

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Серебрякова Ольга Владимировна

ЧИТА – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА I. Обзор литературы</b>	
1.1. Особенности сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете 2 типа.....	11
1.2. Влияние гипофункции щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему .....	16
1.3. Коморбидность: сердечно-сосудистый континуум, сахарный диабет и гипофункция щитовидной железы.....	21
1.4. Ассоциации полиморфизма генов <i>Gln192Arg PON 1</i> , <i>C3238G APOC3</i> , <i>Asn363Ser GCCR</i> , <i>-250G&gt;A LIPC</i> с развитием сердечно-сосудистой патологии .....	23
<b>ГЛАВА II. Материал и методы клинического исследования</b>	
2.1. Критерии включения и дизайн исследования .....	27
2.2. Методы исследования.....	28
2.3. Статистическая обработка .....	33
2.4. Клиническая характеристика больных.....	34
<b>ГЛАВА III. Особенности морфофункциональных параметров левых отделов сердца и нарушений ритма сердца у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом</b>	
3.1. Эхокардиографические параметры левого предсердия и левого желудочка у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом.....	48
3.2. Особенности нарушений ритма сердца у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом.....	58
<b>ГЛАВА IV. Анализ ассоциаций полиморфизма <i>Gln192Arg</i> гена <i>PON1</i>, <i>C3238G</i> гена <i>APOC3</i>, <i>Asn363Ser</i> гена <i>GCCR</i>, <i>-250G&gt;A</i> гена <i>LIPC</i> у женщин с</b>	

ишемической болезнью сердца с развитием сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза.....67

**ГЛАВА V. Ассоциации полиморфных вариантов генов *Gln192Arg PON1*, *C3238G APOC3*, *Asn363Ser GCCR*, *-250G>A LIPC* с клиническими и лабораторно-инструментальными параметрами у женщин с ишемической болезнью на фоне сахарного 2 типа и гипотиреоза**

5.1. Оценка частоты генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза.....72

5.2. Ассоциации изучаемых полиморфизмов генов с показателями липидного профиля крови .....75

5.3. Ассоциации изучаемых полиморфных вариантов генов с эхокардиографическими параметрами левых отделов сердца.....81

5.4. Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом в зависимости от наличия нарушений ритма сердца.....90

5.5. Оценка частоты генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов и их ассоциаций с наличием ожирения при ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза.....96

**ГЛАВА VI. Прогнозирование риска развития нарушений ритма сердца у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом с учетом клинических, лабораторно-инструментальных и генетических параметров**

6.1. Прогнозирование риска развития фибрилляции предсердий у женщин с ишемической болезнью сердца и эндокринной патологией.....103

6.2. Прогнозирование риска развития желудочковых аритмий высоких градаций у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом.....	108
<b>ГЛАВА VII. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>115</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>134</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>138</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>139</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>141</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>144</b>
<b>Приложение А.....</b>	<b>169</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Болезни системы кровообращения в настоящее время занимают лидирующее место в структуре заболеваемости и причин смертности в экономически развитых странах, при этом в России на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится более 50% общей смертности [18, 120].

Общеизвестно, что сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, наличие которого увеличивает вероятность развития ИБС в 2-4 раза [28, 98]. Результаты работ, проведенных в последние годы, показали высокую частоту сочетания СД 2 типа и патологии щитовидной железы (ЩЖ), при этом сочетание СД 2 типа и первичного гипотиреоза отмечается в 5-22,5% случаев [35, 36, 60, 146]. Наиболее частой причиной приобретенного гипотиреоза считают аутоиммунный тиреоидит, который в семь раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин [69, 105, 116].

Установлено, что как СД, так и гипотиреоз ассоциированы с избыточной массой тела [26, 45, 106], дислипидемией [3, 26, 49, 86, 98], развитием гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) [12, 26, 160], нарушениями ритма сердца [48, 62, 107, 127], что указывает на патогенетическую общность этих состояний. Нарушения метаболизма при сочетании СД 2 типа и гипотиреоза приводят к состоянию взаимного отягощения [39], что способствует увеличению риска сердечно-сосудистых событий. Неслучайность сочетания отдельных форм патологии, объединенных сходством патогенеза, связывают с возможным участием общих генов предрасположенности, ведущих к формированию конкретной синтропии (взаимной склонности) коморбидных заболеваний [94, 95, 122].

В литературе имеются сведения об ассоциации полиморфизма различных генов с атеросклерозом, ИБС, СД, ожирением [41, 54, 70, 88, 91, 114, 136, 175]. Работ, посвященных изучению связи генов, ассоциированных с повышенным

сердечно-сосудистым риском при ИБС, протекающей на фоне сочетанной эндокринной патологии нами не найдено. Представляется актуальным выявление клинических особенностей ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза, определение ассоциаций с генетическими факторами повышенного сердечно-сосудистого риска для возможности прогнозирования неблагоприятного течения заболевания.

### **Степень разработанности темы исследования**

Существенный вклад в изучение изменений сердечно-сосудистой системы при СД 2 типа и гипотиреозе внесли ряд отечественных и зарубежных ученых. В работах Т. Я. Корчиной (2002), И. И. Дедова и соавт. (2003, 2013), А. Г. Обрезан и соавт. (2008) освещены механизмы развития атеросклероза и ИБС у больных СД 2 типа. И. И. Дедовым и соавт. (2003-2017), Е. В. Трегубенко и соавт. (2015) описаны особенности течения ИБС при СД 2 типа. Структурно-функциональные изменения миокарда и распространенность нарушений ритма сердца у больных СД 2 типа изучены М. А. Курдановым и соавт. (1999), Е. Л. Онучиной (2008), Г. Т. Токсанбаевой и соавт. (2015). Влияние гипофункции щитовидной железы на развитие дислипидемии и атеросклероза показано в работах Н. А. Петуниной и соавт. (2007, 2013), З. Н. Бланковой и соавт. (2014), А.Ф. Вербового и соавт. (2015), А. Р. Волковой (2015). О. В. Серебряковой и соавт. (2008), Е. Б. Кравец и соавт. (2009) описаны кардиогемодинамические нарушения и типы ремоделирования левого желудочка при гипотиреозе. Аспекты коморбидности при СД 2 типа и патологии щитовидной железы описаны в работах Е. С. Крутикова и соавт. (2013, 2014), И. И. Дубининой и соавт. (2014, 2016), О. В. Занозиной (2015). Работы В. П. Пузырева и соавт. (2009 - 2015), О. А. Макеевой и соавт. (2015) посвящены изучению ассоциаций полиморфизма различных 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 *Gln192Arg* гена *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) у женщин с ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза. Выявлено, что генотип *CC* полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* ассоциирован с большим индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) при ИБС и сочетанной эндокринной патологии. Определено, что аллель *A* полиморфизма *Asn363Ser* гена *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 (ТЗ СЛЖ) у женщин с ИБС и СД 2 типа.

### **Теоретическая 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.

### **Практическая значимость работы**

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), генотипирование с целью определения 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 ТЗ СЛЖ или ТМЖП.

### **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.

### **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».

Результаты исследования внедрены 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).

### **Апробация результатов**

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

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

### **Объем и структура 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.

## ГЛАВА I. Обзор литературы

### 1.1. Особенности сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете 2 типа

СД - независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3, 28, 115]. Одной из важнейших причин высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД является ускоренное развитие атеросклеротического процесса [28, 57, 72, 154]. При этом риск развития ИБС у больных СД 2 типа в 2–4 раза выше, а риск развития ИМ — в 6–10 раз выше, чем в общей популяции больных [28, 57, 67, 77, 112, 115]. У больных СД наблюдается значительно более ранняя манифестация ИБС, ее быстрое прогрессирование и развитие фатальных осложнений [28]. Более половины пациентов на момент верификации диагноза СД 2 типа уже страдают ИБС [28].

К клиническим особенностям ИБС при СД относится:

- высокая частота «безболевых» форм и ИМ;
- высокий риск «внезапной смерти»;
- высокая частота развития постинфарктных осложнений: кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности (СН), нарушений сердечного ритма [28].

Среди факторов повышенного риска возникновения атеросклероза и ИБС у больных СД 2 типа наиболее значимым является дислипидемия. Характерными признаками дислипидемии у больных СД 2-го типа являются повышение уровня ТГ и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [22, 57, 98]. Гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность приводят к усилению липолиза и высвобождению большого количества свободных жирных кислот из жировой ткани, что приводит к повреждению сосудистой стенки и ускоряет процессы

атерогенеза [57]. Важное значение в развитии атеросклероза при СД 2-го типа имеют также качественные изменения липопротеинов [57]. В частности, установлено, что ЛПНП у лиц с СД представляют собой более мелкие и плотные субстанции, которые значительно легче, по сравнению с липопротеинами большего размера, подвергаются процессу окисления [53, 57]. Кроме того, имеет место неферментативное гликозилирование апопротеинов, входящих в состав основных классов липопротеинов. Этот процесс прямо зависит от повышенного уровня глюкозы в крови и приводит к образованию модифицированных липопротеинов [57]. Модифицированные ЛПНП быстрее и легче захватываются макрофагами с образованием пенистых клеток, что является ключевым моментом в патогенезе атеросклероза [57]. Важное значение в развитии сосудистых осложнений при СД имеет оксидативный стресс [57, 65]. Гипергликемия приводит к интенсивному образованию свободных радикалов, которые могут соединяться с молекулами липидов, что способствует раннему развитию атеросклероза [57]. Кроме того, свободные радикалы нарушают функцию эндотелия, что также способствует ускоренному развитию процессов атеросклероза [108, 127, 179].

Развитие кардиальной патологии у пациентов с СД происходит под влиянием ряда факторов [127]. При СД ухудшается состояние как миокарда, так и коронарных артерий вследствие развития специфических для СД микроангиопатии, макроангиопатии, метаболических нарушений и диабетической автономной нейропатии [111]. Поражение миокарда при СД проявляется независимо от наличия атеросклероза и ИБС, называется диабетической кардиомиопатией, основным патофизиологическим механизмом которой является микроангиопатия [111, 127].

СД является важным фактором риска структурных изменений ЛЖ [12]. При СД под влиянием ряда гемодинамических, метаболических, и наследственных факторов происходит развитие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [12]. ГЛЖ в настоящее время рассматривается как один из главных факторов кардиоваскулярных

событий, в том числе внезапной смерти [52]. Согласно результатам Фремингемского исследования, увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) повышает риск кардиоваскулярной смерти в 1,7 раза у мужчин и в 2,1 раза у женщин [167]. У пациентов с ГЛЖ чаще развиваются ИМ [167], СН, а также желудочковые аритмии, частота развития которых находится в прямой зависимости от массы миокарда [142].

Одним из факторов, предрасполагающим к увеличению массы миокарда у больных СД является гиперинсулинемия [12, 166]. Взаимосвязь между толерантностью к глюкозе и эхокардиографическими параметрами ЛЖ была показана в рамках Фремингемского исследования у 2623 человек, не имеющих СН и ИМ в анамнезе [12]. Установлено, что масса миокарда и толщина стенки ЛЖ находятся в прямой зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена [12]. У больных СД 2 типа имеется прямая связь между индексом массы тела (ИМТ) и ММЛЖ [160]. Ожирение сопровождается увеличением объема циркулирующей крови, частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного выброса, систолического и диастолического артериального давления (АД) [12]. Это ведет к увеличению напряжения стенки ЛЖ, его диастолической дисфункции, гипертрофии и дилатации. В дальнейшем при отсутствии компенсации развиваются систолическая дисфункция ЛЖ и застойная СН [12]. Наибольшее значение для формирования ГЛЖ имеет абдоминальное ожирение, ассоциированное со снижением чувствительности к инсулину [12]. Показано, что СД, центральное ожирение и гиперхолестеринемия являются независимыми факторами риска развития ГЛЖ [12]. У лиц с ожирением ММЛЖ имеет прямую зависимость от количества висцерального жира и уровня инсулина в крови [12]. По результатам Фремингемского исследования, взаимосвязь структурных параметров ЛЖ с инсулинрезистентностью более выражена у женщин [160]. При СД 2 типа базальный уровень инсулина является главным предиктором увеличения ММЛЖ, причем зависимость массы миокарда от уровня инсулина прослеживается не только у больных артериальной гипертензией (АГ), но и у

пациентов с нормальным АД [166]. Вместе с тем, имеются данные, что снижение чувствительности к инсулину является характерной особенностью гипертрофированного миокарда даже при отсутствии избыточного веса, гипертензии и диабета [12].

Определенное значение в развитии ГЛЖ придается изменению упругоэластичных свойств артерий [12]. Снижение податливости артерий оказалось характерным для больных СД 1 типа и СД 2 типа, а также для лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [1, 12]. Снижение эластичности артерий происходит по мере старения, однако при диабете этот процесс происходит гораздо быстрее [12]. Важнейшую роль в его развитии играет накопление в сосудистой стенке поздних продуктов гликации, в том числе модифицированного коллагена [134]. Снижение артериальной податливости сопровождается возрастанием систолического и пульсового АД, что ведет к увеличению постнагрузки и систолического напряжения ЛЖ и тем самым способствует формированию ГЛЖ [12].

Увеличение ММЛЖ у больных СД 2 типа сочетается с выраженной неравномерной гипертрофией и атрофией кардиомиоцитов, наличием крупных полей фиброза и жировой дегенерации миокарда [61, 81, 127]. При этом происходит изменение электрических свойств миокарда, что создает благоприятные условия для развития аритмий по механизму триггерной активности и механизму re-entry [12]. Другими аритмогенными факторами в гипертрофированном миокарде являются ишемия, механическое перенапряжение стенки ЛЖ, нейрогормональная активация и электролитные нарушения [12].

Известно, что механическая деятельность миокарда при СД 2 типа связана с высокой скоростью потребления кислорода вследствие нарушенного биологического ответа периферических тканей на воздействие инсулина или инсулинорезистентности [29, 78]. Из-за уменьшения действия инсулина на жировую ткань в крови значительно повышается содержание жирных кислот и их поступление в клетки миокарда, а изменения активности цитозольных ферментов

создают условия для массивного проникновения жирных кислот в митохондрии [66]. Таким образом, в энергетическом обмене миокарда больных СД резко преобладают жирные кислоты, что ведет к кислородозатратному типу энергообмена [66]. Это сопровождается уменьшением синтеза белка в миокарде, накоплением кальция в кардиомиоцитах, уменьшением внутриклеточной концентрации калия, а также ускорением глюкуронового пути окисления, способствующего отложению гликопротеидов в базальной мембране сосудов миокарда с последующим развитием микроангиопатий, что приводит к хронической гипоксии и метаболическим нарушениям в сердечной мышце [62]. Это в свою очередь создает предпосылки для возникновения нарушений ритма сердца [62].

Характерным для СД является поражение автономной нервной системы с повреждением вегетативных нервных волокон, иннервирующих сердце и кровеносные сосуды [28, 58, 71, 127]. Это проявляется повышением тонуса симпатического и снижением тонуса парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [127]. Однако в эксперименте показано, что повышение региональной симпатической иннервации у больных СД 2 типа при наличии диабетической автономной нейропатии не сопровождается увеличением времени захвата норадреналина и повышением его выхода [127]. При этом диссоциация между степенью гиперсимпатикотонии и снижением концентрации катехоламинов в крови способствует развитию аритмии и асистолии у больных СД 2 типа [5]. Кроме того, повышенный уровень норадреналина в проксимальных сегментах может служить причиной развития нарушений ритма вследствие ускорения процессов фиброза [40, 61, 127]. Значение диабетической автономной нейропатии в возникновении нарушений ритма подтверждается и наличием тесной корреляции между степенью выраженности автономной нейропатии, и частотой появления желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) [62].

По данным литературы, суправентрикулярные нарушения ритма (синусовая тахикардия, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, ФП) выявляются у 55-

73,3% больных СД 2 типа [4, 127]. Кроме того, у больных СД 2 чаще, по сравнению с контролем, встречаются такие гемодинамически и прогностически неблагоприятные формы желудочковых нарушений ритма, как ЖЭ высоких градаций (у 30-36,7% больных СД 2 типа), имеет место их сочетание с постоянной и пароксизмальной (у 47,1% и 12,5% больных соответственно) формами ФП [62, 127].

Таким образом, сочетание различных патогенетических механизмов при СД 2 типа приводит к структурно-функциональным изменениям в миокарде, что в свою очередь способствует формированию различных механизмов аритмогенеза и развитию неблагоприятных аритмий, влияющих на качество жизни и прогноз у данной категории больных.

## **1.2. Влияние гипofункции щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему**

Гипотиреоз является одним из распространенных заболеваний эндокринной системы, чаще встречается среди женщин старшей возрастной группы, достигая распространенности 4–21% [20, 105]. Наиболее частой причиной приобретенного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), который в семь раз чаще встречается у женщин и имеет наследственный характер [69, 116]. Реже гипотиреоз развивается вследствие резекции ЩЖ, а также терапии радиоактивным йодом [69].

Влияние тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему происходит посредством «ядерных» и «неядерных» механизмов [26]. Тиреоидные гормоны регулируют экспрессию многих генов, кодирующих структурные и регуляторные белки кардиомиоцитов, при этом трийодтиронин (Т3) обладает значительно большим, чем тироксин (Т4) сродством к ядерным рецепторам [8, 85, 163]. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов на кардиомиоциты и сосудистое сопротивление развиваются быстро и обусловлены влиянием на транспорт ионов кальция, натрия и калия через клеточную мембрану, а также



транспорт глюкозы, функции митохондрий и различные внутриклеточные сигнальные пути [8, 144]. В результате дефицита тиреоидных гормонов происходит снижение минутного объема и потребления миокардом кислорода, повышается сосудистое сопротивление и диастолическое АД, ЧСС в покое снижается или остается нормальной [30, 85].

Известно, что тиреоидные гормоны участвуют в процессе синтеза холестерина (ХС), индуцируя 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазу [8]. Т3 контролирует активность генов, ответственных за работу рецепторов ЛПНП, и защищает ЛПНП от окисления [8, 152]. Тиреоидные гормоны стимулируют преобразование ХС в желчные кислоты. Т3 регулирует активность холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы – фермента синтеза желчных кислот, в условиях гипотиреоза происходит замедление распада ХС в печени и, соответственно, повышение его уровня в крови [148, 189]. Кроме того, тиреоидные гормоны увеличивают захват ЛПНП гепатоцитами, а для гипотиреоза характерно снижение плотности рецепторов ЛПНП на гепатоцитах [8, 190]. Уже на стадии субклинического гипотиреоза определяются более высокие, по сравнению с контролем, концентрации липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2), которая известна как маркер ИБС [168], наряду с этим отмечено снижение активности Lp-PLA2, которая ассоциируется с атерогенным эффектом ЛПНП [171].

У подавляющего числа пациентов с гипотиреозом происходят проатерогенные изменения липидного обмена [26, 105, 174]. Около 95% всех пациентов с гипотиреозом имеют гиперхолестеринемию [174]. Поражение сердечно-сосудистой системы и прогрессирование атеросклероза часто являются ведущими в клинической картине гипотиреоза [26, 80]. В исследованиях показано, что чем выше уровень тиреотропного гормона (ТТГ), тем выше содержание ХС [141, 208]. У больных с гипотиреозом отмечается повышенный уровень общего ХС, ЛПНП, ТГ, а также низкие значения ЛПВП [45, 69, 198]. В исследовании HUNT была показана связь между липидами крови и уровнем ТТГ

в пределах нормальных значений у лиц без заболеваний ЩЖ, сердечно-сосудистой системы и СД: чем «выше» уровень ТТГ, тем выше уровень ХС [198].

Показано, что субклинический гипотиреоз оказывает влияние на возникновение сердечно-сосудистой патологии [39, 59, 196]. В крупных зарубежных исследованиях продемонстрировано, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с повышением риска развития ИБС, ИМ, СН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от пола, возраста и предшествующей патологии [8, 26, 186].

Помимо нарушения липидного обмена, одним из ведущих симптомов гипотиреоза является повышение массы тела и ожирение [26, 45]. Причиной ожирения при гипотиреозе является снижение основного обмена [20, 45]. Уровень ТТГ и свободного Т3 при ожирении часто оказывается повышенным, что опосредовано действием лептина [20, 130]. Лептин физиологически регулирует энергетический гомеостаз, влияет на нейроэндокринные и поведенческие ответы на переизбыток пищи, а ТТГ, в свою очередь, стимулирует секрецию лептина в жировой ткани [20]. Ожирение и сопутствующая ему инсулинорезистентность играют важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии [26, 45, 177]. Обнаружено, что повышение уровня ТТГ на 1 мМЕ/л ассоциировано с повышением массы тела у женщин на 0,9 кг, а ИМТ - на 0,3 кг/м<sup>2</sup> [192]. Снижение чувствительности к инсулину чаще наблюдается при висцеральном типе ожирения [131]. Показано, что окружность талии является прогностическим фактором инсулинорезистентности [140], а также фактором риска развития гипотиреоза [161]. Инсулинорезистентность наблюдается у больных с клинически выраженным гипотиреозом [211]. Выявлено повышение уровня инсулина и индекса НОМА-IR у пациентов субклиническим гипотиреозом по сравнению с эутиреоидными лицами [194]. При гипотиреозе замедляется всасывание углеводов в кишечнике, подавляется глюконеогенез в печени и, следовательно, снижается продукция глюкозы. При этом отмечается снижение утилизации глюкозы в мышечной и жировой тканях, обусловленное

инсулинорезистентностью [35, 212]. Нарушение периферической утилизации глюкозы ведет к развитию компенсаторной гиперинсулинемии. Повышение секреции инсулина, в свою очередь, способствует нарастанию массы тела, увеличению синтеза атерогенных липидов, повышению АД и развитию ИБС [20]. Наблюдения последних лет выявили высокую распространенность дисфункции ЩЖ у больных метаболическим синдромом [164, 180, 195, 209]. Среди таких больных повышение уровня ТТГ наблюдали у каждого 5–6 пациента [162]. Известно, что в основе процессов, способствующих развитию метаболического синдрома, лежит генетически детерминированная инсулинорезистентность [206, 207].

Гипотиреоз, в том числе субклинический, ассоциируется с повышением риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8]. В исследовании, проведенном с участием пациентов старше 65 лет с субклиническим гипотиреозом, показано, что через 12 лет СН чаще развивалась у лиц с исходно высоким ТТГ ( $\geq 10$  МЕ/л), по сравнению с лицами с нормальным или незначительно повышенным ТТГ [184]. Кроме того, было продемонстрировано, что в подгруппе лиц с высоким ТТГ отмечалось увеличение ММЛЖ. В другом исследовании выявлено, что даже небольшое повышение уровня ТТГ у пациентов с исходной СН ассоциируется с ее неблагоприятным течением [8, 187]. Тиреоидные гормоны влияют на синтез натрийуретических пептидов. Для гипотиреоза характерно повышение в крови маркера СН - N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) [8, 178, 183, 203]. Показано, что недостаток тиреоидных гормонов способствует развитию как глобальной, так и сегментарной диастолической дисфункции миокарда правых и левых отделов сердца, при этом выраженность нарушений нарастает по мере нарастания тиреоидной недостаточности [101].

Причинами увеличения размеров сердца при длительном течении синдрома гипотиреоза является не только истинная гипертрофия миокарда, но и псевдогипертрофия, развивающаяся за счет интерстициального отека [23, 101]. В

пользу этого свидетельствует обратный регресс гипертрофии на фоне заместительной тиреоидной терапии в виде уменьшения толщины стенок и ММЛЖ [26, 43].

Длительные обменные нарушения, вызванные недостатком тиреоидных гормонов, ведут к развитию миокардиодистрофического кардиосклероза [26, 126]. В его основе лежат нарушения обменных процессов, сопровождающиеся снижением интенсивности окислительного фосфорилирования, замедлением синтеза белка, жировой инфильтрацией мышечных волокон, накоплением мукополисахаридов и гликопротеидов в миокарде, приводящих к слизистому отеку миокарда и стромы [15, 23, 109]. Уменьшается поглощение кислорода миокардом, повышается проницаемость клеточных мембран, а, следовательно, электрическая нестабильность миокарда, развивается дефицит макроэргов, происходят электролитные сдвиги – повышается содержание натрия и уменьшается концентрация калия, что приводит к атрофии миофибрилл [109]. Развитие фиброза локальных участков миокарда благоприятствует формированию очагов фрагментарной активности, более автономных в генерации возбуждения, способствующих возникновению разнообразных триггерных механизмов [126].

По мере снижения функции ЩЖ и прогрессирования миокардиодистрофии происходит постепенное нарастание ЧСС [26]. Показано, что при гипотиреозе удлиняется потенциал действия и интервал QT, что в свою очередь предрасполагает к желудочковым нарушениям ритма сердца [48].

Исходя из приведенных данных следует, что снижение функциональной активности ЩЖ оказывает многостороннее влияние на состояние сердечно-сосудистой системы и является фактором риска сердечно-сосудистых событий.

### **1.3. Коморбидность: сердечно-сосудистый континуум, сахарный диабет и гиподисфункция щитовидной железы**

Проблема сочетанных заболеваний обозначена в клинической практике уже давно. В 1970 г. А. Р. Feinstein предложил термин «коморбидность» как проявление дополнительного клинического состояния, которое существует или возникает на фоне текущего заболевания [153]. Влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний разностороннее и индивидуальное. Взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза изменяет клиническую картину и течение основной патологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, затрудняет лечебно-диагностический процесс [16]. Доказано, что с возрастом, особенно у женщин, индекс коморбидности увеличивается. Так, по данным, основанным на анализе 980 историй болезни, распространенность коморбидности составляет от 69% у больных молодого возраста (18–44 лет) до 93% среди лиц средних лет (45–64 лет) и до 98% — у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет). При этом число хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 — у стариков [182]. Эти показатели совпадают с данными, полученными при анализе более 3 тыс. аутопсий. У лиц в возрасте 50–70 лет частота коморбидности составляет 94%, при этом чаще присутствуют сочетания по 2–3 болезням, но в некоторых случаях (до 2,7%) у одного пациента обнаруживалось до 6–8 болезней одновременно [16].

Группа сочетанных болезней, имеющая общую генетическую основу и сходный патогенез, объединяется в понятие синтропия (болезни «притяжения», «взаимной склонности») [94, 95].

Примером синтропных состояний является так называемый сердечно-сосудистый континуум (ССК), понятие о котором было сформировано в 1991 г [149]. ССК представляет собой цепь последовательных событий, обусловленную несколькими сердечно-сосудистыми факторами риска, приводящими в итоге к развитию финальных стадий заболеваний сердца [14, 95, 149]. Основные

сердечно-сосудистые факторы риска, которые приводят к ССК – это ожирение, дислипидемия, АГ, СД и курение [149]. Все эти факторы риска, за исключением курения, составляют метаболический синдром.

В течение ряда лет проводятся поиски общих генетических факторов, вовлеченных в метаболические пути и патогенез заболеваний ССК. Был обнаружен 21 ген, одновременно ассоциированный с развитием таких заболеваний, как ИБС, АГ, инсульт, метаболический синдром, дислипидемия, ожирение и инсулиннезависимый СД [95].

Большое количество работ, проведенных в последние годы, указывают на высокую частоту сочетания СД 2 типа и патологии ЩЖ, выявляемую у 17–61,3 % больных [36, 59, 60]. Сочетание СД 2 типа и первичного гипотиреоза, по данным литературы, встречается в 5-22,5% случаев, при этом гипотиреоз может предшествовать СД, развиваться одновременно или появиться на фоне имеющегося СД [35, 36, 146]. По данным Е. С. Крутикова (2013), у больных СД 2 типа субклинический гипотиреоз отмечается в 19,4% случаях [60].

Известно, что как СД 2 типа, так и гипотиреоз ассоциированы с избыточной массой тела, дислипидемией, атеросклерозом, дисметаболическим поражением нервной системы и миокарда [59, 212]. По результатам проведенных исследований, у больных СД 2 типа на фоне как манифестного, так и субклинического гипотиреоза имеет место тяжелое течение СД, повышается риск и степень тяжести диабетической ретинопатии, нефропатии, ангиопатии сосудов конечностей и тяжесть сосудистых осложнений [59]. Общность и взаимодействие механизмов патогенеза при сочетанной эндокринной патологии обусловлены не только влиянием тиреоидных гормонов на синтез инсулина и развитием инсулинорезистентности в условиях гипофункции ЩЖ, но и развитием диабетической микроангиопатии внутриорганных сосудов ЩЖ со снижением её функции [121]. Таким образом, гормональные расстройства метаболизма при сочетании СД 2 типа и гипотиреоза приводят к состоянию взаимного отягощения

[39], что еще в большей степени способствует структурно-функциональным изменениям в миокарде и увеличивает риск сердечно-сосудистых событий.

В литературе имеются сведения об ассоциации полиморфизмов различных генов с атеросклерозом, ИБС, СД [11, 47, 76, 84]. В настоящее время особое внимание уделяется генам, прямо или опосредованно участвующим в регуляции липидного метаболизма, так как основной вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений вносят атерогенные дислипидемии и атеросклероз, характерные как для ИБС, так для СД и заболеваний ЩЖ с её гипофункцией. В исследовании, проведенном О. А. Макеевой и соавт. (2015) было показано, что гены липидного метаболизма вовлечены в патогенез не только ИБС, но и в формирование различных сочетаний болезней ССК (ИБС, АГ, СД 2 тип, гиперхолестеринемия) [24]. По результатам других отечественных исследований, проведенных у женщин с компенсированным гипотиреозом на фоне АИТ, показана зависимость концентрации атерогенных липидов от различных аллельных вариантов некоторых генов липидного обмена [49].

Таким образом, генетический профиль пациента в условиях коморбидности может отличаться от генетического профиля при изолированных заболеваниях. Представляется актуальным изучение генетических факторов, вовлеченных в формирование синтропии различных сочетаний сердечно-сосудистых заболеваний.

#### **1.4. Ассоциации полиморфизма генов *Gln192Arg PON1*, *C3238G APOC3*, *Asn363Ser GCCR*, *-250G>A LIPC* с развитием сердечно-сосудистой патологии**

В настоящее время установлен ряд генов, полиморфизм которых ассоциируют с повышенным сердечно-сосудистым риском [41, 54, 70, 114]. Одним из генов-кандидатов развития атерогенной патологии является ген параоксоназы 1 (*PON1*). Известно, что ген *PON1* кодирует фермент параоксоназу 1, проявляющую активность в отношении широкого спектра субстратов, но

первичным субстратом для нее являются окисленные липиды. [37, 54, 63, 70, 91, 173]. В исследованиях было обнаружено, что у больных с семейной гиперхолестеринемией, а также у пациентов, перенесших ИМ, наблюдается пониженный уровень параоксоназы 1 в плазме крови по сравнению со здоровыми лицами [70]. Полиморфизм *Gln192Arg* (575A>G, rs662) гена *PON1* – однонуклеотидный полиморфизм, в результате которого происходит замена аминокислоты глутамин на аргинин, что приводит к изменению каталитической активности фермента PON1 [54]. В различных исследованиях была показана связь ассоциаций полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, с риском развития ИБС у больных с инсулиннезависимым диабетом, однако результаты исследований в различных популяциях неоднозначны [54, 147, 155, 156, 185]. Существуют также работы, в которых показана зависимость показателей липидного профиля от носительства различных генотипов полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1*, при этом на различных выборках и при различных патологических состояниях были получены противоречивые результаты [89, 91].

Ген аполипопротеина С3 (*APOC3*) кодирует аполипопротеин С3, который является одним из основных компонентов богатых триглицеридами липопротеинов (хиломикроны и ЛПОНП) и входит в состав ЛПВП [41, 70]. Ген *APOC3* локализован на хромосоме 11q23.3 и находится в кластере генов *APOA1* и *APOA4*, экспрессируется главным образом в клетках печени [41, 197]. Однонуклеотидная замена цитозина на гуанин в 3238 позиции 3'-нетранслируемой области гена (*C3238G*, rs5128) приводит к образованию двух аллельных вариантов гена: *S1* и *S2* (*SstI*-полиморфизм) [129]. В исследованиях показаны ассоциации полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* с увеличением содержания ТГ, ЛПНП и аполипопротеина В, а также со снижением уровня ЛПВП и повышением уровня базального инсулина [41, 133, 137]. Однако в исследовании J. Kozlitina и соавт. (2011) ассоциации между полиморфизмом *C3238G* *APOC3* и наличием инсулинорезистентности в североамериканской популяции не обнаружено [165].



Глюкокортикоидный рецептор встречается в клетках практически всех тканей, выступает в качестве фактора транскрипции и связывается на специальных участках дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), расположенных в промоторах многих генов [114]. Глюкокортикоидные гормоны непосредственно участвуют в регуляции метаболизма, гомеостаза, иммунных реакций, эндокринного статуса и психических процессов [79]. Ген рецептора глюкокортикоидных гормонов (*GCCR*) расположен в локусе 5q31.3, мутации в этом гене ассоциируются с изменением чувствительности к глюкокортикоидам, нарушениями липидного обмена, ожирением, психическими нарушениями [79, 114, 202]. В проведенных ранее исследованиях было продемонстрировано, что полиморфизм *Asn363Ser* (*A1220G*, *rs56149945*) гена *GCCR* влияет на уровень ХС в плазме крови и риск ожирения [114]. М. G. Dobson и соавт. (2001) исследовали связь данного полиморфизма с факторами риска ИБС и СД. Была выявлена ассоциация аллеля *363Ser* *GCCR* с развитием центрального ожирения у мужчин, но не с другими факторами риска [202]. Е. Cellini и соавт. (2010) была показана ассоциация данного полиморфизма с более высоким ИМТ, даже после корректировки по возрасту, полу и диагнозу независимо от пищевой психопатологии [157].

Ген липазы липопротеинов клеток печени (*LIPC*) находится на 15 хромосоме (15q21) и кодирует фермент – липазу липопротеинов клеток печени [175]. Этот фермент функционирует на поверхности эндотелия кровеносных сосудов печени, гидролизует ТГ липопротеинов промежуточной плотности, превращая их в ЛПНП, является также важным компонентом метаболизма ЛПВП [114, 118]. Известно несколько полиморфизмов гена *LIPC*, наличие которых связывают с уровнем ЛПВП, наиболее изучены из них - *rs1800588* и *rs2070895* [175, 210]. Для промотерного полиморфизма *-250G>A* гена *LIPC* (*rs2070895*) показаны также ассоциации с гиперхолестеринемией [114]. В финском исследовании, проведенном В. Todorova с соавт. (2004) установлено, что генотип *-250 G/G* гена *LIPC* является фактором риска развития СД 2 типа у пациентов с

нарушенной толерантностью к глюкозе независимо от веса и окружности талии [200].

Неоднозначность результатов работ проведенных в различных популяциях свидетельствует об этнической и гендерной дифференциации распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов при различных патологических состояниях [54]. Представляет интерес изучение ассоциаций аллельных вариантов рассмотренных генов при ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом.

## **ГЛАВА II. Материал и методы клинического исследования**

### **2.1. Критерии включения и дизайн 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, НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ЧГМА (протокол №44 от 09.11.2012 г.).

#### ***Критерии включения в исследование:***

Женщины с установленным диагнозом: ИБС, стабильная стенокардия II-III функционального класса в сочетании с СД 2 типа и манифестным или субклиническим гипотиреозом, не компенсированным на терапии левотироксином.

#### ***Критерии исключения из исследования:***

- нестабильная стенокардия, острый ИМ;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- эндокардиты, миокардиты и перикардиты различной этиологии;
- дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия;
- АГ 2 и 3 степени;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- СД 1 типа;
- СД 2 тип с острыми осложнениями: диабетический кетоацидоз, гипогликемическая кома, молочно-кислый ацидоз;
- хроническая болезнь почек IV-V ст.;
- хроническая печеночная недостаточность;

- злокачественные заболевания;
- болезни крови и анемии различного генеза;
- хроническая обструктивная болезнь легких со средней и тяжелой степенью дыхательной недостаточности;
- бронхиальная астма со средней и тяжелой степенью дыхательной недостаточности;
- воспалительные заболевания (острые и хронические в стадии обострения);
- хронический алкоголизм, курение;
- ранняя и хирургическая менопауза;
- беременность.

В соответствии с приведенными критериями включения и исключения проводился отбор пациенток с ИБС. После чего проводилось одномоментное исследование с оценкой клинических данных, лабораторных показателей, инструментальное и генетическое исследование. Учитывая этнические различия в распределении генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов, в генетическое исследование включались лица европеоидной расы, проживающие на территории Забайкальского края. Для создания максимально однородной генетической выборки в генетическое исследование не включали женщин с послеоперационным гипотиреозом. Большинство женщин в исследовании были пожилого возраста (старше 60 лет), поэтому от создания контрольной группы здоровых людей было решено воздержаться, в связи с невозможностью формирования сопоставимой по возрасту выборки без признаков атеросклероза.

## **2.2. Методы исследования**

### ***Общее клиническое обследование***

Всем больным проведено обследование, включающее подробный сбор жалоб, анамнеза, с анализом медицинской документации (амбулаторная карта пациента и/или история болезни стационарного больного), физикальное исследование (измерение ЧСС, АД, определение ИМТ), комплексное

лабораторное обследование: общие анализы крови, мочи, биохимические анализы крови (глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c), билирубин, мочеви́на, креатинин, аспарагиновая и аланиновая трансаминазы, липидный спектр), Т4 свободный, Т3 свободный, ТТГ, антитела к тиреоидной пероксидазе, инструментальное обследование (стандартная электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), ультразвуковое исследование ЩЖ). Для подтверждения ИБС и верификации функционального класса стенокардии использовали тредмил-тест, по показаниям проводилась стресс-ЭхоКГ, коронароангиография. При цифрах офисного АД (не менее двух измерений), превышающих целевые значения, проводилось суточное мониторирование АД с определением среднесуточного АД. Для объективизации функционального класса ХСН проводился тест 6-и минутной ходьбы [50]. В соответствии с пройденной дистанцией определяли функциональный класс СН: 0 соответствует дистанции более 550 м, I – 426-550 м, II – 301-425 м, III – 150-300 м, IV – менее 150 м.

### *Эхокардиографическое исследование*

Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате "ЕКО7" Samsung Medison (Корея) и Vivid-7 dimension (США) по стандартной методике [104].

Определялись показатели:

- Размер левого предсердия (ЛП), мм;
- Объем ЛП (ОЛП), в мл по формуле «площадь-длина»:  

$$\text{ОЛП} = 8 / 3\pi [(A1)*(A2) / (L)],$$
 где А1 и А2 - площади предсердия в апикальной четырех и двухкамерной позиции, L - длина длинной оси ЛП (наименьшая из длин двух- и четырехкамерной позиций) [99] и индексировали по отношению к площади поверхности тела по формуле:  $\text{ИОЛП} = \text{ОЛП}/\text{ППТ}$ , в мл/м<sup>2</sup>, где ППТ – площадь поверхности тела в м<sup>2</sup>, определяемая по формуле:  $0,007184 \times V^{0,423} \times P^{0,725}$ , где P – рост (см), V – вес (кг) [99];

- Конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ, соответственно), мм;
- Конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка по Teichgolz [104] (КСО и КДО соответственно), мл:  

$$\text{КСО} = [7,0 / (2,4 + \text{КСР})] \times \text{КСР}^3$$

$$\text{КДО} = [7,0 / (2,4 + \text{КДР})] \times \text{КДР}^3;$$
- Рассчитывали КСО и КДО по отношению к ППТ по формулам: КСО/ППТ и КДО/ППТ, мл/м<sup>2</sup>;
- Фракция выброса (ФВ) ЛЖ, % по формуле:  

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100\%$$
- ТМЖП и ТЗС ЛЖ в диастолу, мм;
- Индекс относительной толщины стенки левого желудочка (ИОТС ЛЖ):  

$$\text{ИОТС ЛЖ} = 2 \times \text{ТЗС}_d / \text{КДР ЛЖ} \quad [99, 104];$$
- ММЛЖ в граммах определяли по двум формулам:  
 - по формуле Penn-convention (PC) [99, 104]:  

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП}_d + \text{ТЗС}_d + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6,$$
 - по формуле рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом (ASE) [104]:  

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗС}_d + \text{ТМЖП}_d)^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6 \text{ грамм}$$
 За верхнюю границу принимали значение 162 гр. [99, 104].
- Рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) по формуле:  

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ}, \text{ г/м}^2$$
 За верхнюю границу нормальных значений принималась величина 95 г/м<sup>2</sup> [99, 104].
- Систолическое укорочение, %:  

$$\text{СУ} = [(\text{КДР ЛЖ} - \text{КСР ЛЖ}) / \text{КДР}] \times 100\%.$$
 Определяли тип ремоделирования ЛЖ по классификации A. Ganaу на основании ИОТС ЛЖ и ИММЛЖ [99]:

- нормальная геометрия левого желудочка: нормальные величины ИММЛЖ, ИОТС ЛЖ менее 0,42;
- концентрическое ремоделирование левого желудочка: нормальные величины ИММЛЖ, ИОТС ЛЖ более 0,42;
- концентрическая гипертрофия левого желудочка: увеличение ИММЛЖ, ИОТС ЛЖ более 0,42;
- эксцентрическая гипертрофия левого желудочка: увеличение ИММЛЖ при ИОТС ЛЖ менее 0,42.

### ***Анализ нарушений ритма сердца***

Для оценки нарушений ритма сердца проводили ХМЭКГ на аппарате "Кардиотехника-4000" (Инкарт, СПб.) и «Rozinn» (США) с одноименным программным обеспечением. Проводился подсчет количества и оценка характера наджелудочковых экстрасистол, желудочковых экстрасистол, пароксизмов ФП, пароксизмов наджелудочковой и желудочковой тахикардии. Оценка ЖЭ проводилась по классификации В. Lown и М. Wolf [169].

### ***Исследование полиморфизма генов***

У 150 пациенток проводили определение полиморфизма генов *PON1 rs662*, *APOC3 rs5128*, *GCCR rs56149945*, *LIPC rs2070895* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследование состояло из следующих этапов: выделение ДНК и ПЦР-амплификация с детекцией в режиме реального времени. Для получения генетического материала использовали цельную венозную кровь. Выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» НПФ «Литех» (Москва), согласно инструкции производителя. Пробирки с цельной кровью центрифугировали со скоростью 14000 об/мин. в течение 3 мин., после чего плазму удаляли пипеткой, пробирку с форменными элементами замораживали при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Далее пробирки размораживали при комнатной температуре, вносили реактив «ДНК-экспресс-кровь» в объеме,

равном объеме оставшихся форменных элементов и плазмы. Содержимое пробирок в течение 10 сек. тщательно перемешивали на встряхивателе (вортексе), далее проводили осаждение на микроцентрифуге. Затем пробирки устанавливали в предварительно прогретый до 98<sup>0</sup>С термостат и выдерживали в течение 15 минут. Остывшие примерно до 70<sup>0</sup>С пробирки центрифугировали со скоростью 14000 об/мин. при комнатной температуре в течение 3 минут. Полученный супернатант использовали в качестве исследуемого образца ДНК. Для проведения ПЦР-амплификации с детекцией в режиме реального времени использовали набор реагентов НПФ «Литех» (Москва) на соответствующие полиморфизмы. Из компонентов комплекта готовили две рабочие смеси реагентов для амплификации: с реакционной смесью аллель 1 и с реакционной смесью аллель 2. В пробирки, приготовленные для амплификации (для каждой пробы две пробирки: аллель 1 и аллель 2), добавляли по 20 мкл рабочей амплификационной смеси и по 5 мкл образца из обработанной анализируемой пробы. В качестве отрицательного контрольного образца вносили разбавитель в оба типа реакционной смеси. Далее пробирки центрифугировали в течение 3-5 секунд при 1500-3000 об/мин при комнатной температуре на микроцентрифуге-вортексе. Помещали пробирки в блок амплификатора детектирующего «ДТ-96» (Москва), проводили запуск программы амплификации. Детекция продуктов амплификации осуществлялась прибором автоматически в каждом цикле амплификации.

Характеристика полиморфных вариантов изученных генов представлена в таблице 1.



Таблица 1

## Характеристика полиморфных вариантов изученных генов

Ген	Белок	Полиморфный локус	Номер rs	Генотипы	Источник
<i>PON1</i>	Параоксоназа	<i>Gln192Arg</i> <i>575A&gt;G</i>	<i>rs662</i>	<i>AA, AG, GG</i>	[151]
<i>APOC3</i>	Аполипопротеин С3	<i>C3238G C&gt;G</i>	<i>rs5128</i>	<i>CC, CG, GG</i>	[136]
<i>GCCR</i>	Глюкокортикоидный рецептор	<i>Asn363Ser</i> <i>A1220G A&gt;G</i>	<i>rs56149945</i>	<i>AA, AG, GG</i>	[202]
<i>LIPC</i>	Печеночная липаза	<i>-250G&gt;A</i>	<i>rs2070895</i>	<i>AA, GA, GG</i>	[175]

### 2.3. Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для анализа данных использовали непараметрические методы статистики. Проводилось вычисление критерия Крускала-Уоллиса для количественных признаков, 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 сначала проводили определение различий между всеми группами при помощи критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ), при условии установления разницы по частотам проводилось парное сравнение групп или объединение сходных групп и сравнение объединенных групп (таблицы 2x2) [96]. При применении критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ), если ожидаемые частоты в клетках таблицы частот были меньше 10, применяли поправку Йейтса (для таблиц 2x2). В случае значений ожидаемого признака менее 5 использовали точный двусторонний критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга, для сравнении частот генотипов и аллелей в группах исследования использовали критерий  $\chi^2$ . При попарном сравнении частот аллелей и генотипов применяли  $\chi^2$ , при необходимости с поправкой Йейтса, а также двусторонний критерий Фишера. В случае выявления различий по частотам генотипов и аллелей изучаемых генов, для оценки ассоциаций, проводили вычисление отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ , при условии, что значения 95% ДИ не пересекали 1. Значение ОШ 0 – 1 соответствует снижению риска, ОШ более 1 – соответствует увеличению риска, ОШ равное 1 - отсутствие эффекта.

Для выявления зависимости между изучаемыми факторами и развитием нарушений ритма сердца использовали метод бинарной логистической регрессии [93, 96], с построением прогностической модели при помощи пакета статистических программ SPSS Statistics 21.0. Применяли методы пошагового включения и исключения признаков. Для каждого прогнозируемого события использовали различные наборы потенциальных предикторов. Точность прогноза рассчитывали, определяя чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата. Качество модели также оценивали ROC-анализом с определением значения площади под ROC-кривой (AUC). Диагностически значимым считалось значения площади под ROC-кривой более 0,60 [68].

#### **2.4. Клиническая характеристика больных**

Было обследовано 163 пациентки с ИБС, стабильной стенокардией II-III функционального класса. 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.

В исследовании приняли участие женщины в возрасте от 53 до 79 лет, на долю лиц старше 60 лет пришлось 66,3%. Возрастная характеристика пациенток представлена в таблице 2.

Таблица 2

## Возрастная характеристика пациенток в группах

	1 группа (n=38)	2 группа (n=40)	3 группа (n=41)	контроль (n=44)	p
Возраст, лет, Me [25; 75]	62 [56; 70]	64 [59; 75]	65 [62; 73]	66 [62; 71]	p=0,2
53-59 лет, n (%)	13 (34,2%)	14 (35%)	13 (31,7%)	15 (34,0%)	p=1,0
60-69 лет, n (%)	12 (31,6%)	15 (37,5%)	19 (46,3%)	21 (47,8%)	p=0,5
70-79 лет, n (%)	13 (34,2%)	11 (27,5%)	9 (22%)	8 (18,2%)	p=0,5

Примечание: p – значимость различий между группами.

Диагноз стабильная стенокардия соответствовал рекомендациям по лечению стабильной ИБС Европейского Общества кардиологов (ESC) 2013 года [124] и 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 инфаркта миокарда в анамнезе или результатами коронароангиографии.

Все включенные в исследование женщины имели в анамнезе АГ, сопоставимую по стажу (табл. 3), с достигнутыми целевыми значениями АД, на регулярной гипотензивной терапии. По данным анамнеза, на момент первичного обращения по поводу АГ большинство пациенток имели показатели АГ 1 степени: 14 (36,8%) в 1-ой, 13 (32,5%) во 2-ой, 15 (36,6%) в 3-ей и 15 (34,1%) в

контрольной группе ( $p=0,9$ ) или 2 степени: 16 (42,1%), 18 (45%), 15 (36,6%) и 17 (38,6%) соответственно ( $p=0,8$ ), что не имело различий в группах. АГ 3 степени отмечалась у 8 (21,1%), 9 (22,5%), 11 (26,8%) и 12 (27,3%) женщин соответственно, что так же не различалось ( $p=0,8$ ).

При постановке диагноза ХСН применялись клинические рекомендации ОССН - РКО – РНМОТ от 2017 года и рекомендации ESC от 2016 года, для оценки выраженности симптомов использовалась классификация СН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [50, 97].

Диагноз СД 2 типа подтверждался данными анамнеза, определением уровня глюкозы крови и HbA1c крови с использованием диагностических критериев СД (ВОЗ, 1999–2013) [28]. Диагноз гипотиреоза устанавливался при уровне ТТГ свыше 4,0 мкМЕ/мл и нормальном или сниженном уровне свободного Т4 [30].

Характеристика пациентов по длительности ИБС, АГ, СД 2 типа и гипотиреоза, а также лабораторные показатели СД и гипотиреоза представлены в таблице 3.

Таблица 3

Анамнестическая и лабораторная характеристика пациенток в группах,  
Me [25; 75]

	1 группа (n=38)	2 группа (n=40)	3 группа (n=41)	контроль (n=44)	p
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

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

Во всех группах сравнения и в контрольной группе преобладали пациентки со II функциональным классом стенокардии. При оценке выраженности симптомов СН наиболее часто во всех группах был диагностирован II функциональный класс, однако в 1-ой группе III класс встречался чаще на 25,2%, чем у лиц с изолированной ИБС (p=0,012) и на 24,2% чаще, чем в группе СД 2 типа (p=0,02). Клиническая характеристика пациенток представлена в таблице 4.

Таблица 4

Клиническая характеристика больных по функциональным классам стенокардии и сердечной недостаточности

	1 группа (n=38)	2 группа (n=40)	3 группа (n=41)	контроль (n=44)	p
Стабильная стенокардия II функциональный класс, n (%)	33 (86,8%)	34 (85,0%)	38 (92,7%)	40 (91,0%)	p=0,9
Стабильная стенокардия III функциональный класс, n (%)	5 (13,2%)	6 (15,0%)	3 (7,3%)	4 (9,0%)	p=0,9
ХСН I функциональный класс, n (%)	1 (2,6%)	1 (2,5%)	2 (4,9%)	5 (11,4%)	p=0,2
ХСН II функциональный класс, n (%)	24 (63,2%)	35 (87,5%)	30 (73,1%)	35 (79,6%)	p=0,051
ХСН III функциональный класс, 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

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

Среди пациенток 1-ой группы 9 (23,6%) женщин имели документированный ИМ в анамнезе (p=0,004 по сравнению с контролем, p=0,03 по сравнению с 3-ей группой), из них у 4 (10,5%) женщин - Q-ИМ, у 5 (13,0%) - ИМ без Q. Во 2-ой группе ИМ зафиксирован у 6 (15,0%) женщин, из них у 2 (5,0%) человек ИМ с Q,

у 4 (10,0%) – без Q. В 3-ей группе - у 2 (4,8%) пациенток в анамнезе ИМ без зубца Q. В группе контроля ИМ без зубца Q зафиксирован у 1 (2,2%) женщины. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Частота перенесенного инфаркта миокарда и реваскуляризации миокарда в группах

	1 группа (n=38)	2 группа (n=40)	3 группа (n=41)	контроль (n=44)	p
Инфаркт миокарда 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 p1-2=0,4 p1-3=0,03
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	6 (15,7%)	0	0	0	p<0,001

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

В 1-ой группе обследованных у 6 (15,7%) человек проводилась реваскуляризация миокарда (табл. 5), из них 5 (13,1%) женщин перенесли ИМ. Ангиопластика и стентирование коронарных артерий была проведена 3 (7,8%) женщинам, 2 (5,2%) – коронарное шунтирование. У 1 (2,6%) пациентки - в анамнезе ангиопластика и стентирование коронарной артерии, без перенесенного ИМ.

Проводилось определение ИМТ, который рассчитывается по формуле: ИМТ=масса тела (кг)/рост (м)<sup>2</sup>. Степень ожирения определялась по величине

ИМТ согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (World Health Organization, 2000). За нормальную массу тела принимали ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>; ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> расценивали как избыточную массу тела, а за ожирение принимали ИМТ равный 30 кг/м<sup>2</sup> и более [30]. Выявлена значимая разница по ИМТ между 1-ой группой, 2-ой группой и группой с изолированной ИБС ( $p < 0,001$ ). Нормальная масса тела в 1-ой и 2-ой группе отмечалась только у 1 (2,6%) и 3 (7,5%) женщин соответственно, что также отличалось от группы контроля ( $p = 0,002$  и  $p = 0,018$  соответственно). Ожирение в 1-ой группе отмечалось у 32 женщин (84,2%), тогда как в группе с контроля было выявлено только у 14 (31,8%) женщин ( $p < 0,001$ ). Во 2-ой группе ожирение также встречалось чаще, чем при изолированной ИБС и отмечалось у 30 (75,0%) человек ( $p < 0,001$ ). При этом как в 1-ой группе, так и во 2-ой преобладало ожирение I степени (42% и 40%). Ожирение II степени в 1-ой, 2-ой группе встречалось чаще, по сравнению с контролем ( $p = 0,001$  и  $p = 0,002$  соответственно). В 3-ей группе ожирение выявлено у 18 (44,0%) женщин, разницы по сравнению с изолированной ИБС не получено ( $p = 0,2$ ). При сравнении 1-ой и 3-ей группы, выявлено увеличение частоты ожирения у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией, по сравнению с женщинами с ИБС на фоне гипотиреоза на 40,2% ( $p < 0,001$ ). При сравнении 2-ой и 3-ей группы, отмечалось увеличение частоты ожирения у женщин с ИБС и СД 2 типа по сравнению с женщинами с ИБС и гипотиреозом на 31% ( $p = 0,004$ ). Распределение больных по ИМТ и степени ожирения представлено в таблице 6.



Таблица 6

Распределение больных в группах по индексу массы тела и степени ожирения

	1 группа (n=38)	2 группа (n=40)	3 группа (n=41)	контроль (n=44)	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [25; 75]	34,5 [31; 37,1]	31,2 [29,3; 35,8]	28,4 [26,2; 32,3]	28,0 [26,5; 30,8]	p<0,001 p1-к<0,001 p2-к<0,001 p3-к=0,3 p1-2=0,05 p1-3<0,001 p2-3=0,02
Нормальная масса тела (ИМТ 18,5 - 24,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	1 (2,6%)	3 (7,5%)	9 (22,0%)	12 (27,2%)	p<0,001 p1-к=0,002 p2-к=0,018 p3-к=0,3 p1-2=0,6 p1-3=0,025 p2-3=0,1
Наличие ожирения, n (%)	32 (84,2%)	30 (75,0%)	18 (44,0%)	14 (31,8%)	p<0,001 p1-к<0,001 p2-к<0,001 p3-к=0,2 p1-2=0,4 p1-3<0,001 p2-3=0,004
Избыточная масса тела (ИМТ 25,0– 29,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	5 (13,2%)	7 (17,5%)	14 (34,0%)	18 (41,0%)	p=0,12
Ожирение I степени (ИМТ 30,0– 34,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	16 (42,0%)	16 (40,0%)	12 (29,0%)	12 (27,3%)	p=0,38
Ожирение II степени (ИМТ 35,0– 39,9 кг/м <sup>2</sup> ), n	13 (34,2%)	12 (30,0%)	5 (12,0%)	2 (4,5%)	p=0,001 p1-к=0,001 p2-к=0,002 p3-к=0,2

(%)					p1-2=0,6 p1-3=0,038 p2-3=0,09
Ожирение III степени (ИМТ $\geq 40$ кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	3 (8,0%)	2 (5,0%)	1 (3,0%)	0	p=0,26

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

Распределение больных гипотиреозом по нозологическим формам и степени тяжести гипотиреоза показано в таблице 7.

Таблица 7

Распределение больных гипотиреозом по нозологическим формам и степени тяжести гипотиреоза

	1 группа (n=38)	3 группа (n=41)
Заболевание		
АИТ, n (%)	35 (92,1%)	37 (90,2%)
Послеоперационный гипотиреоз, n (%)	3 (7,9%)	4 (9,8%)
Степень тяжести гипотиреоза		
Манифестный гипотиреоз, n (%)	2 (5,3%)	2 (4,9%)
Субклинический гипотиреоз, n (%)	36 (94,7%)	39 (95,1%)

При оценке показателей липидного спектра уровень ТГ в 1-ой и 2-ой группе был статистически значимо выше, чем в группе с изолированной ИБС (p=0,004 и p=0,001 соответственно). Медиана уровня ТГ в группе с изолированной ИБС и в группе с ИБС на фоне гипотиреоза находилась в пределах рекомендованных нормативных значений [98, 124]. Уровни ХС и ЛПНП во всех группах превышали

оптимальные значения, рекомендованные для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, но не имели статистически значимых различий между собой. Целевые значения ЛПНП на момент включения в исследования 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 между собой ( $p=0,1$ ). Статистически значимых различий по уровню ЛПВП при сравнении всех групп выявлено не было ( $p=0,06$ ).

Таблица 8

## Показатели липидного спектра в группах, Ме [25; 75]

	1 группа (n=38)	2 группа (n=40)	3 группа (n=41)	контроль (n=44)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 [4,4; 5,9]	5,2 [4,2; 5,7]	5,1 [4,4; 5,8]	5,1 [4,1; 5,7]	$p=0,8$
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,0; 3,3]	2,6 [2,0; 3,5]	2,6 [2,1; 3,5]	2,5 [2,3; 3,5]	$p=0,5$
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,4]	1,3 [1,1; 1,6]	1,35 [1,0; 1,4]	1,4 [1,2; 1,5]	$p=0,06$
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,3; 2,6]	1,8 [1,3; 2,5]	1,3 [0,8; 1,7]	1,2 [1,0; 1,6]	$p=0,01$ $p_{1-к}=0,004$ $p_{2-к}=0,001$ $p_{3-к}=0,9$ $p_{1-2}=0,7$ $p_{1-3}=0,015$

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

В таблице 9 представлена характеристика медикаментозной терапии в группах больных. Пациентки во всех группах на момент включения в исследование получали антиангинальную терапию, дезагреганты (аспирин и/или клопидогрел в терапевтических дозировках), статины (аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (эналаприл, периндоприл, рамиприл) или сартаны (лозартан, валсартан, кандесартан).

В качестве антиангинальной терапии использовались  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол, метопролол сулцинат, карведилол). Часть пациентов получала дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, лерканидипин) и недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил). Нитраты применялись по требованию. На момент включения в исследование часть пациенток находились на антиаритмической терапии (ААТ) препаратами III класса (амиодарон, соталол) по поводу ФП и желудочковых нарушений ритма сердца. Пациентки 1-ой группы чаще применяли антиаритмические препараты по сравнению с контрольной группой (18,4% относительно 2,3%,  $p=0,02$ ). Нарушения ритма сердца, по поводу которых принимались антиаритмические препараты, представлены в таблице 10. У пациенток принимающих амиодарон диагноз гипотиреоз был установлен до назначения препарата. Отмена ААТ в группах не проводилась в связи с высоким риском развития осложнений. Часть пациентов в составе комплексной терапии принимали диуретики (торасемид, индапамид), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон), пероральные антикоагулянты (пациентки с ФП) и кардиометаболиты.

Женщины в 1-ой и 2-ой группе получали пероральную сахароснижающую терапию (метформин, глибенкламид, глимепирид), инсулин или комбинированную терапию (инсулин+пероральные сахароснижающие препараты). Все пациентки 1-ой и 3-ей группы находились на заместительной терапии левотироксином.

Таблица 9

## Характеристика медикаментозной терапии в группах

Группа лекарственных препаратов	1 группа (n=38)	2 группа (n=40)	3 группа (n=41)	контроль (n=44)	p
β - адреноблокаторы, n (%)	32 (84,2%)	31 (77,5%)	29 (70,7%)	37 (84,0%)	p=0,5
Дигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)	4 (10,5%)	11 (27,5%)	5 (12,2%)	10 (22,7%)	p=0,1
Недигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)	0	2 (5%)	0	1 (2,3%)	p=0,3
Ингибиторы АПФ, n (%)	18 (47,3%)	15 (37,5%)	27 (65,8%)	22 (50,0%)	p=0,1
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов II, n (%)	19 (50,0%)	24 (60,0%)	14 (34,0%)	20 (43,2%)	p=0,17
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	7 (18,4%)	2 (5,0%)	5 (12,0%)	2 (4,5%)	p=0,1
Диуретики, n (%)	14 (37%)	18 (45%)	8 (19,5%)	13 (29,5%)	p=0,18
Статины, n (%)	35 (92,0%)	39 (97,5%)	38 (92,6%)	42 (95,4%)	p=0,9
Дезагреганты, n (%)	34 (89,4%)	38 (95,0%)	37 (90,0%)	43 (97,7%)	p=0,5
Пероральные антикоагулянты, n (%)	3 (7,8%)	1 (2,5%)	0	1 (2,3%)	p=0,2
Антиаритмические препараты III класса, n (%)	7 (18,4%)	1 (2,5%)	4 (9,7%)	1 (2,3%)	p=0,024 p1-к=0,02 p2-к=1,0 p3-к=0,1

					p1-2=0,02 p1-3=0,3
Кардиометаболиты, n (%)	5 (13,0%)	3 (7,5%)	3 (7,3%)	1 (2,3%)	p=0,4
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	32 (84,2%)	32 (80,0%)	0	0	p<0,001 p1-к<0,001 p2-к<0,001 p1-2=0,8
Инсулины, n (%)	6 (15,7%)	6 (15,0%)	0	0	p=0,003 p1-к=0,008 p2-к=0,009 p1-2=1,0
Комбинированная сахароснижающая терапия, n (%)	0	2 (5,0%)	0	0	p=0,1

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

Таблица 10

Нарушения ритма сердца по данным анамнеза, по поводу которых принимались антиаритмические препараты III класса

	1 группа (n=38)	2 группа (n=40)	3 группа (n=41)	контроль (n=44)	p
Пароксизмальная ФП, n (%)	2 (5,3%)	1 (2,5%)	0	1 (2,3%)	p=0,7
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	4 (10,5%)	0	4 (9,7%)	0	p=0,038 p1-к=0,04 p3-к=0,05 p1-2=0,05 p1-3=1,0
Пароксизмальная ФП+желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	1 (2,6%)	0	0	0	p=0,4

Примечание:  $p$  – значимость различий между группами,  $p_{1-k}$  – значимость различий между 1-ой и контрольной группой,  $p_{3-k}$  - значимость различий между 3-ей и контрольной группой,  $p_{1-2}$  - значимость различий между 1-ой и 2-ой группой,  $p_{1-3}$  - значимость различий между 1-ой и 3-ей группой

## **ГЛАВА III. Особенности морфофункциональных параметров левых отделов сердца и нарушений ритма сердца у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом**

### **3.1. Эхокардиографические параметры левого предсердия и левого желудочка у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом**

В многочисленных исследованиях показано, что ремоделирование левых отделов сердца, развивающееся при ряде патологических состояний, является независимым фактором, способным ухудшить прогноз течения основного заболевания, кроме того, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [52, 142, 167]. Однако количество исследований посвященных изучению морфофункционального состояния сердца при коморбидной патологии малочисленны. В литературе нами не найдено работ, посвященных исследованию ремоделирования левых камер сердца у пациентов с ИБС в сочетании СД 2 типа и гипотиреозом.

Для изучения структурно-функциональных параметров сердца проведена эхокардиография (ЭхоКГ) пациенткам во всех группах исследования. У всех женщин выявлены признаки атеросклероза аорты в виде уплотнения и утолщения ее стенок. Увеличение размеров ЛП, свыше нормативных для женщин [99], было выявлено в 1-ой группе у 24 (72,7%) человек, во 2-ой группе у 17 (44,7%), в 3-ей группе у 10 (29,4%) человек и у 13 (32,5%) в группе контроля ( $p=0,01$ ). В 1-ой группе отмечалось больше лиц с увеличенным ЛП, по сравнению с контрольной группой на 40,2% ( $p=0,0006$ ), а также по сравнению с 3-ей группой на 43,3% ( $p=0,0003$ ). Разницы по количеству женщин с увеличенным ЛП между 2-ой, 3-ей группой и группой изолированной ИБС не выявлено ( $p>0,05$ ). В таблице 11 представлены изученные морфофункциональные показатели левых отделов сердца. При сравнений размеров ЛП в 1-ой и 2-ой группах выявлено увеличение значений размеров по сравнению с группой изолированной ИБС ( $p=0,001$  и  $p=0,016$



соответственно). ИОЛП также был увеличен у женщин 1-ой и 2-ой группы по сравнению с контролем ( $p=0,002$  и  $p=0,031$  соответственно).

Выявлено увеличение значений КДР ЛЖ в 1-ой и 2-ой группах, по сравнению с изолированной ИБС ( $p=0,001$  и  $p=0,044$  соответственно). В 1-ой группе отмечалось увеличение значений КДО ЛЖ по сравнению с изолированной ИБС ( $p=0,001$ ). При пересчете на ППТ разницы по сравнению с изолированной ИБС по значениям КДО ЛЖ не получено.

При оценке толщины стенок и ММЛЖ выявлено, что показатели во всех группах превышают пороговые значения для здоровых лиц [99]. Расчет ММЛЖ проводился по формулам Penn-convention и ASE [38]. Частота встречаемости гипертрофии ЛЖ в группах представлена в таблицах 12 и 13. Статистически значимых различий между группами не выявлено. Однако в 1-ой группе выявлено увеличение значений ТМЖП и ТЗС ЛЖ по сравнению с изолированной ИБС ( $p=0,002$  и  $p=0,0001$  соответственно) (табл. 11). Во 2-ой группе отмечалось только увеличение значений ТЗС ЛЖ по сравнению с пациентками с изолированной ИБС ( $p=0,02$ ). При оценке ММЛЖ в 1-ой группе отмечались большие значения массы миокарда по обеим формулам по сравнению с изолированной ИБС ( $p=0,0001$ ), а также ИММЛЖ по сравнению с изолированной ИБС ( $p=0,005$  при расчете по РС). Во 2-ой группе отмечались различия только по ММЛЖ по сравнению с лицами с ИБС без эндокринной патологии ( $p=0,019$  по обеим формулам).

Таблица 11

Морфофункциональные показатели левых отделов сердца в группах, Ме [25; 75]

Показатели	1 группа (n=33)	2 группа (n=38)	3 группа (n=34)	контроль (n=40)	p
Размеры и объемы левого предсердия					
ЛП, мм	40,0 [37,0; 43,0]	38,0 [36,0; 41,0]	36,0 [34,5; 40,0]	36,0 [35,0; 39,7]	p=0,001 p1-к=0,001 p2-к=0,016 p3-к=0,4 p1-2=0,1 p1-3=0,003
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	26,8 [24,8; 32,2]	25,0 [21,7; 28,2]	23,7 [21,5; 27,1]	23,5 [21,4; 26,7]	p=0,007 p1-к=0,002 p2-к=0,031 p3-к=0,06 p1-2=0,17 p1-3=0,09
Размеры левого желудочка					
КДР ЛЖ, мм	50,0 [48,0; 52,0]	49,0 [46,0; 53,0]	48,0 [44,0; 50,5]	47,5 [44,0; 50,0]	p=0,009 p1-к=0,001 p2-к=0,04 p3-к=0,9 p1-2=0,4 p1-3=0,016
КСР ЛЖ, мм	29,0 [26,7; 33,0]	32,0 [26,0; 36,0]	28,0 [26,0; 32,0]	29,0 [26,0; 34,0]	p=0,7
Объемы левого желудочка					
КДО ЛЖ, мл	166 [153; 184]	160 [140; 189]	153 [128; 170]	150 [130; 166]	p=0,01 p1-к=0,001 p2-к=0,053 p3-к=0,9 p1-2=0,4 p1-3=0,016
КСО ЛЖ, мл	53 [44; 62]	50 [38; 61]	43 [37; 54]	49 [39; 55]	p=0,2
КДО ЛЖ/ППТ,	85 [78; 93]	81 [76; 100]	83 [73; 93]	86 [79; 93]	p=0,6

мл/м <sup>2</sup>					
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	28 [22; 31]	26 [20; 35]	25 [22; 31]	28 [24; 31]	p=0,49
Показатели массы миокарда и геометрии левого желудочка					
ТМЖП, мм	13,5 [12,0; 14,0]	12,0 [11,0; 13,5]	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,0; 12,7]	p=0,014 p1-к=0,002 p2-к=0,4 p3-к=0,7 p1-2=0,034 p1-3=0,015
ТЗС ЛЖ, мм	12,5 [12,0; 13,5]	12,0 [11,5; 13,0]	12,0 [11,0; 13,0]	11,5 [10,0; 12,0]	p=0,005 p1-к=0,0001 p2-к=0,02 p3-к=0,1 p1-2=0,3 p1-3=0,09
ИОТС ЛЖ	0,49 [0,45; 0,53]	0,48 [0,44; 0,53]	0,48 [0,44; 0,54]	0,48 [0,42; 0,51]	p=0,8
ММЛЖ (РС), г	296 [264; 333]	276 [232; 320]	250 [210; 293]	232 [202; 281]	p=0,001 p1-к=0,0001 p2-к=0,019 p3-к=0,4 p1-2=0,18 p1-3=0,005
ММЛЖ (ASE), г	248 [122; 278]	232 [197; 267]	211 [179; 246]	197 [173; 236]	p=0,001 p1-к=0,0001 p2-к=0,019 p3-к=0,4 p1-2=0,19 p1-3=0,005
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	156 [140; 179]	148 [122; 175]	137 [110; 159]	136 [120; 155]	p=0,04 p1-к=0,005 p2-к=0,2 p3-к=0,8 p1-2=0,1 p1-3=0,036
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	132 [118; 149]	125 [103; 146]	121 [98; 143]	115 [102; 131]	p=0,06

Функциональные показатели левого желудочка					
ФВ, %	66,0 [62,0; 71,5]	68,0 [61,5; 71,5]	67,0 [64,7; 72,0]	67,5 [65,0; 73,0]	p=0,7
СУ, %	38,0 [33,0; 41,0]	38,0 [35,0; 43,0]	37,0 [35,0; 42,0]	37,0 [32,0; 40,0]	p=0,5

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

Для изучения влияния гипотиреоза на структурное ремоделирование миокарда проводили сравнение между 1-ой группой (ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза) и 2-ой группой (ИБС на фоне СД 2 типа), при этом была выявлена разница по значениям ТМЖП (p=0,034) (табл. 11). Для изучения влияния СД 2 типа на ремоделирование миокарда проводили сравнение между 1-ой и 3-ей группой. У пациенток 1-ой группы (ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза) по сравнению с пациентками 3-ей группы (ИБС с гипотиреозом) выявлено увеличение значений размеров и объемов ЛЖ: КДР ЛЖ и КДО ЛЖ (p=0,016). У пациенток 1-ой группы значения размеров ЛП больше, по сравнению с пациентками 3-ей группы (p=0,003). Отмечена большие значения ТМЖП (p=0,015), выявлены различия по значениям ММЛЖ (p=0,005), ИММЛЖ (p=0,036 по РС).

Значимых различий между 3-ей группой и группой с изолированной ИБС при оценке всех структурных показателей левых отделов сердца не выявлено.

Таблица 12

## Частота гипертрофии левого желудочка в группах

1 группа (n=33)	2 группа (n=38)	3 группа (n=34)	контроль (n=40)	p
по Penn-convention				
32 (97,0%)	36 (94,7%)	33 (97,0%)	38 (95,0%)	1,0
по ASE				
31 (94,0%)	34 (89,5%)	28 (82,4%)	33 (82,5%)	0,5

Примечание: p – значимость различий между группами.

Таблица 13

## Частота гипертрофии левого желудочка в группах с эндокринной патологией и группе с изолированной ИБС

1+2+3 группы (n=105)	контроль (n=40)	p
по Penn-convention		
101 (96,2%)	38 (95,0%)	0,6
по ASE		
93 (88,5%)	33 (82,5%)	0,4

Примечание: p – значимость различий между группами.

Различий по значениям ФВ ЛЖ, СУ между группами сравнения и контролем выявлено не было (табл. 11). В 1-ой группе обследованных у 4 (12,1%) женщин (2 из них имели ИМ в анамнезе) отмечалась незначительная систолическая дисфункция ЛЖ, со снижением ФВ ЛЖ менее 50% (40-49%). В группе с сочетанием ИБС и СД 2 типа у 1 (2,7%) женщины без ИМ в анамнезе

отмечалось снижение ФВ ЛЖ менее 50% (табл. 14). Пациентов с ФВ ЛЖ < 40% в исследовании не было.

Таблица 14

Распределение больных в группах в зависимости от фракции выброса  
левого желудочка

ФВ ЛЖ	1 группа (n=33)	2 группа (n=38)	3 группа (n=34)	контроль (n=40)	р
ФВ ЛЖ > 50%	29 (87,9%)	37 (97,3%)	34 (100%)	40 (100%)	р=0,018 р1-к=0,03 р2-к=0,4 р1-2=0,1
ФВ ЛЖ 40-49%	4 (12,1%)	1 (2,7%)	0	0	

Примечание: р – значимость различий между группами, р1-к – значимость различий между 1-ой и контрольной группой, р2-к - значимость различий между 2-ой и контрольной группой, р1-2 - значимость различий между 1-ой и 2-ой группой.

Корреляционный анализ в 1-ой группе (табл. 15) выявил прямую связь ТЗС ЛЖ с ИМТ, ТЗС ЛЖ с длительностью гипотиреоза, ММЛЖ и ИММЛЖ с возрастом.

Таблица 15

Взаимосвязь параметров ЭхоКГ у женщин с ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза с клиническими показателями

Факторы	г	р
ТЗС ЛЖ, мм / ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,35	0,039
ТЗС ЛЖ, мм / длительность гипотиреоза, лет	0,39	0,025
ММЛЖ, г / возраст, лет	0,34	0,047
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup> / возраст, лет	0,49	0,003
ИММЛЖ (Penn-convention), г/м <sup>2</sup> / возраст, лет	0,5	0,002

Примечание: в таблице приведены значимые корреляции.

Типы ремоделирования ЛЖ определяли согласно классификации A. Ganau и соавт. (1992), в соответствии с которой выделяют четыре модели геометрии ЛЖ на основании значений ИММЛЖ и относительной толщины его стенки [181].

Типы ремоделирования ЛЖ в группах представлены в таблице 16. Разницы между группами по типам ремоделирования выявлено не было. При сравнении группы изолированной ИБС со всеми группами, включающими эндокринную патологию, нормальная геометрия ЛЖ встречалась на 8% чаще ( $p=0,04$ ) (табл.17).

Таблица 16

## Геометрические модели левого желудочка в группах

Тип ремоделирования ЛЖ	1 группа (n=33)	2 группа (n=38)	3 группа (n=34)	контроль (n=40)	p
по Penn-convention					
Концентрическая гипертрофия, n (%)	31 (94,0%)	32 (84,0%)	31 (91,0%)	35 (87,5%)	0,7
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	1 (3,0%)	4 (10,0%)	1 (3,0%)	3 (7,5%)	0,6
Концентрическое ремоделирование	1 (3,0%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)	0	1,0
Нормальная геометрия, n (%)	0	1 (3,0%)	1 (3,0%)	2 (5,0%)	0,8
по ASE					
Концентрическая гипертрофия, n (%)	30 (91,0%)	30 (79,0%)	27 (79,0%)	32 (80,0%)	0,7
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	1 (3,0%)	4 (10,5%)	1 (3,0%)	1 (2,5%)	0,4
Концентрическое ремоделирование, n (%)	2 (6,0%)	3 (7,9%)	5 (15,0%)	3 (7,5%)	0,8
Нормальная геометрия, n (%)	0	1 (2,6%)	1 (3,0%)	4 (10,0%)	0,2

Примечание: p – значимость различий между группами.

Таблица 17

Геометрические модели левого желудочка в группах с эндокринной патологией и группе с изолированной ИБС

Тип ремоделирования ЛЖ	1+2+3 группы (n=105)	контроль (n=40)	p
по Penn-convention			
Концентрическая гипертрофия, n (%)	94 (89,5%)	35 (87,5%)	0,7
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	6 (5,7%)	3 (7,5%)	0,7
Концентрическое ремоделирование	3 (2,8%)	0	0,5
Нормальная геометрия, n (%)	2 (2,0%)	2 (5,0%)	0,3
по ASE			
Концентрическая гипертрофия, n (%)	87 (82,8%)	32 (80,0%)	0,8
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	6 (5,7%)	1 (2,5%)	0,6
Концентрическое ремоделирование, n (%)	10 (9,5%)	3 (7,5%)	1,0
Нормальная геометрия, n (%)	2 (2,0%)	4 (10,0%)	0,04

Примечание: p – значимость различий между группами.

В 1-ой группе пациенток у всех женщин с перенесенным ИМ была выявлена концентрическая ГЛЖ при расчете по обеим формулам. Во 2-ой группе из 6 женщин с ИМ в анамнезе у 4 (66,6%) женщин отмечалась концентрическая гипертрофия, у 1 (16,7%) эксцентрическая гипертрофия, у 1 (16,7%) концентрическое ремоделирование при расчете по ASE. При расчете по PC



концентрическая гипертрофия отмечалась у 5 (83,3%) человек, у 1 (16,7%) была выявлена эксцентрическая гипертрофия. В 3-ей группе у 2 пациенток с ИМ в анамнезе отмечалась концентрическая гипертрофия при расчете по обеим формулам. В группе контроля у одной пациентки с ИМ выявлен концентрический тип гипертрофии ЛЖ по обеим формулам.

Таким образом, у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом выявлено увеличение размеров и объема ЛП. Отмечена большая ТМЖП и ТЗС ЛЖ по сравнению с изолированной ИБС. ГЛЖ зафиксирована у 94-97% больных при расчете по двум формулам, что не отличалась от других групп. Однако медиана значений массы миокарда и ИММЛЖ значительно превышала нормативные значения и была максимальной у лиц с сочетанной эндокринной патологией. По результатам корреляционного анализа определено, что ТЗС ЛЖ напрямую зависит от ИМТ и длительности гипотиреоза, ММЛЖ и ИММЛЖ напрямую связаны с возрастом. Основным типом ремоделирования ЛЖ является концентрическая гипертрофия. Нормальная геометрия ЛЖ не выявлена ни у одной пациентки. Снижение ФВ ЛЖ до промежуточных значений (40-49%) выявлялось у 12,1% женщин, что значимо отличалось от группы изолированной ИБС. Среди пациенток с перенесенным ИМ и сочетанной эндокринной патологией основным типом ремоделирования ЛЖ также является концентрическая гипертрофия, снижение фракции выброса ЛЖ до промежуточных значений отмечается в 22,2% случаев.

### **3.2. Особенности нарушений ритма сердца у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом**

Патогенез аритмий при ИБС в сочетании с СД и гипотиреозом носит мультифакторный характер. Количество исследований по этому вопросу немногочисленное.

При анализе данных, полученных при ХМЭКГ, различия по частоте встречаемости суправентрикулярной экстрасистолии между всеми группами не выявлено ( $p=0,059$ ) (табл.18). Однако при сравнении всех групп с эндокринной патологией с группой изолированной ИБС наджелудочковые экстрасистолии встречались чаще на 25,4% ( $p=0,007$ ) (табл. 19).

Анализ структуры нарушений ритма сердца с учетом данных анамнеза, электрокардиографии и результатов ХМЭКГ представлен в таблице 20. Различия по частоте одиночной, парной, групповой, частой суправентрикулярной экстрасистолии, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии между группами сравнения и группой с изолированной ИБС не выявлено. В группе женщин с ИБС на фоне сочетанной эндокринной патологии отмечена наиболее частая встречаемость пароксизмальной формы ФП (число пароксизмов - от 1 до 3 за время мониторирования), которая регистрировалась чаще на 16,7% , чем в группе контроля ( $p=0,08$ ). У женщин 1-ой группы (ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза) по сравнению с 3-ей группой (ИБС с гипотиреозом) выявлено увеличение частоты ФП на 19,4% ( $p=0,027$ ). При сравнении частоты ФП в 1-ой группе по отношению к остальным группам выявлено увеличение на 16,5% (22,2% относительно 5,7%,  $p=0,007$ ).

Желудочковые аритмии выявлены у 23 (64,0%) больных в 1 группе, у 21 (60,0%) во 2 группе, у 21 (60,0%) в 3 группе (табл. 18). В группе контроля желудочковые нарушения ритма отмечены у 16 (44,4%) человек. Статистически значимой разницы по распространенности желудочковых аритмий среди всех групп больных не выявлено.

Таблица 18

Частота суправентрикулярных и желудочковых экстрасистолий в группах

Вид аритмии	1 группа (n=36)	2 группа (n=35)	3 группа (n=35)	контроль (n=36)	p
Суправентрикулярная экстрасистолия, n (%)	23 (64,0%)	24 (68,5%)	24 (68,5%)	15 (41,6%)	0,059
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	23 (64,0%)	21 (60,0%)	21 (60,0%)	16 (44,4%)	0,3

Примечание: p – значимость различий между группами.

Таблица 19

Частота суправентрикулярных и желудочковых экстрасистолий в группах с эндокринной патологией и группе с изолированной ИБС

Вид аритмии	1+2+3 группы (n=106)	контроль (n=36)	p
Суправентрикулярная экстрасистолия, n (%)	71 (67,0%)	15 (41,6%)	0,007
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	65 (61,3%)	16 (44,4%)	0,07

Примечание: p – значимость различий между группами.

В настоящее время существует несколько классификаций ЖЭ. Однако для прогноза внезапной смерти имеет значение только наличие или отсутствие у пациента органического поражения сердца, для чего применяется риск-стратификация желудочковых аритмий по J. T. Bigger (1984) [9]. Для количественной и морфологической оценки ЖЭ используются классификация В. Lown, М. Wolf (1971), модифицированная классификация М. Ryan (1975), а также

модифицированная классификация R. J. Myerburg (1984) [9, 119]. Количественный и качественный анализ ЖЭ проводили по классификации В. Lown, M. Wolf: I класс – мономорфная ЖЭ менее 30 в час, II класс – мономорфная ЖЭ более 30 в час, III класс – полиморфная ЖЭ, IV класс - парные ЖЭ и пробежки желудочковой тахикардии, V класс – ранние ЖЭ, типа R/T [169]. За частую экстрасистолию считали более 30 экстрасистол в час (Myerburg). Все обследованные пациентки имели структурное поражение сердца, в связи с чем, ЖЭ III-V градации Lown-Wolf, частая ЖЭ расценивались как потенциально злокачественные. При анализе структуры желудочковых эктопий (табл. 20) обнаружена одинаковая распространенность ЖЭ во всех изучаемых группах. При сравнении всех групп с эндокринной патологией с группой изолированной ИБС, выявлена более частая встречаемость экстрасистол высоких градаций на 21,9% ( $p=0,01$ ). Данные представлены в таблице 21.

Таблица 20

## Структура нарушений ритма сердца у больных в группах

Вид аритмии	1 группа (n=36)	2 группа (n=35)	3 группа (n=35)	контроль (n=36)	p
Наджелудочковые нарушения ритма сердца					
Синусовая тахикардия, n (%)	3 (8,3%)	1 (2,8%)	0	2 (5,5%)	p=0,4
Синусовая брадикардия, n (%)	0	1 (2,8%)	2 (5,7%)	0	p=0,3
Суправентрикулярная экстрасистолия одиночная, n (%)	23 (63,8%)	22 (62,8%)	24 (68,5%)	15 (41,6%)	p=0,1
Суправентрикулярная экстрасистолия парная, n (%)	7 (19,4%)	7 (20,0%)	15 (42,8%)	14 (38,8%)	p=0,07

Суправентрикулярная экстрасистолия групповая, n (%)	7 (19,4%)	8 (22,8%)	13 (37,0%)	12 (33,3%)	p=0,39
Суправентрикулярная экстрасистолия частая (>30 в час), n (%)	3 (8,3%)	2 (5,7%)	3 (8,5%)	2 (5,5%)	p=1,0
Пароксизмальная суправентрикулярной тахикардия, n (%)	8 (22,2%)	5 (14,2%)	10 (28,5%)	9 (25,0%)	p=0,7
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (22,2%)	3 (8,6%)	1 (2,8%)	2 (5,5%)	p=0,03 p1-к=0,08 p2-к=0,6 p3-к=1,0 p1-2=0,2 p1-3=0,02
<b>Желудочковые нарушения ритма сердца</b>					
Желудочковая экстрасистолия I-II градаций по Lown-Wolf, n (%)	11 (30,5%)	12 (34,2%)	10 (28,5%)	13 (36,0%)	p=1,0
Желудочковая экстрасистолия III-IV градаций по Lown-Wolf, n (%)	12 (33,3%)	9 (25,7%)	11 (31,4%)	3 (8,3%)	p=0,05
Желудочковая экстрасистолия частая (>30 в час), n (%)	4 (11,1%)	2 (5,7%)	3 (8,5%)	2 (5,5%)	p=0,8
Сочетание фибрилляции предсердий и желудочковых нарушений ритма	7 (19,4%)	2 (5,7%)	0	0	p=0,002 p1-к=0,01 p2-к=0,2 p1-2=0,1 p1-3=0,01

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

Таблица 21

Структура желудочковых нарушений ритма сердца в группах с эндокринной патологией и группе с изолированной ИБС

Вид аритмии	1+2+3 группы (n=106)	контроль (n=36)	p
Желудочковая экстрасистолия I-II градаций по Lown-Wolf, n (%)	33 (31,0%)	13 (36,0%)	0,5
Желудочковая экстрасистолия III-IV градаций по Lown-Wolf, n (%)	32 (30,2%)	3 (8,3%)	0,01

Примечание: p – значимость различий между группами.

Структура желудочковых аритмий высоких граций в группах представлена таблице 22. Во всех группах сравнения преобладали ЖЭ III класса по Lown-Wolf и выявлялись статистически значимо чаще, чем при изолированной ИБС. Разницы по частоте ЖЭ IV класса между группами не выявлено. V класс желудочковых аритмий в группах не зарегистрирован. Необходимо учитывать, что на момент включения в исследование и, соответственно при проведении ХМ ЭКГ, часть пациентов находилась на постоянной ААТ препаратами III класса (табл. 9, 10). При этом женщины 1-ой группы чаще применяли антиаритмические препараты по сравнению с контрольной группой (p=0,02). Все пациенты, принимающие антиаритмики по поводу желудочковых аритмий, по результатам текущего ХМЭКГ были отнесены в группу желудочковых экстрасистолий III градации по Lown-Wolf.

Сочетание ФП и ЖЭ в группах представлено в таблице 20. Из 8 женщин с зафиксированной ФП в основной группе у 7 (87,5%) имело место сочетание с ЖЭ высоких градаций: у 2 (25,0%) - с парными и частыми ЖЭ, у 1 (12,5%) с пробежками желудочковой тахикардии, у 4 (50,0%) с полиморфной

экстрасистолией (рис. 1). При наличии одного СД, из 3 женщин с зафиксированной ФП, у 1 (33,3%) женщины имело место сочетание с ЖЭ IV градаций по Lown-Wolf, у 1 (33,3%) сочетание с полиморфной ЖЭ.

В основной группе женщин из 9 человек с перенесенным ИМ у 1 (11,1%) выявлена пароксизмальная желудочковая тахикардии, у 2 (22,2%) - полиморфная ЖЭ, у 2 (22,2%) – пароксизмальная форма ФП. В группе с наличием СД 2 типа из 6 человек с перенесенным ИМ у 2 (33,3%) выявлена полиморфная ЖЭ.

Таблица 22

## Структура желудочковых экстрасистолий высоких градаций в группах

Вид аритмии	1 группа (n=36)	2 группа (n=35)	3 группа (n=35)	контроль (n=36)	p
Желудочковая экстрасистолия III градаций по Lown-Wolf, n (%)	9 (25,0%)	7 (20,0%)	9 (25,7%)	1 (2,7%)	p=0,041 p1-к=0,01 p2-к=0,028 p3-к= 0,01 p1-2=0,8 p1-3=1,0
Желудочковая экстрасистолия IV градаций по Lown-Wolf, n (%)	3 (8,3%)	2 (5,7%)	2 (5,7%)	2 (5,5%)	p=0,9

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

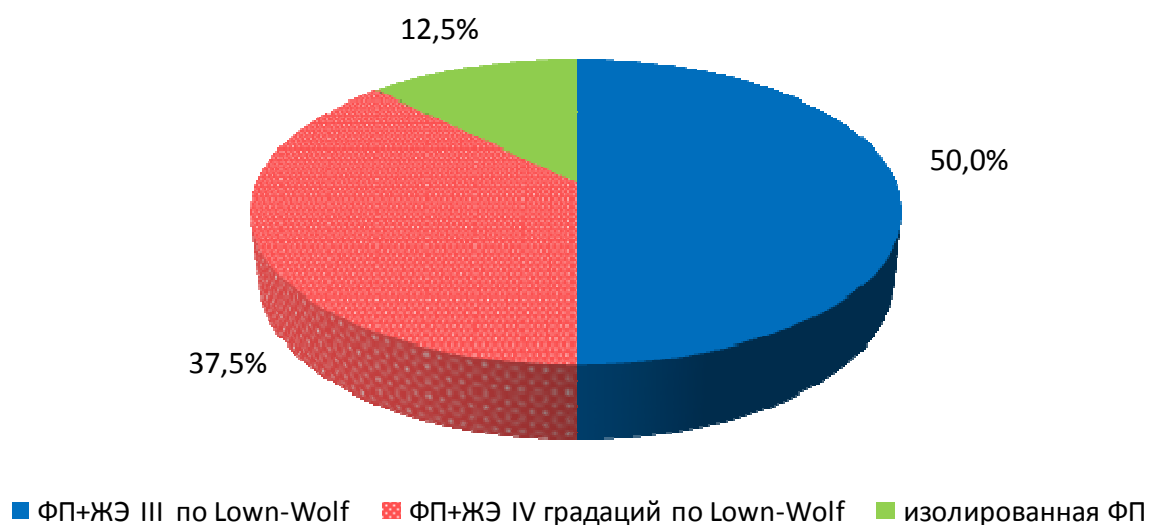


Рисунок 1. Сочетание ФП и ЖЭ у женщин с ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза

При обработке результатов ХМЭКГ учитывалось наличие эпизодов ишемической депрессии сегмента ST, критериями которой считают горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более, измеренное на расстоянии 0,08 сек от точки J, продолжительностью не менее 1 мин, с минимальным промежутком между эпизодами более 1 мин (правило 1x1x1) [124]. Выявленные изменения анализировались в соответствии с дневником пациента (возникающие симптомы, характер активности). Большинство пациенток получали антиангинальную терапию (табл. 9), однако эпизоды значимой безболевого ишемической депрессии ST были выявлены у 6 (16,7%) и 8 (22,8%) человек в 1-ой и 2-ой группе соответственно и у 1 (2,8%) женщины в группе изолированной ИБС ( $p=0,004$ ) (рис 2.).



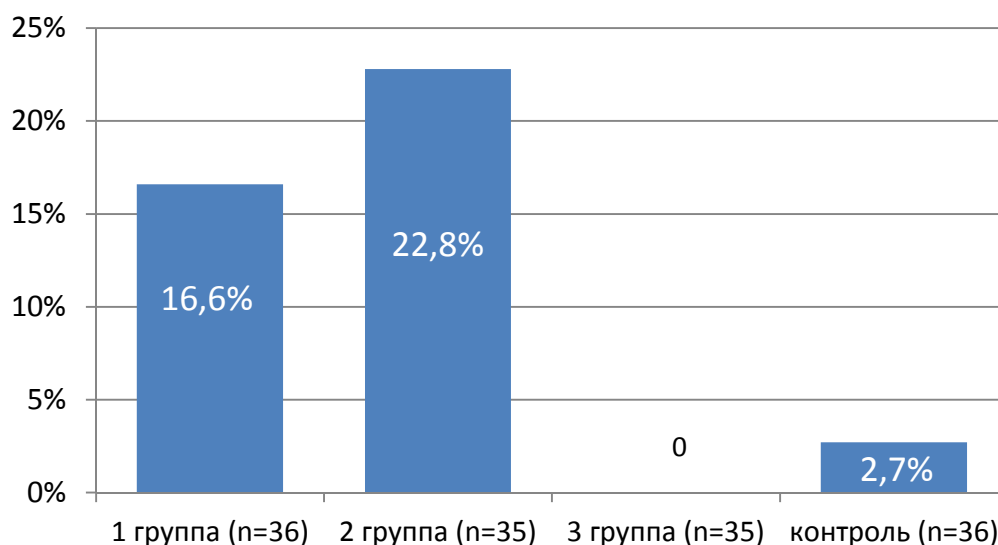


Рисунок 2. Эпизоды безболевого ишемии миокарда по данным суточного мониторинга ЭКГ

Известно, что безболевая ишемия миокарда (БИМ) у лиц с ИБС является неблагоприятным прогностическим признаком [124]. Выделяют три типа безболевого ишемии: I тип – у лиц без клинических проявлений стенокардии; II тип – у больных перенесших инфаркт миокарда; III тип – у больных со стенокардией [124]. В соответствии с критериями включения пациенток с БИМ I типа в исследовании не было. Эпизоды безболевого ишемии чаще встречались у женщин с сочетанной эндокринной патологией ( $p=0,022$  по сравнению с группой ИБС на фоне гипотиреоза) и у женщин с СД 2 типа ( $p=0,01$  по сравнению с изолированной ИБС,  $p=0,004$  по сравнению с ИБС на фоне гипотиреоза). Количество эпизодов БИМ в основной группе составило 1,5 [1,0; 2,0] за сутки, в группе СД 2 типа 1,0 [1,0; 1,7] за сутки, в группе контроля - 1 за сутки ( $p=0,4$ ). Продолжительность эпизодов БИМ - 7,5 [3,5; 12,0] мин в основной группе, 5,5 [3,2; 8,7] мин в группе СД 2 типа и 4,5 мин в группе контроля ( $p=0,5$ ). В основной группе у всех женщин с эпизодами БИМ выявлена ЖЭ III-IV градаций по Lown-Wolf, 2 (33,3%) пациентки имели в анамнезе ИМ (без реваскуляризации

миокарда). У женщин 2-ой группы с БИМ у 5 (62,5%) выявлена ЖЭ III-IV градаций по Lown-Wolf, 3 (37,5%) имели ИМ в анамнезе.

Таким образом, у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом в 22,2% выявляется пароксизмальная форма ФП. На фоне более частого приема антиаритмиков III класса по поводу желудочковых нарушений ритма сердца, ЖЭ высоких градаций регистрируются в 33,3%. В 19,4% ФП сочетается с ЖЭ, что выявляется чаще, чем у женщин с ИБС без нарушений углеводного обмена. Ишемические изменения сегмента ST «немого» характера выявляются при наличии СД 2 типа чаще, чем у лиц с ИБС без нарушений углеводного обмена. У всех женщин с сочетанной эндокринной патологией и эпизодами БИМ зарегистрирована ЖЭ III-IV градаций по Lown-Wolf.

**ГЛАВА IV. Анализ ассоциаций полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1*, *C3238G* гена *APOC3*, *Asn363Ser* гена *GCCR*, *-250G>A* гена *LIPC* у женщин с ишемической болезнью сердца с развитием сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза**

Проводили генотипирование четырех однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, три из которых связаны с липидным метаболизмом - *Gln192Arg* (*575A>G*) гена *PON1*, *C3238G* гена *APOC3*, *250G>A* гена *LIPC*, один связан с изменением чувствительности рецептора к глюкокортикоидам - *Asn363Ser* (*A1220G*) гена *GCCR*.

В генетическое исследование в 1-ой и 3-ей группе включались женщины с гипотиреозом на фоне АИТ, пациентки с послеоперационным гипотиреозом были исключены.

Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов генов у пациентов во всех группах соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга (таблицы А1, А2, А3, А4 в приложении).

Проводили сравнение частот генотипов и аллелей в группах больных ИБС на фоне эндокринной патологии и в группе изолированной ИБС. При выявлении статистически значимых различий по частоте генотипов или аллелей по сравнению с контрольной группой определяли силу выявленной связи (определение отношения шансов). Распределение частот генотипов и аллелей *Gln192Arg* гена *PON1* в группах представлено в таблице 23. 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 гомозиготного *AA* генотипа *Gln192Arg* гена *PON1*, по сравнению с изолированной ИБС на 17,1% (ОШ 9,8, 95%ДИ: 1,15-84,8,  $p=0,02$ ). При анализе

частот генотипов и аллелей в других группах разницы по отношению к контролю выявлено не было.

Таблица 23

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *Gln192Arg* (575A>G) гена *PONI* в группах обследованных

	Частота генотипов и аллелей				p	ОШ (ДИ: 95%) для значимых различий
	1 группа (n=35)	2 группа (n=36)	3 группа (n=37)	контроль (n=42)		
<i>AA</i>	4 (11,4%)	7 (19,5%)	0	1 (2,4%)	p=0,007 p1-к=0,1 p2-к=0,02 p3-к=0,2	9,8 (1,15-84,8)
<i>GA</i>	13 (37,2%)	13 (36,0%)	15 (40,5%)	23 (54,8%)	0,3	
<i>GG</i>	18 (51,4%)	16 (44,5%)	22 (59,5%)	18 (42,8%)	0,4	
аллель <i>A</i>	21 (30,0%)	27 (37,5%)	15 (20,3%)	25 (29,8%)	0,2	
аллель <i>G</i>	49 (70,0%)	45 (62,5%)	59 (79,7%)	59 (70,2%)		

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

Распределение генотипов и аллелей *C3238G* гена *APOC3* в группах представлено в таблице 24. Гомозиготный генотип *GG* не встречался ни в одной из исследуемых групп, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборки и низкой частотой встречаемости в популяции. Статистически значимой разницы в распределении частот генотипов и аллелей выявлено не было.

Таблица 24

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* в группах

Примечание: p - значимость различий между всеми группами.

	Частота генотипов и аллелей				p
	1 группа (n=35)	2 группа (n=36)	3 группа (n=37)	контроль (n=42)	
<i>CC</i>	28 (80,0%)	29 (80,6%)	27 (73,0%)	25 (59,5%)	0,16
<i>CG</i>	7 (20,0%)	7 (19,4%)	10 (27,0%)	17 (40,5%)	
аллель <i>C</i>	63 (90,0%)	65 (90,3%)	64 (86,5%)	67 (79,8%)	0,24
аллель <i>G</i>	7 (10,0%)	7 (9,7%)	10 (13,5%)	17 (20,2%)	

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* и *-250G>A* гена *LIPC* представлено в таблицах 25 и 26. Разницы по частоте генотипов и аллелей между группами не выявлено.

Таблица 25

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *Asn363Ser (A1220G)* гена *GCCR* в группах

	Частота генотипов и аллелей				p
	1 группа (n=35)	2 группа (n=36)	3 группа (n=37)	контроль (n=42)	
<i>AA</i>	24 (68,6%)	23 (63,9%)	25 (67,6%)	31 (73,8%)	1,0
<i>AG</i>	8 (22,8%)	12 (33,3%)	10 (27,0%)	7 (16,7%)	0,51
<i>GG</i>	3 (8,6%)	1 (2,8%)	2 (5,4%)	4 (9,5%)	0,8
аллель <i>A</i>	56 (80,0%)	58 (80,5%)	60 (81%)	69 (82,1%)	1,0
аллель <i>G</i>	14 (20,0%)	14 (19,5%)	14 (19%)	15 (17,9%)	

Примечание: p - значимость различий между всеми группами.

Таблица 26

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма  $-250G>A$  гена *LIPC* в группах

	Частота генотипов и аллелей				p
	1 группа (n=35)	2 группа (n=36)	3 группа (n=37)	контроль (n=42)	
<i>AA</i>	2 (5,7%)	0	4 (10,8%)	3 (7,1%)	0,3
<i>GA</i>	17 (48,6%)	18 (50,0%)	13 (35,2%)	18 (42,9%)	0,7
<i>GG</i>	16 (45,7%)	18 (50,0%)	20 (54,0%)	21 (50,0%)	1,0
аллель <i>A</i>	21 (30,0%)	18 (25,0%)	14 (19,0%)	24 (28,6%)	0,5
аллель <i>G</i>	49 (70,0%)	54 (75,0%)	60 (81%)	60 (71,4%)	

Примечание: p - значимость различий между всеми группами.

Таким образом, у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа чаще, по сравнению с изолированной ИБС отмечается носительство *AA* генотипа *Gln192Arg* гена *PON1*. Следовательно, *AA* генотип *Gln192Arg* *PON1* ассоциирован с увеличением риска СД 2 типа у женщин с ИБС. В группе с ИБС на фоне сочетанной эндокринной патологии, а также в группе с ИБС и гипотиреозом ассоциаций генотипов и аллелей изучаемых полиморфных вариантов генов выявлено не было.

**ГЛАВА V. Ассоциации полиморфных вариантов генов *Gln192Arg PON1*, *C3238G APOC3*, *Asn363Ser GCCR*, *-250G>A LIPC* с клиническими и лабораторно-инструментальными параметрами у женщин с ишемической болезнью на фоне сахарного 2 типа и гипотиреоза**

При сравнении качественных признаков по генотипам, в связи с небольшим объемом выборок, гетерозиготы и гомозиготы по «минорному» (мутантному) аллелю дополнительно объединялись в одну группу и сравнивались с гомозиготой по «мажорному» аллелю.

**5.1. Оценка частоты генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза**

Проведено сравнение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов, в зависимости от наличия перенесенного ИМ в группе с сочетанной эндокринной патологией и группе с СД 2 типа. Анализ частот генотипов и аллелей в группе с гипотиреозом и группе контроля не проводился, в связи с небольшим числом случаев ИМ.

При анализе частот генотипов и аллелей изучаемых генов разницы у лиц с ИМ в анамнезе и без него выявлено не было. Данные представлены в таблицах 27 и 28.



Частота генотипов и аллелей исследуемых генов  
у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом в зависимости от  
наличия ИМ в анамнезе

Генотипы/ Аллели	Отсутствие ИМ анамнезе (n=26)	Наличие ИМ в анамнезе (n=9)	p
<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			
<i>AA</i>	3 (11,5%)	1 (11,1%)	0,5
<i>AG</i>	11 (42,3%)	2 (22,2%)	
<i>GG</i>	12 (46,2%)	6 (66,7%)	
<i>AG+GG</i>	23 (88,5%)	8 (88,9%)	1,0
аллель <i>A</i>	17 (32,7%)	4 (22,2%)	0,5
аллель <i>G</i>	35 (67,3%)	14 (77,8%)	
<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
<i>CC</i>	21 (80,8%)	7 (77,8%)	1,0
<i>CG</i>	5 (19,2%)	2 (22,2%)	
аллель <i>C</i>	47 (90,4%)	16 (88,9%)	1,0
аллель <i>G</i>	5 (9,6%)	2 (11,1%)	
<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
<i>AA</i>	19 (73,0%)	5 (55,6%)	0,6
<i>AG</i>	5 (19,2%)	3 (33,3%)	
<i>GG</i>	2 (7,8%)	1 (11,1%)	
<i>AG+GG</i>	7 (27%)	4 (44,4%)	0,2
аллель <i>A</i>	43 (82,7%)	13 (72,2%)	0,3
аллель <i>G</i>	9 (17,3%)	5 (27,8%)	
<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
<i>AA</i>	1 (3,9%)	1 (11,1%)	0,4
<i>GA</i>	14 (53,8%)	3 (33,3%)	
<i>GG</i>	11 (42,3%)	5 (55,6%)	
<i>AA+GA</i>	15 (58%)	4 (44,4%)	0,7
аллель <i>A</i>	16 (30,8%)	5 (27,8%)	0,9
аллель <i>G</i>	36 (69,2%)	13 (72,2%)	

Примечание: p – значимость различий по генотипам между группами.

Таблица 28

Частота генотипов и аллелей исследуемых генов у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа в зависимости от наличия ИМ в анамнезе

Генотипы/ Аллели	Отсутствие ИМ в анамнезе (n=30)	Наличие ИМ в анамнезе (n=6)	p
<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			
<i>AA</i>	5 (16,7%)	2 (33,3%)	0,4
<i>AG</i>	12 (40,0%)	1 (16,7%)	
<i>GG</i>	13 (43,3%)	3 (50,0%)	
<i>AG+GG</i>	25 (83,3%)	4 (66,7%)	0,5
аллель <i>A</i>	22 (36,7%)	5 (41,7%)	0,7
аллель <i>G</i>	38 (63,3%)	7 (58,3%)	
<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
<i>CC</i>	23 (76,7%)	6 (100%)	0,3
<i>CG</i>	7 (23,3%)	0	
аллель <i>C</i>	53 (88,3%)	12 (100%)	0,5
аллель <i>G</i>	7 (11,7%)	0	
<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
<i>AA</i>	20 (66,7%)	3 (50,0%)	0,6
<i>AG</i>	9 (30,0%)	3 (50,0%)	
<i>GG</i>	1 (3,3%)	0	
<i>AG+GG</i>	10 (33,3%)	3 (50,0%)	0,6
аллель <i>A</i>	49 (81,7%)	9 (75,0%)	0,6
аллель <i>G</i>	11 (18,3%)	3 (25,0%)	
<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
<i>AA</i>	0	0	1,0
<i>GA</i>	15 (50,0%)	3 (50,0%)	
<i>GG</i>	15 (50,0%)	3 (50,0%)	
<i>AA+GA</i>	15 (50,0%)	3 (50,0%)	1,0
аллель <i>A</i>	15 (25,0%)	3 (25,0%)	1,0
аллель <i>G</i>	45 (75,0%)	9 (75,0%)	

Примечание: p – значимость различий между группами

## 5.2. Ассоциации изучаемых полиморфизмов генов с показателями липидного профиля крови

Проведена оценка ассоциации изучаемых полиморфных вариантов генов с показателям липидного профиля во всех группах исследования. Для генотипов, которые были представлены в одном случае или не встречались, расчет медианы и квартилей показателей липидного профиля не проводился. Все женщины, включенные в генетическое исследование, принимали статины в сопоставимых дозировках (аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг).

У женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом носители генотипов *AG* и *GG* полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* имели значимо более высокие уровни ЛПНП, по сравнению с носителями генотипа *AA* ( $p=0,031$ ). У носителей *GG* генотипа *Gln192Arg* гена *PON1* выявлена тенденция к более высокому содержанию ТГ плазмы крови ( $p=0,08$ ). Выявлена тенденция к более высокому содержанию уровня ТГ у носителей *AA* генотипа полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* против носителей других генотипов ( $p=0,06$ ). По другим изученным полиморфизмам связи с показателями липидного спектра не выявлено. Данные представлены в таблице 29.

Таблица 29

Анализ ассоциаций полиморфизма генов с показателями липидного профиля у женщин с ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза, Ме [Q25; Q75]

Лабораторные показатели	<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			p
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
Общий ХС, ммоль/л	4,7 [3,6; 5,3]	5,0 [4,0; 5,9]	5,5 [4,7; 5,9]	0,2
ЛПНП, ммоль/л	1,9 [1,8; 2,0]	2,9 [2,3; 3,3]*	2,6 [2,3; 3,3]**	0,031
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,05; 1,48]	1,2 [1,0; 1,3]	1,3 [1,1; 1,4]	0,5
ТГ, ммоль/л	1,56 [0,9; 2,7]	1,3 [1,0; 1,6]	1,8 [1,4; 3,2]	0,08
	<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
	<i>CC</i>	<i>CG</i>		
Общий ХС, ммоль/л	5,3 [4,4; 5,7]	5,0 [4,1; 5,7]		0,6
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [2,0; 3,3]	2,8 [2,3; 3,0]		0,6
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,2; 1,48]		0,2
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,5]	1,4 [1,1; 2,3]		0,7
	<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
Общий ХС, ммоль/л	5,0 [4,5; 5,6]	5,4 [3,9; 6,0]	5,3 [3,5; 5,4]	0,6
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,0; 3,12]	2,6 [2,2; 3,3]	2,0 [1,9; 2,3]	0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [0,9; 1,3]	1,35 [1,2; 1,5]	0,3
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,3; 3,0]	1,4 [1,1; 1,98]	1,06 [0,7; 1,3]	0,06
	<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
	<i>AA</i>	<i>GA</i>	<i>GG</i>	
Общий ХС, ммоль/л	4,8 [4,2; 5,5]	5,4 [4,0; 5,7]	5,1 [4,0; 5,6]	0,9
ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,5; 3,5]	2,8 [2,5; 3,3]	2,0 [1,9; 2,7]	0,1
ЛПВП, ммоль/л	1,21 [1,2; 1,22]	1,2 [1,2; 1,4]	1,2 [1,0; 1,4]	0,9
ТГ, ммоль/л	1,28 [1,0; 1,4]	1,7 [1,4; 2,7]	1,4 [1,0; 1,9]	0,2

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам, \* - p=0,024 разница показателей между *AG* и *AA* генотипами, \*\* - p=0,012 разница показателей между *GG* и *AA* генотипами.

При анализе ассоциаций изучаемых полиморфных вариантов генов с показателями липидного профиля у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа (табл. 30) выявлена тенденция к более высокому уровню ТГ у носителей *GG* генотипа - *250G>A LIPC* ( $p=0,09$ ). По другим генам ассоциаций с показателями липидного обмена не выявлено.

Показатели липидного спектра в зависимости от генотипов изучаемых генов у женщин с ИБС на фоне гипотиреоза представлены в таблице 31. Ассоциаций по всем изучаемым полиморфным вариантам генов выявлено не было.

В группе женщин с ИБС без эндокринной патологии у носителей *AG* генотипа *Gln192Arg* гена *PONI* выявлена тенденция к более высокому содержанию ЛПВП, по сравнению с носителями генотипа *GG* ( $p=0,07$ ). У носителей генотипа *CG* полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* выявлен более высокий уровень ЛПВП, по сравнению с лицами с генотипом *CC* ( $p=0,01$ ). Данные в таблице 32.

Таблица 30

Анализ ассоциаций полиморфизма генов с показателями липидного профиля у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа, Me [Q25; Q75]

Лабораторные показатели	<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			p
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
Общий ХС, ммоль/л	4,3 [3,8; 5,2]	5,6 [4,9; 6,2]	5,2 [4,0; 5,6]	0,1
ЛПНП, ммоль/л	2,3 [2,0; 2,9]	3,0 [2,4; 3,5]	2,6 [2,1; 3,2]	0,4
ЛПВП, ммоль/л	1,37 [1,2; 1,48]	1,3 [1,2; 1,58]	1,3 [1,0; 1,6]	0,9
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,0; 1,6]	1,9 [1,7; 2,1]	1,8 [1,1; 2,0]	0,1
	<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
	<i>CC</i>	<i>CG</i>		
Общий ХС, ммоль/л	5,2 [4,3; 5,9]	5,3 [4,3; 5,4]		0,7
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,0; 3,4]	2,8 [2,2; 3,2]		0,7
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,65]	1,3 [1,0; 1,35]		0,1
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,2; 2,0]	1,67 [1,29; 1,8]		0,6
	<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
Общий ХС, ммоль/л	4,9 [3,8; 5,7]	5,4 [5,2; 5,6]	-	0,17
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,0; 3,3]	2,7 [2,2; 3,2]	-	0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,6]	1,3 [1,3; 1,4]	-	0,2
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,0; 2,0]	1,8 [1,4; 2,0]	-	0,5
	<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
	<i>AA</i>	<i>GA</i>	<i>GG</i>	
Общий ХС, ммоль/л	-	5,1 [4,3; 5,6]	5,3 [4,2; 6,2]	0,2
ЛПНП, ммоль/л	-	2,6 [2,2; 3,1]	3,0 [2,0; 3,5]	0,3
ЛПВП, ммоль/л	-	1,3 [1,2; 1,6]	1,3 [1,1; 1,5]	0,5
ТГ, ммоль/л	-	1,5 [1,2; 1,8]	2,0 [1,3; 2,2]	0,09

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Таблица 31

Анализ ассоциаций полиморфизма генов с показателями липидного профиля у женщин с ИБС и гипотиреозом, Me [Q25; Q75]

Лабораторные показатели	<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			p
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
Общий ХС, ммоль/л	-	5,1 [4,1; 5,5]	5,1 [4,4; 6,1]	0,4
ЛПНП, ммоль/л	-	2,8 [2,0; 3,5]	2,5 [2,3; 3,1]	0,6
ЛПВП, ммоль/л	-	1,3 [1,0; 1,4]	1,3 [1,0; 1,5]	0,5
ТГ, ммоль/л	-	1,38 [0,9; 1,7]	1,2 [0,8; 1,8]	0,9
	<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
	<i>CC</i>	<i>CG</i>		
Общий ХС, ммоль/л	5,2 [4,4; 6,1]	4,8 [4,2; 5,5]		0,3
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,3; 3,6]	2,3 [2,0; 2,8]		0,7
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,4]	1,3 [1,0; 1,5]		0,1
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,8; 1,9]	1,4 [1,0; 1,7]		0,9
	<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
Общий ХС, ммоль/л	5,1 [4,3; 5,6]	5,0 [4,3; 5,4]	4,9 [4,7; 5,1]	0,5
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,2; 3,5]	2,5 [2,2; 2,9]	3,4 [3,3; 3,5]	0,3
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,56]	1,3 [1,1; 1,4]	1,18 [1,1; 1,2]	0,5
ТГ, ммоль/л	1, 1[0,8; 1,7]	1,6 [1,2; 1,8]	1,5 [1,1; 1,9]	0,4
	<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
	<i>AA</i>	<i>GA</i>	<i>GG</i>	
Общий ХС, ммоль/л	4,7 [4,4; 5,2]	5,0 [4,0; 5,5]	5,4 [4,5; 5,2]	0,3
ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,4; 3,5]	2,4 [1,9; 3,1]	2,9 [2,3; 3,5]	0,3
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,7]	1,3 [1,2; 1,4]	1,4 [1,2; 1,5]	0,6
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,6; 2,1]	1,3 [0,7; 1,7]	1,3 [1,1; 1,7]	0,7

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Таблица 32

Анализ ассоциаций полиморфизма генов с показателями липидного профиля у женщин с изолированной ИБС, Me [Q25; Q75]

Лабораторные показатели	<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			p
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
Общий ХС, ммоль/л	-	5,2 [4,2; 5,8]	4,6 [4,0; 5,5]	0,3
ЛПНП, ммоль/л	-	2,9 [2,4; 3,6]	2,7 [2,1; 3,5]	0,6
ЛПВП, ммоль/л	-	1,4 [1,2; 1,6]	1,3 [1,2; 1,4]	0,07
ТГ, ммоль/л	-	1,3 [1,1; 1,5]	1,24 [0,9; 1,6]	0,5
	<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
	<i>CC</i>	<i>CG</i>		
Общий ХС, ммоль/л	4,4 [4,15; 5,5]	5,2 [4,2; 6,1]		0,2
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,3; 3,4]	3,1 [2,4; 3,6]		0,5
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,4]	1,46 [1,4; 1,63]		0,01
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,6]	1,3 [1,1; 1,5]		0,2
	<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
Общий ХС, ммоль/л	4,9 [4,1; 5,5]	4,46 [4,1; 6,2]	5,4 [4,4; 7,3]	0,6
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,2; 3,5]	2,8 [2,4; 3,5]	3,4 [3,0; 4,9]	0,1
ЛПВП, ммоль/л	1,39 [1,2; 1,5]	1,4 [1,3; 1,5]	1,3 [0,9; 1,8]	0,9
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,95; 1,59]	1,52 [1,2; 2,2]	1,17 [0,9; 3,0]	0,2
	<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
	<i>AA</i>	<i>GA</i>	<i>GG</i>	
Общий ХС, ммоль/л	4,48 [3,7; 5,6]	5,2 [4,4; 5,9]	4,3 [4,1; 5,4]	0,1
ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,1; 3,7]	3,1 [2,6; 3,6]	2,6 [2,2; 3,1]	0,3
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,6]	1,3 [1,2; 1,4]	1,4 [1,2; 1,6]	0,4
ТГ, ммоль/л	1,2 [1,04; 1,3]	1,2 [0,9; 1,7]	1,3 [1,0; 1,6]	0,9

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.



Таким образом, были выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов с показателями липидного профиля у женщин с ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза. Генотипы *AG* и *GG* полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* ассоциируются с более высоким уровнем ЛПНП, генотип *AA* гена *PON1* - с низким уровнем ЛПНП. У носителей генотипа *GG* полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* выявлена тенденция к более высокому содержанию ТГ плазмы крови. Выявлена тенденция к более высокому содержанию уровня ТГ у носителей генотипа *AA* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR*. У женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа выявлена тенденция к более высокому уровню ТГ у носителей генотипа *GG* полиморфизма *-250G>A* гена *LIPC*. У женщин с ИБС без эндокринной патологии носители генотипа *CG* полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* имели более высокий уровень ЛПВП, по сравнению с лицами с генотипом *CC*.

### **5.3. Ассоциации изучаемых полиморфных вариантов генов с эхокардиографическими параметрами левых отделов сердца**

Проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов с изученными ЭхоКГ параметрами во всех группах. Для генотипов, которые были представлены в одном случае или не встречались, расчет медианы и квартилей показателей не проводился. Данные в таблицах 33, 34, 35, 36.

При анализе ассоциаций генотипов *Gln192Arg* гена *PON1*, *Asn363Ser* гена *GCCR*, *-250G>A* гена *LIPC* с параметрами ЭхоКГ у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом связей выявлено не было. Выявлена разница по ИММЛЖ у носителей различных генотипов *C3238G* гена *APOC3*. Носители генотипа *CC* имели больший ИММЛЖ (расчет по РС), по сравнению с носителями генотипа *CG* ( $p=0,04$ ). При расчете по ASE у носителей различных генотипов *C3238G* гена *APOC3* выявлена тенденция к разнице по ИММЛЖ - при носительстве *CC* генотипа ИММЛЖ (ASE) имел большие значения, по сравнению с носительством *CG* генотипа *APOC3* ( $p=0,07$ ) (табл. 34).

Таблица 33

Анализ ассоциаций *Gln192Arg* гена *PON1* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>Gln192Arg PON1</i>			p
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
ЛП, мм	40,0 [35,0; 40,0]	40,0 [35,0; 43,0]	40,0 [38,0; 44,0]	0,8
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	25,6 [22,5; 26,0]	26,2 [23,6; 30,1]	26,8 [25,1; 29,2]	0,4
КДР ЛЖ, мм	53,0 [42,0; 53,0]	49,0 [48,0; 51,0]	50,0 [48,0; 52,0]	0,1
КСР ЛЖ, мм	29,5 [21,0; 33,0]	29,0 [23,0; 33,0]	29,0 [24,5; 34,0]	0,8
КДО ЛЖ, мл	188 [180; 188]	160 [153; 173]	166 [153; 173]	0,1
КСО ЛЖ, мл	54 [38; 54]	53 [45; 63]	53 [43; 63]	0,9
ТМЖП, мм	13,0 [12,0; 13,0]	13,0 [12,0; 13,5]	13,0 [12,0; 13,0]	0,3
ТЗС ЛЖ, мм	12,0 [10,0; 12,0]	12,0 [12,0; 13,0]	12,0 [12,0; 13,0]	0,9
ИОТС ЛЖ	0,48 [0,47; 0,49]	0,5 [0,48; 0,54]	0,52 [0,46; 0,54]	0,9
ММЛЖ (РС), г	325 [324; 324]	292 [255; 336]	296 [245; 312]	0,1
ММЛЖ (ASE), г	272 [171; 272]	245 [219; 280]	248 [207; 261]	0,1
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	181 [180,3; 180]	160,3 [136; 180]	154 [151; 174]	0,1
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	150,6 [150; 150,6]	132 [115; 147]	128 [120; 142]	0,09
ФВ, %	70,0 [65,0; 70,0]	66,0 [61,0; 71,0]	65,0 [59,0; 72,0]	0,7
СУ, %	46,0 [39,0; 46,0]	36,0 [31,5; 39,0]	38,0 [33,0; 46,0]	0,09

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Таблица 34

Анализ ассоциаций *C3238G* гена *APOC3* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>C3238G APOC3</i>		p
	<i>CC</i>	<i>CG</i>	
ЛП, мм	40,0 [37,5; 43,0]	41,0 [37,0; 45,0]	0,6
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	26,5 [24,7; 29,7]	25,8 [24,0; 29,3]	0,7
КДР ЛЖ, мм	50,0 [48,0; 52,0]	48,0 [44,0; 51,5]	0,2
КСР ЛЖ, мм	28,0 [24,5; 33,5]	29,5 [29,0; 30,0]	0,5
КДО ЛЖ, мл	166 [153; 180]	153 [131; 177]	0,2
КСО ЛЖ, мл	54 [45; 62]	48 [44; 61]	0,8
ТМЖП, мм	13,0 [12,0; 14,0]	12,0 [11,5; 13,0]	0,2
ТЗС ЛЖ, мм	12,0 [12,0; 13,0]	12,0 [11,5; 13,0]	0,7
ИОТС ЛЖ	0,51 [0,46; 0,54]	0,5 [0,45; 0,57]	0,5
ММЛЖ (РС), г	304 [264; 333]	270 [238; 292]	0,1
ММЛЖ (ASE), г	254 [224; 278]	227 [201; 245]	0,08
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	161 [152; 186]	142 [120; 163]	0,04
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	133 [127; 150]	120 [102; 137]	0,07
ФВ, %	66,0 [61,0; 70,0]	66,0 [53,0; 71,0]	0,6
СУ, %	37,5 [32,0; 41,0]	40,0 [33,0; 43,0]	0,5

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Таблица 35

Анализ ассоциаций *Asn363Ser* гена *GCCR* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>Asn363Ser GCCR</i>			p
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
ЛП, мм	40,0 [38,0; 42,0]	40,0 [34,0; 42,0]	40,0 [40,0; 41,0]	0,8
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	25,8 [24,7; 29,2]	23,9 [22,5; 25,3]	29,1 [26,7; 30,2]	0,1
КДР ЛЖ, мм	48,0 [44,0; 49,0]	49,5 [42,0; 51,5]	49,0 [48,0; 51,0]	0,7
КСР ЛЖ, мм	29,5 [28,0; 33,0]	32,0 [23,0; 33,0]	29,0 [28,0; 28,5]	0,8
КДО ЛЖ, мл	153 [128; 165]	166 [155; 177]	160 [153; 174]	0,8
КСО ЛЖ, мл	44 [42; 61]	56 [45; 60]	55 [54; 56]	0,8
ТМЖП, мм	13,0 [12,0; 13,0]	12,5 [11,0; 14,0]	13,0 [13,0; 13,5]	0,8
ТЗС ЛЖ, мм	12,0 [12,0; 13,0]	12,0 [11,0; 12,0]	12,0 [12,0; 12,5]	0,2
ИОТС ЛЖ	0,52 [0,49; 0,55]	0,49 [0,42; 0,60]	0,5 [0,47; 0,53]	0,9
ММЛЖ (РС), г	276 [237; 310]	248 [137; 296]	296 [275; 324]	0,1
ММЛЖ (ASE), г	232 [201; 259]	227 [199; 252]	254 [232; 272]	0,1
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	154 [133; 171]	159 [138; 194]	154 [152; 181]	0,9
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	130 [113; 143]	125 [115; 132]	129 [128; 181]	0,2
ФВ, %	67,0 [61,0; 71,0]	69,0 [59,0; 73,0]	65,0 [64,0; 67,0]	0,8
СУ, %	38,0 [31,0; 44,0]	38,0 [31,0; 42,0]	36,0 [35,0; 46,0]	0,7

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Таблица 36

Анализ ассоциаций  $-250G>A$  гена *LIPC* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>-250G&gt;A LIPC</i>			p
	<i>AA</i>	<i>GA</i>	<i>GG</i>	
ЛП, мм	43,5 [42,0; 44,0]	40,0 [38,0; 43,0]	40,0 [37,5; 41,0]	0,3
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	23,0 [22,5; 24,0]	26,4 [25,1; 30,3]	26,6 [24,7; 28,6]	0,1
КДР ЛЖ, мм	51,0 [50,0; 52,0]	48,0 [43,0; 48,0]	50,0 [48,0; 52,0]	0,5
КСР ЛЖ, мм	30,0 [29,0; 31,0]	30,0 [28,0; 34,0]	32,0 [28,5; 32,5]	0,7
КДО ЛЖ, мл	174 [167; 181]	153 [122; 163]	166 [158; 180]	0,6
КСО ЛЖ, мл	45 [39; 50]	42 [38; 59]	54 [47; 61]	0,5
ТМЖП, мм	12,5 [12,0; 12,7]	13,0 [12,0; 13,0]	13,0 [11,5; 14,0]	0,8
ТЗС ЛЖ, мм	11,5 [11,2; 12,7]	12,0 [12,0; 13,0]	12,0 [12,0; 13,0]	0,2
ИОТС ЛЖ	0,47 [0,46; 0,47]	0,53 [0,5; 0,59]	0,52 [0,44; 0,53]	0,2
ММЛЖ (РС), г	288 [270; 306]	252 [219; 307]	296 [261; 333]	0,9
ММЛЖ (ASE), г	242 [228; 257]	219 [197; 257]	248 [231; 278]	0,9
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	155 [142; 168]	154 [133; 175]	164 [152; 187]	0,7
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	130 [119; 140]	130 [113; 134]	130 [125; 148]	0,9
ФВ, %	72,0 [68,0; 75,0]	70,0 [57,0; 74,0]	64,0 [60,0; 71,0]	0,09
СУ, %	46,0 [46,0; 47,0]	42,0 [32,0; 47,0]	35,0 [31,0; 38,0]	0,5

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Данные о связи генотипов изучаемых генов с ЭхоКГ параметрами в группе с ИБС на фоне СД 2 типа представлены в таблицах 37, 38, 39, 40. При анализе генотипов *Gln192Arg* гена *PON1*, *C3238G* гена *APOC3*,  $-250G>A$  гена *LIPC* с

ЭхоКГ параметрами связей выявлено не было. Выявлена разница по ТЗС ЛЖ при носительстве различных генотипов *Asn363Ser* гена *GCCR*: носители генотипа *AG* имели большую ТЗС ЛЖ, по сравнению с носителями *AA* генотипа ( $p=0,028$ ) (табл. 39).

Таблица 37

Анализ ассоциаций *Gln192Arg* гена *PON1* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>Gln192Arg PON1</i>			p
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
ЛП, мм	39,0 [36,0; 41,0]	38,5 [37,0; 42,0]	38,0 [38,0; 42,0]	0,8
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	25,1 [22,0; 27,5]	24,5 [21,9; 27,9]	22,2 [21,1; 28,5]	0,9
КДР ЛЖ, мм	50,0 [47,0; 55,0]	47,0 [44,0; 50,0]	50,0 [47,0; 53,0]	0,2
КСР ЛЖ, мм	30,0 [29,0; 31,0]	36,5 [28,5; 50,5]	33,0 [26,5; 35,5]	0,2
КДО ЛЖ, мл	166 [147; 202]	147 [128; 170]	167 [147; 193]	0,3
КСО ЛЖ, мл	50 [39; 58]	49 [33; 66]	49 [38; 68]	0,8
ТМЖП, мм	12,0 [12,0; 13,0]	12,0 [10,7; 12,2]	12,0 [11,2; 14,5]	0,3
ТЗС ЛЖ, мм	13,0 [12,0; 13,0]	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [10,6; 13,0]	0,6
ИОТС ЛЖ	0,49 [0,47; 0,52]	0,52 [0,44; 0,53]	0,47 [0,44; 0,54]	0,8
ММЛЖ (РС), г	277 [224; 366]	242 [186; 306]	283 [254; 330]	0,3
ММЛЖ (ASE), г	233 [191; 304]	205 [160; 256]	238 [214; 275]	0,3
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	149 [121; 194]	132 [100; 163]	149 [133; 172]	0,3
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	125 [103; 162]	112 [86,9; 137]	125 [112; 143]	0,3
ФВ, %	69,0 [66,0; 72,0]	67,0 [64,0; 77,0]	68,0 [62,0; 71,0]	0,2
СУ, %	39,0 [35,0; 41,0]	43,0 [38,0; 49,0]	38,0 [33,0; 41,0]	0,5

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам

Таблица 38

Анализ ассоциаций *C3238G* гена *APOC3* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>C3238G APOC3</i>		p
	<i>CC</i>	<i>CG</i>	
ЛП, мм	38,0 [38,0; 41,0]	38,5 [37,0; 41,0]	0,9
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	24,4 [21,7; 27,4]	21,9 [21,0; 29,1]	0,8
КДР ЛЖ, мм	49,0 [47,0; 54,0]	48,0 [44,0; 51,0]	0,6
КСР ЛЖ, мм	31,0 [26,5; 36,5]	35,0 [20,0; 35,0]	1,0
КДО ЛЖ, мл	160 [147; 195]	156 [128; 177]	0,6
КСО ЛЖ, мл	46 [38; 59]	56 [41; 77]	0,3
ТМЖП, мм	13,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,7; 12,0]	0,4
ТЗС ЛЖ, мм	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,0; 13,0]	0,7
ИОТС ЛЖ	0,49 [0,44; 0,53]	0,5 [0,44; 0,54]	0,9
ММЛЖ (РС), г	287 [233; 333]	256 [221; 297]	0,8
ММЛЖ (ASE), г	241 [189; 278]	216 [188; 249]	0,4
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	150 [132; 179]	130 [115; 152]	0,2
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	125 [111; 149]	109 [98; 127]	0,2
ФВ, %	69,0 [65,0; 72,0]	65,0 [59,0; 77,0]	0,2
СУ, %	39,0 [35,0; 43,0]	35,0 [31,0; 42,0]	0,5

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Таблица 39

Анализ ассоциаций *Asn363Ser* гена *GCCR* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа, Ме [Q25; Q75]

Показатели	<i>Asn363Ser GCCR</i>			p
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
ЛП, мм	38,0 [36,0; 40,0]	39,0 [38,0; 41,0]	-	0,1
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	24,7 [21,7; 26,5]	23,4 [21,4; 27,2]	-	0,4
КДР ЛЖ, мм	49,0 [46,0; 54,0]	49,0 [48,0; 52,0]	-	0,4
КСР ЛЖ, мм	30,0 [26,0; 36,7]	32,5 [28,5; 35,7]	-	0,6
КДО ЛЖ, мл	160 [140; 199]	160 [153; 180]	-	0,4
КСО ЛЖ, мл	42 [36; 60]	53 [50; 70]	-	0,3
ТМЖП, мм	12,0 [10,8; 13,0]	120 [12,0; 13,0]	-	0,1
ТЗС ЛЖ, мм	12,0 [10,0; 12,2]	13,0 [12,0; 13,0]	-	0,028
ИОТС ЛЖ	0,47 [0,42; 0,53]	0,52 [0,48; 0,53]	-	0,1
ММЛЖ (РС), г	255 [219; 338]	292 [275; 314]	-	0,4
ММЛЖ (ASE), г	217 [183; 283]	245 [232; 263]	-	0,4
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	139 [119; 183]	153 [137; 174]	-	0,5
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	115 [99,7; 152]	128 [115; 145,7]	-	0,5
ФВ, %	70,0 [65,0; 74,0]	66,0 [62,0; 76,0]	-	0,6
СУ, %	41,0 [35,0; 43,0]	36,0 [33,0; 41,0]	-	0,1

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.



Таблица 40

Анализ ассоциаций *-250G>A* гена *LIPC* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>-250G&gt;A LIPC</i>			p
	<i>AA</i>	<i>GA</i>	<i>GG</i>	
ЛП, мм	-	38,0 [37,0; 39,0]	39,5 [39,0; 42,0]	0,2
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	-	22,6 [21,2; 26,1]	25,2 [21,8; 28,0]	0,3
КДР ЛЖ, мм	-	48,0 [47,0; 53,0]	49,0 [45,0; 53,0]	0,9
КСР ЛЖ, мм	-	31,0 [26,0; 35,0]	35,0 [28,0; 42,0]	0,2
КДО ЛЖ, мл	-	153 [147; 191]	160 [136; 191]	1,0
КСО ЛЖ, мл	-	42 [36; 60]	53 [44; 61]	0,1
ТМЖП, мм	-	12,0 [11,5; 12,5]	12,5 [11,0; 13,0]	0,7
ТЗС ЛЖ, мм	-	12,0 [10,7; 13,0]	12,0 [11,0; 13,0]	0,9
ИОТС ЛЖ	-	0,48 [0,44; 0,53]	0,49 [0,45; 0,53]	0,7
ММЛЖ (РС), г	-	275 [242; 330]	296 [229,5; 329]	0,9
ММЛЖ (ASE), г	-	232 [205; 275]	248 [195; 274]	0,9
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	-	141 [132; 176]	151 [121; 183]	0,7
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	-	119 [111; 147]	127 [103; 153]	0,7
ФВ, %	-	70,0 [65,0; 74,0]	68,0 [64,0; 70,0]	0,4
СУ, %	-	41,0 [35,0; 43,0]	39,0 [35,0; 41,0]	0,3

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

При анализе связей генотипов *Gln192Arg PON1*, *C3238G APOC3*, *Asn363Ser GCCR*, *-250G>A LIPC* с ЭхоКГ показателями в группе женщин с ИБС и

гипотиреозом, а также в группе с изолированной ИБС ассоциаций выявлено не было. Данные в приложении (таблицы А5, А6, А7, А8, А9, А10, А11, А12).

Таким образом, в группе с ИБС и сочетанной эндокринной патологией носительство генотипа *CC* полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* ассоциировалось с большим ИММЛЖ (РС), по сравнению с носительством генотипа *CG*. В группе женщин с ИБС и СД 2 типа носители генотипа *GA* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* имели большую ТЗС ЛЖ, по сравнению с носителями *AA* генотипа [117].

#### **5.4. Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом в зависимости от наличия нарушений ритма сердца**

Проведен анализ частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов генов в зависимости от наличия ФП в основной группе. В других группах анализ не проводился, в связи с малым числом случаев ФП. В группе больных ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза (табл. 41) носительство аллеля *A* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* у пациенток с ФП встречалось чаще, по сравнению с женщинами без ФП (100% относительно 74,0%,  $p=0,02$ ). При сравнении с генотипами с аллелем *G* (*AG+GG*) генотип *AA* при ФП встречался чаще (100% относительно 59,3%,  $p=0,03$ ). В связи с отсутствием аллеля *G* и генотипа *GG* у женщин с ФП вычисление отношения шансов не проводили. Так как число случаев ФП было небольшим, данные результаты нужно считать предварительными. Разницы по генотипам и аллелям других изучаемых генов не выявлено.

Таблица 41

Распределение частот генотипов и аллелей генов в группе ИБС и сочетанной эндокринной патологией в зависимости от наличия ФП

Генотипы/ Аллели	Отсутствие ФП (n=27)	Наличие пароксизмальной ФП (n=8)	p
<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			
<i>AA</i>	4 (14,8%)	0	0,4
<i>AG</i>	10 (37,0%)	3 (50,0%)	
<i>GG</i>	13 (48,2%)	5 (50,0%)	
<i>AG+GG</i>	23 (85,2%)	8 (100%)	0,5
аллель <i>A</i>	18 (33,3%)	3 (18,8%)	0,3
аллель <i>G</i>	36 (66,6%)	13 (81,2%)	
<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
<i>CC</i>	22 (81,5%)	6 (75,0%)	0,6
<i>CG</i>	5 (18,5%)	2 (25,0%)	
аллель <i>C</i>	49 (90,7%)	14 (87,5%)	0,6
аллель <i>G</i>	5 (9,3%)	2 (12,5%)	
<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
<i>AA</i>	16 (59,3%)	8 (100%)	0,09
<i>AG</i>	8 (29,6%)	0	
<i>GG</i>	3 (11,1%)	0 (100%)	
<i>AG+GG</i>	11 (40,7%)	0	0,03
аллель <i>A</i>	40 (74,0%)	16 (100%)	0,02
аллель <i>G</i>	14 (26%)	0 (0%)	
<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
<i>AA</i>	1 (3,6%)	1 (12,5%)	0,6
<i>GA</i>	13 (48,1%)	4 (50,0%)	
<i>GG</i>	13 (48,1%)	3 (37,5%)	
<i>AA+GA</i>	14 (51,9%)	5 (62,5%)	0,7
аллель <i>A</i>	15 (27,8%)	6 (37,5%)	0,6
аллель <i>G</i>	39 (72,2%)	10 (62,5%)	

Примечание: p - значимость различий между группами.

Проводился анализ частот генотипов и аллелей генотипов изучаемых полиморфизмов генов в зависимости от наличия ЖЭ высоких градаций в группах с эндокринной патологией, разницы по генотипам и аллелям генов не выявлено (таблица 42, 43, 44). В группе с изолированной ИБС анализ не проводился, в связи с небольшим числом случаев данных нарушений ритма сердца.

Таблица 42

Распределение частот генотипов и аллелей генов в группе ИБС и сочетанной эндокринной патологии в зависимости от наличия ЖЭ высоких градаций

Генотипы/ Аллели	Отсутствие ЖЭ высоких градаций (n=23)	Наличие ЖЭ высоких градаций (n=12)	p
<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			
<i>AA</i>	3 (13,0%)	1 (8,3%)	0,8
<i>AG</i>	8 (34,8%)	5 (41,7%)	
<i>GG</i>	12 (52,2%)	6 (50,0%)	
<i>AG+GG</i>	20 (87%)	11 (91,7%)	1,0
аллель <i>A</i>	14 (30,4%)	7 (29,2%)	0,8
аллель <i>G</i>	32 (69,6%)	17 (70,8%)	
<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
<i>CC</i>	19 (82,6%)	9 (75,0%)	0,6
<i>CG</i>	4 (17,4%)	3 (25,0%)	
аллель <i>C</i>	42 (91,3%)	21 (87,5%)	0,6
аллель <i>G</i>	4 (8,7%)	3 (12,5%)	
<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
<i>AA</i>	14 (61,0%)	10 (83,3%)	0,2
<i>AG</i>	6 (26,0%)	2 (16,7%)	
<i>GG</i>	3 (13,0%)	0	
<i>AG+GG</i>	9 (39,0%)	2 (8,3%)	0,2
аллель <i>A</i>	34 (74,0%)	22 (91,7%)	0,1
аллель <i>G</i>	12 (26,0%)	2 (8,3%)	
<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
<i>AA</i>	2 (8,7%)	0	0,5
<i>GA</i>	11 (47,8%)	6 (50,0%)	
<i>GG</i>	10 (43,5%)	6 (50,0%)	
<i>AA+GA</i>	13 (56,5%)	6 (50,0%)	0,7
аллель <i>A</i>	15 (32,6%)	6 (25,0%)	0,5
аллель <i>G</i>	31 (67,4%)	18 (75,0%)	

Примечание: p - значимость различий между группами.

Таблица 43

Распределение частот генотипов и аллелей генов в группе ИБС на фоне СД 2 типа в зависимости от наличия ЖЭ высоких градаций

Генотипы/ Аллели	Отсутствие ЖЭ высоких градаций (n=26)	Наличие ЖЭ высоких градаций (n=9)	p
<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			
<i>AA</i>	4 (15,4%)	3 (33,3%)	0,4
<i>AG</i>	10 (38,4%)	2 (22,2%)	
<i>GG</i>	12 (46,2%)	4 (44,5%)	
<i>AG+GG</i>	22 (84,6%)	6 (66,7%)	0,3
аллель <i>A</i>	18 (34,6%)	8 (44,4%)	0,4
аллель <i>G</i>	34 (65,4%)	10 (55,6%)	
<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
<i>CC</i>	21 (80,8%)	7 (77,8%)	1,0
<i>CG</i>	5 (19,2%)	2 (22,2%)	
аллель <i>C</i>	47 (90,4%)	16 (88,9%)	1,0
аллель <i>G</i>	5 (9,6%)	2 (11,1%)	
<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
<i>AA</i>	17 (65,4%)	5 (55,6%)	0,2
<i>AG</i>	9 (34,6%)	3 (33,3%)	
<i>GG</i>	0	1 (11,1%)	
<i>AG+GG</i>	9 (34,6%)	4 (44,4%)	0,6
аллель <i>A</i>	43 (82,7%)	13 (72,2%)	0,3
аллель <i>G</i>	9 (17,3%)	5 (27,8%)	
<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
<i>AA</i>	0	0	0,1
<i>GA</i>	16 (61,5%)	2 (22,2%)	
<i>GG</i>	10 (38,6%)	7 (77,8%)	
<i>AA+GA</i>	16 (61,5%)	2 (22,2%)	0,06
аллель <i>A</i>	16 (30,8%)	2 (11,1%)	0,1
аллель <i>G</i>	36 (69,2%)	16 (88,9%)	

Примечание: p - значимость различий между группами.

Таблица 44

Распределение частот генотипов и аллелей генов в группе ИБС в сочетании с гипотиреозом в зависимости от наличия ЖЭ высоких градаций

Генотипы/ Аллели	Отсутствие ЖЭ высоких градаций (n=24)	Наличие ЖЭ высоких градаций (n=11)	p
<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			
<i>AA</i>	0	0	0,4
<i>AG</i>	8 (33,3%)	6 (54,5%)	
<i>GG</i>	16 (66,7%)	5 (45,5%)	
<i>AG+GG</i>	24 (100%)	11 (100%)	-
аллель <i>A</i>	8 (16,7%)	6 (27,3%)	0,3
аллель <i>G</i>	40 (83,3%)	16 (72,7%)	
<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
<i>CC</i>	19 (79,2%)	7 (63,6%)	0,4
<i>CG</i>	5 (20,8%)	4 (36,4%)	
аллель <i>C</i>	43 (89,6%)	18 (81,8%)	0,4
аллель <i>G</i>	5 (10,4%)	4 (18,2%)	
<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
<i>AA</i>	18 (75,0%)	6 (54,6%)	0,4
<i>AG</i>	5 (20,8%)	4 (36,4%)	
<i>GG</i>	1 (4,2%)	1 (9,0%)	
<i>AG+GG</i>	6 (25%)	5 (45%)	0,2
аллель <i>A</i>	41 (85,4%)	16 (72,7%)	0,3
аллель <i>G</i>	7 (14,6%)	6 (27,3%)	
<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
<i>AA</i>	3 (12,5)	1 (9,0%)	0,7
<i>GA</i>	9 (37,5%)	3 (27,3%)	
<i>GG</i>	12 (50,0%)	7 (63,7%)	
<i>AA+GA</i>	12 (50,0%)	4 (36,3%)	0,4
аллель <i>A</i>	15 (31,2%)	5 (22,7%)	0,6
аллель <i>G</i>	33 (68,8%)	17 (77,3%)	

Примечание: p - значимость различий между группами.

### **5.5. Оценка частоты генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов и их ассоциаций с наличием ожирения при ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза**

В связи с высокой частотой ожирения у женщин с сочетанной эндокринной патологией была проведена оценка связи генотипов и аллелей изучаемых генов с наличием ожирения во всех группах обследованных больных.

Распределение частот генотипов и аллелей изучаемых генов в группе больных ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза в зависимости от наличия ожирения представлено в таблице 45. Выявлена разница по частотам генотипов и аллелей полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* (табл. 45, 46). Носительство гомозиготного генотипа *GG* у женщин без ожирения отмечалось на 36,7% чаще, чем у лиц с ожирением (ОШ 0,052, 95%ДИ: 0,004–0,75,  $p=0,04$ ). Выявлена более частая встречаемость аллеля *G* полиморфизма *Asn363Ser* *GCCR* у пациенток без ожирения - на 35%, по сравнению с женщинами с ожирением (ОШ 0,17, 95%ДИ: 0,04–0,73,  $p=0,02$ ). Аллель *A* данного полиморфизма на 35% чаще встречался у женщин с ожирением (ОШ 5,66, 95%ДИ: 1,35–23,62,  $p=0,02$ ).



Таблица 45

Распределение частот генотипов и аллелей в группе пациенток с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом в зависимости от наличия ожирения

Генотипы/ Аллели	Отсутствие ожирения (n=5)	Наличие ожирения (n=30)	p
<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			
<i>AA</i>	2 (40,0%)	2 (6,7%)	0,09
<i>AG</i>	1 (20,0%)	12 (40,0%)	
<i>GG</i>	2 (40,0%)	16 (53,3%)	
<i>AG+GG</i>	3 (60,0%)	28 (93,3%)	0,08
аллель <i>A</i>	5 (50,0%)	16 (26,7%)	0,1
аллель <i>G</i>	5 (50,0%)	44 (73,3%)	
<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
<i>CC</i>	3 (60,0%)	25 (83,3%)	0,2
<i>CG</i>	2 (40,0%)	5 (16,7%)	
аллель <i>C</i>	8 (80,0%)	55 (91,7%)	0,2
аллель <i>G</i>	2 (20,0%)	5 (8,3%)	
<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
<i>AA</i>	2 (40,0%)	22 (73,4%)	0,024
<i>AG</i>	1 (20,0%)	7 (23,3%)	
<i>GG</i>	2 (40,0%)	1 (3,3%)	
<i>AG+GG</i>	3 (60,0%)	8 (26,6%)	0,29
аллель <i>A</i>	5 (50,0%)	51 (85,0%)	0,022
аллель <i>G</i>	5 (50,0%)	9 (15,0%)	
<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
<i>AA</i>	1 (20,0%)	1 (3,3%)	0,3
<i>GA</i>	2 (40,0%)	15 (50,0%)	
<i>GG</i>	2 (40,0%)	14 (46,7%)	
<i>AA+GA</i>	3 (60,0%)	16 (53,3%)	1,0
аллель <i>A</i>	4 (40,0%)	17 (28,3%)	0,4
аллель <i>G</i>	6 (60,0%)	43 (71,7%)	

Примечание: p - значимость различий между группами.

Таблица 46

Отношение шансов развития ожирения у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом в зависимости от генотипа и аллелей *Asn363Ser* гена *GCCR*

Генотипы/ Аллели	Отсутствие ожирения (n=5)	Наличие ожирения (n=30)	р	ОШ (ДИ: 95%) для значимых различий
<i>AA</i>	2 (40,0%)	22 (73,4%)	0,2	
<i>AG</i>	1 (20,0%)	7 (23,3%)	1,0	
<i>GG</i>	2 (40,0%)	1 (3,3%)	0,04	0,052 (0,004–0,75)
аллель <i>A</i>	5 (50,0%)	51 (85,0%)	0,022	5,66 (1,35–23,62)
аллель <i>G</i>	5 (50,0%)	9 (15,0%)		0,17 (0,04–0,73)

Примечание: р - значимость различий между группами

Разницы по другим изучаемым генам во всех группах не выявлено (таблицы 47, 48, 49).

Таблица 47

Распределение частот генотипов и аллелей в группе пациенток с ИБС в сочетании с СД 2 типа в зависимости от наличия ожирения

Генотипы/ Аллели	Отсутствие ожирения (n=9)	Наличие ожирения (n=27)	p
<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			
<i>AA</i>	2 (22,2%)	5 (18,6%)	0,7
<i>AG</i>	4 (44,5%)	9 (33,3%)	
<i>GG</i>	3 (33,3%)	13 (48,1%)	
<i>AG+GG</i>	7 (77,7%)	22 (81,4%)	0,6
аллель <i>A</i>	8 (44,4%)	19 (35,2%)	0,6
аллель <i>G</i>	10 (55,6%)	35 (64,8%)	
<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
<i>CC</i>	6 (66,6%)	23 (85,2%)	0,3
<i>CG</i>	3 (33,4%)	4 (14,8%)	
аллель <i>C</i>	15 (83,3%)	50 (92,6%)	0,3
аллель <i>G</i>	3 (16,7%)	4 (7,4%)	
<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
<i>AA</i>	6 (66,7%)	17 (63%)	0,8
<i>AG</i>	3 (33,3%)	9 (33,3%)	
<i>GG</i>	0	1 (3,7%)	
<i>AG+GG</i>	3 (33,3%)	10 (37,0%)	1,0
аллель <i>A</i>	15 (83,3%)	43 (79,6%)	1,0
аллель <i>G</i>	3 (16,7%)	11 (20,4%)	
<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
<i>AA</i>	0	0	0,1
<i>GA</i>	7 (77,8%)	11 (40,7%)	
<i>GG</i>	2 (22,2%)	16 (59,3%)	
<i>AA+GA</i>	7 (78,9%)	11 (40,7%)	0,1
аллель <i>A</i>	7 (38,9%)	11 (20,4%)	0,1
аллель <i>G</i>	11 (61,1%)	43 (79,6%)	

Примечание: p - значимость различий между группами.

Таблица 48

Распределение частот генотипов и аллелей в группе пациенток с ИБС в сочетании с гипотиреозом в зависимости от наличия ожирения

Генотипы/ Аллели	Отсутствие ожирения (n=21)	Наличие ожирения (n=16)	p
<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			
<i>AA</i>	0	0	0,5
<i>AG</i>	10 (47,6%)	5 (31,3%)	
<i>GG</i>	11 (52,4%)	11 (68,7%)	
<i>AG+GG</i>	21 (100%)	16 (100%)	0,1
аллель <i>A</i>	10 (23,8%)	5 (15,6%)	0,5
аллель <i>G</i>	32 (76,2%)	27 (84,4%)	
<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
<i>CC</i>	17 (80,95%)	10 (62,5%)	0,2
<i>CG</i>	4 (19,0%)	6 (37,5%)	
аллель <i>C</i>	38 (90,5%)	26 (81,3%)	0,3
аллель <i>G</i>	4 (9,5%)	6 (18,7%)	
<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
<i>AA</i>	12 (57,2%)	13 (81,2%)	0,2
<i>AG</i>	7 (33,3%)	3 (18,8%)	
<i>GG</i>	2 (9,5%)	0	
<i>AG+GG</i>	9 (42,8%)	3 (18,8%)	0,1
аллель <i>A</i>	31 (73,8%)	29 (90,6%)	0,1
аллель <i>G</i>	11 (26,2%)	3 (9,4%)	
<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
<i>AA</i>	3 (14,3%)	1 (6,3%)	0,5
<i>GA</i>	8 (38,1%)	5 (31,2%)	
<i>GG</i>	10 (47,6%)	10 (62,5%)	
<i>AA+GA</i>	11 (52,4%)	6 (37,5%)	0,4
аллель <i>A</i>	14 (33,3%)	7 (21,9%)	
аллель <i>G</i>	28 (66,7%)	25 (78,1%)	

Примечание: p - значимость различий между группами.

Таблица 49

Распределение частот генотипов и аллелей в группе пациенток с ИБС без  
эндокринной патологии в зависимости от наличия ожирения

Генотипы/ Аллели	Отсутствие ожирения (n=28)	Наличие ожирения (n=14)	p
<b><i>Gln192Arg PON1</i></b>			
<i>AA</i>	0	1 (7,1%)	0,3
<i>AG</i>	15 (53,6%)	8 (57,2%)	
<i>GG</i>	13 (46,4%)	5 (35,7%)	
<i>AG+GG</i>	28 (100%)	13 (92,9%)	0,3
аллель <i>A</i>	15 (26,8%)	10 (35,7%)	0,3
аллель <i>G</i>	41 (73,2%)	18 (64,3%)	
<b><i>C3238G APOC3</i></b>			
<i>CC</i>	16 (57,1%)	9 (64,3%)	0,6
<i>CG</i>	12 (42,9%)	5 (35,7%)	
аллель <i>C</i>	44 (78,6%)	23 (82,1%)	0,9
аллель <i>G</i>	12 (21,4%)	5 (17,9%)	
<b><i>Asn363Ser GCCR</i></b>			
<i>AA</i>	22 (78,6%)	9 (64,3%)	0,3
<i>AG</i>	3 (10,7%)	4 (28,6%)	
<i>GG</i>	3 (10,7%)	1 (7,1%)	
<i>AG+GG</i>	6 (21,4%)	5 (35,7%)	0,4
аллель <i>A</i>	47 (83,9%)	22 (78,6%)	0,8
аллель <i>G</i>	9 (16,1%)	6 (21,4%)	
<b><i>-250G&gt;A LIPC</i></b>			
<i>AA</i>	2 (7,1%)	1 (7,1%)	1,0
<i>GA</i>	12 (42,9%)	6 (42,9%)	
<i>GG</i>	14 (50,0%)	7 (50,0%)	
<i>AA+GA</i>	14 (50,0%)	7 (50,0%)	1,0
аллель <i>A</i>	16 (28,6%)	8 (28,6%)	0,7
аллель <i>G</i>	40 (71,4%)	20 (71,4%)	

Примечание: p - значимость различий между группами.

Для уточнения выявленных связей, учитывая немногочисленность выборки и большую частоту ожирения в основной группе, провели сравнение зависимости ожирения во всех группах с эндокринной патологией от генотипов и аллелей *Asn363Ser* гена *GCCR* (табл. 50). Аллель *A* встречался при наличии ожирения чаще на 11,3%, чем при отсутствии ожирения: 84,2% относительно 72,9% ( $p=0,04$ ). ОШ для аллели *A* составило 1,99, 95%ДИ: 1,0-3,97, для аллели *G* ОШ составило 0,5, 95%ДИ: 0,25-0,99.

Таблица 50

Распределение частот генотипов и аллелей *Asn363Ser* гена *GCCR* в группах с эндокринной патологией в зависимости от наличия ожирения

Генотипы/ Аллели	Отсутствие ожирения (n=35)	Наличие ожирения (n=73)	p	ОШ (ДИ: 95%) для значимых различий
<i>AA</i>	20 (57,2%)	52 (71,3%)	0,1	
<i>AG</i>	11 (31,4%)	19 (26,0%)		
<i>GG</i>	4 (11,4%)	2 (2,7%)		
<i>AG+GG</i>	15 (42,8%)	21 (28,7%)	0,1	
аллель <i>A</i>	51 (72,9%)	123 (84,2%)	0,04	1,99 (1,0-3,97)
аллель <i>G</i>	19 (27,1%)	23 (15,8%)		0,50 (0,25-0,99)

Примечание: p - значимость различий между группами.

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

## ГЛАВА VI. Прогнозирование риска развития нарушений ритма сердца у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом с учетом клинических, лабораторно-инструментальных и генетических параметров

### 6.1. Прогнозирование риска развития фибрилляции предсердий у женщин с ишемической болезнью сердца и эндокринной патологией (патент №2657942 от 18.06.18).

Для оценки степени влияния изученных параметров на риск развития ФП у женщин с ИБС проводили построение прогностической модели методом бинарной логистической регрессии. В качестве предикторов ФП рассматривали 37 показателей, которые предварительно тестировали на корреляционные взаимосвязи между собой. Переменные, которые сильно коррелировали между собой ( $r > 0,9$ ) в анализ не включались [93]. Метод пошагового исключения оставил в качестве факторов влияющих на риск развития ФП показатели: возраст, масса тела, уровень ЛПВП плазмы крови, уровень ТГ плазмы крови, уровень глюкозы крови, наличие генотипа *AG* полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1*, наличие аллели *A* полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1*, наличие аллели *G* полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1*, наличие генотипа *AA* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR*, наличие аллели *A* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR*, наличие генотипа *CC* полиморфизма *C3238G* гена *APOC3*, наличие СД, ТМЖП, степень выраженности ГЛЖ. В итоговую модель вошли значимые факторы ( $p$  Вальда  $< 0,05$ ): возраст, масса тела, ТМЖП, уровень ТГ плазмы крови, уровень глюкозы крови, наличие генотипа *AA* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* (табл. 51).

Вклад факторов, включенных в модель, составляет 95,7%, чувствительность способа 63,6%, специфичность 99,0%, положительная предсказуемая ценность 87,0%, отрицательная предсказуемая ценность 96,0%.

Коэффициент регрессии и константа в многофакторной модели прогнозирования риска развития ФП представлены в таблице 51.

Таблица 51

Показатели бинарной логистической регрессии в прогнозировании ФП у женщин с ИБС

Показатель	В (коэффициент регрессии)	$\chi^2$ 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 плазмы 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)
Наличие AA генотипа <i>Asn363Ser</i> <i>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 данной 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, при  $p < 0,5$  прогнозируют низкий риск развития.

Метод позволяет прогнозировать риск развития ФП у женщин с ИБС, проводить своевременное дообследование, назначение антиаритмической и антикоагулянтной терапии [82].

Оценка адекватности модели с помощью ROC-анализа: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,8 ( $p=0,001$ ) (рис. 3).

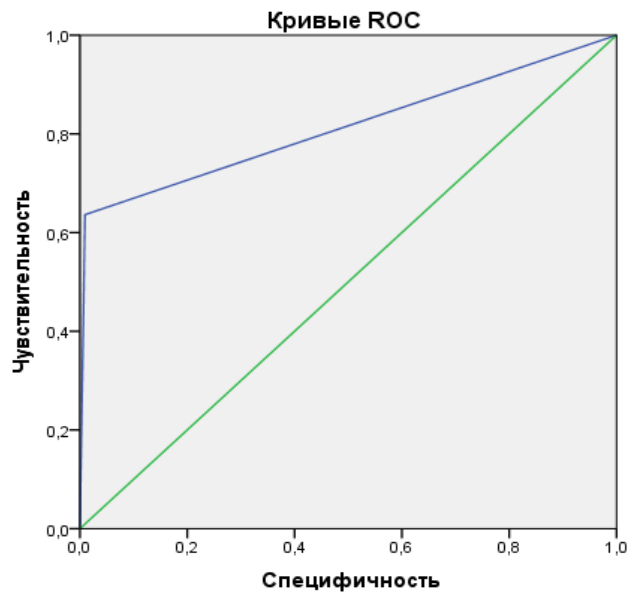


Рисунок 3. График ROC-кривой для модели бинарной логистической регрессии, прогнозирующей риск развития ФП у женщин с ИБС

Клинические примеры.

Пример №1. Пациентка С., 61 год, наблюдается с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III функциональный класс. Осложнение: ХСН II А ст. 3 ф.кл. Фоновый диагноз: Сахарный диабет 2 тип. Целевой уровень HbA1c менее 7,5%. Гипертоническая болезнь III ст., достигнутый целевой уровень, риск 4. Сопутствующий диагноз: Атеросклероз аорты, мозговых артерий.

Предъявляет жалобы на сжимающие боли за грудиной при ходьбе до 150 метров, проходящие в покое, одышку смешанного характера при небольших нагрузках, периодическое чувство сердцебиения, перебои в работе сердца. Соматически - вес 89,5 кг. При обследовании уровень глюкозы крови 13,7 ммоль/л, уровень ТГ плазмы крови 3,15 ммоль/л. Пациентке проведено исследование полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR*, установлено наличие AA генотипа *Asn363Ser* гена *GCCR*. При проведении эхокардиографического

исследования ТМЖП 13 мм. На основании имеющихся данных рассчитывалась вероятность развития ФП по формуле:

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

где  $x$  – 61 лет,

$y$  – 89,5 кг,

$z$  – 13 мм,

$a$  – 13,7 ммоль/л,

$b$  – 3,15 ммоль/л,

$c$  – 1 (наличие *AA* генотипа *Asn363Ser GCCR*),

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-78,649 + 0,535 * 61 + 0,134 * 89,5 + 1,830 * 13 + 1,612 * 13,7 + 1,038 * 3,15 - 4,041 * 1)}} = 1,0,$$

т.к.  $p > 0,5$  прогнозируют высокий риск развития ФП. Было проведено ХМЭКГ, зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС средней 72 в мин., частые пароксизмы ФП. Назначены антиаритмические препараты, учитывая высокий риск инсульта - пероральные антикоагулянты.

Пример №2.

Пациентка М., 68 лет наблюдается амбулаторно с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III функциональный класс. Фоновый диагноз: Гипертоническая болезнь III ст., достигнутый целевой уровень, риск 4. Осложнение: ХСН II А ст. 2 ф.кл. Сопутствующий диагноз: Атеросклероз аорты, мозговых артерий.

Соматически – вес 73 кг. При обследовании уровень глюкозы крови 5,6 ммоль/л, уровень ТГ плазмы крови 1,9 ммоль/л. Проведено исследование полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR*, установлено наличие *AG* генотипа

*Asn363Ser* гена *GCCR*. При проведении эхокардиографического исследования ТМЖП 13 мм. На основании имеющихся данных рассчитывался риск ФП по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(78,649 + 0,535 * 68 + 0,134 * 73 + 1,830 * 13 + 1,612 * 5,6 + 1,038 * 1,9 - 4,041 * 0)}} = 0,14,$$

т.к  $p < 0,5$  прогнозируют низкий риск развития фибрилляции предсердий. При динамическом наблюдении в течение года нарушений ритма сердца по ХМЭКГ не зарегистрировано.

## **6.2. Прогнозирование риска развития желудочковых аритмий высоких градаций у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом (патент №2663630 от 07.08.18).**

Для оценки степени влияния изученных параметров на риск развития желудочковых аритмий высоких градаций у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом проводилось построение прогностической модели методом бинарной логистической регрессии. В качестве предикторов жизнеугрожающих желудочковых аритмий рассматривали: возраст, наличие ИМ или реваскуляризации миокарда в анамнезе, выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ, ФВ ЛЖ, уровень общего ХС в сыворотке крови, уровень глюкозы крови. В итоговую модель вошли значимые факторы ( $p$  Вальда  $< 0,05$ ): возраст, наличие ИМ или реваскуляризации миокарда в анамнезе, выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ (табл. 52).

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)	$\chi^2$ Вальда	p	ОШ (ДИ: 95%)
Возраст	0,479	4,822	0,027	1,61(1,05; 2,47)
Инфаркт миокарда/реваску ляризация 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 данной 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 [99].

$e$  - математическая константа: численное значение  $e \approx 2,7$ .

При значении  $p > 0,5$  прогнозируют высокую вероятность развития жизнеопасных желудочковых аритмий, а при  $p < 0,5$  прогнозируют низкий риск их развития.

Метод позволяет прогнозировать развитие аритмий высоких градаций, проводить своевременное дообследование и коррекцию терапии у данной категории пациенток [83].

Оценка модели с помощью ROC-анализа: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,91 ( $p=0,001$ ) (рис. 4).

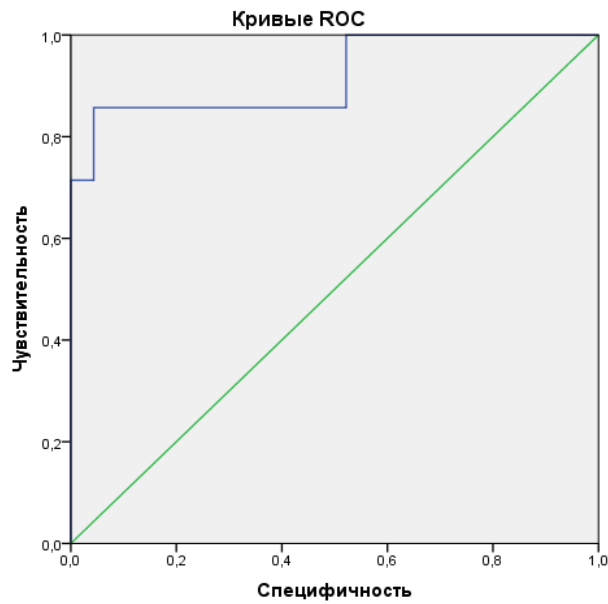


Рисунок 4. График ROC-кривой для модели бинарной логистической регрессии, прогнозирующей риск развития ЖЭ высоких градаций у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа и гипотиреозом

Клинические примеры.

Пример №1. Пациентка М., 67 лет, наблюдается амбулаторно с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда без зубца Q в 2010 г.). Осложнение: ХСН II А ст. 2 ф.кл. Фоновый диагноз: Гипертоническая болезнь III ст., достигнутый целевой уровень АД, риск 4. Сахарный диабет 2 тип. Целевой уровень HbA1c менее 7,5%. Сопутствующий диагноз: АИТ, медикаментозная субкомпенсация (субклинический гипотиреоз).

Предъявляет жалобы на давящие боли за грудиной при ходьбе на расстояние до 200 метров, проходящие в покое и при приеме нитратов, одышку смешанного характера при умеренных нагрузках, периодические перебои в работе сердца. Постоянно получает антиангинальную, гипотензивную терапию, дезагреганты, статины, сахароснижающие препараты, заместительную терапию

гипотиреоза препаратами левотироксина. Несмотря на проводимую консервативную терапию, сохраняются вышеописанные жалобы, в связи с чем планируется проведение плановой коронароангиографии. При обследовании по ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 68 в минуту, единичная желудочковая экстрасистолия, признаки гипертрофии ЛЖ. При проведении эхокардиографического исследования ТЗС ЛЖ 13 мм, ТМЖП 13 мм. На основании имеющихся данных рассчитывали вероятность ЖЭ высоких градаций по формуле:

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

где  $x - 67$ ,

$y - 1$  (ИМ в анамнезе),

$z - 2$  балла (13-15 мм),

$$p = \frac{1}{1 + 2,7^{-(-48,691 + 0,479 * 67 + 6,786 * 1 + 5,237 * 2)}} = 0,66,$$

т.к.  $p > 0,5$  прогнозируют высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий.

При проведении ХМЭКГ зарегистрирован синусовый ритм со средней ЧСС 70 уд. в мин, частая, полиморфная, ЖЭ 4б класс по Lown-Wolf. В связи с выявленными нарушениями ритма сердца дополнительно назначен амиодарон в таблетках по схеме. Через месяц при проведении контрольного ХМЭКГ ритм синусовый с ЧСС средней 62 уд. в минуту, полиморфная ЖЭ III класс по Lown-Wolf. Пациентка направлена на коронароангиографию, по результатам которой выявлен стеноз передней нисходящей артерии в средней трети 70%, рекомендовано оперативное лечение.



Пример №2. Пациентка К., 66 лет наблюдалась с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда с зубцом Q в нижней стенке в 2013 г.). Маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии, аортокоронарное шунтирование задней межжелудочковой ветви в 2014 году. Осложнение: ХСН II А ст. 2 ф.кл. Фоновый диагноз: Гипертоническая болезнь III ст., достигнутый целевой уровень артериального давления, риск 4. Сахарный диабет 2 тип. Целевой уровень HbA1c менее 8%. Сопутствующий диагноз: Первичный послеоперационный гипотиреоз, медикаментозная субкомпенсация (субклинический гипотиреоз).

При обследовании на ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 72 в мин. Рубцовые изменения нижней стенки левого желудочка. По данным эхокардиографического исследования ТЗС ЛЖ 15 мм, ТМЖП 13 мм. На основании имеющихся данных рассчитывали вероятность ЖЭ высоких градаций по формуле:

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

где x – 66,

y – 1 (ИМ и реваскуляризация миокарда в анамнезе),

z - 2 балла (13-15 мм),

$$p = \frac{1}{1 + 2,7^{-(-48,691 + 0,479 * 66 + 6,786 * 1 + 5,237 * 2)}} = 0,54 ,$$

т.к.  $p > 0,5$  прогнозировали высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий.

При динамическом наблюдении через 8 месяцев отмечался возврат клиники стенокардии до III функционального класса, на ЭКГ зарегистрированы мономорфные ЖЭ. При проведении ХМЭКГ - синусовый ритм, одиночная,

парная мономорфная ЖЭ, короткий пароксизм желудочковой тахикардии из 5 комплексов (4б класс по Lown-Wolf). Проведена коррекция лечения, рекомендовано проведение коронароангиографии.

Пример №3. Пациентка С., 75 лет, наблюдается с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II функциональный класс. Осложнение: ХСН II А ст. 2 ф.кл. Фоновый диагноз: Сахарный диабет 2 тип. Целевой уровень HbA1c менее 7,5%. Гипертоническая болезнь III ст., достигнутый целевой уровень артериального давления, риск 4. Сопутствующий диагноз: АИТ, медикаментозная субкомпенсация (субклинический гипотиреоз). При проведении эхокардиографического исследования ТЗС ЛЖ 12 мм, МЖП 14 мм. На основании имеющихся данных рассчитывалась вероятность ЖЭ высоких градаций по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + 2,7^{-(-48,691 + 0,479 * 75 + 6,786 * 0 + 5,237 * 2)}} = 0,09,$$

что свидетельствует о низком риске развития тяжелых желудочковых нарушений ритма сердца. Пациентка получала стандартную терапию ИБС. При проведении ХМЭКГ выявлены единичные мономорфные желудочковые экстрасистолы.

## ГЛАВА VII. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Причинами развития коморбидных заболеваний в настоящее время считают различные внутренние и внешние факторы, при этом особое значение придают генетической предрасположенности, сходным механизмам патогенеза, а также воздействию одной болезни как фактора риска развития другой [7, 122]. Сходство патогенеза синтропных заболеваний объясняют участием общих генов [94], а основой патогенеза считают наличие универсальных метаболических сетей, контролируемых взаимосвязанные процессы в организме, изменение которых приводит к поражению различных органов-мишеней [122].

Сочетание СД 2 типа и гипофункции ЩЖ выявляется в 5-22,5%, а сочетание с субклиническим гипотиреозом отмечается до 19,4% случаев [36, 60, 146]. В исследованиях показано, что оба эти заболевания характеризуются дислипидемией [3, 26, 49, 86, 98, 170], избыточной массой тела [26, 45, 106], развитием гипертрофии миокарда ЛЖ [12, 26, 101, 117, 160], нарушениями ритма сердца [48, 62, 73, 107, 127], ввиду чего, является актуальным изучение клинических, метаболических и генетических аспектов коморбидности, способствующих увеличению риска сердечно-сосудистых событий.

В проведенное нами исследование включались пациентки с ИБС, II-III функциональным классом стенокардии с наличием СД 2 типа, гипотиреоза, сочетанной эндокринной патологией. В качестве контрольной группы были набраны женщины с изолированной ИБС. Течение ИБС в группе с сочетанной эндокринной патологией отличалось более тяжелым характером: количество перенесенных ИМ в группе было больше, чем в контрольной группе (23,6% относительно 2,2%,  $p=0,004$ ) и группе с гипотиреозом (23,6% относительно 4,8%,  $p=0,03$ ), эпизоды «немой» ишемии миокарда по данным ХМЭКГ

регистрировались в 16,7% ( $p=0,02$  по сравнению с группой ИБС с гипотиреозом). Большинство пациенток с сочетанной эндокринной патологией страдали ожирением (84,2% женщин) - 2,5 раза чаще, чем в группе контроля ( $p<0,001$ ), тогда как в группе с СД 2 типа ожирение встречалось в 2 раза чаще (75,0%), по сравнению с контролем ( $p<0,001$ ). В группе с гипотиреозом разницы по частоте ожирения, по сравнению с контролем не выявлено.

При исследовании показателей липидного профиля во всех группах уровни ХС и ЛПНП превышали оптимальные рекомендованные значения, однако, не имели значимых различий между собой. На момент исследования большинство пациенток во всех группах принимали статины, однако целевые значения ЛПНП были достигнуты лишь у 4,5-10,5% человек, что не имело достоверных различий в группах. Нарушение липидного обмена при СД 2 типа и гипотиреозе имеет определяющее значение для развития и прогрессирования атеросклероза. По современным представлениям дислипидемия при СД 2 типа - это нарушение содержания в плазме липидов и липопротеидов, взаимосвязанное на уровне метаболизма [98]. При этом повышение уровня ТГ или снижение ЛПВП, а также их сочетание отмечается примерно у половины пациентов с СД 2 типа [98, 150]. Показано также, что у женщин с ИБС уровень ТГ напрямую коррелирует с уровнем гликемии и окружностью талии [87]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования - у пациенток с ИБС и СД 2 типа выявлено увеличение уровня ТГ, по сравнению лицами с изолированной ИБС, сходные изменения были отмечены у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией. Кроме того, в группе с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза выявлены более низкие уровни ЛПВП ( $p=0,06$ ), при этом значения медианы уровня ЛПВП были ниже оптимальных значений, рекомендованных для женщин [124]. В группе ИБС на фоне гипотиреоза уровни ХС и ЛПНП имели повышенные значения, однако разницы с аналогичными показателями группы изолированной ИБС не выявлено. По литературным данным у больных с гипотиреозом на фоне

терапии левотироксином отмечается положительная динамика в отношении показателей липидного профиля [86, 199], что, вероятно, объясняет отсутствие значимых изменений в этой группе, так как все пациентки получали левотироксин.

Наиболее выраженные изменения по показателям липидного спектра были выявлены при сочетанной эндокринной патологии и при СД 2 типа, что дает возможным предположить определяющую роль СД в развитии дислипидемии при сочетании СД 2 типа и гипотиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином. Однако значимые различия были выявлены только в отношении уровня ТГ, повышение которых является характерным для СД, а механизмы патогенеза детально изучены.

Одним из центральных звеньев патогенеза ССК, независимо от этиологического фактора, является гипертрофия миокарда и ремоделирование сердца, которые, включаясь в общую схему патогенеза, способствуют развитию и прогрессированию СН, а также увеличивают риск внезапной смерти вследствие развития жизнеугрожающих аритмий [21, 42]. Под термином ремоделирование ЛЖ понимают процесс изменения размеров, геометрии и функции сердца во времени [99]. Ремоделирование ЛЖ является мультимодальной реакцией миокарда на множество внешних или внутренних стимулов, имеющей сложную иерархию лежащих в ее основе сдвигов на различных уровнях [44, 193]. При этом структурно-геометрические изменения желудочков при различных патологических состояниях, вследствие преобладания тех или иных компонентов ремоделирования (воспаление, фиброз, дезинтеграция коллагенового каркаса, утрата кардиомиоцитов) различаются [44]. Для оценки ремоделирования ЛЖ в настоящее время используют количественную оценку объемов ЛЖ, фракцию выброса ЛЖ, массу миокарда и геометрию ЛЖ [99].

При оценке размеров и объемов ЛЖ у женщин с ИБС на фоне сочетанной эндокринной патологии нами выявлено увеличение КДР ЛЖ и КДО ЛЖ по

сравнению с контрольной группой ( $p=0,001$ ). В группе с СД 2 типа и нормальной функцией ЩЖ выявлено только увеличение КДР ЛЖ ( $p=0,044$ ). Оценка степени влияния факторов (СД 2 тип и гипотиреоз), в условиях сочетанной эндокринной патологии показала, что вклад в изменение объема ЛЖ вносит именно СД ( $p<0,05$ ). Влияния фактора гипотиреоза на показатели КДО ЛЖ выявлено не было. При перерасчете на ППТ разницы между группами по показателям КДО ЛЖ не выявлено, поэтому можно говорить лишь о тенденции к увеличению объема ЛЖ при сочетанной эндокринной патологии.

Различий по значениям ФВ ЛЖ во всех группах не получено, однако в группе женщин с ИБС и коморбидной эндокринной патологией у 4 (12,1%) женщин установлена ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%) (2 из них имели ИМ в анамнезе), что значимо отличалось от группы изолированной ИБС ( $p=0,03$ ). Симптомы СН в группе с сочетанной эндокринной патологией носили более выраженный характер – III функциональный класс СН выявлялся на 25,2%, чаще, чем у лиц с изолированной ИБС ( $p=0,012$ ) и на 24,2% чаще, чем в группе СД 2 типа ( $p=0,02$ ). Основными причинами развития ХСН в России считают АГ, ИБС, а также их комбинацию [50, 124]. Одной из важных причин формирования СН в настоящее время считается СД, причем в большей степени влияние этого фактора характерно для женщин [34, 50, 124]. В исследованиях показано, что нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ развивается уже в условиях предиабета и утяжеляется по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена [92]. Имеются также сведения о взаимосвязи ожирения и развития ХСН [50, 125]. Влияние фактора гипотиреоза, в том числе субклинического, на развитие и течение ХСН показано во многих исследованиях [8, 101]. Таким образом, сочетание множества этиологических факторов у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией, способствует более выраженной симптоматике СН, при наличии сохраненной ФВ ЛЖ.

Дальнейшая оценка ремоделирования миокарда ЛЖ включала выявление его гипертрофии, которая была определена у большинства женщин с коморбидной эндокринной патологией (94,0-97,0% при расчете по ASE и PC), тогда как при изолированной ИБС регистрировалось в 82,5-95,0% случаев. При ИБС на фоне СД 2 типа распространенность гипертрофии миокарда ЛЖ составила 89,5-94,7%, при сочетании ИБС с гипотиреозом – 82,4-97,0%. Различий по частоте встречаемости гипертрофии ЛЖ между группами получено не было, однако значения массы миокарда и ИММЛЖ у женщин с коморбидной эндокринной патологией имели наибольшие значения ( $p=0,0001$  для ММЛЖ по ASE и PC,  $p=0,005$  для ИММЛЖ по PC, по сравнению с контролем), что закономерно сопровождалось наибольшими значениями ТМЖП и ТЗС ЛЖ ( $p=0,002$  и  $p=0,0001$  соответственно, по сравнению контролем). В группе СД 2 типа было выявлено только увеличение ТЗС ЛЖ по сравнению с контролем ( $p=0,002$ ). В группе с гипотиреозом, различия по сравнению с контрольной группой по показателям массы миокарда и толщины стенок ЛЖ не получено. При оценке степени вклада факторов (СД 2 тип и гипотиреоз), на выраженность гипертрофии ЛЖ, у пациенток с сочетанной эндокринной патологией, выявлено влияние СД в увеличении ТМЖП ( $p=0,015$ ), ММЛЖ ( $p=0,005$  по ASE и PC) и ИММЛЖ ( $p=0,036$  по PC), влияние же фактора гипотиреоза определялось в увеличении ТМЖП ( $p=0,034$ ). Однако при проведении корреляционного анализа была показана прямая связь между ТЗС ЛЖ и длительностью гипотиреоза ( $r=0,39$ ,  $p=0,025$ ). Кроме того, был выявлен рост значений ММЛЖ с увеличением возраста пациенток ( $r=0,39$ ,  $p=0,025$ ), ИММЛЖ с увеличением возраста пациенток ( $r=0,49$ ,  $p=0,003$  по ASE,  $r=0,5$ ,  $p=0,002$  по PC).

Определение ИММЛЖ с использованием ИОТС ЛЖ позволило провести оценку типа геометрии ЛЖ [99, 181]. У пациентов с нормальной ММЛЖ выделяют концентрическое ремоделирование (нормальная ММЛЖ при увеличении ИОТС $>0,42$ ) или нормальную геометрию ЛЖ (ИОТС $\leq 0,42$ ), у

пациентов с повышенной ММЛЖ определяют концентрическую (ИОТС $>$ 0,42) и эксцентрическую (ИОТС $\leq$ 0,42) гипертрофию [99]. В соответствии с современными представлениями тип ремоделирования миокарда определяется основным действующим фактором. Так, в зависимости от характера гемодинамической перегрузки выделяют эксцентрическую гипертрофию (при перегрузке объёмом) и концентрическую гипертрофию (при перегрузке давлением) [44, 99, 158].

В нашем исследовании преобладающим типом ремоделирования ЛЖ у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией явилась концентрическая ГЛЖ (91,0-94,0%), которая выявлялась на 6,5-11% чаще, чем в группе изолированной ИБС, однако статистически значимой разницы получено не было. Эксцентрическая гипертрофия, для которой характерно в большей степени увеличение полости ЛЖ, чем утолщение стенок, отмечена только в 3,0%. Негипертрофический тип ремоделирования (концентрическое ремоделирование) выявлялся у 3,0-6,0% женщин без ГЛЖ. Нормальная геометрия ЛЖ в условиях сочетанной эндокринной патологии не встречалась. Разницы по типам ремоделирования по сравнению с другими группами не выявлено. У всех женщин с ИМ в анамнезе был выявлен концентрический вариант гипертрофии ЛЖ.

У больных с изолированным СД 2 типа изменение геометрической модели ЛЖ наиболее часто происходит по типу концентрического ремоделирования [31], то есть имеет место негипертрофический тип ремоделирования. Однако при сочетании СД 2 типа с АГ концентрическая гипертрофия ЛЖ отмечается в 48-64%, а эксцентрическая гипертрофия ЛЖ в 17-19% случаев [31]. В нашем исследовании больные с ИБС и СД 2 типа в 79,0-84,0% имели концентрическую гипертрофию ЛЖ, в 10,0-10,5% отмечалась эксцентрическая гипертрофия, в 3,0-7,9% концентрическое ремоделирование.

Выявленные нами структурно-функциональные изменения ЛЖ в группе с сочетанной эндокринной патологией и группе СД 2 типа согласуются с



современным представлениям об изменениях в миокарде при СД 2 типа, когда на начальных стадиях отмечается утолщение стенок и полость ЛЖ небольшая, ФВ ЛЖ сохранена, а в дальнейшем происходит дилатация ЛЖ с формированием СН с низкой ФВ [34, 191].

По данным отечественных авторов, как изолированный гипотиреоз, так и его сочетание с ИБС приводит к развитию концентрической гипертрофии ЛЖ в 42-52% случаев [45, 46, 101, 123]. В других работах показано, что эксцентрическая гипертрофия встречается при субклиническом и манифестном гипотиреозе у больных с АИТ в 25,9% и 60% случаев соответственно [128]. В проведенном нами исследовании женщины с ИБС и гипотиреозом в 79,0-91,0% имели концентрическую гипертрофию ЛЖ, концентрическое ремоделирование в 3,0-15,0%, на эксцентрическую гипертрофию и нормальную геометрию приходилось по 3,0%.

Вклад гипотиреоза в ремоделирование ЛЖ у пациенток с сочетанной эндокринной патологией определялся в меньшей степени, что возможно связано с преобладанием пациенток с субклиническим гипотиреозом (95%), при этом все женщины на момент включения в исследование находились на заместительной терапии левотироксином. В проведенных за последние годы исследованиях, выявлено, что гормонзаместительная терапия у пациентов с субклиническим гипотиреозом влияет на сердечно-сосудистый риск. Так, по результатам крупного английского исследования, у пациентов в возрасте 40–70 лет, имеющих субклинический гипотиреоз и принимающих левотироксин, риск развития сердечно-сосудистых событий снижается [8, 188]. Это согласуется с проведенными ранее исследованиями, показавшими уменьшение степени выраженности гипертрофии ЛЖ, за счет уменьшения таких показателей как ТМЖП, ТЗС ЛЖ, КДР ЛЖ, ИОТС ЛЖ на фоне заместительной терапии, вследствие уменьшения отека интерстициального и мышечного компонента [43].

У больных ИБС формирование геометрической модели ЛЖ определяется тяжестью течения стенокардии. Так, у больных стенокардией I-II функционального класса чаще встречается концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия ЛЖ, у пациентов IV функционального класса, которые чаще переносили ИМ, происходит в большинстве случаев формирование эксцентрической гипертрофии ЛЖ [44, 103]. У женщин с изолированной ИБС концентрическая гипертрофия так же явилась основным типом ремоделирования миокарда и встречалась в 80,0-87,5% случаев. Эксцентрическая гипертрофия отмечалась в 2,5-7,5%, концентрическое ремоделирование в 7,5%. Нормальная геометрия ЛЖ выявлялась в 5,0-10,0%, и по сравнению со всеми группами, включающими эндокринную патологию, встречалась чаще на 8,0% ( $p=0,04$  при расчете по ASE).

Необходимо учитывать, что пациентки во всех группах имели АГ, но на момент включения в исследование она была контролируемой, в виду чего степень влияния этого фактора на формирование гипертрофии ЛЖ в условиях комплексного воздействия различных причин трудноопределима.

Одним из важных факторов, способствующих формированию выраженной ГЛЖ в основной группе, следует считать ожирение, которое встречалось у большинства больных с сочетанной эндокринной патологией, а также в группе с СД 2 типа. По данным многих авторов, увеличение массы ЛЖ при ожирении наблюдается независимо от уровня АД и других гемодинамических факторов [12, 25, 75]. Кроме этого, показано, что у пациентов с ожирением гипертрофия миокарда носит более выраженный характер, при этом преобладающим вариантом ремоделирования является концентрическая гипертрофия, частота выявления которой ассоциируется с увеличением степени ожирения [56, 100]. Это также согласуется с результатами корреляционного анализа, в ходе которого выявлена прямая зависимость ТЗС ЛЖ от ИМТ ( $r=0,35$ ,  $p=0,039$ ), о чем мы уже сообщали ранее [101].

Исходя из вышеизложенного следует, что у женщин с ИБС на фоне сочетанной эндокринной патологии совместное влияние ряда клинических, метаболических и гемодинамических факторов приводит к формированию концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ у большинства больных.

Выявление гипертрофии ЛЖ и типа его ремоделирования имеет значение для прогнозирования дальнейшего течения заболевания и, следовательно, необходимо для своевременной профилактики возможных осложнений. В ряде многолетних исследований показано, что концентрическая гипертрофия ЛЖ сопряжена с более высоким риском развития осложнений, чем эксцентрическая гипертрофия [55, 74]. Однако по результатам пятилетнего исследования А. В. Барсукова (2012) не выявлено различий по смертности у пожилых больных с эксцентрической и концентрической гипертрофией ЛЖ [6]. Считается, что изменение геометрии ЛЖ и внутрисердечной гемодинамики способствует развитию желудочковых нарушений ритма сердца [12]. Нами проведен анализ структуры желудочковых аритмий в группах, при этом различия по частоте желудочковых аритмий I-II класса по Lown-Wolf не выявлено. ЖЭ высоких градаций (полиморфные, парные, пробежки желудочковой тахикардии) в группах с эндокринной патологией регистрировались на 21,9% чаще, чем в группе с изолированной ИБС ( $p=0,01$ ). При детальном изучении структуры аритмий высоких градаций выявлено, что у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией полиморфные желудочковые экстрасистолы регистрировались на 22,3% чаще, а у женщин с гипотиреозом на 23,0% чаще, по сравнению с изолированной ИБС ( $p=0,01$ ). У женщин с СД 2 типа выявлено увеличение числа желудочковых экстрасистол III класса по Lown-Wolf на 17,3% по сравнению с контрольной группой ( $p=0,028$ ). Различия по распространенности экстрасистол IV класса между группами не выявлено. Среди женщин основной группы с ИМ в анамнезе ЖЭ III – IV градаций по Lown-Wolf отмечались у 33,3% лиц, что составило 25% всех ЖЭ III – IV градаций в данной группе.

В основной группе 18,4% женщин получали антиаритмические препараты III класса по поводу ранее выявленных нарушений ритма сердца, что значительно отличалось от группы изолированной ИБС ( $p=0,02$ ) и группы СД 2 типа ( $p=0,02$ ). Отмечена разница по частоте применения препаратов III класса по поводу желудочковых аритмий, по сравнению с группой изолированной ИБС ( $p=0,04$ ).

При оценке распространенности наджелудочковой экстрасистолии выявлено, что во всех группах с эндокринной патологией наджелудочковые экстрасистолии встречались чаще на 25,4%, по сравнению с изолированной ИБС ( $p=0,007$ ), но разницы между отдельными группами не выявлено. Однако у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией пароксизмальная форма ФП регистрировалась в 22,2% случаев, что было на 16,5% чаще, чем в других группах ( $p=0,007$ ), и на 19,4% чаще, по сравнению с лицами с ИБС на фоне гипотиреоза ( $p=0,02$ ). По проведенным исследованиям, ФП часто ассоциируется с различными заболеваниями, которые создают субстрат для сохранения аритмии, такими как АГ, СД, ожирение, заболевания ЩЖ с нарушением её функции [51, 138, 204]. В эпидемиологических исследованиях показано, что гипертиреоз или гипотиреоз у больных с ФП выявляется достаточно редко, однако, субклиническая дисфункция ЩЖ может вносить вклад в развитие этой аритмии [138, 204]. Известно, что именно сниженная концентрация ТТГ является фактором риска развития ФП [33], что согласуется с полученными нами данными о наиболее редкой встречаемости этого вида аритмии в группе с ИБС на фоне гипотиреоза.

По литературным данным ФП у больных СД встречается в 2 раза чаще, чем у больных без диабета [107]. Существуют взаимосвязь между увеличением размера ЛП и развитием ФП [99]. При сопоставлении с данными ЭхоКГ исследования у пациенток с ИБС и сочетанной эндокринной патологией увеличенные размеры ЛП были выявлены у 72,7% человек, что значительно отличалось от группы изолированной ИБС ( $p=0,0006$ ). При сравнении значений размеров ЛП выявлено

их увеличение, как в группе с сочетанной эндокринной патологией, так и в группе с СД 2 типа, по сравнению с изолированной ИБС ( $p=0,001$  и  $p=0,016$  соответственно). ИОЛП также был увеличен у женщин с сочетанной эндокринной патологией и у лиц с СД 2 типа, по сравнению с контролем ( $p=0,002$  и  $p=0,031$  соответственно). При изучении вклада факторов (СД 2 тип и гипотиреоз) в увеличение размеров ЛП была выявлена значимая роль СД ( $p=0,003$ ). Размеры ЛП и ИОЛП у женщин с изолированной ИБС, а также у женщин с ИБС на фоне гипотиреоза были сопоставимы. В исследовании Е. С. Мазур и соавт. (2012) показано, что на фоне терапии левотироксином объем ЛП у пациентов с гипотиреозом и АГ уменьшается, что связывают с уменьшением объема внеклеточной жидкости и объема циркулирующей крови [43].

По результатам недавних исследований показано увеличение риска развития ФП у лиц с ожирением в среднем в 2,4 раза по сравнению с лицами с нормальной массой тела [32, 33, 205]. При этом увеличение риска развития ФП происходит на 3,5-5,3% на каждую единицу индекса массы тела. Эта взаимосвязь сохраняется и после учета таких факторов как СД 2 типа, АГ, ИМ [176]. Большинство женщин в группе с сочетанной эндокринной патологией страдали ожирением (84,2%) или имели избыточную массу телу (13,2%).

Таким образом, увеличение частоты ФП в группе с ИБС и сочетанной эндокринной патологией обусловлено совместным влиянием факторов, в большей степени СД и ожирения, которое встречалось у большинства женщин.

Помимо высокой распространенности пароксизмальной ФП при сочетанной эндокринной патологии в 19,4% случаев имело место ее сочетание с ЖЭ: в 37,5% с экстрасистолией IV градаций по Lown-Wolf, в 50,0% с полиморфной ЖЭ. При наличии ИБС и СД сочетание с желудочковой экстрасистолией III-IV градаций по Lown-Wolf отмечалось в 5,7%.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что ремоделирование левых отделов сердца при сочетанной эндокринной патологии, включающее в

себя увеличение ЛП, выраженную гипертрофию миокарда ЛЖ, способствовало увеличению частоты ЖЭ высоких градаций, увеличению распространенности пароксизмальной формы ФП, а также частому сочетанию этих нарушений ритма сердца.

Следующим этапом исследования было изучение частот генотипов и аллелей *Gln192Arg* (575A>G, rs662) гена *PON1*, C3238G (rs5128) гена *APOC3*, Asn363Ser (A1220G, rs56149945) гена *GCCR*, -250G>A (rs2070895) гена *LIPC* и выявление ассоциаций с развитием СД и гипотиреоза, а также определение связей с изученными клиническими, лабораторными и инструментальными параметрами.

Литературные данные, описывающие ассоциации полиморфизма *Gln192Arg* (575A>G, rs662) гена *PON1*, известного так же как *Q192R PON1*, с сердечно-сосудистой патологией весьма противоречивы, что связывают с гендерными и этническими различиями. *Arg192* связывают с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в разных популяциях, также имеются данные, что *Arg192* может являться маркером риска развития ИБС у лиц с СД 2 типа [54]. В работе S. R. Srinivasan было продемонстрировано, что молодые женщины - носители *Arg192* имели меньшую толщину комплекса-интима медиа в сонной артерии. [185]. В японском исследовании К. Ichikawa (2009) генотип *AA PON1* ассоциируется с развитием хронических заболеваний почек, также авторы предполагают его связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Однако данная зависимость также была показана только для женщин [156]. Интересны результаты крупного метаанализа по исследованию двух полиморфизмов *PON1* (*L55M* и *Q192R* гена *PON1*), включавшего 64 исследования с участием 19715 человек европейских, азиатских и африканских популяций. Было показано, что *192R* аллель уменьшает риск коронарной болезни сердца и ИМ, а аллель *192Q* повышает риск развития ИБС [151]. В нашем исследовании у женщин с ИБС и СД 2 типа выявлено увеличение частоты носительства гомозиготного *AA* генотипа

*Gln192Arg* гена *PON1* по сравнению с лицами с изолированной ИБС на 17,1% (ОШ 9,8, 95%ДИ: 1,15-84,8,  $p=0,02$ ). Распределение генотипов *Gln192Arg* гена *PON1* у больных ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза, ИБС и гипотиреоза по сравнению с ИБС без эндокринной патологии не различалось. Носители генотипа *AA* в группе СД 2 типа имели более низкие значения ХС, ЛПНП, но это не имело статистически значимых различий по сравнению с носителями других генотипов. В литературе имеются работы, в которых описано, что показатели липидного профиля у носителей различных генотипов *Gln192Arg* гена *PON1* различаются. Так, в исследовании М. В. Ким и соавторов (2014) было продемонстрировано, что у больных СД 2 типа носительство генотипа *QQ* гена *PON1* ассоциируется с более высокими значениями ХС, ТГ и ЛПОНП [91]. В другом исследовании на выборке пожилых пациентов показано, что у носителей генотипа *RR* концентрация ТГ и коэффициент атерогенности выше [89]. В настоящем исследовании у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией носительство генотипов *AG* и *GG* ассоциировалось с более высокими показателями ЛПНП, по сравнению с носителями генотипа *AA* ( $p<0,05$ ), а носительство генотипа *GG* показало тенденцию к более высокому содержанию ТГ ( $p=0,08$ ). В группе женщин с изолированной ИБС у носителей генотипа *AG* выявлена тенденция к более высокому содержанию ЛПВП по сравнению с носителями генотипа *GG* ( $p=0,07$ ). Существуют работы, в которых определена зависимость динамики показателей липидного спектра на фоне терапии статинами от носительства различных генотипов полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1*. В исследовании, проведенном на выборке пациентов с дислипидемией IIb типа без СД, было установлено, что на фоне приема статинов у носителей генотипов *RR* и *QR* отмечалось более выраженное снижение уровня ТГ по сравнению с носителями генотипа *QQ* полиморфизма *Q192R PON1* [201]. В другом исследовании, у пациентов с СД 2 типа через 3 месяца лечения аторвастатином при носительстве генотипа *QQ* полиморфизма *Q192R PON1* степень снижения общего холестерина была более

значимой, чем у пациентов с генотипом *QR* [90]. Все пациенты, включенные в генетическое исследование, принимали статины, что возможно оказало различное влияние на уровень содержания липидов крови в зависимости от генотипов полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1*, так и генотипов других изучаемых генов липидного метаболизма (*C3238G APOC3*, *-250G>A LIPC*), однако степень этого влияния не учитывалась.

Ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* с перенесенным ИМ, ожирением, структурно-функциональными показателями левых отделов сердца, нарушениями ритма сердца выявлено не было.

При анализе полиморфных вариантов *C3238G (rs5128)* гена *APOC3* различия по частоте генотипов и аллелей по сравнению с изолированной ИБС не выявлено, ассоциаций генотипов с показателями липидного профиля в группах с эндокринной патологией не получено. Однако в группе с изолированной ИБС выявлены более высокие значения по всем показателям липидного профиля (ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) при носительстве гетерозиготного генотипа *CG*, по сравнению с носителями *CC* генотипа полиморфизма *C3238G* гена *APOC3*, но статистически значимые ассоциации касались только ЛПВП ( $p=0,01$ ). По литературным данным носительство *3238G* ассоциировано с повышенным содержанием ТГ в плазме крови [110, 133]. В рамках Фремингемского исследования было обнаружено, что наличие в генотипе аллеля *3238G* гена *APOC3* ассоциировано с увеличением содержания ТГ и ЛПНП у женщин [137]. Другими авторами на выборке североиндейского населения было показано, что средний уровень ЛПВП и ТГ значительно выше в контрольной группе, среди имеющих хотя бы один «мутантный» аллель *APOC3*, по сравнению с лицами с ИБС [136]. При проведении анализа связей генотипов и аллелей полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* со структурно-функциональными показателями левых отделов сердца у женщин с сочетанной эндокринной патологией выявлена разница по ИММЛЖ у носителей различных генотипов. При расчете ИММЛЖ по Penn-convention,



носители генотипа *CC* в группе с сочетанной эндокринной патологией отличались большим ИММЛЖ, по сравнению с носителями генотипа *CG* ( $p=0,04$ ). В группе с наличием только СД носители генотипа *CC* полиморфизма *C3238G APOC3* также имели большие значения ММЛЖ и ИММЛЖ, однако статистически значимой разницы по сравнению с генотипом *CG* не установлено. Анализ ассоциации полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* со структурными показателями ЛЖ при ИБС и эндокринной патологии проведен нами впервые. Выявленные ассоциации, вероятно, носят опосредованный характер и обусловлены участием данного гена в метаболизме липидов и влиянием его конечных продуктов на развитие атеросклероза и гипертрофии миокарда ЛЖ. Ассоциаций *C3238G* гена *APOC3* с перенесенным ИМ, ожирением, нарушениями ритма сердца выявлено не было.

Полиморфизм *Asn363Ser* (*A1220G*, *rs56149945*) гена *GCCR* глюкокортикоидного рецептора связывают с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам [143]. В проведенных ранее исследованиях было продемонстрировано, что *Asn363Ser GCCR* влияет на уровень ХС в плазме крови [114]. Кроме того, в нескольких исследованиях показана ассоциация данного полиморфизма с развитием ожирения [114, 157, 202]. Однако другие исследования показали противоречивые результаты, не демонстрируя ассоциаций с избыточным весом [143]. В нашем исследовании разницы по частотам генотипов и аллелей *Asn363Ser GCCR* в группах не было, ассоциаций генотипов с перенесенным ИМ, показателями липидного профиля не выявлено. В группе женщин с ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза выявлена ассоциация аллеля *A* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* с наличием ожирения (ОШ 5,60, 1,35–23,62,  $p=0,02$ ). В отношении аллеля *G* и гомозиготного генотипа *GG* в группе женщин с сочетанной эндокринной патологией отмечена более частая встречаемость у женщин без ожирения: для аллеля *G* ОШ 0,17, 95%ДИ: 0,04–0,73,  $p=0,02$ , для генотипа *GG* ОШ 0,052, 95%ДИ: 0,004–0,75,  $p=0,04$ . В других группах исследования ассоциаций с ожирением выявлено не было. Для уточнения

выявленных ассоциаций провели сравнение распределения частот аллелей и генотипов *Asn363Ser* гена *GCCR* в зависимости от наличия ожирения у всех женщин с эндокринной патологией. Выявлено увеличение частоты носительства аллеля *A* при наличии ожирения на 11% (ОШ=1,99, 95%ДИ: 1,0-3,97,  $p=0,04$ ). В исследовании М. G. Dobson и соавторов (2001) аллель 363Ser ассоциировался с развитием центрального ожирения у европейских мужчин, но не у женщин, и не был связан с другими факторами риска ИБС и СД [202]. В другом исследовании, на выборке итальянских пациентов с различными расстройствами питания и ожирением, показана связь *Asn363Ser GCCR* с более высоким ИМТ [157]. В 2006 году были опубликованы результаты метаанализа, включавшего в себя в общей сложности 5909 человек из различных популяций. В целом, анализ не показал повышенного риска развития ожирения для гомо- или гетерозиготных носителей аллеля 363Ser (объединенный ОШ 1,02, 95% ДИ: 0,56-1,87), а после объединения немецких и испанских исследований для гомо- и гетерозиготных носителей аллеля 363Ser была получена обратная ассоциация (ОШ=0,45, 95%ДИ: 0,24–0,85) [172]. Помимо этнических особенностей, авторы указывают на различие критериев для определения ожирения в разных исследованиях, а также на различия по возрасту и полу. У женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа при наличии генотипа *AG* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* выявлена большая ТЗСЛЖ, по сравнению с генотипом *AA* ( $p=0,028$ ) [117]. Учитывая множественные физиологические эффекты глюкокортикоидов, их участие в жировом и углеводном обмене, а также в регуляции уровня АД, связь полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* со структурными показателями миокарда ЛЖ у данной категории пациентов является закономерной и требует дальнейшего изучения. При определении ассоциаций полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* с ФП у женщин с сочетанной эндокринной патологией, аллель *G* встречалась только у женщин без ФП ( $p=0,02$ ), а генотип *AA* более часто встречался при ФП ( $p=0,03$ ).

При изучении распределения генотипов и аллелей полиморфизма  $-250G>A$  гена *LIPC* разницы по сравнению с контрольной группой не выявлено. У женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа определена тенденция к более высокому уровню ТГ у носителей генотипа *GG* полиморфизма  $-250G>A$  гена *LIPC* ( $p=0,09$ ). Ассоциаций полиморфизма с ИМ, ожирением, эхокардиографическими показателями и нарушениями ритма сердца не выявлено.

Таким образом, выявленные ассоциации полиморфизма генов с изученными параметрами показали различные генофенотипические ассоциации во всех группах, в зависимости от наличия или отсутствия СД и гипотиреоза. Наличие «минорного» аллеля не всегда ассоциировалось с прогностически худшими клиническими показателями. Так, в группе с наличием и СД и гипотиреоза генотипы *AG* и *GG* полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1*, ассоциировались с более высокими показателями ЛПНП, тогда как в группе с одним СД ассоциаций с показателями липидного профиля по данному полиморфизму не выявлено. Оценка частоты генотипов полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* показала, что генотип *AA* значимо чаще встречался при наличии ИБС в сочетании с СД, по сравнению с изолированной ИБС. В отношении аллеля *A* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* были выявлены статистически значимые ассоциации с ожирением, а генотип *AG* при наличии СД ассоциировался с большими значениями ТЗС ЛЖ.

Количество ассоциаций генотипов и аллелей с различными признаками в группах с сочетанной эндокринной патологией и группе с СД оказалось наибольшим. В исследованиях В. П. Пузырева, направленных на изучение генетических основ мультифакторных болезней, в том числе болезней ССК, было продемонстрировано, что генетический профиль при сочетании нескольких заболеваний значительно отличается от отдельных форм патологии [94, 95]. Также было показано, что для синтропных заболеваний существуют общие

сетевые процессы, в основе которых лежат как общие гены, так и общие метаболические процессы [95].

Нами также были выявлены ассоциации не связанные с непосредственными эффектами изученных генов. Известно, что установление ассоциации между геном и признаком свидетельствует лишь о наличии связи, но не определяет ее характер. Если ген и его продукт прямо или косвенно задействованы в патогенезе заболевания, то эта связь очевидна, а в случаях коморбидных синтропных заболеваний связь между каким либо геном и признаком, вероятно, может носить опосредованный характер. Для уточнения выявленных ассоциаций необходимо проведение исследований на большем количестве пациентов, что является затруднительным в связи со сложностью формирования больших по объему выборок без наличия другой сопутствующей патологии.

Для оценки значимости выявленных клинических, лабораторно-инструментальных и генетических параметров в прогнозе развития нарушений ритма сердца при ИБС и сочетанной эндокринной патологии у женщин был использован метод бинарной логистической регрессии. Для оценки сочетанного влияния факторов на риск развития ФП у женщин с ИБС и эндокринной патологией проводили построение прогностической модели методом бинарной логистической регрессии. Метод пошагового исключения оставил в качестве факторов влияющих на риск развития ФП 14 показателей, из которых в итоговую модель вошли следующие факторы: возраст ( $p=0,005$ ), масса тела ( $p=0,019$ ), ТМЖП ( $p=0,036$ ), уровень ТГ плазмы крови ( $p=0,039$ ), уровень глюкозы крови ( $p=0,005$ ), наличие генотипа *AA* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* ( $p=0,036$ ). В качестве предикторов жизнеугрожающих желудочковых аритмий (полиморфные, парные желудочковые экстрасистолы, пробежки желудочковой тахикардии) использовали следующие показатели: возраст, наличие ИМ или реваскуляризации миокарда в анамнезе, выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ, ФВ ЛЖ, уровень ХС в сыворотке крови, уровень глюкозы крови. Развитие желудочковых аритмий

высоких градаций зависело от возраста ( $p=0,027$ ), наличия ИМ или реваскуляризации миокарда в анамнезе ( $p=0,032$ ), степени выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ ( $p=0,038$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлены результаты исследования женщин со стабильной ИБС, протекающей на фоне СД 2 типа и гипотиреоза. Были изучены связи клинических, некоторых лабораторно-инструментальных особенностей ИБС при сочетанной эндокринной патологии с полиморфизмом генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском (*rs662 PON1*, *rs5128 APOC3*, *rs56149945 GCCR*, *rs2070895 LIPC*).

В исследование было включено 163 женщины, проживающие в г. Чита и на территории Забайкальского края с установленным диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия II-III функционального класса. Из них 38 женщин имели сочетание ИБС с СД 2 типа и гипотиреозом; 40 женщин - сочетание ИБС с СД 2 типа; 41 женщина – сочетание ИБС с гипотиреозом. Группу контроля составили 44 женщины с ИБС без эндокринной патологии, сопоставимые по возрасту. Из исследования исключались пациенты с другими заболеваниями сердца (пороки, кардиты, кардиомиопатии), наличием острых и обострением хронических заболеваний; с острыми осложнениями СД, с хронической болезнью почек IV-V ст., печеночной недостаточностью, со средней и тяжелой степенью дыхательной недостаточности, ранней и хирургической менопаузой. Все женщины, включенные в исследование, имели сопоставимую по стажу АГ, с достигнутым целевым уровнем АД. Все пациенты принимали препараты по поводу ИБС, АГ и сопутствующей эндокринной патологии.

Оценка сердечно-сосудистой патологии осуществлялась при сборе анамнеза, общеклиническом обследовании, лабораторном исследовании (липидный спектр), а также инструментальном обследовании (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ). У 150 пациенток были определены полиморфные варианты генов *PON1 Gln192Arg (575A>G, rs662)*, *APOC3 C3238G (rs5128)*, *GCCR Asn363Ser (A1220G, rs56149945)*, *LIPC -250G>A (rs2070895)*.

Клинический профиль женщин с сочетанной эндокринной патологией характеризовался наличием ожирения у большинства больных, дислипидемией со значительным повышением уровня ТГ плазмы крови, частым наличием ИМ в анамнезе (23,6% случаев), эпизодами бессимптомной ишемии миокарда по данным ХМЭКГ (16,7% случаев), более выраженными симптомами СН.

Для оценки морфофункциональных особенностей левых отделов сердца проводилось ЭхоКГ исследование. У женщин с ИБС с сочетанной эндокринной выявлено увеличение ЛП по сравнению с изолированной ИБС. Изменение ЛЖ характеризовалось увеличением ТМЖП и ТЗС ЛЖ, увеличением массы миокарда и ИММЛЖ. Определена зависимость ТЗС ЛЖ от ИМТ и длительности гипотиреоза, ММЛЖ и ИММЛЖ от возраста. Гипертрофия миокарда ЛЖ выявлена у 94,0-97,0% женщин при расчете по формулам ASE и Penn-convention, при этом основным типом ремоделирования ЛЖ определена концентрическая гипертрофия (91,0-94,0%). Эксцентрическая гипертрофия выявлялась у 3,0% женщин, негипертрофический тип ремоделирования ЛЖ (концентрическое ремоделирование) определен у 3,0-6,0% женщин. Нормальная геометрия ЛЖ при сочетанной эндокринной патологии не встречалась. Среди пациенток с перенесенным ИМ на фоне сочетанной эндокринной патологии основным типом ремоделирования ЛЖ также являлась концентрическая гипертрофия. Снижение ФВ ЛЖ до промежуточных значений (40-49%) выявлено у 12,1% женщин.

Ремоделирование левых отделов сердца при сочетанной эндокринной патологии, определяющееся увеличением размеров ЛП, выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ, способствовало увеличению частоты ЖЭ высоких градаций (33,3% случаев), увеличению распространенности пароксизмальной формы ФП (22,2% случаев), а также сочетанию этих нарушений ритма у 19,4% больных. При этом 18,4% женщин уже принимали антиаритмические препараты по поводу желудочковых аритмий высоких градаций и пароксизмальной формы ФП, что значимо отличалось от группы изолированной ИБС и группы СД 2 типа.

Следующим этапом исследования являлось изучение ассоциации полиморфных вариантов генов *rs662 PON1*, *rs5128 APOC3*, *rs56149945 GCCR*, *rs2070895 LIPC* у женщин с ИБС в сочетании СД 2 типа и гипотиреозом. Помимо выявления связей с «основными» клиническими признаками заболевания, связанными с физиологическими и биохимическими эффектами изучаемых генов (ассоциации с развитием СД, гипотиреоза, ИМ, ожирения, показателями липидного профиля), проводилось определение ассоциаций с изученными структурно-функциональными параметрами левых отделов сердца и выявленными нарушениями ритма сердца.

Выявлены статистически значимые ассоциации: наличие генотипа *AA* полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* ассоциируется с увеличением риска СД 2 типа у женщин с ИБС. Ассоциаций изученных полиморфных вариантов генов с гипотиреозом, перенесенным инфарктом миокарда не выявлено.

Выявлены связи между наличием ожирения и полиморфизмом *Asn363Ser* гена *GCCR*: аллель *A* полиморфизма *Asn363Ser GCCR* чаще встречается при наличии ожирения у женщин с ИБС и эндокринной патологией. Аллель *A* ассоциируется с увеличением риска ожирения, аллель *G* и генотип *GG* ассоциируются со снижением риска ожирения при наличии сочетанной эндокринной патологии.

При определении связей показателей липидного профиля с полиморфными вариантами генов у женщин с ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза выявлено, что генотипы *AG* и *GG* полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* ассоциируются с высоким уровнем ЛПНП. У женщин с ИБС без эндокринной патологии носительство генотипа *CG* полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* ассоциируется с более высоким уровнем ЛПВП.

Были выявлены следующие ассоциации со структурными показателями левых отделов сердца: носительство генотипа *CC* полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* ассоциируется с большим ИММЛЖ у женщин с сочетанной эндокринной



патологией. Генотип *AG* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* ассоциируется с большими значениями ТЗС ЛЖ у женщин с ИБС и СД 2 типа.

Ассоциаций изучаемых полиморфизмов генов с желудочковыми нарушениями ритма не выявлено. Выявлена связь между наличием ФП и полиморфизмом *Asn363Ser* гена *GCCR* у женщин с ИБС и сочетанной эндокринной патологией: генотип *AA* чаще встречался у женщин с ФП.

Таким образом, определение связей генотипов и аллелей генов с изученными параметрами выявило различные генофенотипические ассоциации во всех группах в зависимости от наличия или отсутствия СД и гипотиреоза.

Последним этапом исследования с учетом изученных клинических, лабораторно-инструментальных и генетических показателей явилось создание прогностических моделей риска развития ФП и желудочковых аритмий высоких градаций при ИБС в сочетании с эндокринной патологией. Прогностически значимыми в развитии ФП явились возраст, масса тела, ТМЖП, уровень ТГ плазмы крови, уровень глюкозы крови, генотип *AA* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR*. Прогностически значимыми в развитии желудочковых аритмий высоких градаций явились возраст, наличие ИМ или реваскуляризации миокарда в анамнезе, выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ.

## 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 безболевого 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 экстрасистолы 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 ХМ 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 СОКРАЩЕНИЙ

- ААТ – антиаритмическая терапия
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АИТ – аутоиммунный тиреоидит
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- БИМ – безболевого ишемия миокарда
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИОЛП – индексированный объем левого предсердия
- ИОТС ЛЖ – индекс относительной толщины стенки левого желудочка
- КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка
- КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
- КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка
- КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
- ОЛП – объем левого предсердия

ОШ – отношение шансов  
ППТ – площадь поверхности тела  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
СД – сахарный диабет  
СН – сердечная недостаточность  
ССК – сердечно-сосудистый континуум  
СУ – систолическое укорочение  
Т3 - трийодтиронин  
Т4 - тироксин  
ТГ - триглицериды  
ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
ТТГ - тиреотропный гормон гипофиза  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХМЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы  
ХС - холестерин  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЩЖ – щитовидная железа  
ЭхоКГ – эхокардиография  
*APOC3* – ген аполипопротеина С3  
*ASE* - American Society of Echocardiography  
*ESC* – Европейское общество кардиологов  
*GCCR* – ген рецептора к глюкокортикоидам  
HbA1c – гликированный гемоглобин  
*LIPC* – ген печеночной липаза  
РС - Penn-convention

*PON1* – ген параоксоназы 1

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, И. В. Ультразвуковая оценка свойств сосудистой стенки: возможности XXI века / И. В. Авдеева, Е. А. Мельникова, В. Э. Олейников // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2016. – №2. – С. 105-115.
2. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения: учебное пособие / А. С. Аметов. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 1032 с.
3. Аметов, А.С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / А. С. Аметов, И. О. Курочкин, А. А. Зубков // Русский медицинский журнал. – 2013. – №13. – С. 954-959.
4. Аминова, Н. В. Факторы риска и диагностика хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / Н. В. Аминова, М. Т. Сальцева, Н. Н. Боровков // Материалы третьего всероссийского диабетического конгресса. – Москва, 2004. – С. 24-26.
5. Балаболкин, М. И. Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы на этапах формирования поздних осложнений сахарного диабета / М. И. Балаболкин, Т. Е. Чернышева // Терапевтический архив. – 2003. – №10. – С. 26-31.
6. Барсуков, А. В. Гипертрофия левого желудочка и прогноз: данные пятилетнего ретроспективного наблюдения за пациентами с эссенциальной гипертензией / А. В. Барсуков, М. П. Зобнина, М. С. Таланцева // Артериальная гипертензия. – 2012. – Том 18, №5. – С. 385-397.
7. Беялов, Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф. И. Беялов. – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2013. – 297 с.
8. Бланкова, З. Н. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / З. Н. Бланкова Ф. Т. Агеев, Е. М. Середина // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т.22, №13. – С. 980-986.



9. Бокерия, О. Л. Желудочковая экстрасистолия / О. Л. Бокерия, А. А. Ахобеков // *Анналы аритмологии*. – 2015. – Т.12, №1. – С. 17-24.
10. Бокерия, О. Л. Фибрилляция предсердий при субклинической форме гипертиреоза (патогенез, клиника, лечение, прогноз) / О. Л. Бокерия, И. В. Волковская // *Анналы аритмологии*. – 2013. – №4. – С. 201-209.
11. Бондарь, И. А. Генетические основы сахарного диабета 2 типа / И. А. Бондарь, О. Ю. Шабельникова // *Сахарный диабет*. – 2013. – №4. – С. 11-16.
12. Бондарь, И. А. Гипертрофия левого желудочка у больных сахарным диабетом: факторы риска и подходы к коррекции / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов // *Сахарный диабет*. – 2004. – №2. – С. 42-46.
13. Боринская, С. А. Гены и традиции питания / С. А. Боринская, А. И. Козлов, Н. К. Янковский // *Этнографическое обозрение*. – 2009. – № 3. – С. 117-137.
14. Брагина, Е. Ю. Молекулярно-генетические исследования коморбидности / Е. Ю. Брагина, М. Б. Фрейдин // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2015. – Т.14, №6. – С. 94-102.
15. Будневский, А. В. Гипотиреоз и нетиреоидные заболевания / А. В. Будневский, Т. И. Грекова, В. Т. Бурлачук. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2004. – 169 с.
16. Верткин, А. Л. Коморбидность / А. Л. Верткин, А. С. Скотников // *Лечащий врач*. – 2013. – № 8. – С. 78-82.
17. Верткин, А. Л. Роль аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией / А. Л. Верткин, А. С. Скотников // *Лечащий врач*. – 2009. – № 4. – С. 61-67.
18. Вишневский, А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России / А. Вишневский, Е. Андреев, С. Тимонин // *Демографическое обозрение*. – 2016. – Том 3, №1. – С. 6-34.
19. Влияние компенсации тиреоидного статуса на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичным гипотиреозом / Д. В.

- Килейников, Д. Г. Семенычев., В. В. Мазур [и др.] // Терапевт. – 2014. – №1. – С. 25-30.
20. Волкова, А. Р. Субклинический гипотиреоз как фактор сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.02 / Волкова Анна Ральфовна. – Санкт-Петербург, 2015. – 266 с.
21. Волкова, И. И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / И. И. Волкова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – №4. – С. 96-98.
22. Ворожцова, И. Н. Резервы кровообращения сердца и головного мозга у больных коронарным и каротидным атеросклерозом : дис. ... д-ра мед. наук / Ворожцова Ирина Николаевна. – Томск, 2000. – 456 с.
23. Гаркунова, Л. В. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом в пожилом возрасте / Л. В. Гаркунова, А. С. Аметов // Терапевтический архив – 2004. – Т.75, №12. – С. 97-100.
24. Геномное исследование коморбидности сердечно-сосудистого континуума / О. А. Макеева, А. А. Слепцов, Е. В. Кулиш [и др.] // Acta Naturae. – 2015. – Т.7, № 3(26). – С. 99-110.
25. Гипертрофия миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и ее регресс под действием квинаприла / Е. И. Митченко, В. Ю. Романов, Г. Б. Каспрук [и др.] // Украинский кардиологический журнал. – 2007. – №3. – С. 64-69.
26. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова, О. В. Косарева [и др.] // Фарматека. – 2015. – №17. – С. 36-41.
27. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц – М. : Практика, 1998. – 459 с.
28. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2017. – №20. – С. 1-112.

29. Дедов, И. И. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции / И. И. Дедов, А. А. Александров // Качество жизни. Медицина. – 2003. – №1. – С. 16-21.
30. Дедов, И. И. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1112 с.
31. Джанашия, П. Х. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией / П. Х. Джанашия, П. А. Могутова, Н. Г. Потешкина // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №6. – С. 10-13.
32. Драпкина, О. М. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении / О. М. Драпкина, М. В. Николаева // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – №12(5). – С. 582-589.
33. Дружилов, М. А. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии / М. А. Дружилов, Т. Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 7. – С. 178-184.
34. Друк, И. В. Сахарный диабет и сердечная недостаточность / И. В. Друк, О. Ю. Кореннова // Лечащий врач. – 2016. – № 3. – С. 10-19.
35. Дубинина, И. И. Особенности заместительной терапии левотироксином у больных сахарным диабетом и гипотиреозом / И. И. Дубинина, С. В. Берстнева // Эндокринология. – 2014. – №3. – С. 28-33.
36. Дубинина, И. И. Сахарный диабет и гипотиреоз. Аспекты коморбидности. / И. И. Дубинина, С. В. Берстнева // Эндокринология: Новости, мнение, обучение. - 2016. – №3. – С. 54-60.
37. Ефимцева, Э. А. Параоксоназа: молекулярно-генетические аспекты и клиническое значение / Э. А. Ефимцева, Т. И. Челпанова // Успехи современной биологии. – 2012. – Т.132, №3. – С. 282-132.

38. Задорожная, М. П. Многочисленность критериев гипертрофии левого желудочка как проблема артериальной гипертензии / М. П. Задорожная, В. В. Разумов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т.18, №2. – С. 17-24.
39. Занозина, О. В. Сахарный диабет и патология щитовидной железы / О. В. Занозина, Г. В. Рунов // Ремедиум Приволжье. – 2015. – №6. – С. 15-17.
40. Иванов, Г. Г. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение и применение понятия в клинической практике / Г. Г. Иванов, А. С. Аксельрод, Б. А. Трегубов // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: материалы пятой научно-практической конференции. – Москва, 2003. – С. 320-325.
41. Изучение вклада генов аполипопротеина С-3 (АРОС-3) и аполипопротеина А-1 (АРОА-1) в состояние липидного профиля сыворотки крови человека / Р. Д. Каюмова, Л. Р. Каюмова, Е. В. Воробьева [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т.13, №5(3). – С. 245-247.
42. Исмаилова, Н. Р. Особенности типов ремоделирования левого желудочка среди мужчин трудоспособного возраста с ишемической болезнью сердца, живущих в одном из горных районов Азербайджана / Н. Р. Исмаилова, Ф. А. Кулиев, А. Ф. Зейналов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2013. – №9. – С. 44-47.
43. К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии у больных с первичным гипотиреозом / Е. С. Мазур, Д. В. Килейников, Ю. А. Орлов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – №18. – С. 58-61.
44. Калюжин, В. В. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? / В. В. Калюжин // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т.15, №4. – С. 120-139.
45. Капралова, И. Ю. Взаимосвязь адипокинов и гормонально-метаболических показателей у больных гипотиреозом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Капралова Ирина Юрьевна. – Самара, 2017. – 101 с.

46. Капралова, И. Ю. Содержание адипокинов и показатели эхокардиографии у женщин с гипотиреозом / И. Ю. Капралова, А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова // Клиницист. – 2014. – №2. – С. 17-21.
47. Каражанова, Л. К. Молекулярно-генетические основы диагностики и лечения ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л. К. Каражанова, Ш. Т. Жукушева, А. А. Чиныбаева // Наука и здравоохранение. – 2014. – №3. – С. 4-11.
48. Карась, А. С. Щитовидная железа и сердце / А. С. Карась, А. Г. Обрезан // Клиническая и экспериментальная тиреидология – 2009. – Т.5, №3. – С. 37- 42.
49. Клинические и молекулярно-генетические аспекты липидного профиля у женщин с аутоиммунным тиреоидитом / О. Д. Рымар, В. Н. Максимов, Ю. А. Малышенко [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреидология. – 2015 – Т.11, №4. – С. 21-30.
50. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – №58(6S). – С. 8-158.
51. Клинические рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» [Электронный ресурс]: рекомендации РКО, ВОА и АССХ. – 2017. – Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>
52. Ковалева, О. Н. Гипертрофия миокарда левого желудочка показатели биоэнергетических процессов у пациентов с гипертонической болезнью, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа / О. Н. Ковалева, И. В. Сытина // Кровообращение и гемостаз. – 2013. – №3. – С. 59-63.
53. Козлов, С. Г. Дислипотеинемии и их лечение у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом / С. Г. Козлов, А. А. Лякишев // Кардиология. – 1999. – №8. – С. 59-67.

54. Колесникова, Л. И. Гены ферментов антиоксидантной защиты / Л. И. Колесникова, Т. А. Баирова, О. А. Первушина // Вестник РАМН. – 2013. – №12. – С. 83-88.
55. Конради, А. О. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.06 / Конради Александра Олеговна. – Санкт-Петербург, 2003. – 31 с.
56. Королева, Е. В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом II типа с коморбидными ожирением и артериальной гипертензией / Е. В. Королева, А. Е. Кратнов, Е. В. Тимганова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т.7, №3. – С. 20-24.
57. Корчина, Т. Я. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете. Вопросы патогенеза, диагностики и хирургического лечения / Т. Я. Корчина. – Томск : STT, 2002. – 352 с.
58. Крутиков, Е. С. Автономная нейропатия сердца у больных сахарным диабетом типа 2 / Е. С. Крутиков, В. А. Цветков, С. И. Чистякова // Consilium Medicum. – 2016 – №9. – С. 98-102.
59. Крутиков, Е. С. Влияние сниженной функции щитовидной железы на течение и развитие сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа / Е. С. Крутиков, В. А. Цветкова, А. С. Глушко // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – Т.58, № 2. – С. 93-96.
60. Крутиков, Е. С. Структурно-функциональные нарушения щитовидной железы у больных сахарным диабетом 2 типа. / Е. С. Крутиков, В. А. Цветков, А. С. Глушко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 3. – С. 71-74.
61. Кукушкин, Н. И. Желудочковые тахикардии: концепции и механизмы / Н. И. Кукушкин, А. Б. Медвинский // Вестник аритмологии. – 2004. – №35. – С. 49-55.

62. Курданов, М. А. К вопросу о механизмах развития нарушений ритма и проводимости сердца у больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) с диабетической миокардиодистрофией / М. А. Курданов, Х. Л. Болатчиев // Южно-Российский медицинский журнал. – 1999. – №5. – С. 32.
63. Курдюков, И. Д. Параоксоназа-1: генетические, биохимические и токсикологические аспекты / И. Д. Курдюков // Токсикологический вестник. – 2011. – №1. – С. 48-55.
64. Леденцова, О. В. Патогенетические аспекты диастолической дисфункции у больных субклиническим гипотиреозом и эффект заместительной терапии : автореф. дис. ...канд. мед.наук : 14.00.02 / Леденцова Ольга Владимировна. – Санкт-Петербург, 2014. – 25 с.
65. Ланкин, В. З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихадзе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – №7. – С. 48-61.
66. Лексина, К. С. Оксидативный стресс и возможности его коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных с инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом / К. С. Лексина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2007. – Т.3, №2. – С. 53-58.
67. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, М. В. Креминская [и др.]. - М. : Медицина, 2005. – 512 с.
68. Литвин, А. А. Использование данных доказательной медицины в клинической практике / А. А. Литвин, А. Л. Калинин, Н. М. Трizza // Проблемы здоровья и экологии. – 2008. – № 4. – С. 12-19.
69. Мадиярова, М. Ш. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы / М. Ш. Мадиярова, Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т.11, №1. – С. 22-34.
70. Мартынович, Т. В. Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сочетанием

хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Мартынович Татьяна Валерьевна. – Саратов, 2015. – 151 с.

71. Михин, В. П. Влияние омакора на вариабельность сердечного ритма и ишемические изменения у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / В. П. Михин, Л. С. Мальцева // Архив внутренней медицины – 2013. – Т.9, №1. – С. 25-32.

72. Мкртумян, А. М. Кардиоваскулярные осложнения сахарного диабета 2 типа и особенности коррекции углеводного обмена / А. М. Мкртумян // Сердце. – 2013. - №6. – С. 268-277.

73. 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 [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – №1. – С. 15-20. – Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru>.

74. Непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией: клинические ассоциации и особенности ремоделирования / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, А. Ф. Сафарова [и др.] // Кардиология. – 2008. – №11. – С. 19-28.

75. Нечесова, Т. А. Ремоделирование левого желудочка и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – №11. – С. 7-13.

76. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца на основании геномных и компьютерных технологий / Ю. И. Журавлев, Г. И. Назаренко, В. В. Рязанов [и др.] // Кардиология. – 2011. – №2. – С. 19-25.

77. Обрезан, А. Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние



миокарда / А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – №2. – С. 47-53.

78. Онучина, Е. Л. Нарушения ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Е. Л. Онучина // Сахарный диабет – 2008. – №1. – С. 25-27.

79. Орловский, М. А. Аллельный полиморфизм рецептора глюкокортикоидных гормонов NR3C1 (GR): от молекулярной биологии к клинике / М. А. Орловский // Biopolymers and Cell. – 2012. – Vol.28, №5. – P. 338-351.

80. Особенности центральной и периферической гемодинамики у больных артериальной гипертензией при первичном гипотиреозе и сахарном диабете 2 типа / Д. В. Килейников, Н. А. Белякова, И. Г. Цветкова [и др.] // Терапевт. – 2012. – №5. – С. 15-17.

81. Пармон, Е. В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы) / Е. В. Пармон, Т. В. Трешкур, Е. В. Шляхто // Вестник аритмологии. - 2003. – №31. – С. 60-71.

82. 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.

83. 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.

84. Пахомя, Н. С. Полиморфизм некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у больных бронхиальной астмой с сопутствующей гипертонической болезнью / Н. С. Пахомя, О. М. Урясьев // Земский Врач. – 2015. – №4. – С. 24-29.
85. Петунина, Н. А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы / Н. А. Петунина // Фарматека. – 2007. – №3. – С. 51-56.
86. Петунина, Н. А. Сравнительный анализ уровней адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином / Н. А. Петунина, Н. Э. Альтшулер // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 2. – С. 27-31.
87. Показатели липидного обмена у женщин с ишемической болезнью сердца различного возраста в свете уровня половых гормонов / О. В. Цыганкова, Л. Д. Латынцева, Ю. И. Рагино // Атеросклероз. – 2015. – Т.11, №4. – С. 37-43.
88. Полиморфизм Q192R гена PON-1 у больных с сахарным диабетом 2 типа / М. Ю. Горшунская, Ю. И. Караченцев, Л. А. Атраментова [и др.] // Цитология и генетика. – 2011. – №1. – С. 48-51.
89. Полиморфизм Q192R гена параоксаназы 1 в популяции татар: анализ ассоциаций с сердечно-сосудистыми заболеваниями, содержанием липидов в крови и градациями возраста / О. Е. Мустафина, В. В. Данилова, Л. П. Зуева [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, №5. – С. 233.
90. Полиморфизм Q192R гена параоксаназы 1 и эффективность терапии аторвастатином у больных сахарным диабетом 2 типа / М. В. Ким, С. А. Скорюкова, А. А. Быстрова [и др.] // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – 2015. – Т.22, №1. – С. 86-90.

91. Полиморфизм Q192R гена параоксаназы 1 у больных сахарным диабетом 2 типа / М. В. Ким, С. А. Скорюкова, А. А. Быстрова [и др.] // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – 2014. – Т. 21, №2. – С. 69-72.
92. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений / О. Л. Барбараш, М. И. Воевода, Г. Р. Галстян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №4. – С. 83-91.
93. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием статистических программ SPSS / Е. Е. Шарашова, К. К. Холматова, М. А. Горбатова [и др.] // Наука и здравоохранение. - №4. – 2017. – С. 5-26.
94. Пузырев, В. П. Генетические основы коморбидности человека / В. П. Пузырев // Генетика. – 2015. – Т. 51, № 4. – С. 491-502.
95. Пузырев, В. П. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека / В. П. Пузырев, М. Б. Фрейдин // Acta naturae. – 2009. – № 3. – С. 57-63.
96. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. - Москва. : «МедиаСфера», – 2002. – 312 с.
97. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №1. – С.7-81.
98. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 / A. L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №5. – С. 7-77.
99. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [и др.] // Российский кардиологический журнал. Прил. 1. – 2012. – №3. – С. 1-28.

100. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией с учетом наличия абдоминального ожирения / Г. О. Нускабаева, Г. С. Кенжебаева, Б. А. Тулепбергенова [и др.] // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XV междунар. науч.- практ. конф. – Новосибирск, 2013. – С. 28-32.
101. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных с гипер- и гипотиреозом / О. В. Серебрякова, А. В. Говорин, В. И. Просяник [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – №3. – С. 33-35.
102. 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 [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – №4. – С. 54-58. – Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru>.
103. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца / А. Н. Закирова, Р. Г. Оганов, Н. Э. Закирова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2009. – №1. – С. 42-45.
104. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков. – М. : Видар, 2008. – 544 с.
105. Рымар, О. Д. Клинические и молекулярно-генетические аспекты липидного профиля у женщин с аутоиммунным тиреоидитом / О. Д. Рымар, В. Н. Максимов, Ю. А. Малышенко [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – №11. – С. 21-30.
106. Сагирова, Р. И. Инсулинорезистентность – основа сахарного диабета 2-го тип / Р. И. Сагирова, А. Ф. Вербовой // Российский медицинский журнал. – 2017. – №14. – С. 1039-1042.

107. Сахарный диабет и фибрилляция предсердий / Г. Т. Токсанбаева, В. Миронова, Ж. Махатова [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – №3. – С. 197-202.
108. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, Г. Г. Мамаева [и др.]. – М. : РАМН, 2003. – 86 с.
109. Серебрякова, О. В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе : дис. ... докт. мед. наук : 14.00.16 / Серебрякова Ольга Владимировна. – Чита, 2008. – 333 с.
110. Сеницын, П. А. Метаболический синдром у детей и подростков. Клинико-генетические параллели : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08 / Сеницын Павел Алексеевич. – Москва, 2009. – 28 с.
111. Соколов, Е. И. Диабетическое сердце / Е. И. Соколов – М. : Медицина, 2002. – С. 416.
112. Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом (альтернативные методы диагностики и лечения) / Р. М. Заславская, Е. У. Тулемисов, Л. В. Смирнова [и др.]. – М. : Медпрактика, 2008. – 264 с.
113. Стронгин, А. Г. Метаболические предпосылки развития нарушений ритма сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / А. Г. Стронгин, К. Г. Корнева, К. Н. Конторщикова // Сахарный диабет. – 2006. – №1. – С. 42-44.
114. Торшин, И. Ю. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 2: роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Трудный пациент. – 2008. – №4. – С. 28-35.
115. Трегубенко, Е. В. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В Трегубенко, А.С. Климкин // Трудный пациент. – 2015. – №7. – С. 26-29.

116. Фадеев, В. В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение / В. В. Фадеев. – М. : Издательский дом Видар, 2005 – 240 с.
117. 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>.
118. Хомякова, Т. А. Прогностическая роль окислительно-модифицированных липопротеинов и полиморфизма генов липидного метаболизма у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Хомякова Татьяна Александровна. – Кемерово. – 2017. – 172 с.
119. Целуйко, В. И. Холтеровское мониторирование в диагностике нарушений ритма и проводимости сердца / В. И. Целуйко, О. В. Радченко // Ліки України. – 2016. – №5-6. – С. 21-36.
120. Чазова, И. Е. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 5. – С. 9-10.
121. Черёмкин, М. И. Патоморфологические изменения щитовидной железы при сахарном диабете 2 типа / М. И. Черёмкин, А. А. Григоренко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – №1. – С. 16-18.
122. Ширинский, В. С. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины / В. С. Ширинский, И. В. Ширинский // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, №1. – С. 7-12.
123. Ширяева, А. В. Особенности ультразвукового исследования сердца, липидного спектра крови у пациентов с сочетанием ИБС и субклинического гипотиреоза / А. В. Ширяева // Современная медицина: тенденции развития : сб.

- ст. по матер. XVI междунар. научн. - практ. конф. – Новосибирск, 2013. – С. 53-58.
124. Шляхто, Е. В. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.
125. Шпагина, О. В. «Парадокс ожирения» – еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний / О. В. Шпагина, И. З. Бондаренко // Ожирение и метаболизм. – 2013. – №4. – С. 3-9.
126. Шустов, С. Б. Особенности суточного распределения нарушений ритма у больных с эндокринными кардиомиопатиями / С. Б. Шустов, В. П. Кицышин // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – №3. – С. 49–51.
127. Этиопатогенетические механизмы возникновения нарушений ритма сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / А. П. Сарапульцев, Б. Г. Юшков, П. А. Сарапульцев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2008. – №9 – С. 120-124.
128. Эхокардиографические особенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в исходе аутоимунного тиреоидита / Е. Б. Кравец, Е. М. Идрисова, Д. Дамдиндорж [и др.] // Клиническая и экспериментальная эндокринология. – 2009. – №22. – С. 45-50.
129. Юдочкин, А. В. Клинико-генетическая диагностика и диетотерапия метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Юдочкин Алексей Владимирович. – Москва, 2013. – 109 с.
130. Юзвенко, Т. Ю. Взаимосвязь между гипотиреозом и ожирением / Т. Ю. Юзвенко // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – №8. – С. 11-14.
131. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk / J. P. Després, I. Lemieux, J. Bergeron [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2008. – Vol. 28, №6. – P. 1039-1049.
132. Abed, H. S. Obesity and atrial fibrillation / H. S. Abed, G. A. Wittert // Obes Rev. – 2013. – Vol. 14, №11. – P. 929-38.

133. Apolipoprotein C3 SstI polymorphism and triglyceride levels in Asian Indians / S. Chhabra, R. Narang, L. R. Krishnan [et al.] // BMC Genet. – 2002. – №3. – P. 9.
134. Aronson, D. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms / D. Aronson, E. Rayfield // Cardiovasc. Diabetol. – 2002. – Vol. 1, №1. – P. 1-10.
135. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study / de G. Simone, V. Palmieri, J. N. Bella [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20, №2 – P. 323-331.
136. Association of serum lipids and coronary artery disease with polymorphisms in the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster / H. Rai, N. Sinha, J. Finn [et al.] // Cogent Med. – 2016. – Vol.3, №1. – P. 1266789.
137. Association of the Sst-I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study / G. T. Russo, J. B. Meigs, L. A. Cupples [et al.] // Atherosclerosis. – 2001. – Vol. 158, №1. – P. 173-81.
138. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation / R. Nieuwlaat, A. Capucci, A. J. Camm [et al.] // Eur Heart J 2005. – №26. – P. 2422-2434.
139. Biondi, B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi, D. S. Cooper // Endocrine Reviews. – 2008. – Vol.29, №1. – P. 76-131.
140. Bonneau, G. A. Adiponectin and waist circumference as predictors of insulin-resistance in women / G. A. Bonneau, W. R. Pedrozo, G. Berg // Diabetes Metab Syndr. – 2014. – Vol. 8, №1. – P. 3-7.
141. Cappola, A. Hypothyroidism and atherosclerosis / A. Cappola, P. Lanenson // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. – Vol.88, №6. – P. 2438-2440.
142. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension and their influences on prognosis / A. Bayes-Genis, J. Guindo, X. Viñolas [et al.] // American Journal of Cardiology. – 1995. – Vol. 76, №13(1). – P. 54-59.



143. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview / L. Manenschijn, E. L. van den Akker, S. W. Lamberts [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2009. – №1179. – P. 179-98.
144. Davis, P. J. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone / P. J. Davis, J. L. Leonard, F. B. Davis // *Frontiers in Neuroendocrinol.* – 2008. – Vol.29, №2. – P. 211-218.
145. Devereux, R. B. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements / R. B. Devereux, E. M. Lutas, P. N. Casale // *J Am Coll Cardiol.* – 1984. – Vol.4, №6. – P. 1222-1230.
146. Distiller, L. A. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy / L. A. Distiller, E. S. Polakow, B. I. Joffe // *Diabet Med.* – 2014. – Vol.31, №2. – P. 172-175.
147. Distribution of paraoxonase 1 coding region polymorphisms in Serbian population / I. Pejin-Grubisa, I. Buzadžić, B. Jankovic-Orescanin [et al.] // *Genetika.* – 2010. – №2. – P. 235-247.
148. Drover, V. A. Regulation of the human cholesterol 7 – hydroxylase gene (CYP7A1) by Thyroid hormone in transgenic mice / V. A. Drover, L. B. Agellon // *Endocrinol.* – 2004. – Vol.145, №2. – P. 547-581.
149. Dzau, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol.121, №4(1). – P. 1244-1263.
150. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study / R. Scott, R. O'Brien, G. Fulcher [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol.32, №3. – P. 493-498.
151. Effects of paraoxonase 1 gene polymorphisms on heart diseases: Systematic review and meta-analysis of 64 case-control studies / Y. Hernández-Díaz, C. A. Tovilla-Zárate, I. E. Juárez-Rojop [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol.9, №44. – P. 1-13.

152. Faure, P. Thyroid hormone (T3) and its acetic derivative (TA3) protect low-density lipoproteins from oxidation by different mechanisms / P. Faure, L. Oziol, Y. Artur [et.al] // *Biochimie.* – 2004. – Vol. 86, №6. – P. 411-418.
153. Feinstein, A. R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease / A. R. Feinstein // *J. Chron. Dis.* – 1970. – Vol. 23, № 7. – P. 455-468.
154. Ferranti, S. D. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association / S. D. Ferranti, I. H. Boer, V. Fonseca [et.al.] // *Diabetes care.* – 2014. – Vol.130, №13. – P. 1110-1130.
155. Genetic frequencies of Paraoxonase 1 gene polymorphisms in croatian population / M. Grdic, K. Bari, L. Rumora [et al.] // *Croatica chemical acta.* – 2008. – №1. – P. 105-111.
156. Genetic polymorphisms of paraoxonase-1 are associated with chronic kidney disease in Japanese women / K. Ichikawa, T. Konta, M. Emi [et al.] // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76, №2. – P. 183-189.
157. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in Italian patients with eating disorders and obesity / E. Cellini, G. Castellini, V. Ricca [et al.] // *Psychiatric Gen.* – 2010. – Vol. 20, №6. – P. 282-288.
158. Grossman, W. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling / W. Grossman, W. J. Paulus // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol.123, №9. – P. 3701-3703.
159. Hypothyroidism in metabolic syndrome / S. K. Kota, L. K. Meher, S. V. Krishna [et al.] // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol.16, №8. – P. 332-333.
160. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study / M. K. Rutter, H. Parise, E. J. Benjamin [et.al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol.107, №3. – P. 448-454.
161. Increased waist circumference is independently associated with hypothyroidism in Mexican Americans: replicative evidence from two large, population-based studies /

- M. Mamtani, H. Kulkarni, T. D. Dyer [et al.] // *BMC Endocr Disord.* – 2014. – №14. – P. 46.
162. Iwen, K. A. Thyroid hormones and the metabolic syndrome / K. A. Iwen, E. Schröder, G. Brabant // *Eur. Thyroid. J.* – 2013. – Vol.2, №2. – P. 83-92.
163. Klein, I. Thyroid disease and the heart / I. Klein, S. Danzi // *Circulation.* – 2007. – Vol.116, №15. – P. 1725-1735.
164. Korkmaz, L. Epicardial adipose tissue increased in patients with newly diagnosed subclinical hypothyroidism / L. Korkmaz, S. Sahin, A. R. Akyuz // *Med. Princ. Pract.* – 2012. – Vol.22, №1. – P. 42-46.
165. Kozlitina, J. Dissociation between APOC3 variants, hepatic triglyceride content and insulin resistance / J. Kozlitina, E. Boerwinkle, J. C. Cohen // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53, №3. – P. 467-74.
166. Left ventricular mass in type 2 diabetes mellitus. A study employing a simple ECG index: The Cornell voltage / S. V. de Kreutzenberg, A. Avogaro, A. Tiengo [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2000. – Vol.23, №3. – P. 139-144.
167. Levy, D. Clinical Significance of Left Ventricular Hypertrophy: Insights from the Framingham Study / D. Levy // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* – 1991. – №17. – P. 1-6.
168. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Gro-up / C. J. Packard, D. S. O'Reilly, M. J. Caslake [et.al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.343, №16. – P. 1148-1155.
169. Lown, B. Approaches to Sudden Death from Coronary Heart Disease / B. Lown, M. Wolf // *Circulation.* – 1971. – Vol.44, №1. – P. 130-142.
170. Lyons, T. Oxidized low density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes? / T. Lyons // *Diabetic Med.* – 1991. – №8. – P. 411–419.
171. Mertens, A. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis / A. Mertens, P. Holvoet // *FASEB J.* – 2001. – Vol.15, №12. – P. 2073-2084.

172. Meta-analysis on the effect of the N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor gene (GRL) on human obesity / A. Marti, M. C. Ochoa, A. Sánchez-Villegas [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2006. – №7. – P. 50.
173. Modulation of paraoxonase (PON1) activity / L. G. Costa, A. Vitalone, T. B. Cole [et al.] // *Biochem Pharmacol*. – 2005. – Vol.69, №4. – P. 541-550.
174. Mullur, R. Thyroid hormone regulation of metabolism / R. Mullur, Y. Y. Liu, G. A. Brent // *Physiol Rev*. – 2014. – Vol.94, №2. – P. 355-382.
175. Nock, N. L. Dyslipidemia: Genetics and Role in the Metabolic Syndrome / N. L. Nock, L. P. A. C. Pillai // *Dyslipidemia – From Prevention to Treatment* / ed. R. Kelishadi. – Croatia: InTech, 2012. – P. 93-126.
176. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies / C. Wong, T. Sullivan, M. T. Sun [et al.] // *J Am Coll Cardiol Clin Electrophysiol*. – 2015. – №1. – P.139-152.
177. Overweight and obesity: the pathogenesis of cardiometabolic risk / G. A. Bray, M. B. Clearfield, D. J. Fintel [et al.] // *Clin. Cornestron*. – 2009. – Vol.9, №4. – P. 30-40.
178. Ozmen, B. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism / B. Ozmen, D. Ozmen, Z. Parildar // *Endocr. Res*. – 2007. – Vol. 32. – P.1-8.
179. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function / S. B. Wheatcroft, I. L. Williams, A. M. Shah [et al.] // *Diabet. Med*. – 2003. – Vol.20, №4. – P. 255-268
180. Pattern of thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome and its relationship with components of metabolic syndrome / P. Gyawali, J. S. Takanche, R. K. Shrestha [et al.] // *Diabetes Metab. J*. – 2015. – Vol.39, №1. – P. 66-73.
181. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1992. – Vol.19, №7. – P. 1550-1558.

182. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice / M. Fortin, G. Bravo, C. Hudon [et al.] // *Ann Fam Med.* – 2005. – №3. – P. 223-228.
183. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states / M. Christ-Crain, N. G. Morgenthaler, C. Meier [et al.] // *Swiss Med Wkly.* – 2005. – Vol.135, №37. – P. 549-554.
184. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients / M. Iacoviello, P. Guida, E. Guastamacchia [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – Vol. 14, №26. – P. 2686-2692.
185. Q192R polymorphism of the paraoxanase 1 gene and its association with serum lipoprotein variables and carotid artery intima-media thickness in young adults from a biracial community. The Bogalusa Heart Study / S. R. Srinivasan, S. Li, W. Chen [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2004. – №1. – P. 167-174.
186. Rodondi, N. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / N. Rodondi // *JAMA.* 2010. – Vol.304, №12. – P. 1365-1374.
187. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patient with congestive heart failure / J. Koglin, S. Pehlivanli, M. Schwaiblmair [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol.38, №7. – P. 1934-1941.
188. Rosario, P.W. How selective are the new guidelines for treatment of subclinical hypothyroidism for patients with thyrotropin levels at or below 10 mIU/L? / P. W. Rosario, M. R. Calsolari // *Thyroid.* – 2013. – Vol.23, №5. – P. 562-565.
189. Rush, J. Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy / J. Rush, S. Danzi, I. Klein // *Endocrinologist.* 2006. – №16. – P. 279-285.
190. Salter, A. Interaction of triiodothyronine, insulin, and dexamethasone on the binding of human LDL to rat hepatocytes in monolayer culture / A. Salter, S. Fischer D. Brindley // *Atherosclerosis.* – 1988. – Vol.71, №1. – P. 77-80.
191. Seferovic, P. M. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes / P. M. Seferovic, W. J. Paulus // *Eur Heart J.* – 2015. – № 36. – P. 1718-1727.

192. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway / A. Svare, T. I. Nilsen, T. Bjørø [et.al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2011. – Vol.74, №6. – P. 769-777.
193. Spaich, S. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white – or rather fifty shades of gray? / S. Spaich., H. A. Katus, J. Backs // *Frontiers in Physiology*. – 2015. – №6. – P. 202.
194. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism / S. Vyakaranam, S. Vanaparthi, N. Srinivas [et al.] // *Int J Health Sci Res*. – 2014. – Vol. 4, №9. – P. 147-153.
195. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study / Y. Nakajima, M. Yamada, M. Akuzawa [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol.98, №8. – P. 3280-3287.
196. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients / H. S. Chen, T. E. Wu, T. S. Jap [et.al.] // *Diabet Med*. – 2007. – Vol.24, №12. – P. 1336-44.
197. Talmud, P. J. Apolipoprotein C-III gene variation and dyslipidaemia / P. J. Talmud, S. E. Humphries // *Curr. Opin. Lipidol*. – 1997. – Vol.8, №3. – P. 154-158.
198. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study / B. O. Asvold, L. J. Vatten, T. I. Nilsen [et.al.] // *Eur. J. Endocrinol*. – 2007. – Vol.156, №2. – P. 181-186.
199. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial / S. Razvi, L. Ingoe, G. Keeka [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – №5. – P. 1715-1723.
200. The G-250A promoter polymorphism of the hepatic lipase gene predicts the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus: the Finnish Diabetes Prevention Study / B. Todorova, A. Kubaszek, J. Pihlajamäki [et al.] // *J. Clin. Endocr. Metab*. – 2004. – Vol.89, №5. – P. 2019-2023.

201. The human paraoxonase-1 phenotype modifies the effect of statins on paraoxonase activity and lipid parameters / H. Z. Mirdamadi, F. Sztanek, Z. Derdak [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol.66, №3. – P. 366-374.
202. The N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor: potential contribution to central obesity in men and lack of association with other risk factors for coronary heart disease and diabetes mellitus / M. G. Dobson, C. P. Redfern, N. Unwin [et al.] // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2001. – №86. – P. 2270-2274.
203. The potential of brain natriuretic peptide a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure / S. C. Lee, T. L. Stevens, S. M. Sandberg [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2002. – Vol.8. – №3. – P. 149-154.
204. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management / M. Nabauer, A. Gerth, T. Limbourg [et al.] // *Europace.* – 2009. – №11. – P. 423-434.
205. The role of obesity in atrial fibrillation / C. Nalliah, P. Sanders, H. Kottkamp [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – №37. – P. 1565-1572.
206. Thyroid function in humans with morbid obesity / M. A. Michalaki, A. G. Vagenakis, A. S. Leonardou [et. al.] // *Thyroid.* – 2006. – Vol.16, №1. – P. 73-78.
207. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects / A. Roos, S. J. Bakker, T. P. Links [et. al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol.92, №2. – P. 491-496.
208. Thyroid substitution therapy induces highden sitylipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect / H. J. Milionis, A. P. Tambaki, C. N. Kanioglou [et al.] // *Thyroid.* – 2005. – Vol.15, №5. – P. 455-460.
209. Van Tienhoven-Wind, L. J. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders / L. J. van Tienhoven-Wind, R. P. Dullaart // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol.45, №5. – P. 494-503.

210. Variants -250G/A and -514C/T in the LIPC gene are associated with hypertensive disorders of pregnancy in Chinese women / H. Lin, Z. Yin, X. Y. Yu [et al.] // *Gen. Molec. Res.* – 2014. – Vol.13, № 3. – P. 6126-6134.
211. Visfatin, Leptin, and TNF- $\alpha$ : Interrelated Adipokines in Insulin-Resistant Clinical and Subclinical Hypothyroidism / S. Guzel, A. Seven, E. C. Guzel [et al.] // *Endocr Res.* – 2013. – Vol.38, №3. – P. 184-194.
212. Wang, C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases / C. Wang // *Journal of Diabetes Research.* – 2013. – № 2. – P. 1-9.



## Приложение А

Таблица А1

Тест на равновесие Харди-Вайнберга в группе женщин с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом

Генотипы	ИБС+СД 2 тип+Гипотиреоз (n=35)	Расчетно- контрольная группа (n=35)	$\chi^2$	p
<i>Gln192Arg PON1</i>				
AA	4 (11,4%)	3 (8,6%)	0,31	0,8
AG	13 (37,2%)	15 (42,8%)		
GG	18 (51,4%)	17 (48,6%)		
<i>C3238G APOC3</i>				
CC	28 (80,0%)	28 (80,0%)	1,0	0,5
CG	7 (20,0%)	6 (17,1%)		
GG	0	1 (2,9%)		
<i>Asn363Ser GCCR</i>				
AA	24 (68,5%)	22 (62,9%)	0,76	0,6
AG	8 (23%)	11 (31,4%)		
GG	3 (8,5%)	2 (5,7%)		
<i>-250G&gt;A LIPC</i>				
AA	2 (5,7%)	3 (8,6%)	0,23	0,89
GA	17 (48,6%)	17 (48,6%)		
GG	16 (45,7%)	15 (42,8%)		

Примечание: p - значимость различий между группами.

Таблица А2

Тест на равновесие Харди-Вайнберга в группе женщин с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Генотипы	ИБС+СД 2 тип (n=36)	Расчетно- контрольная группа (n=36)	$\chi^2$	p
<i>Gln192Arg PON1</i>				
<i>AA</i>	7 (19,4%)	6 (16,7%)	0,10	0,9
<i>AG</i>	13 (36,1%)	13 (36,1%)		
<i>GG</i>	16 (44,5%)	17 (47,2%)		
<i>C3238G APOC3</i>				
<i>CC</i>	29 (80,6%)	29 (80,6%)	1,0	0,5
<i>CG</i>	7 (19,4%)	6 (16,7%)		
<i>GG</i>	0	1 (2,7%)		
<i>Asn363Ser GCCR</i>				
<i>AA</i>	23 (63,9%)	23 (63,8%)	0,37	0,8
<i>AG</i>	12 (33,3%)	11 (32%)		
<i>GG</i>	1 (2,8%)	2 (4,2%)		
<i>-250G&gt;A LIPC</i>				
<i>AA</i>	0	2 (5,5%)	2,6	0,2
<i>GA</i>	18 (50,0%)	14 (38,9%)		
<i>GG</i>	18 (50,0%)	20 (55,6%)		

Примечание: p - значимость различий между группами.

Таблица А3

Тест на равновесие Харди-Вайнберга в группе женщин с ИБС в сочетании с гипотиреозом

Генотипы	ИБС+Гипотиреоз (n=37)	Расчетно- контрольная группа (n=37)	$\chi^2$	p
<i>Gln192Arg PON1</i>				
<i>AA</i>	0	1 (2,7%)	1,42	0,4
<i>AG</i>	15 (40,5%)	12 (32,4%)		
<i>GG</i>	22 (59,5%)	24 (64,9%)		
<i>C3238G APOC3</i>				
<i>CC</i>	27 (72,0%)	30 (81,1%)	0,3	0,5
<i>CG</i>	10 (27,0%)	7 (18,9%)		
<i>GG</i>	0	0		
<i>Asn363Ser GCCR</i>				
<i>AA</i>	25 (67,6%)	24 (64,9%)	0,53	0,7
<i>AG</i>	10 (27,0%)	12 (32,4%)		
<i>GG</i>	2 (5,4%)	1 (2,7%)		
<i>-250G&gt;A LIPC</i>				
<i>AA</i>	4 (10,8%)	3 (8,1%)	1,39	0,49
<i>GA</i>	13 (35,2%)	18 (48,7%)		
<i>GG</i>	20 (54,0%)	16 (43,2%)		

Примечание: p - значимость различий между группами.

Таблица А4

Тест на равновесие Харди-Вайнберга в группе женщин с изолированной ИБС

Генотипы	ИБС (n=42)	Расчетно- контрольная группа (n=42)	$\chi^2$	p
<i>Gln192Arg PON1</i>				
<i>AA</i>	1 (2,4%)	4 (9,5%)	2,93	0,2
<i>AG</i>	23 (54,8%)	17 (40,5%)		
<i>GG</i>	18 (42,8%)	21 (50,0%)		
<i>C3238G APOC3</i>				
<i>CC</i>	25 (59,5%)	27 (64,3%)	2,61	0,2
<i>CG</i>	17 (40,5%)	13 (30,9%)		
<i>GG</i>	0	2 (4,8%)		
<i>Asn363Ser GCCR</i>				
<i>AA</i>	31 (73,8%)	27 (64,3%)	2,74	0,2
<i>AG</i>	7 (16,7%)	13 (30,9%)		
<i>GG</i>	4 (9,5%)	2 (4,8%)		
<i>-250G&gt;A LIPC</i>				
<i>AA</i>	3 (7,1%)	4 (9,5%)	0,47	0,7
<i>GA</i>	18 (42,9%)	20 (47,6%)		
<i>GG</i>	21 (50,0%)	18 (42,9%)		

Примечание: p - значимость различий между группами.

Таблица А5

Анализ ассоциаций *Gln192Arg PON1* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипотиреозом, Ме [Q25; Q75]

Показатели	<i>Gln192Arg PON1</i>			p
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
ЛП, мм	-	36,0 [35,0; 38,0]	37,0 [32,0; 40,0]	0,9
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	-	24,6 [21,1; 25,7]	23,3 [21,9; 26,6]	0,1
КДР ЛЖ, мм	-	45,0 [41,0; 49,0]	48,0 [44,0; 52,0]	0,3
КСР ЛЖ, мм	-	28,0 [27,0; 29,0]	29,0 [25,0; 33,0]	0,6
КДО ЛЖ, мл	-	137 [115; 161]	153 [128; 180]	0,3
КСО ЛЖ, мл	-	42 [34; 46]	46 [37; 64]	0,1
ТМЖП, мм	-	12,0 [10,0; 13,0]	12,0 [11,0; 13,0]	0,6
ТЗС ЛЖ, мм	-	11,5 [11,0; 12,0]	12 [11,0; 13,0]	0,5
ИОТС ЛЖ	-	0,48 [0,43; 0,56]	0,5 [0,45; 0,54]	0,8
ММЛЖ (РС), г	-	240 [203; 272]	259 [210; 313]	0,3
ММЛЖ (ASE), г	-	204 [174; 229]	219 [179; 262]	0,3
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	-	138 [109; 154]	148 [116; 175]	0,3
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	-	117 [94; 130]	125 [100; 147]	0,3
ФВ, %	-	67,0 [64,0; 74,0]	69,0 [65,0; 72,0]	0,7
СУ, %	-	28,0 [27,0; 29,0]	29,0 [25,0; 33,0]	0,6

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Таблица А6

Анализ ассоциаций *C3238G APOC3* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипотиреозом, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>C3238G APOC3</i>		p
	<i>CC</i>	<i>CG</i>	
ЛП, мм	36,0 [32,0; 38,0]	37,0 [32,0; 40,0]	0,08
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	24,2 [22,7; 27,3]	22,3 [19,9; 24,9]	0,1
КДР ЛЖ, мм	48,0 [44,0; 51,0]	47 [44,0; 51,0]	0,7
КСР ЛЖ, мм	28,0 [26,0; 33,0]	29,0 [24,0; 29,0]	0,7
КДО ЛЖ, мл	153 [128; 177]	147 [130; 174]	0,7
КСО ЛЖ, мл	43 [36; 63]	44 [37; 51]	0,6
ТМЖП, мм	12,0 [11,0; 12,7]	12,0 [12,0; 14,5]	0,08
ТЗС ЛЖ, мм	12,0 [11,0; 12,0]	12,0 [11,0; 13,0]	0,2
ИОТС ЛЖ	0,49 [0,44; 0,53]	0,52 [0,45; 0,57]	0,3
ММЛЖ (РС), г	236 [210; 295]	268 [238; 309]	0,2
ММЛЖ (ASE), г	200 [179; 248]	226 [202; 258]	0,2
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	136 [108; 167]	148 [133; 164]	0,3
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	116 [93; 141]	125 [113; 137]	0,3
ФВ, %	70,0 [65,0; 73,0]	67,0 [64,0; 70,0]	0,6
СУ, %	28,0 [26,0; 33,0]	29,0 [24,0; 29,0]	0,7

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Таблица А7

Анализ ассоциаций *Asn363Ser GCCR* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипотиреозом, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>Asn363Ser GCCR</i>			p
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
ЛП, мм	36,0 [32,0; 38,0]	38,0 [35,0; 40,0]	32,5 [31,0; 33,0]	0,2
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	24,6 [21,5; 27,3]	26,8 [24,9; 27,0]	23,0 [18,9; 23,7]	0,1
КДР ЛЖ, мм	48,0 [46,0; 49,0]	46,0 [42,0; 52,0]	43,0 [42,0; 44,0]	0,3
КСР ЛЖ, мм	28,5 [25,0; 32,0]	29,0 [28,0; 29,0]	23,5 [21,0; 25,0]	0,1
КДО ЛЖ, мл	153 [128; 180]	140 [117; 181]	122 [117; 128]	0,3
КСО ЛЖ, мл	43 [36; 52]	42 [22; 55]	37 [35; 40]	0,4
ТМЖП, мм	12,0 [11,0; 12,0]	12,0 [11,2; 14,0]	12,5 [12,0; 12,7]	0,3
ТЗС ЛЖ, мм	12,0 [11,0; 13,0]	11 [11,0; 12,5]	12,5 [12,0; 12,7]	0,4
ИОТС ЛЖ	0,47 [0,43; 0,54]	0,52 [0,46; 0,57]	0,58 [0,55; 0,6]	0,1
ММЛЖ (РС), г	252 [210; 296]	260 [192; 328]	230 [228; 231]	0,7
ММЛЖ (ASE), г	213 [179; 248]	220 [165; 274]	195 [194; 196]	0,7
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	137 [115; 167]	146 [103; 175]	146,5 [143; 149]	0,9
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	116 [98; 141]	123 [89; 146]	124 [121; 127]	0,9
ФВ, %	68,0 [65,0; 72,0]	67,0 [63,0; 75,0]	68,0 [65,0; 71,0]	0,9
СУ, %	28,5 [25,5; 32,0]	29,0 [28,0; 29,0]	23,0 [21,0; 25,0]	0,1

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Таблица А8

Анализ ассоциаций *-250G>A LIPC* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипотиреозом, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>-250G&gt;A LIPC</i>			p
	<i>AA</i>	<i>GA</i>	<i>GG</i>	
ЛП, мм	36,5 [31,0; 38,0]	36,0 [33,0; 38,0]	37,0 [34,0; 41,0]	0,6
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	27,3 [24,9; 27,0]	22,4 [20,4; 25,2]	23,6 [21,8; 25,8]	0,1
КДР ЛЖ, мм	44,0 [41,0; 54,0]	48,0 [46,0; 51,0]	47,0 [42,0; 50,0]	0,4
КСР ЛЖ, мм	27,0 [20,0; 27,0]	28,0 [26,0; 30,0]	28,5 [25,0; 32,0]	0,7
КДО ЛЖ, мл	131 [115; 193]	156 [140; 177]	147 [121; 170]	0,4
КСО ЛЖ, мл	42 [36; 42]	46 [40; 55]	43 [36; 52]	0,7
ТМЖП, мм	12,5 [12,0; 13,0]	12,0 [11,0; 12,0]	11,0 [11,0; 14,0]	0,1
ТЗС ЛЖ, мм	12,5 [12,0; 13,0]	11,0 [10,0; 12,0]	12,0 [11,0; 13,0]	0,1
ИОТС ЛЖ	0,55 [0,46; 0,61]	0,46 [0,41; 0,49]	0,52 [0,45; 0,57]	0,08
ММЛЖ (РС), г	236 [228; 335]	256 [182; 291]	253 [210; 296]	0,9
ММЛЖ (ASE), г	200 [194; 279]	216 [157; 244]	214 [179; 248]	0,9
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	149 [141; 183]	141 [149; 161]	134 [112; 169]	0,5
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	126 [120; 152]	119 [94; 135]	114 [96; 143]	0,5
ФВ, %	66,0 [61,0; 74,0]	68,0 [65,0; 72,0]	67,0 [65,0; 73,0]	0,9
СУ, %	27,0 [20,0; 27,0]	28,5 [26,0; 30,0]	28,5 [25,0; 32,0]	0,7

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.



Анализ ассоциаций *Gln192Arg PON1* с ЭхоКГ параметрами у женщин с ишемической болезнью сердца, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>Gln192Arg PON1</i>			p
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
ЛП, мм	-	36,0 [35,0; 39,0]	34,0 [34,0; 39,0]	0,8
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	-	21,8 [20,3; 25,4]	24,0 [22,1; 26,3]	0,7
КДР ЛЖ, мм	-	48,0 [44,0; 50,0]	47,0 [45,0; 49,0]	0,4
КСР ЛЖ, мм	-	30,0 [27,0; 35,0]	27,5 [24,7; 33,5]	0,1
КДО ЛЖ, мл	-	153 [128; 166]	150 [136; 165]	0,4
КСО ЛЖ, мл	-	49 [39; 54]	51 [44; 64]	0,4
ТМЖП, мм	-	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [12,0; 12,7]	0,7
ТЗС ЛЖ, мм	-	11,0 [10,0; 12,0]	12,0 [11,0; 12,0]	0,4
ИОТС ЛЖ	-	0,48 [0,43; 0,53]	0,49 [0,46; 0,52]	0,3
ММЛЖ (РС), г	-	243 [192; 273]	259 [210; 293]	0,5
ММЛЖ (ASE), г	-	206 [165; 230]	219 [179; 246]	0,5
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	-	137 [118; 158]	149 [120; 168]	0,5
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	-	117 [101; 133]	126 [103; 141]	0,5
ФВ, %	-	67,0 [65,0; 72,0]	64,0 [61,0; 69,0]	0,4
СУ, %	-	37,0 [36,0; 40,0]	33,0 [32,0; 41,0]	0,3

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Анализ ассоциаций *C3238G APOC3*с ЭхоКГ параметрами у женщин с ишемической болезнью сердца, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>C3238G APOC3</i>		p
	<i>CC</i>	<i>CG</i>	
ЛП, мм	36,5 [35,0; 39,0]	36,0 [31,0; 40,0]	0,6
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	23,4 [20,8; 25,4]	24,4 [21,3; 27,0]	0,9
КДР ЛЖ, мм	47,0 [45,5; 49,0]	48,0 [44,0; 50,0]	0,9
КСР ЛЖ, мм	29,0 [26,5; 34,0]	27,0 [25,0; 35,0]	0,5
КДО ЛЖ, мл	147 [134; 163]	153 [128; 166]	0,9
КСО ЛЖ, мл	48 [36; 54]	50 [40; 56]	0,4
ТМЖП, мм	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,2; 13,0]	0,8
ТЗС ЛЖ, мм	11,5 [11,0; 12,0]	11,5 [10,0; 12,0]	0,4
ИОТС ЛЖ	0,48 [0,45; 0,55]	0,5 [0,47; 0,52]	0,9
ММЛЖ (РС), г	248 [213; 283]	230 [204; 281]	0,5
ММЛЖ (ASE), г	213 [195; 232]	195 [175; 236]	0,5
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	146 [120; 169]	135 [121; 153]	0,3
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	123 [103; 143]	114 [102; 129]	0,3
ФВ, %	67,0 [61,0; 73,0]	67,0 [62,0; 70,0]	0,7
СУ, %	37,0 [32,0; 42,0]	37,0 [32,0; 40,0]	0,9

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Анализ ассоциаций *Asn363Ser GCCR* ЭхоКГ параметрами у женщин с ишемической болезнью сердца, Ме [Q25; Q75]

Показатели	<i>Asn363Ser GCCR</i>			p
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	
ЛП, мм	36,0 [35,0; 39,0]	36,0 [34,0; 36,0]	37,0 [30,0; 39,0]	0,5
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	23,4 [21,6; 25,4]	21,2 [19,3; 24,8]	25,6 [23,4; 26,2]	0,3
КДР ЛЖ, мм	47,5 [45,0; 49,7]	48,0 [47,0; 50,0]	45,0 [42,0; 50,0]	0,6
КСР ЛЖ, мм	28,0 [26,0; 33,0]	31,0 [25,0; 62,0]	31,0 [29,0; 31,0]	0,9
КДО ЛЖ, мл	150 [134; 162]	153 [147; 166]	135 [118; 167]	0,6
КСО ЛЖ, мл	50 [40; 64]	53 [32; 55]	42 [33; 49]	0,1
ТМЖП, мм	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [12,0; 14,0]	11,4 [11,0; 12,0]	0,3
ТЗС ЛЖ, мм	11,0 [10,0; 12,0]	12,0 [11,0; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]	0,7
ИОТС ЛЖ	0,48 [0,45; 0,54]	0,5 [0,48; 0,55]	0,49 [0,44; 0,54]	0,7
ММЛЖ (РС), г	241 [205; 272]	277 [210; 283]	229 [181; 250]	0,4
ММЛЖ (ASE), г	204 [178; 235]	223 [179; 237]	194 [156; 211]	0,4
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	139 [120; 171]	145 [122; 153]	133 [113; 145]	0,6
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	118 [102; 144]	121,7 [105; 129]	113 [98; 123]	0,7
ФВ, %	67,0 [61,0; 69,0]	67,0 [62,0; 78,0]	70,0 [69,0; 74,0]	0,2
СУ, %	37,0 [32,0; 39,0]	37,0 [34,0; 47,0]	39,0 [36,0; 42,0]	0,2

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.

Таблица А12

Анализ ассоциаций *-250G>A LIPC* ЭхоКГ параметрами у женщин с ишемической болезнью сердца, Me [Q25; Q75]

Показатели	<i>-250G&gt;A LIPC</i>			p
	<i>AA</i>	<i>GA</i>	<i>GG</i>	
ЛП, мм	36,0 [32,0; 38,0]	38,0 [36,0; 39,0]	36,0 [34,0; 38,0]	0,5
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	23,4 [20,3; 25,5]	24,5 [22,5; 26,6]	22,1 [20,6; 25,5]	0,7
КДР ЛЖ, мм	46,0 [44,0; 47,0]	46,0 [44,0; 49,0]	48,0 [47,0; 50,0]	0,5
КСР ЛЖ, мм	29,0 [26,0; 30,0]	28,5 [25,0; 32,0]	31,5 [25,0; 40,0]	0,4
КДО ЛЖ, мл	140 [128; 147]	140 [128; 162]	153 [147; 168]	0,5
КСО ЛЖ, мл	49 [40; 51]	45 [40; 51]	54 [35; 65]	0,6
ТМЖП, мм	11,0 [10,5; 13,0]	12,0 [11,0; 12,0]	12,0 [11,0; 13,0]	0,6
ТЗС ЛЖ, мм	10,0 [11,0; 12,0]	12,0 [11,0; 12,0]	12,0 [11,0; 13,0]	0,8
ИОТС ЛЖ	0,5 [0,46; 0,55]	0,52 [0,44; 0,55]	0,48 [0,44; 0,51]	0,8
ММЛЖ (РС), г	184 [176; 265]	248 [182; 291]	243 [204; 277]	0,7
ММЛЖ (ASE), г	158 [152; 223]	210 [181; 245]	206 [175; 233]	0,7
ИММЛЖ (РС), г/м <sup>2</sup>	110 [109; 147]	146 [121; 159]	138 [123; 155]	0,8
ИММЛЖ (ASE), г/м <sup>2</sup>	95 [94; 124]	123 [103; 135]	117 [105; 131]	0,8
ФВ, %	68,0 [65,0; 70,0]	67,0 [61,0; 70,0]	67,0 [61,0; 72,0]	0,8
СУ, %	38,0 [35,0; 39,0]	37,0 [32,0; 40,0]	37,0 [32,0; 40,0]	0,8

Примечание: p - значимость различий показателей между генотипам.