелирует с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, являясь маркером неблагоприятного исхода. В последнее время, растет число сообщений о связи повышенного уровня МК с нарушениями сердечного ритма. В 2018 г. повышенный уровень МК впервые вошел в рекомендации по артериальной гипертензии (АГ) Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ как фактор, влияющий на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Толчком к этому решению послужил ряд эпидемиологических работ, показавших, что гиперурикемия – предиктор смертности от ССЗ [2].

Исследования последних лет обосновали важную роль генетических факторов при гиперурикемии. Результаты исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи носительства гена SLC2A9 и концентрации МК в сыворотке крови. Этот ген кодирует собой переносчик глюкозы и фруктозы, известный как GLUT9, который является также высокоспецифическим транспортером уратов в клетках проксимальных почечных канальцев. Потеря

функций из-за мутаций в гене SLC2A9 вызывает наследственную гиперурикемию вследствие уменьшения поглощения и выделения уратов [3].

Результаты некоторых клинических исследований сообщают о наличии взаимосвязи полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 с частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [4].

Цель исследования: установить прогностическое значение уровня МК, метаболитов пуринового обмена и полиморфизма гена SLC2A9 в развитии неблагоприятных ССС у пациентов с АГ и фибрилляцией предсердий (ФП).

Материалы и методы. На базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» обследованы 104 пациента с АГ и ФП, из них 94 (90,4%) – мужчины и 10 (9,6%) – женщины, в возрасте 55 [45; 61] лет. Исследование 50 здоровых лиц, из которых 22 (44%) мужчины, 28 (56%) женщин в возрасте 50 [45;53] лет, составивших контрольную группу в нашем исследовании, осуществлялось на базе УЗ «Медицинская служба ДФиТ МВД по Гродненской области» и УЗ «Гродненская областная станция переливания крови».

Пациенты были разделены на четыре группы: нулевая – практически здоровые лица, без анамнеза АГ и/или ФП (n=50); 1-я – пациенты с ФП (n=13); 2-я – пациенты с АГ в сочетании с ФП (n=68); 3-я – пациенты с АГ (n=23).

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы исследования. Уровень МК в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом. Наличие гиперурикемии считали при повышении уровня МК в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л у женщин и 400 мкмоль/л у мужчин и отсутствии признаков подагрического артрита и/или подкожных тофусов. Определение ксантиноксидазы в сыворотке крови проводилось методом, основанном на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа. Метаболиты пуринового обмена в плазме крови определялись с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с изократическим элюированием и детектированием по поглощению.

Определение полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9, осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», (РФ)). Выявление каждого полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 проводили с помощью соответствующего набора реактивов производства «Литех» (РФ).

Полученные данные обработаны с использованием программы STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). 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 определения оптимального порога отсечения в модели проводился ROC-анализ, использован метод кросс-валидации для определения точности классификации модели. Для оценки ассоциации уровня МК, метаболитов

пуринового обмена и полиморфизма гена SLC2A9 с вероятностью развития неблагоприятных ССС у пациентов с АГ и ФП рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Результаты исследования. Гиперурикемия выявлена у 34 (22,1%) пациентов, из которых 1 состоит в группе контроля, 4 (3,8%) состоят в 1-й группе, 24 (23,1%) – во 2-й группе и 5 (4,8%) – в 3-й группе. Нормальный уровень МК – у 120 (77,9%) пациентов.

У пациентов с АГ и ФП в сравнении с контрольной группой увеличена концентрация МК – 330 [283; 412] и 197 [161; 229] мкмоль/л, соответственно ($p < 0,001$). Концентрации гипоксантина и ксантина у пациентов с АГ и ФП значительно снижены ($p < 0,001$). Уровень аденозина у пациентов с АГ и ФП достоверно выше, чем в контрольной группе, и составил 0,12 [0,08; 0,17] и 0,08 [0,04; 0,17] мкмоль/л, соответственно ($p = 0,001$). Статистически значимых различий по уровню инозина между здоровыми лицами и пациентами с АГ и ФП не найдено, однако в группе пациентов с АГ и ФП отмечается сниженная концентрация инозина, что свидетельствует о снижении его синтеза. Достоверных различий показателя активности ксантиноксидазы не получено ($p > 0,05$), однако у 54% испытуемых с АГ и ФП данный показатель был выше нормальных значений.

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

По окончании 36-месячного периода наблюдения за пациентами оценивалась частота развития неблагоприятных ССС у пациентов с АГ и ФП. Неблагоприятные ССС включали гипертонические кризы и/или рецидивы ФП, смерть сердечно-сосудистого генеза. У 52 (50%) пациентов суммарно из всех групп зарегистрированы неблагоприятные ССС, из них у 11 (84,6%) пациентов из 1-й группы, у 38 (55,9%) – из 2-й группы, у 3 (13%) – из 3-й группы. У 22 (64,7%) из 34 пациентов с гиперурикемией зарегистрированы неблагоприятные ССС, из них у 4 (30,7%) пациентов из 1-й группы, у 17 (25%) – из 2-й группы, у 1 (4,3%) – из 3-й группы. У пациентов с АГ и ФП в сочетании с гиперурикемией и зарегистрированными неблагоприятными ССС рецессивная аллель С встречалась в 72,7% случаев, в то время как доминантная аллель А – в 27,3% случаев.

В группах пациентов с АГ и ФП и зарегистрированными неблагоприятными ССС и пациентов с АГ и ФП в сочетании с гиперурикемией и зарегистрированными неблагоприятными ССС достоверно чаще встречались генотипы АС (59,6%, 54,5%; $p = 0$) и СС (23,1%, 45,5%; $p = 0,017$), соответственно.

В результате выбора лучшей комбинации предикторов с наивысшим предсказательным потенциалом в модель бинарной регрессии с логит-функцией связи были включены следующие предикторы: уровень МК, гипоксантина, ксантина, аденозина, гетерозиготный генотип АС, гомозиготный генотип СС полиморфизма rs734553 гена SLC2A9.

Построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи, где линейный предиктор (Z) находится по формуле: $Z = -1.3954 + 5.3361 \cdot X_1 - 0.0948 \cdot X_2 - 1.0377 \cdot X_3 + 2.0334 \cdot X_4 + 1.8302 \cdot X_5A + 1.7563 \cdot X_5C$.

Вычисленная площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,847 [95% ДИ 0,785-0,908], что свидетельствует об удовлетворительной предсказательной способности построенной модели. При выбранном пороге отсечения $p_0 = 0,5938$ чувствительность метода составляет 82,69%, специфичность – 80,39%, точность – 81,17%. Таким образом, для пациентов с $p \geq p_0$ прогнозируется высокий риск развития неблагоприятных ССС у пациентов с АГ и ФП.

Выводы. В развитии неблагоприятных ССС у пациентов с АГ и ФП имеют значение: уровень МК в крови, метаболиты пуринового обмена и полиморфизм гена SLC2A9. Уровень МК в крови при генотипе СС полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с АГ в сочетании с ФП самый высокий ($p = 0,003$).

Литература

1. Пырочкин, В. М., Пицко, Д. В., Мирончик, Е. В. Коррекция функционального состояния эндотелия, пуринового и аминокислотного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с подагрой / В. М. Пырочкин, Д. В. Пицко, Е. В. Мирончик // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 6. – С. 52–67.

2. Тополянская, С. В. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания / С. В. Тополянская // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 7. – С. 71–82.

3. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study / A. Dehghan [et al.] // Lancet. – Vol. 372, № 9654. – P. 1953–1961.

4. A genetic marker of hyperuricemia predicts cardiovascular events in a meta-analysis of three cohort studies in high risk patients / A. Testa [et al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2015. – Vol. 25, № 12. – P. 1087–1094.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF URIC ACID LEVELS, PURINE METABOLISM AND SLC2A9 GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ATRIAL FIBRILLATION

Barysenka T. L.¹, Snezhitskiy V. A.¹, Kopytsky A. V.¹, Bogdanovich V. Ch.², Korysheva O. R.²

¹*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

²*Grodno University Clinic, Grodno, Belarus*

t.kepourko@gmail.com

Recently, there has been a significant increase in interest in studying the characteristics of purine metabolism not only in rheumatological patients, but also in patients with cardiovascular and metabolic diseases. The actualization of this issue is

due to the fact that there is an increase in asymptomatic hyperuricemia. The search for new predictors, in particular genetic ones, associated with worsening cardiovascular prognosis in patients with hypertension and atrial fibrillation, seems to be a promising task.

АНАЛИЗ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ТЕРРИТОРИИ НОВОГРУДСКОГО РАЙОНА

Бричковский А. И.

*Гродненский государственный медицинский университет. Гродно, Беларусь
nbricha@mail.ru*

Введение. После аварии на Чернобыльской АЭС прошло 37 лет, но и в настоящее время мы ощущаем ее последствия. На территории Новогрудского района располагается 9 населенных пунктов, которые после аварии оказались под радиационным контролем вследствие загрязнения территории радионуклидами цезия-137 [1].

Цель исследования: проанализировать радиационно-гигиеническую обстановку в Новогрудском районе.

Материалы и методы. В ходе проведения данной работы использовали анализ радиационно-гигиенической обстановки Новогрудского района на основе обобщения данных Государственного лесохозяйственного учреждения «Новогрудский лесхоз» и Государственного учреждения "Новогрудский зональный центр гигиены и эпидемиологии", а также нормативно-правовых актов.

Результаты исследования. В соответствии с Законом Республики Беларусь от 26 мая 2012 г. № 385-3 «О правовом режиме территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС» загрязненными считаются территории с плотностью загрязнения почв цезием-137 1 Ки/км^2 и более [2].

В соответствии с постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 8 февраля 2021 г. № 75 «О перечне населенных пунктов и объектов, находящихся в зонах радиоактивного загрязнения» в Новогрудском районе после аварии на Чернобыльской АЭС имеются зоны проживания с периодическим радиационным контролем, так как имеются территории с плотностью загрязнения почв радионуклидами цезия-137 от 37 до 185 кБк/кв. м (от 1 до 5 Ки/кв. км), на которых средняя годовая эффективная доза облучения населения не должна превышать (над уровнем естественного и техногенного фона) 1 мЗв [1]. К таким территориям относятся:

1. Любчанский сельский Совет: дер. Бор, хутор Голендерня, дер. Куписк;
2. Петревичский сельский Совет: дер. Богданка, дер. Журавельники, дер. Межники, дер. Новая Гута;
3. Щорсовский сельский Совет: дер. Гнесичи, дер. Лавришево.