

*На правах рукописи*

ШИЛОВА  
ЯНА ЭДУАРДОВНА

ПЕРЕСТРОЙКА АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПЕРМАНЕНТНОЙ ФОРМЫ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

14.01.05. – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь-2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.П. Корюкина).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой  
пропедевтики внутренних болезней №2  
ГБОУ ВПО «Пермская государственная  
медицинская академия им.ак. Е.А. Вагнера»  
Минздрава России

**Козиолова Наталья Андреевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой внутренних болезней  
ГБОУ ВПО «Нижегородская  
государственная  
медицинская академия» Минздрава России

**Фомин Игорь Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой пропедевтики  
внутренних болезней  
ГБОУ ВПО «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России

**Шапошник Игорь Иосифович**

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «12» сентября 2014 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ПГМА им.ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайтах: [www.pdma.ru](http://www.pdma.ru) и [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_»

2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Щекотов Владимир Валерьевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** За последнее десятилетие статистические данные свидетельствуют о неуклонности роста распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) во всех странах мира, независимо от политической и экономической ситуации. По данным Фремингемского исследования частота ХСН увеличивается с возрастом и составляет 3% пациентов в возрасте 45–64 лет, 6% — в возрасте 67–75 лет, 10% — старше 75 лет (R.Vijayakrishnan et al., 2014). Только в США насчитывается до 5 млн. больных ХСН и ежегодно диагностируется до 700 тыс. новых случаев заболевания. В странах Западной Европы распространенность ХСН составляет 2,9–3,9%. По данным эпидемиологического исследования Общества сердечно–сосудистой недостаточности, распространенность ХСН в России достигает 4–5 %, что соответствует 6–7 млн. человек (В.Ю. Мареев и др., 2010).

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым спутником сердечной недостаточности (СН) и оказывает неблагоприятное влияние на ее течение и прогноз. Риск развития ФП в возрасте 55 лет у мужчин и женщин составляет 22,8% и 22,2% соответственно (P. Schoenhagen et al., 2010). Пожилые люди с заболеваниями сердца страдают ФП в 9,1% случаев, тогда как у лиц того же возраста без болезней сердца и сосудов частота ФП составляет 1,6% (P.C Moran ., 2013).

Установлена тесная взаимосвязь увеличения жесткости и толщины сосудистой стенки с риском развития кардиальных и церебральных осложнений у больных ХСН (S. Voparase et al., 2013; V. Regnault et al., 2014). Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации по данным манжеточной пробы находится в прямой зависимости от степени поражения коронарного русла и тяжести клинического состояния больных ИБС (ишемическая болезнь сердца), являясь одним из самых ранних маркеров и важных патогенетических звеньев атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемии миокарда, возникновения коронарного тромбоза, ремоделирования левого желудочка и ХСН (Н.А. Кошелева и др., 2009).

Однако в настоящее время не установлена значимость и особенности ремоделирования артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии на фоне ФП, что обеспечивает актуальность проведения научного исследования в этом направлении.

Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки играют важную роль в патогенезе ХСН (Ф.Т. Агеев и др., 2012). В большинстве исследований, посвященных изучению периферического кровообращения при ХСН, основной акцент делается на оценку состояния того участка артериального русла, которое определяет уровень общего периферического сопротивления. Значительно меньше известно о состоянии магистральных артерий (аорты, каротидной, лучевой и бедренной артерий) при ХСН, хотя они также влияют на уровень постнагрузки и могут способствовать ухудшению функции левого желудочка (Н.М. Su et al., 2014).

Изучение свойств артериальной стенки оправдывает себя как, с патогенетической, так и с терапевтической точек зрения. Так, фармакотерапия ХСН в качестве точки приложения в исследованиях все чаще ориентируется на вазопротекцию (G.Fabbri et al., 2012)

Данные о ремоделировании сосудов на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий (ФП) недостаточны и противоречивы.

Большинство научных исследований, проводимых при участии больных с ФП, направлено на изучение состояния эндотелиальной функции, и рассматривает функции сосудов как эндотелий-опосредованные процессы, связанные с внутрисосудистыми воспалительными реакциями и перестройкой коллагена эндотелия (L. Jesel et al., 2014).

Таким образом, изучение состояния артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии в сочетании с перманентной ФП представляется перспективным с позиций углубленного анализа патогенетических механизмов их взаимного влияния, а также в плане выбора терапевтической стратегии.

Препараты, доказавшие высокую эффективность, безопасность и благоприятное влияние на прогноз в лечении ХСН, во многих исследованиях изучаются и с позиций вазопротекции (P.Nantel et al., 2010; S. Kröller-Schön et al., 2011; C. Koumaras et al., 2014). Влияние омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК) на состояние структуры и функции артериальной стенки у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП практически не изучалось.

Результаты нескольких проспективных и ретроспективных исследований, выполненных во многих странах, свидетельствуют о том, что употребление умеренного количества  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК) приводит к снижению риска развития таких тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как инфаркт миокарда (ИМ), внезапная смерть, ХСН (S. Ghio et al., 2010; M. Casula et al., 2013).

Изучение проблемы предупреждения и регресса ремоделирования артериальной стенки позволит внести определенный вклад в совершенствование и выработку лечебных подходов к тактике ведения больных ХСН на фоне перманентной формы ФП, что, в свою очередь, может улучшить прогноз и обеспечить профилактику тяжелых кардиальных и внесердечных событий (M. Murakami et al., 2012).

Изложенное выше определило цель и задачи настоящего исследования.

**Цель:** изучить структуру и функции артериальной стенки у больных ХСН на фоне перманентной формой ФП и оценить возможности комбинации эйкозапентоеновой и докозогексаеновой кислот в коррекции сосудистых изменений.

**Задачи исследования:**

1. Определить взаимосвязь клинико-anamnestических показателей и диагностических критериев ХСН с жесткостью артериальной стенки у больных ИБС на фоне перманентной формы ФП.
2. Изучить проводящую, демпфирующую и коллагенообразующую функции артериальной стенки у больных ХСН этиологии на фоне перманентной формы ФП и синусного ритма.
3. Оценить структуру и функции артериальной стенки у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП в зависимости среднесуточной ЧСС.
4. Представить особенности клинического течения сердечной недостаточности, закономерности изменений структурно-функционального состояния левых отделов сердца и почек у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП в зависимости от степени выраженности истинной жесткости артерий.
5. Показать влияние эйкозапентоеновой и докозогексаеновой кислот в составе комплексной терапии на течение ХСН и детерминанты структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца и артериальной стенки у больных ИБС на фоне перманентной формы ФП.

**Научная новизна.** По результатам проведенного исследования впервые продемонстрированы особенности и степень выраженности нарушений проводящей, демпфирующей функций артериальной стенки в различных сегментах кровеносного русла у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП, в генезе которых патогенетическим механизмом явилось изменение эндогенного коллагенолиза со сдвигом в сторону подавления активности металлопротеиназ. В ходе диссертационного исследования впервые было найдено, что среднесуточная ЧСС может быть триггером не только прогрессирования ХСН, но и патологического увеличения истинной жесткости артерий, их эластичности и растяжимости у больных ИБС на фоне перманентной формы ФП. Анализ результатов работы впервые показал взаимосвязь выраженности жесткости артериальной стенки, независимой от уровня АД, со структурно-функциональной перестройкой левых отделов сердца и почек у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП. По результатам работы впервые был оценен эффект эйкозапентаеновой и докозогексаеновой кислот с позиций вазопротекции в комплексной терапии больных ХСН с перманентной формой ФП, который характеризовался как увеличением скоростных характеристик пульсовой волны в артериальном русле, так и подавлением неблагоприятного коллагенолиза в межклеточном матриксе артерий.

**Практическая значимость работы.** Результаты проведенных исследований относятся к практической медицине. В целях определения функционального поражения артериальной стенки на ранних этапах развития ХСН у больных ИБС на фоне перманентной формы ФП, мониторинга за его регрессом было рекомендовано в алгоритм обследования данной категории больных включить объемную сфигмоплетизмографию, как простой в исполнении, легко воспроизводимый, неинвазивный метод, позволяющий оценить не только СПВ в каротидно-фemorальном, но также в плече-лодыжечном сегменте, в аорте и сонной артерии, индекс СА<sub>VI</sub>, как показатель истинной жесткости артерий, не зависящий от уровня АД, индексы аугментации и лодыжечно-плечевые индексы справа и слева. Для оценки структурного ремоделирования артерий у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП была предложена методика определения состояния коллагенового матрикса гладкомышечного слоя артерий при помощи определения маркера фиброза в сыворотке крови (тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ I типа).

В целях оптимизации лечения больных ХСН на фоне перманентной формы ФП были даны рекомендации включения в комплексную терапию омега-3-ПНЖК, которые обеспечивают не только клиническое улучшение больных, увеличение систолической функции сердца по данным объемной сфигмоплетизмографии, но и регресс функционального ремоделирования артериальной стенки за счет подавления миокардиального стресса и неблагоприятного коллагенолиза в межклеточном матриксе.

#### ***Положения, выносимые на защиту***

1. Течение ХСН на фоне перманентной формы ФП характеризуется определенными клинико-патогенетическими особенностями, взаимосвязанными со структурно-функциональной перестройкой артериальной стенки, в основе которой лежит миокардиальный стресс преимущественно предсердий, оцененный по концентрации в крови proANP, и повышенный уровень коллагенообразования в межклеточном матриксе.

2. Структурно-функциональная перестройка артерий у больных ХСН на фоне перманентной формой ФП взаимосвязана со среднесуточной ЧСС: по мере ее увеличения выявляется неблагоприятная динамика заявленных показателей. Увеличение истинной

жесткости артериальной стенки ассоциируется с более выраженным ремоделированием левых отделов сердца и снижением фильтрационной функции почек, оцененной по концентрации в крови цистатина С.

3. Включение в комплексную терапию ХСН на фоне перманентной ФП препарата омега-3-ПНЖК обеспечило не только улучшение клинического состояния больных в сравнении со стандартной терапией, но и предявило его вазо- и кардиопротективный эффекты, реализующиеся за счет подавления миокардиального стресса предсердий и неблагоприятного патологического коллагенолиза в артериальной стенке.

**Внедрение в практику.** Результаты работы внедрены в практику кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Медико-санитарной части №9 им. М.А. Тверье», терапевтического отделения № 4 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой госпиталь ветеранов войн». Материалы диссертации используются в преподавании на кафедре пропедевтики внутренних болезней №2 Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ПГМА им.ак. Е.А. Вагнера Минздрава России).

**Связь работы с научными программами.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации 01200305520.

**Апробация работы.** Результаты работы были доложены на Всероссийской конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2011, 2012), Европейской конференции по ХСН (Швеция, Гетеборг, 2011), Европейских конференциях по нарушениям ритма сердца (Франция, Ницца, 2011; Германия, Мюнхен, 2012), Евразийском кардиологическом конгрессе (Беларусь, Минск, 2011), X Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2012), Европейском конгрессе по нарушениям ритма сердца (EHRA EUROPACE; Афины, Греция, 2013). Апробация работы проведена на совместном заседании научного координационного совета по кардиологии и терапии и кафедр госпитальной терапии №1 и пропедевтики внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России «6» мая 2014 года (протокол № 6).

**Публикации.** Основные положения диссертации представлены в 15 научных работах, в том числе в 4 статьях в журналах, входящим в список ВАК.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.** Автор лично осуществляла отбор пациентов в исследование, проводила физикальное обследование и оценку клинического состояния, назначала необходимые обследования, проводила анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, сбор и систематизацию полученного клинического материала, составление статистических таблиц и статистическую обработку результатов.

**Структура и объем работы.** Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 132 страницы машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 173 источника, из них 131 зарубежных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 9 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**Материал и методы исследования.** Проведено клиническое исследование в два этапа. Дизайн первого этапа представляет собой одномоментное скрининговое клиническое исследование. На первом этапе было проведено обследование 204 больных стабильной стенокардией II-III ФК. Среди которых было отобрано 120 пациентов с симптомами и признаками стабильной ХСН II-III ФК, 60 из которых имели перманентную форму ФП.

Критериями включения в исследование на первом этапе являлись: возраст от 30 до 65 лет; наличие ИБС, подтвержденной анамнестическими данными перенесенного инфаркта миокарда и/или наличием клинических симптомов стабильной стенокардии и/или признаков ишемии по результатам нагрузочных тестов и/или суточного мониторирования ЭКГ; наличие стабильной ХСН II-III ФК, подтвержденной наличием клинических симптомов (признаков), дисфункцией миокарда левого желудочка по данным ЭхоКС и/или увеличением уровня NT-proBNP и/или pro-ANP; получение информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: острый коронарный синдром; ХСН неишемической этиологии и IV ФК; желудочковые нарушения ритма высоких градаций по Lowry; синдром слабости синусового узла; пароксизмальная и персистирующая форма ФП; ревматические пороки сердца; протезы клапанов; имплантация искусственного водителя ритма; инсульт или транзиторная ишемическая атака; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период наблюдения. На втором этапе дополнительными критериями исключения явились следующие: острый коронарный синдром, перенесенный в течение последних 3 месяцев; инсульт или транзиторная ишемическая атака, перенесенные в течение последних 3 месяцев; хирургические вмешательства в течение последних 3 месяцев; желчекаменная болезнь; непереносимость омега-3-ПНЖК.

На первом этапе в зависимости от сердечного ритма обследуемые были разделены на две равные группы. В первую группу были включены пациенты ХСН ишемической этиологии с синусовым ритмом, вторую группу – больные с перманентной формой ФП неклапанной этиологии.

Второй этап представляет собой проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование. Методом простой рандомизации на втором этапе пациенты ХСН и перманентной формой ФП были разделены на две равные группы по 30 человек в зависимости от выбора медикаментозного лечения ХСН. В первой группе в стандартную терапию ХСН были включены омега-3-ПНЖК (препарат Омакор фирмы Эбботт Продактс ГмбХ) в дозе 1 г в сутки; во второй группе применялось лечение в соответствии с медико-экономическими стандартами Министерства здравоохранения Российской Федерации. Длительность лечения составила 6 месяцев.

Оценка клинической симптоматики ХСН проводилась по шкале ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.).

Для оценки физической толерантности и также объективизации ФК больных ХСН был использован тест 6-минутной ходьбы.

Оценка структурно-функционального состояния сердца оценивалась с помощью стандартной эхокардиографии на приборе VIVID 7 (GE Healthcare, США) с

определением ФВ ЛЖ по методу Simpson, конечного систолического (КСР) и диастолического размеров (КДР), конечного систолического и диастолического объемов (КСО и КДО), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), объема левого предсердия (ЛП), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок (ОТС). ММЛЖ рассчитывали по формуле R. V. Devereux, N. Reichek (1977, 1985). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Площадь поверхности тела определяли по формуле D. Dubois (1975). Сохраненной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ более 45%; критериями гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали ИММЛЖ  $> 125 \text{ г/м}^2$  для мужчин и  $> 110 \text{ г/м}^2$  для женщин согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2008). Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по трансмитральному диастолическому току крови (ТМДТ) и тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана. Показатели трансмитрального кровотока были определены из апикального доступа на уровне четырехмерной позиции с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана: максимальная скорость раннего (Е) наполнения ЛЖ, максимальная скорость позднего (А) наполнения ЛЖ, их отношения Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ. За нарушение диастолической функции ЛЖ по ТМДТ считали Е/А меньше 1,0 и (или) IVRT более 80 мс и менее 30 мс. Для подтверждения «псевдонормального» типа диастолической дисфункции использовали пробу Вальсальвы. При проведении тканевой доплерометрии в импульсно-волновом режиме определялась скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области межжелудочковой перегородки (septale  $e'$ , см/с) и боковой стенки (laterale  $e'$ , см/с), рассчитывали соотношение Е/ $e'$ . За нормальные значения принимали septale  $e' > 8 \text{ см/с}$ , laterale  $e' > 10 \text{ см/с}$  или среднее  $e' > 9 \text{ см/с}$  или Е/ $e' > 15$  согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2008).

Для лабораторной оценки ХСН определяли уровень NT-proBNP и pro-ANP альфа в сыворотке крови с использованием реактивов «Biomedica Group» (Австрия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Средними и референсными нормальными значениями NT-proBNP и pro-ANP альфа с использованием указанных реактивов считали соответственно 6,12 (4,45-8,25) фмоль/л и 2,4 (1,8-2,7) нмоль/л.

Для оценки среднесуточных характеристик ЧСС проводилось суточное мониторирование ЭКГ по общепринятой методике с помощью аппарата «Card(X)plora» («Meditech», Венгрия) по трем каналам.

Оценка состояния коллагенового матрикса всем пациентам проводилась по уровню тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ I типа (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Bio Source EUROPE S.A.» (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Референсные значения TIMP-1 составляли 111-138 нг/мл.

Для оценки функционирования артериальной стенки проводились объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) с определением следующих показателей: скорость распространения пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечном сегменте (артерии преимущественно эластического типа) справа и слева (R-PWV, L-PWV), СПВ по артериям мышечного типа (B -PWV); СПВ с каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf), сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс



(CAVII); лодыжечно-плечевой индекс справа и слева (R-ABI, L-ABI); СПВ аорты (PWV) и СПВ сонной артерии (C-PWV); индекс усиления систолического АД – индекс аугментации (R-AI – показатель плечевой плетизмограммы, C-AI – показатель сфигмограммы на сонной артерии).

Оценку состояния почек проводили по уровню сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле MDRD уровню цистатина С сыворотки крови, который определяли методом иммуноферментного анализа с применением реактива «BioVendor» (Чехия). Референсными значениями цистатина С считали  $1043,1 \pm 107,5$  нг/мл.

Клиническая оценка эффективности терапии ХСН определялась по динамике ФК ХСН, среднего количества баллов по шкале ШОКС в модификации В.Ю. Мареева (2000г.), средней дистанции в метрах по тесту 6-минутной ходьбы. По данным эхокардиоскопии определяли динамику систолической функции, измеренную по данным ФВ ЛЖ и диастолической функции ЛЖ по данным изменения показателей трансмитральной и тканевой доплерометрии. Для лабораторной оценки эффективности терапии ХСН оценивали динамику уровня NT-proBNP.

**Статистическая обработка** данных проводилась при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были высчитаны среднеарифметическое значение ( $M$ )  $\pm$  и среднеквадратичное отклонение среднего (sdd) или в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ( $Me[LQ;UQ]$ ) или в виде 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего. Для качественных признаков были подсчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах. Был осуществлен анализ вида распределения с использованием критерия Шапиро - Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Использовали параметрические методы для статистического анализа данных при нормальном распределении: для количественных показателей – критерий Стьюдента, для качественных показателей – критерий  $\chi^2$ . При сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была рассчитана с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей – критерий Манна-Уитни; для качественных показателей – критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующей об отсутствии значимых различий, принимали равным  $p < 0,05$ . Для сравнения количественных признаков в трех группах при ненормальном распределении применялся критерий Крускала-Уоллеса с поправкой Бонферрони  $p/3$ , для качественных признаков - критерий  $\chi^2$ . Достоверными считались различия при  $p < 0,017$ . Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был взят уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап. В таб.1. представлены клиничко-анамнестические характеристики обследуемых больных по группам.

Таблица 1.

Клиничко-анамнестическая характеристика больных ХСН в зависимости от сердечного ритма (n=120)

Показатель	Первая группа (больные ХСН, n=60)	Вторая группа (больные ХСН+ФП, n=60)	<i>p</i>
Пол, абс.м/ж	38/22	42/18	0,729/0,584
Возраст, лет	55,7±4,8	59,9±5,6	<0,001
Курение, абс./%	26/43,3	22/36,6	0,625
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> , абс./%	18 /30,0	21/35,0	0,676
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7±5,4	30,8±6,1	0,048
ГБ, абс./%	53/88,3	54/90,0	0,944
Длительность ГБ, лет	6,1±3,3	8,5±2,7	<0,001
Длительность ИБС, лет	3,8 [1,1;5,5]	4,4[1,8;6,7]	0,235
ИМ в анамнезе, абс./%	19/31,6	17/28,3	0,770
СД 2 типа, абс./%	5/11,6	15/25,0	0,038
Инсульт или ТИА в анамнезе, абс./%	3/5,0	11/18,3	0,043
ХОБЛ, абс./%	8/13,3	17/28,3	0,101
КШ, абс./%	4/6,7	6/10,0	0,543
ЧКВ, абс./%	3/5,0	4/6,7	0,713
ФК стенокардии	2,62 [2,35;2,81]	2,84 [2,60;3,01]	0,002
САД, мм рт. ст.	138,6±18,8	139,9±22,4	0,731
ДАД, мм рт. ст.	87,5±7,6	95,2±8,4	<0,001
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,4±1,1	5,9±1,3	0,025
Общий холестерин, ммоль/л	6,5±1,7	6,6±1,8	0,755
ИАПФ/АРА, абс./%	60/100	60/100	1,000
Бета-блокаторы, абс./%	33/55,0	41/68,3	0,464
Диуретики, абс./%	19/31,7	32/53,3	0,153
Спиронолактон, абс./%	10/16,7	15/25,0	0,363
Дигоксин, абс./%	2/3,3	47/78,3	<0,001
Антикоагулянты, абс./%	0/0	36/60,0	<0,001
Антиагреганты, абс./%	56/93,3	22/36,7	0,002
Статины, абс./%	28/46,7	21/35,0	0,399
Антиангинальные средства, абс./%	16/26,7	44/73,3	0,003
Сахароснижающие препараты, абс./%	3/5,0	15/25,0	0,008
Ингаляционные глюкокортикоиды, абс./%	1/1,7	8/13,3	0,024

Пациенты в группах между собой достоверно не отличались по полу, количеству курильщиков, частоте встречаемости сопутствующей патологии за исключением СД 2 типа, инсульта или ТИА в анамнезе, длительности ИБС и частоте хирургических вмешательств на коронарных артериях, уровню офисного САД, и общего холестерина, частоте применения ИАПФ или АРА, бета-адреноблокаторов, диуретиков, спиронолактона, статинов.

При оценке взаимосвязи клинико-анамнестических показателей с индексом аугментации (R-AI) у больных ХСН и перманентной формой ФП получены следующие результаты: наблюдались прямая средней степени зависимость между индексом аугментации и возрастом ( $r=0,42$ ;  $p=0,045$ ), длительностью ГБ ( $r=0,40$ ;  $p=0,038$ ), ИМТ ( $r=0,38$ ;  $p=0,017$ ), уровнем ДАД ( $r=0,31$ ;  $p=0,040$ ); прямая высокой степени зависимость с частотой встречаемости сахарного диабета 2 типа ( $r=0,51$ ;  $p=0,036$ ), уровнем глюкозы плазмы натощак ( $r=0,57$ ;  $p=0,011$ ), частотой перенесенного инсульта или ТИА ( $r=0,51$ ;  $p=0,016$ ), тяжестью стенокардии по ФК ( $r=0,35$ ;  $p=0,014$ ), приемом препаратов сульфаниламочевины (глибенкламид) ( $r=0,27$ ;  $p=0,003$ ); выявлены обратная средней степени зависимость с приемом статинов ( $r=-0,41$ ;  $p=0,034$ ), спиронолактона ( $r=-0,57$ ;  $p=0,005$ ).

Не было получено достоверной корреляции между индексом аугментации и частотой приема антиагрегантов, антикоагулянтов, антиангинальных препаратов, ингаляционных глюкокортикоидов, которые применялись для лечения ХОБЛ.

Диагностические критерии и характеристика показателей, которые отражают особенности течения ХСН, в зависимости от ритма сердца представлены в табл.2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика особенностей течения ХСН по группам обследуемых (n=120)

Показатель	Первая группа (больные ХСН, n=60)	Вторая группа (больные ХСН+ФП, n=60)	P
Длительность ХСН, лет	3,5 [1,0;5,8]	4,8 [0,9;6,0]	0,032
Длительность ФП	-	7,4 [2,2;9,1]	-
Длительность перманентной формы ФП	-	4,5[2,1;7,1]	-
ФК ХСН	2,66±0,38	2,68±0,49	0,803
ШОКС, балл	4,98±2,06	5,81±2,28	0,039
Тест 6-мин ходьбы, м	382,6±48,7	367,4±39,2	0,062
ФВ ЛЖ, %	54,28±9,94	54,71±11,06	0,823
ФВ ЛЖ >45%, абс./%	46/76,7	51/85,0	0,706
ЧСС, уд/мин, среднесуточная	65,82±11,71	75,85±11,41	<0,001
ЧСС, уд/мин, средненочная	58,21±8,34	69,47±11,96	<0,001
ЧСС, уд/мин, среднедневная	71,94±15,82	81,65±14,98	<0,001
proANP, нмоль/л	2,89 [0,79;5,02]	3,86[1,13;6,87]	0,036
NT-proBNP, фмоль/л	96,79[-75,60;255,60]	61,10[-2,32;114,15]	0,159

Длительность ХСН, ее клинические проявления, среднесуточная, среднедневная и средненочная ЧСС, а также уровень proANP у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП имел достоверные различия по сравнению с группой больных без нарушений сердечного ритма.

При оценке взаимосвязи показателей, отражающих течение ХСН у больных перманентной формой ФП, и жесткостью артерий (индекс аугментации) были найдены прямая средней степени зависимость между длительностью ХСН и ФП ( $r=0,37$ ;  $p=0,002$ ) и ( $r=0,38$ ;  $p=0,003$ ) соответственно, тяжестью ХСН по шкале ШОКС ( $r=0,31$ ;  $p=0,012$ ), а также прямая высокой степени зависимости с уровнем среднесуточной, среднедневной и средненочной ЧСС ( $r=0,68$ ;  $p=0,001$ ;  $r=0,70$ ;  $p<0,001$ ;  $r=0,63$ ;  $p<0,001$ ), с выраженностью диастолической дисфункции, измеренной по уровню E/e' ( $r=0,72$ ;  $p=0,002$ ), концентрацией в крови pro-ANP ( $r=0,65$ ;  $p=0,028$ ).

Не было получено достоверной взаимосвязи у больных ХСН и перманентной формой ФП между ФВ ЛЖ и индексом аугментации.

Различия между обследуемыми группами по показателям ремоделирования артерий представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии по группам обследуемых (n=120)

Показатель	Первая группа (больные ХСН, n=60)	Вторая группа (больные ХСН+ФП, n=60)	<i>p</i>
R-PWV, м/с	13,28±1,29	13,83±1,46	0,127
L-PWV, м/с	14,42±1,83	14,54±2,06	0,812
PWVcf, м/с	8,76[4,21;10,43]	10,26[6,45;14,22]	0,037
CAVII	8,11±0,65	9,49±1,53	<0,001
PWV аорты, м/с	6,87[3,18;8,54]	8,90[6,21;10,86]	<0,001
C-PWV, м/с	4,42[2,32;6,75]	4,95[2,90;7,01]	0,229
R-AI	1,68±0,30	1,98±0,76	0,049
C-AI	1,16±0,23	1,76±0,35	<0,001
R-ABI	1,02±0,11	1,04±0,10	0,464
L-ABI	1,04±0,14	1,05±0,15	0,790

При сравнительной оценке показателей структурного ремоделирования артерий по данным сфигмоплетизмографии у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП достоверно больше индекс CAVII, индекс аугментации C-AI, PWV аорты по сравнению с группой больных без мерцательной аритмии.

Лодыжечно-плечевые индексы справа и слева между группами достоверно не различались ( $p=0,464$  и  $0,790$  соответственно).

При проведении корреляционного анализа были выявлены прямые, высокой степени зависимости, достоверные взаимосвязи между СПВ в каротидно-фemorальном сегменте, аорте ( $r=0,51$ ;  $p=0,032$ ;  $r=0,65$ ;  $p=0,005$ ), индексом CAVII и индексами аугментации ( $r=0,50$ ;  $p=0,045$ ;  $r=0,53$ ;  $p=0,018$ ;  $r=0,61$ ;  $p<0,001$ ) и наличием перманентной ФП при ХСН.

При оценке состояния коллагенового матрикса гладкомышечного слоя артерий (TIMP-1) в обеих группах прослеживается сдвиг в сторону повышенного коллагенообразования при отсутствии достоверных различий между группами: в первой

группе данный показатель составил 994,73 [510,10;1244,23]; во второй группе - 932,70 [569,35;1365,98] ( $p=0,464$ ). (рис.1)

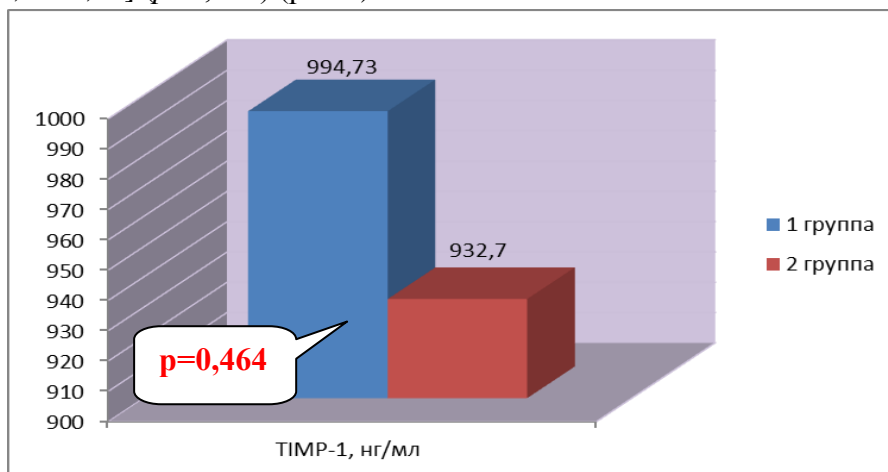


Рис.1. Сравнительная оценка содержания ТИМР-1 в сыворотке крови у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от ритма сердца (n=120)

При проведении корреляционного анализа в группе больных ХСН и перманентной формой ФП были выявлены прямые, высокой степени зависимости, достоверные взаимосвязи между СПВ в каротидно-фemorальном сегменте, аорте ( $r=0,58$ ;  $p=0,002$ ;  $r=0,67$ ;  $p=0,003$ ), индексом САVI1, индексами аугментации ( $r=0,57$ ;  $p=0,018$ ;  $r=0,63$ ;  $p=0,011$ ;  $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ) с уровнем ТИМР-1.

Для оценки взаимосвязи особенностей формирования ХСН у больных перманентной формой ФП с истинной жесткостью артерий независимо от АД пациенты второй группы в зависимости от уровня индекса САVI1 были разделены на 2 группы: в первую группу вошло 18 больных, у которых индекс САVI1 был менее 9, во вторую группу – 42 пациента с индексом САVI1 равным и более 9. В табл. 4 представлена характеристика клинико-анамнестических особенностей ХСН на фоне ИБС у больных с перманентной формой ФП в зависимости от индекса САVI1, который отражает истинную жесткость артериальной стенки независимо от уровня АД.

Таблица 4

Характеристика клинико-анамнестических показателей, отражающих особенности течения ХСН у больных ИБС и перманентной формой ФП в зависимости от индекса САVI1 (n=60)

Показатель	Первая группа (САVI1<9, n=18)	Вторая группа (САVI1≥9, n=42)	P
Длительность ХСН, лет	3,1 [1,1;5,4]	5,0 [1,9;6,9]	0,018
Длительность ФП, лет	5,1 [1,7;7,4]	7,4 [2,2;9,1]	0,082
Длительность перманентной формы ФП, лет	2,9 [1,1;4,2]	5,3[2,5;7,2]	0,045
ФК ХСН	2,64±0,31	2,67±0,39	0,774
ШОКС, баллы	5,92±2,23	5,98±2,09	0,921
Тест 6-минутной ходьбы, м	362,7±74,5	347,8±67,5	0,451
ЧСС, уд/мин,среднесуточная	69,8±7,7	78,9±9,4	<0,001
ЧСС, уд/мин, средненочная	62,2±5,6	69,5±7,1	<0,001
ЧСС, уд/мин, среднедневная	76,9±9,8	83,6±8,4	<0,001

Корреляционный анализ показал, что длительность ХСН и перманентной формы ФП у больных ИБС имеют прямые средней степени зависимости взаимосвязи с индексом САVI1 ( $r=0,46$ ;  $p=0,023$ ;  $r=0,40$ ;  $p=0,011$ ), и прямые сильной степени зависимости - со среднесуточной ЧСС ( $r=0,61$ ;  $p<0,001$ ).

В табл. 5 представлена характеристика функциональных особенностей и геометрии левых отделов сердца у больных ХСН на фоне ИБС и перманентной формой ФП в зависимости от индекса САVI1.

Таблица 5

Характеристика функциональных особенностей и геометрии левых отделов сердца у больных ХСН и ИБС на фоне перманентной формой ФП в зависимости от индекса САVI1 (n=60)

Показатель	Первая группа (САVI1<9, n=18)	Вторая группа (САVI1≥9, n=42)	P
ФВ ЛЖ, %	52,4±9,4	54,8±10,9	0,420
ФВ ЛЖ >45%, абс./%	11/61,1	36/85,7	0,587
КДО ЛЖ, мл	131,3±54,6	144,0±41,3	0,327
КСО ЛЖ, мл,	61,2[23,3;124,2]	76,8[33,8;97,2]	0,388
ММЛЖ, г,	308,2[223,9;384,2]	341,7[191,5;399,1]	0,156
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	156,2±26,8	186,7±55,7	0,031
ЛП, мл	64,7±24,3	82,4±31,2	0,036
ОТС	0,44±0,05	0,47±0,08	0,147
Septale e', см/с	9,56±2,32	10,92±2,18	0,034
Laterale e', см/с	10,61±2,25	12,76±2,02	<0,001
Среднее e', см/с	10,08±2,06	11,44±2,11	0,025
E/ e' septale	9,67±2,68	10,21±2,07	0,401
E/e' laterale	8,51±1,23	9,37±1,45	0,032
E/e' среднее	9,02±1,76	9,96±1,69	0,056

Из табл.5 видно, что при увеличении индекса САVI1 ≥9 достоверно увеличивается ИММЛЖ, объем ЛП ( $p=0,031$ ;  $p=0,036$  соответственно).

Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки (Septale e') оказалась достоверно большей, чем во второй, как и в области боковой стенки левого желудочка (Laterale e').

По результатам корреляционного анализа были выявлены прямые, средней и высокой степени зависимости, достоверные корреляции между ИММЛЖ, septale e', laterale e', среднее e' ( $r=0,47$ ;  $p=0,015$ ;  $r=0,71$ ;  $p=0,003$ ;  $r=0,63$ ;  $p=0,002$ ;  $r=0,66$ ;  $p=0,008$ ), E/e' laterale ( $r=0,52$ ;  $p=0,035$ ) и индексом САVI1.

В табл. 6 представлены показатели, отражающие миокардиальное напряжение и состояние эндогенного коллагенолиза у больных ХСН на фоне ИБС и перманентной формой ФП в зависимости от индекса САVI1.

Характеристика миокардиального напряжения левых отделов сердца и состояния эндогенного коллагенолиза у больных ХСН и ИБС на фоне перманентной формой ФП в зависимости от индекса САVI1 (n=60)

Показатель	Первая группа (CAVI1<9, n=18)	Вторая группа (CAVI1>9, n=42)	<i>P</i>
proANP, нмоль/л	3,05 [0,98;6,21]	5,12[1,89;8,06]	0,018
NT-proBNP, фмоль/л	76,6[-72,9;301,1]	98,5[-1,9;192,8]	0,343
TIMP-1, нмоль/л	934,7[565,2;1367,3]	978,7 [512,3;1412,6]	0,327

Миокардиальное напряжение левого желудочка по данным уровня NT-proBNP достоверно не отличалось между группами в зависимости от индекса САVI1. Также не было найдено различий между группами и по показателю TIMP-1: 934,7[565,2;1367,3] и 978,7 [512,3;1412,6] нмоль/л соответственно ( $p=0,327$ ). Однако напряжение миокарда предсердий по мере увеличения индекса САVI1, измеренное по уровню proANP, было более выраженным: 3,05 [0,98;6,21] и 5,12[1,89;8,06] нмоль/л соответственно ( $p=0,018$ ).

Корреляционный анализ показал, что уровень proANP имеет прямую сильной степени зависимости взаимосвязь с индексом САVI1 ( $r=0,73$ ;  $p=0,003$ ).

В табл. 7 представлены показатели, отражающие фильтрационную функцию почек у больных ХСН на фоне ИБС и перманентной формой ФП в зависимости от индекса САVI1.

Таблица 7

Характеристика фильтрационной функции почек у больных ХСН и ИБС на фоне перманентной формой ФП в зависимости от индекса САVI1 (n=60)

Показатель	Первая группа (CAVI1<9, n=18)	Вторая группа (CAVI1>9, n=42)	<i>P</i>
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	101,7±36,8	108,2±28,2	0,459
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	70,4±13,8	65,3±11,4	0,142
СКФ (MDRD)<60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , абс./%	7/38,9	28/66,7	0,409
Цистатин С, нг/мл	1621,3±534,7	1931±437,8	0,022

Как видно из табл.7 достоверных различий между группами в зависимости от индекса САVI1 по уровню креатинина сыворотки крови, СКФ (MDRD), частоте хронической болезни почек III стадии, не выявлено, но по уровню цистатина С группы отличались достоверно ( $r=0,69$ ;  $p=0,001$ ).

Для оценки взаимосвязи показателей, отражающих ремоделирование артериальной стенки, со среднесуточной ЧСС группа пациентов из 60 человек, у которых имело место сочетание ХСН ишемической этиологии с перманентной формой ФП были разделены на три терцили в зависимости от среднесуточной ЧСС. В первой терцили было 23 больных, среднесуточная ЧСС которых по данным суточного мониторирования ЭКГ составила менее 90 ударов в минуту. Во вторую терциль вошли 27 пациентов, у которых среднесуточная ЧСС находилась в пределах от 90 до 110 ударов в минуту. Третью терциль составили 10 обследуемых со среднесуточной ЧСС более 110 ударов в минуту.

Оценка показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных ХСН ишемической этиологии и перманентной формой ФП в зависимости от среднесуточной ЧСС представлена в табл.8.

Таблица 8

Сравнительная характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии и уровня TIMP-1 у больных ХСН и перманентной формой ФП в зависимости от среднесуточной ЧСС (n=60)

Показатель, 95%ДИ	1 терциль (n=23)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=10)
R-PWV, м/с	12,39-13,45	11,01-13,24	12,04-13,73
L-PWV, м/с	11,43-14,24	10,04-14,02	12,04-14,51
C-PWV, м/с,	1,37-2,41	1,38-1,91	1,58-1,97
PWVcf, м/с	9,21-10,46	10,04-11,14	11,38-13,04*
CAVI	8,31-9,42	8,54-9,81	10,20-11,74*
PWV аорты, м/с	4,58-4,61	5,58-6,61	6,68-8,82*
R-AI	1,34-1,84	1,17-1,46	1,21-1,60
C-AI;	0,98-1,27	1,02-1,14	1,13-1,42
R-ABI	1,31-1,47	1,12-1,23	1,08-1,31
L-ABI	0,98-1,04	0,98-1,23	1,05-1,41
TIMP-1, нмоль/л	533,5-946,5	1176,3-1396,4	1283,3-1418,7*

Примечание. \* $p_{mg} < 0,017$ .

Достоверных различий между терцилями по СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа и слева, в сонной артерии, по индексам аугментации и плече-лодыжечным индексам не было найдено. По мере увеличения среднесуточной ЧСС у больных ХСН ишемической этиологии на фоне перманентной формы ФП достоверно увеличивались СПВ в каротидно-фemorальном сегменте, индекс CAVI, СПВ в аорте, TIMP-1.

**Второй этап.** При сравнительном анализе исходно группы были сопоставимы по клинико-anamnestическим показателям, риску развития инсульта и тромбоэмболических осложнениям, структуре медикаментозного лечения, тяжести течения ИБС и ХСН, среднесуточной величине ЧСС, функциональному состоянию левого желудочка и почек, уровню TIMP-1.

В течение 6 месяцев лечения омега-3-ПНЖК хорошо переносились пациентами. Потребности в отмене препарата или дополнительной терапии не возникало. За время исследования были зарегистрированы следующие побочные эффекты: у 1 больного умеренные диспепсические явления, у 1 больного - умеренный кратковременный болевой синдром в правом подреберье. При приеме варфарина и омега-3-ПНЖК симптомов кровоточивости не наблюдалось.

Динамика показателей, которые отражают течение ХСН, у больных ИБС и перманентной формой ФП на фоне лечения по группам обследуемых, представлены в табл.9.



Динамика показателей, отражающих течение ХСН, у больных ИБС и перманентной формой ФП на фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%	1 группа (n=30, омега-3-ПНЖК)	2 группа (n=30, стандартная терапия)	<i>P</i>
ФК ХСН	-19,4[6,4;29,6]	-13,5[6,1;21,7]	0,073
ФК стенокардии	-13,4[2,8;22,3]	-8,7[3,0;13,4]	0,033
ШОКС,	-20,3[16,1;23,7]	-8,7[1,1;39,0]	0,368
Тест 6-минутной ходьбы	46,9[42,7;50,9]	28,4[12,6;43,4]	<0,001
ЧСС среднесуточная	-10,6±4,3	-6,9±3,1	<0,001
ЧСС средненочная	-6,0±2,0	-5,3±2,3	0,255
ЧСС среднедневная	-5,8±2,0	-3,7±1,8	<0,001
NT-proBNP	-16,6[1,2;41,4]	-2,3[0,9;25,8]	0,036

Динамика течения ХСН при сравнении соответствующих показателей по группам на фоне лечения характеризовалась тем, что включение в терапию омега-3-ПНЖК приводило к достоверному снижению ФК стенокардии, среднесуточной и среднедневной ЧСС, NT-proBNP, увеличение дистанции, которую пациент проходил за 6 минут, и тенденции уменьшения ФК ХСН.

Сравнение динамики показателей структуры и функции артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий в зависимости от тактики лечения представлено в табл.10.

Таблица 10

Динамика скоростных и индексированных показателей объемной сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии (n=60)

Параметр	1 группа (n=30, омега-3-ПНЖК)	2 группа (n=30, стандартная терапия)	<i>P</i>
ΔPWV аорты, %	-22,7±9,2	-10,3±5,5	<i>p</i> <0,001
С-PWV, %	-20,1±9,5	-6,3±0,6	<i>p</i> <0,001
ΔR-PWV, %	-14,8±2,4	-0,7±0,2	<i>p</i> <0,001
ΔL-PWV, %	-17,9±7,7	-1,4±0,1	<i>p</i> <0,001
ΔB-PWV, %	-12,3[-10,3;-13,2]	-5,3[-4,5;-10,9]	<i>p</i> <0,001
ΔCAVII, %	-14,4±5,9	-4,2±1,3	<i>p</i> <0,001
ΔPWVcf, %	-29,4±8,2	-15,4±4,2	<i>p</i> <0,001
ΔR-AI	-0,9±0,3	-0,3±0,1	<i>p</i> <0,001
Δ С-AI	-0,5±0,2	-0,1±0,01	<i>p</i> <0,001

Из таб. 10 видно, что в группе больных, в терапию которых были включены омега-3-ПНЖК достоверно отмечена положительная динамика СПВ по сосудам мышечного типа, СПVcf, СПВ в аорте и сонной артерии, индексов CAVII и аугментации.

На фоне 6-месячной комплексной терапии была отмечена положительная динамика TIMP-1 только в группе больных, получающих омега-3-ПНЖК (рис.2). В группе

стандартного лечения зарегистрировано даже недостоверное его увеличение. Различие динамики ТИМР-1 между группами было достоверным ( $p < 0,001$ ).

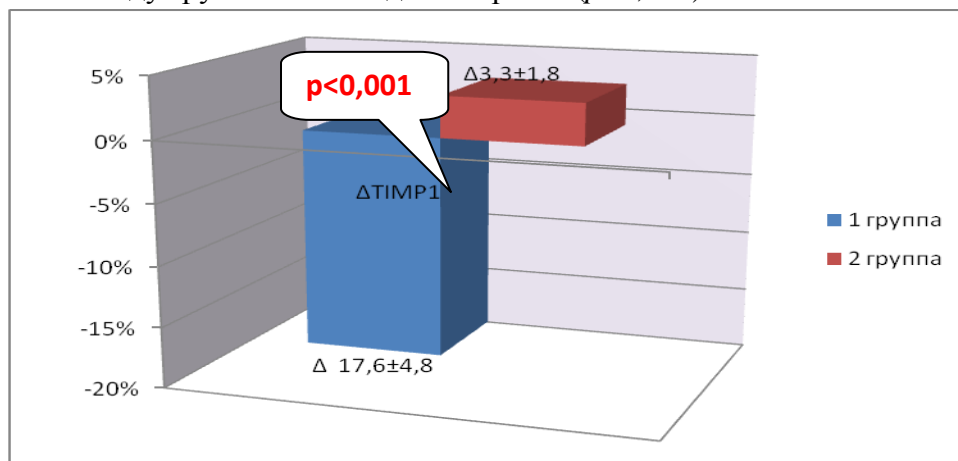


Рис.2. Динамика ТИМР-1 у больных ХСН ишемической этиологии и перманентной формой ФП на фоне терапии (n=60)

По результатам эхокардиоскопического исследования в динамике в обеих группах отмечалось снижение таких показателей как КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ без достоверного различия между группами (табл.11).

Таблица 11

Динамика показателей функционального состояния и геометрии левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии у больных ХСН ишемической этиологии и перманентной формой ФП на фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, $\Delta\%$	1 группа (n=30, омега-3-ПНЖК)	2 группа (n=30, стандартная терапия)	P
ФВ ЛЖ	3,82[0,35; 7,29]	0,04[-5,77; 5,85]	<0,001
КДР ЛЖ	-3,14[0,18;-3,36]	-3,05[0,12;-3,21]	0,244
КСР ЛЖ	-3,92 $\pm$ 2,15	-2,64 $\pm$ 1,07	0,386
КДОЛЖ	-8,57[-20,00;2,83]	-5,92[-15,82;3,95]	0,515
КСОЛЖ	-10,12 $\pm$ 4,23	-8,51 $\pm$ 3,27	0,214
ИММЛЖ	-7,61[-21,01;5,79]	-1,64[-15,54;12,26]	0,034

При оценке систолической функции ЛЖ и его ремоделирования на фоне терапии в обеих группах наблюдались прирост ФВ ЛЖ и снижение ИММЛЖ, более выраженные в группе больных, получавших в комплексной терапии омега-3-ПНЖК.

### ВЫВОДЫ

1. Течение ХСН и перманентной формы ФП отличается в сравнении с больными с синусным ритмом более выраженными клинической симптоматикой, характеризующейся увеличением среднесуточной ЧСС, диастолической дисфункцией левого желудочка и миокардиальным стрессом преимущественно предсердий, и взаимосвязано с определенным спектром факторов сердечно-сосудистого риска, представительства коморбидной патологии и структурой сопутствующего лечения.

2. Ремоделирование артериальной стенки у больных ХСН на фоне ИБС и перманентной формы ФП зависит не только от продолжительности ХСН и ФП, факторов риска, сопутствующих заболеваний и терапии, но и от тяжести сердечной

недостаточности, оцененной как по клиническим данным с учетом среднесуточных характеристик ЧСС, так и по уровню миокардиального стресса предсердий, выраженности диастолической дисфункции.

3. Структурно-функциональная перестройка артериальной стенки при сочетании ХСН и перманентной формы ФП проявляется определенными закономерностями при ее формировании, в основе которых лежат увеличение истинной жесткости, снижение эластичности и растяжимости за счет высокого миокардиального стресса преимущественно предсердий и увеличения коллагенообразующих факторов в межклеточном матриксе гладкомышечного слоя артерий.

4. По мере увеличения среднесуточной ЧСС у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП нарастает неблагоприятное структурно-функциональное ремоделирование артерий, характеризующееся снижением демпфирующей и проводящей функций артериальной стенки при увеличении коллагенообразующей составляющей.

5. Увеличение истинной жесткости артериальной стенки у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП взаимосвязано с более выраженной структурно-функциональной перестройкой левых отделов сердца и снижением фильтрационной функции почек, оцененной по динамике цистатина С.

6. Препарат омега-3-ПНЖК в составе комплексной терапии больных ХСН на фоне перманентной формы ФП продемонстрировал не только улучшение клинического состояния больных, увеличение толерантности к физической нагрузке, снижение среднесуточной ЧСС в сравнении со стандартной терапией при хорошей его переносимости, но и кардио-и вазопротективные эффекты, реализующиеся за счет подавления миокардиального стресса и неблагоприятного коллагенолиза в межклеточном матриксе сердца и сосудов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для раннего выявления нарушений функционального состояния артериальной стенки и профилактики дальнейшего их прогрессирования рекомендуется в алгоритм обследования больных ХСН и перманентной формой ФП включить объемную сфигмоплетизмографию, как простой в исполнении, легко воспроизводимый, неинвазивный метод, позволяющий оценить скоростные характеристики СПВ в артериях мышечного и эластического типа, индекс СА<sub>VI</sub>, как показатель истинной жесткости артерий, не зависящий от уровня АД, индексы аугментации и лодыжечно-плечевые индексы справа и слева.

2. Для оценки структурного ремоделирования артерий у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП рекомендуется определять в сыворотке крови TIMP-1, как интегральный маркер нарушения эндогенного коллагенолиза и фактор риска развития фиброза гладкомышечного слоя артерий.

3. Среднесуточную ЧСС рекомендуется использовать у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП как более точный показатель, чем ЧСС покоя, динамики течения заболевания, риска развития и прогрессирования изменений структуры и функции артериальной стенки.

4. При нарушениях структуры и функции артериальной стенки у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП рекомендуется в комплексную терапию включать препарат омега-3-ПНЖК, который обеспечивает не только клиническое улучшение больных, увеличение систолической функции сердца по данным объемной

сфигмоплетизмографии, но и проявляет вазопротективное действие за счет подавления миокардиального стресса предсердий и неблагоприятного коллагенолиза в межклеточном матриксе.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Козиолова Н.А. Особенности изменений артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с перманентной формой фибрилляции предсердий/Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э. // Сердечная недостаточность' 2010. Тезисы Конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности. Москва. - 2010. –с. 66
2. Козиолова Н.А. Оценка функционального состояния левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий/ Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Агафонов А.В., Шилова Я.Э. // Сердечная недостаточность' 2010. Тезисы Конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности. Москва. - 2010. –С.50-51.
3. Шилова Я.Э. Динамика сосудистого ремоделирования у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий в процессе лечения омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами/ Шилова Я.Э., Никонова Ю.Н., Козиолова Н.А.// Материалы I Съезда терапевтов Приволжского федерального округа России, 2011г, с.83
4. Koziolova N.A. Peculiarities of structure and function of arterial wall in patients with ischemic chronic heart failure and permanent atrial fibrillation (abstract)/ Koziolova N.A., Shilova Y., Nikonova J. // European Journal of Heart Failure Supplements. – 2011. – V.10 (2). – P.412
5. Koziolova N.A. Evaluation of renal function and collagen matrix in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation (abstract) / Koziolova N.A., Shilova Y., Nikonova J //European Journal of Heart Failure Supplements. – 2011. – V.10 (2). – P.216.
6. Koziolova N.A. Cardiorenal relations in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation (abstract) / Koziolova N.A., Shilova Y., Nikonova J.// Europace Journal. – 2011. –V.13. - №3. – P.520.
7. Козиолова Н.А. Оценка функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий (тезисы)/ Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э. // Международный научно-практический журнал «Кардиология в Беларуси». – 2011. - №5(18). – с.383.
8. Козиолова Н.А. Структура коллагенового матрикса и функционального состояния артерий у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий (тезисы)/ Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э. // Вестник аритмологии (приложение А). – 2012. –С.35.
9. Koziolova N.A. Structural and functional condition of left ventricle and its collagen matrix changes in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation depending on average diurnal heart rate (abstract)/ Koziolova N.A.,Nikonova J., Shilova Y., Agafonov A. // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology An International Journal of Cardiac Arrhythmias and Rhythm Management. – 2012. – P. 20-3. - Abs. 15-48.
10. Козиолова Н.А. Морфологические и функциональные особенности артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью с перманентной формой фибрилляции / Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э., Агафонов А.В.,

Полянская Е.А // **Здоровье семьи -21 век:** электронное периодическое издание – 2 (2) 2013.

11. Никонова Ю.Н. Регресс структурно-функциональной перестройки сердца и почек у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с перманентной формой фибрилляции предсердий на фоне терапии омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами/ Никонова Ю.Н., Козиолова Н.А., Шилова Я.Э., Агафонов А.В., Полянская Е.А.//**Сердечная недостаточность.** - 2013. - Т. 14. - № 4 (78). - с. 181-190.
12. Козиолова Н.А. Состояние структуры и функций артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий и оценка вазопротективного эффекта омега-3 полиненасыщенных жирных кислот/ Козиолова Н.А., Шилова Я.Э., Никонова Ю.Н., Агафонов А.В., Полянская Е.А. // **Кардиология.** – 2013. - №3. – с.15-24
13. Козиолова Н.А. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий/ Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э., Агафонов А.В., Полянская Е.А.// **Сердечная недостаточность.** – 2013. - №1. – с.19-30
14. N. Koziolova. Dynamics of functional status and collagen matrix markers of arterial wall in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation during therapy including omega-3 unsaturated fatty/ N. Koziolova, Y. Shilova, J. Nikonova, E. Polyanskaya // *Europace* (2013) 15 (suppl 2) P. 640
15. N. Koziolova. Cardiorenal relation in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation during treatment by omega-3-unsaturated fatty acids/ N. Koziolova, J. Nikonova, Y. Shilova, A. Agafonov, E. Polyanskaya / *Europace* (2013) 15 (suppl 2). P.756

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРА антагонисты рецепторов ангиотензина II	ММЛЖ масса миокарда левого желудочка
БАБ бета-адреноблокаторы	ОТС относительная толщина стенок левого желудочка
ГБ гипертоническая болезнь	САД систолическое артериальное давление
ГЛЖ гипертрофия левого желудочка	СД сахарный диабет
ДАД диастолическое артериальное давление	СКФ скорость клубочковой фильтрации
ИАПФ ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	СН сердечная недостаточность
ИБС ишемическая болезнь сердца	СПВ – скорость распространения пульсовой волны
ИМ инфаркт миокарда	ФВ фракция выброса
ИММЛЖ индекс массы миокарда левого желудочка	ФК функциональный класс
ИМТ индекс массы тела	ФП фибрилляция предсердий
КДР конечный диастолический размер левого желудочка	ХСН хроническая сердечная недостаточность
КДО конечный диастолический объем	ЭхоКГ эхокардиография
КСР конечный систолический размер	А максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ
КСО конечный систолический объем	Е максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ,
ЛЖ левый желудочек	

IVRT время изоволюмического  
расслабления ЛЖ.

NT-proBNP N-терминальный фрагмент  
мозгового натрийуретического пептида  
pro- ANP- предсердный  
натрийуретический пропептид типа А

TIMP-1 Tissue Inhibitor of Matrix  
Metalloproteinases-1 (тканевый ингибитор  
матриксных металлопротеиназ 1 типа)

ABI – ankle brachial index (лодыжечно-  
плечевой индекс)

AI – augmentation index (индекс  
аугментации)

B-PWV – brachial pulse wave velocity  
(скорость распространения пульсовой  
волны плечевой артерии)

CAVI – cardio-ankle vascular index  
(кардио–лодыжечный сосудистый индекс)

C-PWV – carotid pulse wave velocity  
(скорость распространения пульсовой  
волны сонной артерии)

L-PWV – left pulse wave velocity (скорость  
распространения пульсовой волны слева)

PWV – pulse wave velocity (скорость  
распространения пульсовой волны)

R-PWV – right pulse wave velocity  
(скорость распространения пульсовой  
волны справа)