

На правах рукописи



Фёдорова Алёна Петровна

**ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ГИПОТИРЕОЗОМ:
КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА**

14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Чита – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент **Серебрякова Ольга Владимировна**

Официальные оппоненты:

Друк Инна Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Цыганкова Оксана Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск

Защита состоится «3» октября 2019 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.02 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России по адресу: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.118.02

д.м.н., доцент



Мироманова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной смертности в мире, при этом в России на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится более 50% общей смертности [Чазова И.Е., 2015; Вишневский А., 2016]. Сахарный диабет (СД) считается независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и увеличивает вероятность развития ИБС в 2-4 раза [Дедов И.И., 2017; Catapano A.L., 2017]. Сочетание СД 2 типа и первичного гипотиреоза отмечается в 5-22,5% случаев [Дубинина И.И. 2014, 2016; Distiller L.A., 2014]. Известно, что как СД, так и гипотиреоз ассоциированы с избыточной массой тела [Вербовой А.Ф., 2016; Капралова И.Ю., 2017; Сагирова Р.И., 2017], дислипидемией [Вербовой А.Ф., 2015; Рымар О.Д., 2015; Catapano A.L., 2017], развитием гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) [Бондарь И.А., 2004; Вербовой А.Ф., 2015], нарушениями ритма сердца [Сарапульев А.П., 2008; Карась А.С., 2009; Токсанбаева Г.Т., 2015]. Расстройства метаболизма при сочетании СД 2 типа и гипотиреоза приводят к состоянию взаимного отягощения [Занозина О.В., 2015], увеличивая риск сердечно-сосудистых событий.

В литературе имеются сведения об ассоциации полиморфизма различных генов с атеросклерозом, ИБС, СД, ожирением [Торшин И.Ю., 2008; Nock N.L., 2012; Ким М.В., 2014; Мартынович Т.В., 2015; Rai H., 2016; Хомякова Т.А., 2017]. Работ, посвященных изучению связи генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском при ИБС, протекающей на фоне сочетанной эндокринной патологии нами не найдено.

Степень научной разработанности темы исследования. Аспекты коморбидности при СД 2 типа и патологии щитовидной железы описаны Е.С. Крутиковым (2013, 2014), И.И. Дубининой (2014, 2016), О.В. Занозиной (2015). В работах Т.Я. Корчиной (2002), И.И. Дедова (2003-2017), А.Г. Обрезан (2008), Е.В. Трегубенко (2015) освещены вопросы изменений сердечно-сосудистой системы при СД 2 типа. Поражение сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе изучено Н.А. Петуниной (2007, 2013), О.В. Серебряковой (2007),

З.Н. Бланковой (2014), А.Р. Волковой (2015). Работы В.П. Пузырева (2009-2015), О.А. Макеевой (2015) посвящены изучению ассоциаций полиморфизма генов при коморбидных сердечно-сосудистых заболеваниях.

Цель исследования: на основании изучения клинических особенностей ишемической болезни сердца у женщин с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом и их связи с полиморфными вариантами генов *PON1* (*Gln192Arg*, *rs662*), *APOC3* (*C3238G*, *rs5128*), *GCCR* (*Asn363Ser*, *rs56149945*), *LIPC* (*-250G>A*, *rs2070895*) разработать прогностические критерии риска развития нарушений ритма сердца у этой категории больных.

Задачи исследования:

1. Выявить клинические особенности ишемической болезни сердца, с учетом морфофункциональных параметров левых отделов сердца и нарушений ритма сердца у женщин с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом.
2. Провести анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *PON1* (*Gln192Arg*, *rs662*), *APOC3* (*C3238G*, *rs5128*), *GCCR* (*Asn363Ser*, *rs56149945*), *LIPC* (*-250G>A*, *rs2070895*) у женщин с ишемической болезнью сердца с развитием сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза.
3. Исследовать ассоциации полиморфных вариантов генов *PON1* (*Gln192Arg*, *rs662*), *APOC3* (*C3238G*, *rs5128*), *GCCR* (*Asn363Ser*, *rs56149945*), *LIPC* (*-250G>A*, *rs2070895*) с клиническими, лабораторными, инструментальными параметрами у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом.
4. Разработать прогностические модели риска развития нарушений ритма сердца с учетом клинических, лабораторно-инструментальных и генетических параметров у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом.

Научная новизна. Впервые определены особенности ремоделирования левых отделов сердца и нарушений ритма сердца у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом. Разработаны критерии для оценки риска развития фибрилляции предсердий (ФП) и желудочковых аритмий высоких градаций у

женщин с ИБС и эндокринной патологией. Выявлено, что *AA* генотип полиморфизма *Gln192Arg* гена параоксоназы 1 (*PON1*) у женщин с ИБС ассоциируется с увеличением риска СД 2 типа. Установлено, что генотипы *AG* и *GG* полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* ассоциированы с высоким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) при ИБС на фоне сочетанной эндокринной патологии. Генотип *CC* полиморфизма *C3238G* гена аполипопротеина С3 (*APOC3*) ассоциирован с большим индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) при ИБС и сочетанной эндокринной патологии. Определено, что аллель *A* полиморфизма *Asn363Ser* гена глюкокортикоидного рецептора (*GCCR*) ассоциирован с увеличением риска ожирения при ИБС на фоне сочетанной эндокринной патологии. Генотип *AG* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* ассоциирован с большими значениями толщины задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) у женщин с ИБС и СД 2 типа.

Теоретическая и практическая значимость работы. У женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом установлены ассоциации полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* с уровнем ЛПНП, полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* с риском ожирения, полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* с ИММЛЖ. Разработана модель прогнозирования риска развития ФП у женщин с ИБС и эндокринной патологией, которая включает в себя определение возраста, массы тела, определение уровня триглицеридов (ТГ) плазмы крови, уровня глюкозы крови, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), определение генотипа полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR*. Разработана модель прогнозирования риска развития желудочковых аритмий высоких градаций у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией, на основании определения возраста, наличия перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или реваскуляризации миокарда, определения степени выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ по наибольшему из значений ТЗС ЛЖ или межжелудочковой перегородки.

Внедрение результатов в практику. Результаты работы внедрены в учебный процесс на кафедрах госпитальной терапии и эндокринологии,

поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», в практическую работу диагностической поликлиники клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», кардиологического диспансера и отделения эндокринологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы, отделения нефро-эндокринологии НУЗ «Дорожная клиническая больница станции Чита-2 ОАО «РЖД». Получено и внедрено в практическое здравоохранение два патента РФ: способ прогнозирования риска развития ФП у женщин с ИБС (патент №2657942), способ прогнозирования риска развития желудочковых аритмий высоких градаций у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом (патент №2663630).

Методология и методы исследования. По теме работы проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы. Для решения поставленных задач проведены клинические, инструментальные и лабораторные исследования. На основании полученных результатов, обработанных статистическими методами, сделаны выводы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом с высокой частотой регистрируются желудочковые нарушения ритма сердца высоких градаций, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, а также их сочетание, на фоне ремоделирования левых отделов сердца, характеризующееся увеличением левого предсердия, выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка.
2. У пациенток с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом генотипы *AG* и *GG* полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* ассоциированы с высоким уровнем ЛПНП. Генотип *CC* полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* ассоциирован с большим индексом массы миокарда левого желудочка. Аллель *A* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* ассоциирован с увеличением риска развития ожирения.

3. Эффективность прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолий высоких градаций у женщин с ишемической болезнью сердца и сочетанной эндокринной патологией увеличивается при комплексной оценке клинических, некоторых лабораторно-инструментальных показателей и генетических факторов.

Степень достоверности результатов. Достоверность диссертационного исследования подтверждают достаточная выборка больных, использование современных инструментальных, лабораторных, молекулярно-генетических исследований с применением статистической обработки результатов, при непосредственном участии автора в сборе и анализе данных.

Апробация работы. Результаты проведенного исследования представлены на I, II, III, VI съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2013, 2014, 2015, 2018), Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2013), Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием (Москва, 2018).

Публикации. По теме опубликовано 19 печатных работ, из них 4 статьи в журналах рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 патента на изобретение РФ.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы, включающего 212 источников (130 отечественных, 82 иностранных), одного приложения. Работа иллюстрирована 64 таблицами, 4 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В работе представлены результаты обследования 163 пациенток, проведенного в течение 2012-2016 гг. в стационаре ГУЗ «Краевая больница

№2», ГУЗ «Краевой кардиологический диспансер», отделении кардиохирургии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы.

Критерии включения в исследование: женщины с установленным диагнозом ИБС, стабильная стенокардия II-III функционального класса (ФК) в сочетании с СД 2 типа и манифестным или субклиническим гипотиреозом, не компенсированным на терапии левотироксином. Критерии исключения: нестабильная стенокардия, острый ИМ; врожденные и приобретенные пороки сердца; гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; артериальная гипертензия (АГ) 2, 3 степени; острые нарушения мозгового кровообращения; СД 1 тип; воспалительные заболевания (острые и хронические в стадии обострения); острые осложнения СД, хроническая болезнь почек IV-V ст.; хроническая печеночная недостаточность; злокачественные заболевания; болезни крови, анемии; хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма со средней и тяжелой степенью дыхательной недостаточности; хронический алкоголизм, курение; ранняя и хирургическая менопауза.

Всем больным проведено обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, физикальное исследование, комплексное лабораторное обследование, липидный спектр, гликированный гемоглобин (HbA1c), гормоны щитовидной железы, тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ), стандартная электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование щитовидной железы. При цифрах офисного артериального давления (АД) (не менее двух измерений), превышающих целевые значения, проводилось суточное мониторирование АД с определением среднесуточного АД.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на аппарате "ЕКО7" Samsung Medison (Корея) и Vivid-7 dimension (США) по стандартной методике с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров. Расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) проводился по формуле Penn-convention (РС) и формуле, рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом.

Суточное мониторирование ЭКГ с анализом нарушений ритма сердца проводили на аппарате "Кардиотехника-4000" (Инкарт, СПб.) и «Rozinn» (США).

Исследование полиморфизма генов. Определение полиморфизма генов *PON1 rs662*, *APOC3 rs5128*, *GCCR rs56149945*, *LIPC rs2070895* проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из лейкоцитов цельной крови осуществляли набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь» НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию и детекцию выполняли с использованием реагентов НПФ «Литех» (Москва), согласно инструкции производителя, на амплификаторе «ДТ-96» (Москва, Россия).

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Использовали непараметрические методы статистики. Для количественных признаков вычисляли критерий Крускала-Уоллиса, при выявлении различий проводили попарное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [25;75]. При анализе качественных признаков проводили определение различий между всеми группами критерием хи-квадрат (χ^2), при установлении разницы проводилось парное сравнение групп или объединение сходных групп и их сравнение. Поправку Йейтса (для таблиц 2x2) применяли при ожидаемых частотах <10 , при ожидаемых значениях <5 использовали двусторонний критерий Фишера. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента корреляции Спирмена. При выявлении различий по частотам генотипов и аллелей, для оценки ассоциаций, вычисляли отношение шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ). Для выявления зависимости между изучаемыми факторами и развитием нарушений ритма сердца использовали метод бинарной логистической регрессии. Точность прогноза рассчитывали, определяя чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика клинических групп

Было обследовано 163 пациентки с установленным ранее диагнозом: ИБС, стабильная стенокардия II-III ФК. Из них 38 женщин имели сочетание ИБС с СД 2 типа и гипотиреозом (1 группа); 40 женщин – сочетание ИБС с СД 2 типа (2 группа); 41 женщина – сочетание ИБС с гипотиреозом (3 группа). Группу контроля составили 44 женщины с ИБС без эндокринной патологии.

Диагноз стабильная стенокардия соответствовал рекомендациям по лечению стабильной ИБС Европейского Общества кардиологов (ESC) 2013 года, определялся наличием в анамнезе загрудинных болей, характерных для II-III класса стенокардии по критериям Канадского сердечно-сосудистого общества и был подтвержден результатами нагрузочных проб, наличием документированного ИМ в анамнезе или результатами коронароангиографии. Диагноз СД 2 типа подтверждался данными анамнеза, определением уровня глюкозы крови и HbA1c с использованием диагностических критериев СД. Диагноз гипотиреоз устанавливался при уровне ТТГ свыше 4,0 мкМЕ/мл и нормальном или сниженном уровне сводного тироксина (Т4). При постановке диагноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) применялись рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ от 2017 года и рекомендации ESC от 2016 года, для оценки выраженности симптомов использовалась классификация NYHA. Для объективизации ФК ХСН проводился тест 6-и минутной ходьбы. Все включенные в исследование женщины имели в анамнезе АГ, с достигнутым целевым уровнем АД, на регулярной гипотензивной терапии. Клиническая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток в группах

	1 группа (n=38)	2 группа (n=40)	3 группа (n=41)	контроль (n=44)	p
Возраст, лет	62 [56;70]	64 [59;75]	65 [62;73]	66 [62;71]	p=0,2
Длительность ИБС, лет	6,0 [4,0;7,5]	5,0 [3,0;6,0]	7,0 [5,0;9,0]	7,5 [6,0;8,0]	p=0,08
Длительность АГ, лет	12,0 [8,0;15,0]	13,0 [9,0;16,0]	12,0 [8,5;17,0]	14,0 [10,0;15,0]	p=0,6
Длительность СД 2 типа, лет	6,5 [3,0;10,0]	6,0 [3,0;9,5]	-	-	p1-2=0,5
Уровень HbA1c,%	7,0 [6,7;8,7]	7,4 [6,8;9,6]	4,3 [4,2;5,2]	5,0 [4,5;5,4]	p<0,001 p1-к<0,001 p2-к<0,001 p3-к=0,2 p1-2=0,9
Длительность гипотиреоза, лет	4,0 [2,0;9,0]	-	3,0 [2,0;7,0]	-	p1-3=0,11
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	6,31 [5,4;8,12]	1,8 [0,5;3,2]	5,6 [5,2;6,7]	2,3 [1,2;3,8]	p<0,001 p1-к<0,001 p2-к=0,2 p3-к<0,001 p1-3=0,059
Т4 свободный, пмоль/л	13,6 [10,7;15,0]	14,0 [12,0;18,0]	12,7 [9,1;14,5]	16,0 [12,0;17,2]	p=0,1
ХСН I ФК, n (%)	1 (2,6%)	1 (2,5%)	2 (4,9%)	5 (11,4%)	p=0,2
ХСН II ФК, n (%)	24 (63,2%)	35 (87,5%)	30 (73,1%)	35 (79,6%)	p=0,051
ХСН III ФК, n (%)	13 (34,2%)	4 (10,0%)	9 (22,0%)	4 (9,0%)	p=0,01 p1-к=0,012 p2-к=1,0 p3-к=1,0 p1-2=0,02 p1-3=0,2
ИМ в анамнезе, n (%)	9 (23,6%)	6 (15,0%)	2 (4,8%)	1 (2,2%)	p=0,008 p1-к=0,004 p2-к=0,05 p3-к=0,6

					$p_{1-2}=0,4$ $p_{1-3}=0,03$
--	--	--	--	--	---------------------------------

Примечание: p – значимость различий между группами, p1-к – значимость различий между 1-ой группой и контролем, p2-к - значимость различий между 2-ой группой и контролем, p3-к - значимость различий между 3-ей группой и контролем, p1-3 - значимость различий между 1-ой и 3-ей группой, p1-2- значимость различий между 1-ой и 2-ой группой, p1-3 - значимость различий между 1-ой и 3-ей группой.

Во всех группах сравнения и в контрольной группе преобладали пациентки со II ФК стенокардии: 33 (86,8%), 34 (85,0%), 38 (92,7%) и 40 (91,0%) соответственно ($p=0,9$).

В основной группе III ФК ХСН встречался чаще на 25,2%, чем при изолированной ИБС ($p=0,012$). Документированный ИМ в анамнезе в основной группе выявлялся на 21,4% чаще, чем в группе контроля ($p=0,004$), реваскуляризация миокарда в анамнезе в основной группе имела у 6 (15,7%) женщин.

По величине индекса массы тела (ИМТ) определяли наличие ожирения. Ожирение в 1-ой группе отмечалось у 32 (84,2%) женщин, в группе контроля выявлено у 14 (31,8%) ($p<0,001$). Во 2-ой группе ожирение встречалось чаще, чем при изолированной ИБС и отмечалось у 30 (75,0%) человек ($p<0,001$). В 3-ей группе ожирение выявлено у 18 (44,0%) женщин, разницы по сравнению с изолированной ИБС не получено ($p=0,2$).

При оценке показателей липидного спектра крови уровень ТГ в 1-ой и 2-ой группе был выше, чем в группе с изолированной ИБС: 1,7 [1,3;2,6] и 1,8 [1,3;2,5] ммоль/л относительно 1,2 [1,0;1,6] ммоль/л ($p=0,004$ и $p=0,001$ соответственно). Уровни общего холестерина и ЛПНП во всех группах превышали оптимальные значения для лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском, но не имели различий между собой. Целевые значения ЛПНП в 1-ой группе были достигнуты у 4 (10,5%) человек, у 4 (10,0%) во 2-ой группе, у 3 (7,3%) и 2 (4,5%) женщин в 3-ей и группе контроля соответственно, что не имело различий ($p=0,1$).

Пациентки в группах получали дезагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны. В качестве

антиангинальной терапии использовались β -адреноблокаторы. Часть пациентов получала дигидропиридиновые и недигидропиридиновые антагонисты кальция. Группы были сопоставимы по характеру и частоте назначения препаратов. Пациентки 1-ой группы чаще применяли антиаритмические препараты III класса, по сравнению с контрольной группой ($p=0,02$). Женщины в 1-ой и 2-ой группе получали пероральную сахароснижающую терапию, инсулин или комбинированную терапию. Все пациентки 1-ой и 3-ей группы находились на заместительной терапии левотироксином.

Особенности ЭхоКГ параметров левых отделов сердца у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом

В 1-ой группе увеличение размеров левого предсердия (ЛП) выявлено у 72,7% женщин, что было больше по сравнению с контрольной группой на 40,2% ($p=0,0006$) и по сравнению с 3-ей группой на 43,3% ($p=0,0003$). Выявлено увеличение значений размеров ЛП в 1-ой и 2-ой группах по сравнению с контролем ($p=0,001$ и $p=0,016$ соответственно). Индексированный объем ЛП был увеличен у женщин 1-ой и 2-ой группы по сравнению с контролем ($p=0,002$ и $p=0,031$ соответственно). Гипертрофия ЛЖ зафиксирована у 94,0-97,0% больных в 1-ой группе (при расчете по двум формулам). Различий по частоте встречаемости гипертрофии ЛЖ в группах не было. В 1-ой группе выявлено увеличение значений ТМЖП и ТЗС ЛЖ по сравнению с изолированной ИБС ($p=0,002$ и $p=0,0001$ соответственно). При оценке ММЛЖ в 1-ой группе отмечались большие значения по обеим формулам по сравнению с изолированной ИБС ($p=0,0001$), ИММЛЖ по сравнению с изолированной ИБС ($p=0,005$ по РС). Основной тип ремоделирования ЛЖ в 1-ой группе – концентрическая гипертрофия (91,0-94,0%). Снижение фракции выброса ЛЖ до промежуточных значений (40-49%) выявлялось у 12,1% женщин ($p=0,03$ по сравнению с контролем).

Особенности нарушений ритма сердца у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом

У женщин с ИБС на фоне сочетанной эндокринной патологии пароксизмальная форма ФП выявлялась в 22,2% случаев, что было чаще, по сравнению с 3-ей группой на 19,4% ($p=0,027$). По отношению к остальным группам ФП в 1-ой группе выявлялась чаще на 16,5% ($p=0,007$). Оценка желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) проводилась по классификации В. Lown и М. Wolf. ЖЭ высоких градаций (III-IV по Lown-Wolf) в основной группе выявлены у 33,3% женщин, при этом полиморфная ЖЭ встречалась на 22,3% чаще, чем в группе изолированной ИБС ($p=0,01$). V класс желудочковых аритмий в группах не зарегистрирован. В основной группе ФП сочеталась с ЖЭ III-IV градаций по Lown-Wolf в 19,4% ($p=0,01$ по сравнению с 3-ей группой и контролем). Эпизоды ишемической депрессии сегмента ST безболевого характера выявлялись у женщин в основной группе в 16,7% ($p=0,022$ по сравнению с 3-ей группой) и сочетались с ЖЭ III-IV градации по Lown-Wolf.

Анализ ассоциаций полиморфных вариантов изучаемых генов у женщин с ИБС с развитием СД 2 типа и гипотиреоза

Проводили сравнение частот генотипов и аллелей в группах больных ИБС на фоне эндокринной патологии и в группе изолированной ИБС. Выявлена разница по частоте носительства *AA* генотипа *Gln192Arg* гена *PON1* между группами ($p=0,007$). У женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа чаще встречается носительство *AA* генотипа *Gln192Arg PON1* по сравнению с изолированной ИБС на 17,1% (ОШ 9,8, 95%ДИ: 1,15-84,8, $p=0,02$). В других группах ассоциаций генотипов и аллелей изучаемых генов не выявлено.

Ассоциации полиморфизма генов с показателями липидного профиля крови, ЭхоКГ параметрами левых отделов сердца, наличием ожирения у женщин с ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза

Все женщины, включенные в генетическое исследование, принимали статины в сопоставимых дозировках. У женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом носители генотипов *AG* и *GG* полиморфизма *Gln192Arg PON1*

имели более высокие уровни ЛПНП, по сравнению с носителями генотипа *AA*: 2,9 [2,3;3,3] и 2,6 [2,3;3,3] ммоль/л относительно 1,9 [1,8;2,0] ммоль/л ($p=0,031$) (рис. 1).

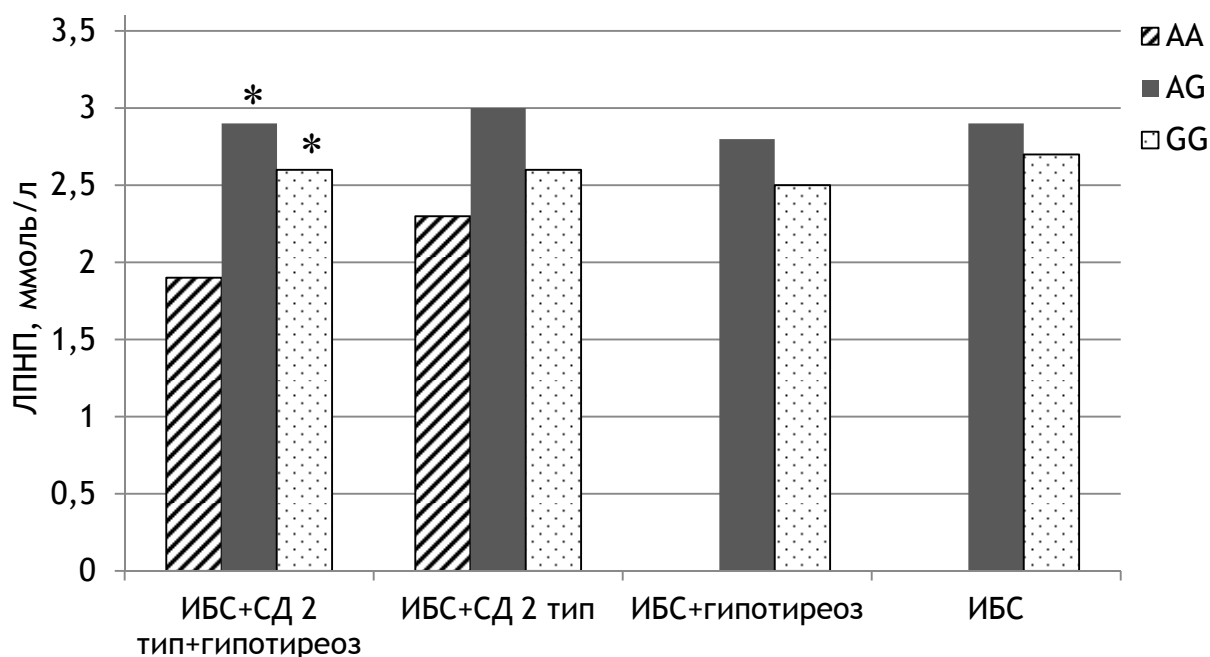


Рисунок 1. Ассоциации полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* с уровнем ЛПНП у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом

Примечание: * – $p < 0,05$ значимость различий по сравнению с *AA* генотипом.

При анализе ассоциаций полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* с ЭхоКГ параметрами выявлена разница по ИММЛЖ у носителей различных генотипов при ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза. Гомозиготный генотип *GG* не встречался ни в одной из исследуемых групп. Носители генотипа *CC* имели больший ИММЛЖ (по РС), по сравнению с носителями генотипа *CG*: 161 [152;186] г/м² относительно 142 [120;163] г/м² ($p=0,04$) (рис.2).

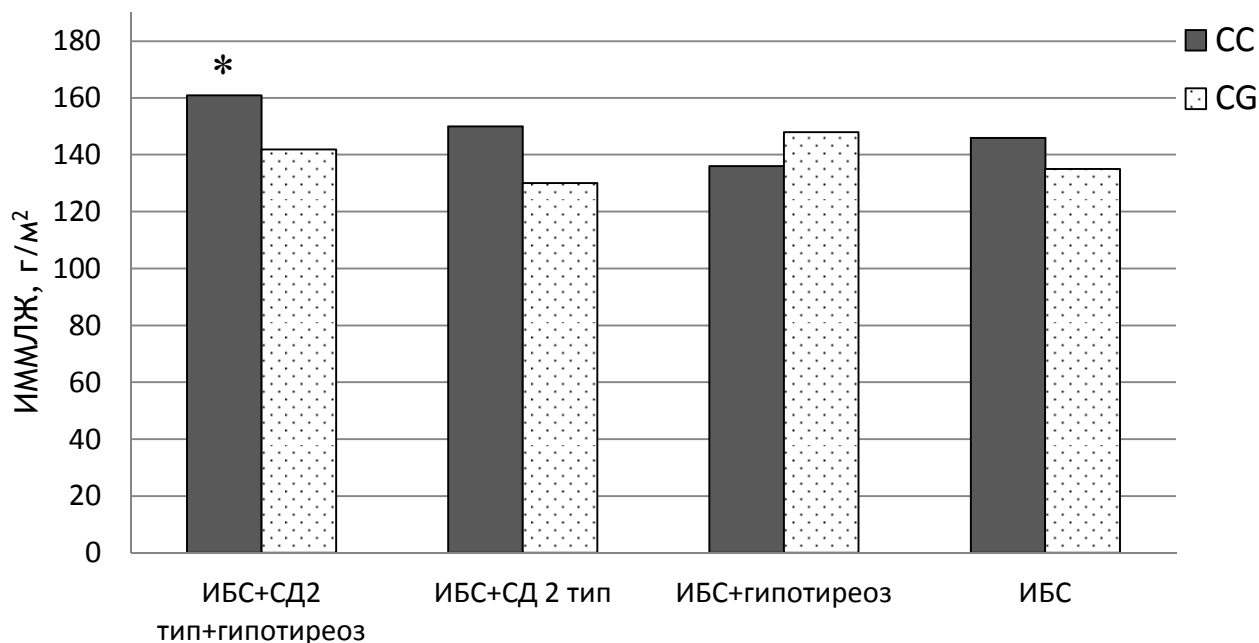


Рисунок 2. Ассоциация полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* с ИММЛЖ у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом

Примечание: * – $p < 0,05$ значимость различий между генотипами.

Выявлена разница по частоте генотипов и аллелей полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* у женщин в основной группе в зависимости от наличия ожирения. Генотип *GG* у женщин без ожирения встречался на 36,7% чаще, чем у лиц с ожирением (ОШ 0,052, 95%ДИ: 0,004-0,75, $p=0,04$). Аллель *G* полиморфизма *Asn363Ser* *GCCR* встречался на 35% чаще у лиц без ожирения (ОШ 0,17, 95%ДИ: 0,04-0,73, $p=0,02$). Аллель *A* на 35% чаще встречался у женщин с ожирением (ОШ 5,66, 95%ДИ: 1,35-23,62, $p=0,02$).

Для уточнения выявленных связей проведено сравнение частот генотипов и аллелей *Asn363Ser* *GCCR* во всех группах с эндокринной патологией в зависимости от наличия ожирения. Установлено, что аллель *A* встречался при ожирении чаще на 11,3% (ОШ 1,99, 95% ДИ: 1,0-3,97, $p=0,04$).

Таким образом, выявлено, что аллель *A* полиморфизма *Asn363Ser* *GCCR* увеличивает риск ожирения у женщин с ИБС и эндокринной патологией.

Прогнозирование риска развития фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий высоких градаций у женщин с ИБС и эндокринной патологией

Для оценки степени влияния изученных параметров на риск развития ФП у женщин с ИБС проводили построение прогностической модели методом бинарной логистической регрессии. Метод пошагового исключения оставил в качестве факторов, влияющих на риск развития ФП, 14 показателей. В итоговую модель вошли значимые факторы ($p < 0,05$): возраст, масса тела, ТМЖП, уровень ТГ плазмы крови, уровень глюкозы крови, наличие генотипа *AA* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* (табл. 2). Вклад факторов, включенных в модель, составляет 95,7%, чувствительность способа 63,6%, специфичность 99,0%, положительная предсказующая ценность 87,0%, отрицательная предсказующая ценность 96,0%.

Таблица 2

Показатели бинарной логистической регрессии в прогнозировании ФП у женщин с ИБС

Показатель	B (коэффициент регрессии)	χ^2 Вальда	p	ОШ (ДИ: 95%)
Возраст	0,535	8,017	0,005	1,70 (1,179; 2,472)
Масса тела	0,134	5,490	0,019	1,144 (1,022;1,279)
ТМЖП	1,830	4,397	0,036	6,236 (1,127;34,512)
Уровень ТГ крови	1,038	4,272	0,039	2,823 (1,055;7,555)
Уровень глюкозы крови	1,612	7,976	0,005	5,014 (1,638;15,350)
<i>AA</i> генотип <i>Asn363Ser GCCR</i>	- 4,041	4,415	0,036	0,018 (0,0001;0,762)
Константа	-78,649	8,349	0,004	

При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии $\chi^2=40,351$ для 14 степеней свободы, при уровне значимости $p=0,0001$, что свидетельствует о высокой достоверности математической модели.

Итоговое уравнение риска развития (р) ФП:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(78,649 + 0,535 x + 0,134 y + 1,830 z + 1,612 a + 1,038 b - 4,041 c)}}$$

где p – коэффициент риска развития ФП, x – возраст в годах, y – масса тела в кг, z – ТМЖП в мм, a – уровень глюкозы крови в ммоль/л, b – уровень ТГ плазмы крови в ммоль/л, c – наличие генотипа *AA* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR*: 0 – при отсутствии, 1 – при наличии; e - математическая константа: численное значение $e \approx 2,7$. При значении $p > 0,5$ прогнозируют высокий риск развития ФП.

В качестве предикторов жизнеугрожающих желудочковых аритмий рассматривали 6 показателей. В итоговую модель вошли значимые факторы ($p < 0,05$): возраст, наличие ИМ или реваскуляризации миокарда в анамнезе, выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ (табл. 3).

Таблица 3

Показатели бинарной логистической регрессии в прогнозировании желудочковых аритмий высоких градаций у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом

Показатель	B (коэффициент регрессии)	χ^2 Вальда	p	ОШ (ДИ: 95%)
Возраст	0,479	4,822	0,027	1,61(1,05; 2,47)
ИМ/ реваскуляризация миокарда в анамнезе	6,786	4,6	0,032	885,09 (1,8;433653,48)
Выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ	5,237	4,307	0,038	188,15 (1,338;26457,224)
Константа	- 48,691	5,574	0,018	

Вклад факторов, включенных в модель, составляет 90,0%, чувствительность способа 71,4%, специфичность 95,7%, положительная предсказующая ценность 83,0%, отрицательная предсказующая ценность

91,0%. При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии $\chi^2=16,0$ для 6 степеней свободы, при уровне значимости $p=0,014$, что свидетельствует о высокой достоверности математической модели.

Итоговое уравнение риска развития жизнеопасных желудочковых аритмий:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-48,691 + 0,479 x + 6,786 y + 5,237 z)}},$$

где p – коэффициент риска развития жизнеопасных желудочковых аритмий, x – возраст в годах, y – наличие ИМ и/или реваскуляризации миокарда в анамнезе: 1 балл при наличии, 0 баллов при отсутствии, z – степень выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ, определяемая по наибольшему из значений толщины задней стенки ЛЖ или межжелудочковой перегородки в мм: 0 баллов – 6-9 мм, 1 балл – 10-12 мм, 2 балла – 13-15 мм, 3 балла – 16 мм и более, e – математическая константа: численное значение $e \approx 2,7$. При значении $p > 0,5$ прогнозируют высокую вероятность развития жизнеопасных желудочковых аритмий.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом выявлена высокая ассоциация с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: ожирение с более высоким ИМТ встречается на 52,4% чаще, чем при изолированной ИБС, отмечается дислипидемия с увеличением уровня ТГ. Течение ИБС на фоне сочетанной эндокринной патологии характеризуется более тяжелым характером: инфаркт миокарда в анамнезе определялся чаще на 21,4%, чем при изолированной ИБС; эпизоды безболевой ишемии миокарда выявляются у 16,7% и сочетаются с желудочковыми нарушениями ритма III-IV градации по Lown-Wolf; симптомы сердечной недостаточности III функционального класса развиваются на 25,2% чаще, чем у женщин с изолированной ИБС.
2. Ремоделирование левых отделов сердца при ИБС и сочетанной эндокринной патологии характеризуется увеличением левого предсердия,

развитием гипертрофии миокарда ЛЖ в 94,0-97,0%, при этом в 91,0-94,0% выявляется прогностически неблагоприятная концентрическая гипертрофия ЛЖ. Снижение фракции выброса ЛЖ до промежуточных значений (40-49%) отмечается у 12,1% и выявляется чаще, чем при изолированной ИБС.

3. У пациенток с коморбидной эндокринной патологией в 33,3% случаев регистрируются желудочковые экстрасистолии высоких градаций по Lown-Wolf, при этом полиморфная желудочковая экстрасистолия отмечается на 22,3% чаще, чем при изолированной ИБС. В 22,2% регистрируется пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, сочетание фибрилляции предсердий с желудочковой экстрасистолией отмечается в 19,4% и выявляется чаще, чем у женщин с ИБС без нарушений углеводного обмена.
4. Носительство *AA* генотипа *Gln192Arg* гена *PON1* у женщин с ИБС ассоциируется с увеличением риска СД 2 типа. При ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом генотипы *AG* и *GG* полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* ассоциируются с высоким уровнем ЛПНП, генотип *CC* полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* ассоциируется с большим ИММЛЖ. Аллель *A* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* ассоциируется с увеличением риска ожирения, аллель *G* и генотип *GG* ассоциируются со снижением риска ожирения при ИБС на фоне сочетанной эндокринной патологии.
5. Риск развития фибрилляции предсердий у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией определяется такими факторами как возраст, масса тела, уровень ТГ крови, уровень глюкозы крови, ТМЖП, генотип *AA* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR*. Риск развития желудочковых аритмий высоких градаций у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией зависит от возраста, наличия инфаркта миокарда или реваскуляризации миокарда в анамнезе, степени выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения прогнозирования риска развития ФП у женщин с ИБС и эндокринной патологией, необходимо учитывать возраст, массу тела, уровень ТГ и глюкозы плазмы крови, ТМЖП по данным ЭхоКГ, генотип полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR*. На основании данных показателей проводится расчет коэффициента риска (p) развития ФП по специальной формуле. При значении $p > 0,5$ прогнозируют высокий риск развития ФП. При высоком риске для выявления ФП необходимо проведение многосуточного мониторинга ЭКГ в динамике.
2. С целью повышения прогнозирования риска развития желудочковых аритмий высоких градаций у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией, необходимо учитывать возраст, наличие перенесенного ИМ или реваскуляризации миокарда, степень выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ исследования. На основании данных показателей проводится расчет коэффициента риска (p) развития ЖЭ высоких градаций по формуле. При значении $p > 0,5$ прогнозируют высокий риск развития жизнеопасных аритмий.
3. Врачам кардиологам, эндокринологам, терапевтам общеклинического звена необходимо использовать предложенные способы прогнозирования нарушений ритма сердца у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией, с целью стратификации групп риска, персонифицированного подхода к профилактике и лечению, в том числе подбора сахароснижающей терапии с учетом кардиоваскулярной безопасности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определенных ВАК

1. Ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза [Электронный ресурс] / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, О.А. Сизова, А.В. Лыков, А.Г. Ельчищева // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – №4. – С. 54-58. – Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 17.05.2019).

2. Нарушения ритма сердца у женщин с коморбидностью ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза [Электронный ресурс] / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин, К.В. Кузьмина, А.В. Лыков // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – №1. – С. 15-20. – Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 17.05.2019).

3. Ассоциации генетических полиморфизмов Gln192Arg PON1 и C3238G APOC3 у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин, Н.Н. Страмбовская, Б.С. Пушкарёв // Архив внутренней медицины. – 2017. – №4. – С. 271-277.

4. Фёдорова, А.П. Структурно-функциональные показатели левого желудочка и полиморфизм Asn363Ser GCCR у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа [Электронный ресурс] / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – №1. – С. 102-111. – Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 17.05.2019).

Патенты РФ

5. Пат. 2657942, Российская Федерация, МПК А61В 8/00, G01N 33/48. Способ прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий у женщин с ишемической болезнью сердца / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин, Н.А. Серебрякова ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская Академия. – № 2017126866 ; заявл. 25.07.2017 ; опубл. 18.06.2018, Бюл. № 17. – 9 с.

6. Пат. 2663630, Российская Федерация, МПК А61В, 10/00 А61В 8/00. Способ прогнозирования риска развития жизнеопасных желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин, Н.А. Серебрякова ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия. – №2017125625 ; заявл. 17.07.2017 ; опубл. 07.08.2018, Бюл. № 22. – 10 с.

Прочие публикации

7. Особенности нарушений ритма у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, Т.Ю. Войченко, Т.Г. Потапова // Материалы I съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2013. – С. 191-192.

8. Фёдорова, А.П. Особенности эхокардиографических параметров у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза / А.П. Фёдорова, О.А. Сизова // Медицина завтрашнего дня : материалы XII региональной межвузовской науч.-практ. конфер. молодых ученых. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2013. – С. 43-44.

9. Фёдорова, А.П. Липидный спектр у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза /

- А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, Л.А. Булло // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2013. – С. 192.
10. Фёдорова, А.П. Особенности архитектоники левого желудочка у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2013. – С. 192-193.
11. Фёдорова, А.П. Нарушения ритма сердца, особенности эхокардиографических параметров у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова // Материалы II съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2014. – С. 121-122.
12. Полиморфизм GLN192ARG гена PON1 у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, Н.Н. Страмбовская, Д.М. Серкин, Н.О. Инюшова // Материалы III съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2015. – С. 132-133.
13. Полиморфизм ASN363SER гена GCCR у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, Н.Н. Страмбовская, Н.О. Инюшова // Материалы III съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2015. – С. 133-134.
14. Фёдорова, А.П. Полиморфизм -250G>A гена LIPC у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза / А.П. Фёдорова // Медицина завтрашнего дня : материалы XIV науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых – Чита : РИЦ ЧГМА, 2015. – С. 45-46.
15. Фёдорова, А.П. Полиморфизм C3238G гена APOC3 у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза / А.П. Фёдорова // Медицина завтрашнего дня : материалы XV науч. - практ. конф. студентов и молодых ученых. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2016. – С. 54-55.
16. Фёдорова, А.П. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у женщин с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова // Материалы VI съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 111-112.
17. Фёдорова, А.П. Ожирение у женщин с коморбидностью ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин // Материалы VI съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 113.
18. Фёдорова, А. П. Полиморфизмы Gln192Arg PON1 и -250G>A LIPC у женщин с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / А.П.

Фёдорова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин // Российский национальный конгресс кардиологов 2018 (с международным участием). Новые технологии в практику здравоохранения : материалы конгр. – М., 2018. – С. 679.

19. Структурно-функциональные параметры левого желудочка и выраженность симптомов сердечной недостаточности у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом / А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин, А.В. Лыков // Российские дни сердца. VII международный образовательный форум : сб. тез. – СПб., 2019. – С. 280.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
Т4 – тироксин
ТГ – триглицериды
ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
APOC3 – ген аполиipoproteина C3
ESC – Европейское общество кардиологов
GCCR – ген рецептора к глюкокортикоидам
HbA1c – гликированный гемоглобин
РС – Penn-convention
PONI – ген параоксоназы 1