

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор Н.А. Козилова

Пермь 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	9
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ.	
2.1. Клиническая характеристика больных	34
2.2. Методы исследования.....	37
2.2.1. Диагностика ХСН, оценка стабильности и тяжести.....	37
2.2.2. Оценка тяжести стабильной стенокардии	41
2.2.3. Оценка состояния коллагенового матрикса артерий.....	41
2.2.4. Оценка демпфирующей и проводящей функции артериальной стенки.....	41
2.2.5 Оценка состояния почек.....	46
2.2.6 Оценка эффективности терапии.....	46
2.3 Методики лечения.....	46
2.4. Дизайн исследования.....	52
2.5. Статистическая обработка данных.....	53
ГЛАВА 3. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ ПЕРМАНЕНТНОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	
3.1. Сравнительная характеристика клинико-anamnestических показателей больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии	

в зависимости ритма сердца и их взаимосвязь с жесткостью артерий при наличии перманентной формы фибрилляции предсердий.....55

3.2 Характеристика показателей, отражающих течение хронической сердечной недостаточностью, у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от ритма сердца и их взаимосвязь с жесткостью артерий при наличии перманентной формы фибрилляции предсердий.....60

3.3 Особенности перестройки артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца в зависимости от ритма сердца.....64

3.4. Характеристика хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных перманентной формой фибрилляции предсердий в зависимости от истинной жесткости артериальной стенки.....69

3.5 Особенности структуры и функции артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений.....75

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ ПЕРМАНЕНТНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ

4.1. Сравнительная характеристика групп больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и перманентной формой ФП в зависимости от тактики лечения80

4.2. Побочные эффекты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот87

4.3. Динамика клинического состояния больных хронической сердечной недостаточностью и перманентной формой фибрилляции предсердий в зависимости от тактики лечения.....	88
4.4 Динамика структуры и функции артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий в зависимости от тактики лечения.....	90
4.5. Динамика систолической функции сердца по данным эхокардиоскопии и сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий в зависимости от тактики лечения.....	96
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	102
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД артериальное давление

АГ артериальная гипертензия

АПФ ангиотензин-превращающий фермент

АРА антагонисты рецепторов ангиотензина II

ГБ гипертоническая болезнь

ГЛЖ гипертрофия левого желудочка

ДАД диастолическое артериальное давление

ИБС ишемическая болезнь сердца

ИМ инфаркт миокарда

ИМТ индекс массы тела

ИММЛЖ индекс массы миокарда левого желудочка

КДР конечный диастолический размер левого желудочка

КДО конечный диастолический объем левого желудочка

КК клиренс креатинина

КСР конечный систолический размер левого желудочка

КСО конечный систолический объем левого желудочка

КШ коронарное шунтирование

ЛЖ левый желудочек

ММП матриксные металлопротеиназы

ММЛЖ масса миокарда левого желудочка

ОКС острый коронарный синдром

ОПСС общее периферическое сопротивление сосудов

ОТС относительная толщина стенок левого желудочка

ПД пульсовое давление

РААС ренин – ангиотензин - альдостероновая система

САД систолическое артериальное давление

СД сахарный диабет

СКФ скорость клубочковой фильтрации

ССЗ сердечно - сосудистые заболевания

СПВ скорость распространения пульсовой волны

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

ФВ фракция выброса

ФК функциональный класс

ФП фибрилляция предсердий

ФКГ фонокардиография

ХСН хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС частота сердечных сокращений

ЭКГ электрокардиография

ЭхоКС эхокардиоскопия

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)

СТР-1 carboxy-terminal telopeptide of collagentype 1 (С-концевой телопептид коллагена 1 типа)

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

ЕТ время изгнания

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

РЕР время напряжения

PWV pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны)

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

UT up grade time (время подъема пульсовой волны)

A максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ

E максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ,

E/A отношение максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ

IVRT время изоволюмического расслабления ЛЖ.

NT-pro BNP N- терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

MMP-1 матриксная металлопротеиназа 1 типа

Pro- ANP предсердный натрийуретический пропептид типа А

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения России, главным образом это связано с большими ежегодными расходами на лечение больных и высокой смертностью. Одним из факторов, который способствует развитию и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН), является фибрилляция предсердий (ФП). В свою очередь наоборот ХСН может стать пусковым механизмом развития ФП. Однако проблема ХСН на фоне ФП, несмотря на свою актуальность и распространенность этих состояний, остается мало изученной.

Так по данным Фрамингемского исследования в течение 12 лет наблюдения частота развития ХСН среди больных с ФП составила 33 случая на 1000 чел/лет, а ФП среди больных ХСН – 54 случая на 1000 чел/лет [162]. В европейском эпидемиологическом исследовании К. Rewiuki и соавт. у 38% амбулаторных больных ХСН регистрировалась ФП частота, которой возрастала по мере увеличения функционального класса (ФК) ХСН [140]. По результатам российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-О-ХСН (госпитальный этап) среди госпитализированных больных с ХСН III-IV ФК частота ФП составила 18,5% [4].

Дисфункция эндотелия по результатам многочисленных научных работ является пусковым механизмом как прогрессирования ХСН, так и развития ФП.

Оценка состояния жесткости и эластичности артериальной стенки в большинстве исследований проводится при ишемических состояниях, таких как ИБС, каротидный атеросклероз, атеросклероз артерий нижних конечностей [88,135]. При ХСН, исследования, направленные на изучение функционального состояния артериальной стенки, ограничены. Хотя хорошо

известно, что скорость пульсовой волны – это не только маркер поражения артерий, как органа-мишени, но и предиктор неблагоприятного прогноза при ее увеличении [126, 93]. Данные о состоянии проводящей, демпфирующей функций, межклеточного матрикса артериальной стенки на фоне перманентной формы ФП малочисленны и разнонаправлены [4, 52]. Закономерности кардиовазальных взаимоотношений у больных ХСН и ИБС на фоне перманентной формы ФП отсутствуют.

В последние годы препараты, рекомендованные для лечения больных ХСН с целью профилактики прогрессирования заболевания и улучшения прогноза больных, изучаются и в плоскости вазопротекции, оптимизируя выбор наиболее оправданного медикаментозного вмешательства. Хорошо известно и не вызывает сомнений позитивное влияние на эндотелиальную дисфункцию, регресс гипертрофии гладкомышечных сосудов таких препаратов, как ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты ангиотензина II (АРА), бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов [28,123]. Есть аналогичные исследования по ивабрадину – ингибитору f-каналов синусного узла [103]. 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.

Следовательно, проблема структурно-функциональной перестройки артериальной стенки при ХСН ишемической этиологии на фоне перманентной формой ФП и возможности ее коррекции является малоисследованной, что требует ее дальнейшего изучения. Перспективность оценки медикаментозной терапии ХСН и ФП с позиций вазопротекции заключается в возможности выбора наиболее оптимального лечения при поражении артериальной стенки.

Изложенное выше определило цели и задачи данного исследования.

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

Задачи исследования:

1. Определить взаимосвязь клинико-анамнестических 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 ишемической этиологии на фоне перманентной формы ФП и синусного ритма.

3. Оценить структуру и функции артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии 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 ишемической этиологии 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 ишемической этиологии 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 ишемической этиологии на фоне перманентной формой ФП.

По результатам работы впервые был оценен эффект эйкозапентаеновой и докозогексаеновой кислот с позиций вазопротекции в комплексной терапии больных ХСН ишемической этиологии 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 и перманентной формой ФП и 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 САVI1, 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 ишемической этиологии 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 1 типа).

В целях оптимизации лечения больных ХСН ишемической этиологии 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 ишемической этиологии 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 pro ANP, и повышенный уровень коллагенообразования в межклеточном матриксе.

2. Структурно-функциональная перестройка артерий у больных ХСН ишемической этиологии 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 ишемической этиологии на фоне перманентной ФП препарата омега-3-ПНЖК обеспечило не только улучшение клинического состояния больных в сравнении со стандартной терапией, но и предъявило 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 Пермского Краевого госпиталя 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 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.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Статистические данные свидетельствуют о неуклонности роста распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) во всех странах мира, независимо от политической и экономической ситуации. Приблизительно 1-2% взрослой популяции в развитых странах имеют СН, с преобладанием риска >10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет.[125]. По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет, проведенных в нашей стране, а в рамках исследования ЭПОХА-ХСН (8 регионов РФ, 19500 респондентов) и ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ), стало известно, что: в РФ распространенность в популяции ХСН I-IV ФК составила 7% случаев (7,9 млн. человек). Клинически выраженная ХСН (II-IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн. человек). Распространенность терминальной ХСН (III-IV ФК) достигает 2,1 % случаев (2,4 млн. человек)[36]. По прогнозам ACTIONHF (Advisory Council To Improve Outcomes Nation widein Heart Failure, США), еще у 20 млн. человек имеется бессимптомная дисфункция сердца, которая в течение нескольких лет может трансформироваться в ХСН. Низкая доля реваскуляризации в остром периоде инфаркта миокарда, ограниченное количество плановых операций реваскуляризации миокарда и коррекции клапанных пороков сердца, алкоголизация населения и низкая приверженность к лечению служат причинами увеличения числа больных с ХСН в России [5]. 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 [148]. 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%.

ФП является независимым фактором риска смерти и может быть как следствием, так и единственной причиной ХСН [92,98].

По данным Фрамингемского исследования, ХСН повышает риск ФП в 8,5 раза у мужчин и в 14 раз у женщин. При тяжелой ХСН суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии развиваются в 57%, а устойчивая ФП – в 37% случаев. Среди наблюдаемых в течение 38 лет мужчин развившаяся ФП вызывала СН в 20,6% случаев против 3,2% у лиц без ФП. Для женщин эти показатели составили соответственно 26 и 2,9% [145]. Наличие ХСН ассоциируется с увеличением риска развития ФП в 2,7 раза [49]. ФП ежегодно возникает у 6–8% больных с СН [80].

Частота выявления фибрилляции предсердий увеличивается по мере возрастания функционального класса (ФК) и составляет при II ФК (NYHA) 10%, при IV ФК – около 40% [100]. В целом ФП встречается при ХСН в 25% случаев и повышает смертность до 34% по сравнению с 23% при синусном ритме [54]. По результатам проведенного в 2000–2001 гг. в 24 странах Европы исследования, пароксизмальная и устойчивая ФП наблюдалась среди пациентов с ХСН более чем в 45% случаев, при этом у 13% госпитализированных по поводу декомпенсации ФП была диагностирована впервые [67].

Некоторые патогенетические механизмы развития сердечной недостаточности могут способствовать появлению ФП, так как они создают субстрат или пусковой механизм для возникновения аритмии [65,50]. ФП – мощный и независимый фактор риска развития сердечной недостаточности. Эти состояния часто сочетаются друг с другом, частично вследствие общности факторов риска [94]. Формирование ФП у больного с сердечной недостаточностью часто приводит к ухудшению его состояния, предрасполагает к развитию эпизодов декомпенсации, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений и ухудшает отдаленный прогноз [35].

Развитие и прогрессирование ХСН, в том числе у больных ФП, сопровождается изменениями функции, как сердца, так и сосудистой стенки, которые являются сначала компенсаторными, а затем становятся патологическими [6]. Ремоделирование сосудов начинается как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов. В последующем структурные повреждения сосудов проявляются нарушениями их функций и расстройствами кровообращения органов [87]. Этот континуум является причиной научного интереса к изучению патогенетических взаимосвязей между структурно функциональными изменениями сосудов и прогрессированием ХСН, особенно у больных ФП, что имеет несомненную практическую значимость для разработки новых терапевтических стратегий по влиянию на ремоделирование, прежде всего, артериальной стенки. Перестройка артериальной стенки – важный механизм, ответственный за процессы увеличения сосудистого резерва, ауторегуляции органного кровотока и развития атеросклероза [85].

Установлена тесная взаимосвязь увеличения жесткости и толщины сосудистой стенки с риском развития кардиальных и церебральных осложнений. 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 [23].

Однако в настоящее время не установлена значимость и особенности ремоделирования артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии на фоне ФП, прежде всего, неклапанной этиологии, что

обеспечивает актуальность проведения научного исследования в этом направлении.

Более того, в большинстве исследований при определении вклада ФП в развитие и прогрессирование ХСН не учитываются ее форма нарушения ритма (пароксизмальная, персистирующая, перманентная), ЧСС исходная и в течение суток, что реально может исказить полученные результаты и приводить к необоснованным выводам[21].

По данным регистра Euro Heart Survey у 43% больных ХСН и мерцательной аритмией регистрируется перманентная форма ФП, у 34% - пароксизмальная, у 22% - персистирующая, у 21% - впервые выявленная [131]. Данные о факторах риска и закономерностях ремоделирования артериальной стенки на фоне наиболее часто встречающейся перманентной формы ФП, практически отсутствуют.

Хорошо известно, что основными факторами, определяющими течение, ремоделирование органов-мишеней и прогноз ХСН, являются ее этиология, функциональный класс (ФК), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), дисфункция эндотелия [2].

При анализе прогноза пациентов в зависимости от исходной ФВ ЛЖ было показано, что развитие неблагоприятных сердечно - сосудистых событий, в том числе и смертность, нарастает параллельно снижению ФВ ЛЖ ниже 45%, в то время как при превышении этого показателя прогноз не меняется менее значимо при любой величине сократимости миокарда [153,27]. В свою очередь, снижение сократительной способности миокарда левого желудочка приводит к развитию нарушений периферической гемодинамики, в том числе и развитию дисфункции эндотелия и, соответственно к изменению структуры, а также проводящей и демпфирующей функций артериальной стенки в целом [34]. По данным

других авторов ХСН независимо от ФВ ЛЖ сопровождается нарушениями нагнетательной функции сердца, базального тонуса сосудов, снижением перфузии и обмена в тканях, а также изменениями нейрогуморальной регуляции кровообращения в отношении как центральных, так и периферических механизмов [27,133]. В развитии неадекватности кровоснабжения их метаболизма при ХСН, имеет значение дисфункция эндотелия, под которой понимают нарушение баланса взаимоотношений между вазоконстриктивными и вазодилататорными факторами, которое секретируются эндотелием сосудистой стенки. В то же время значение эндотелиальных механизмов регуляции тонуса сосудов в развитии ХСН остается недостаточно изученным [12].

Данных об особенностях перестройки артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от уровня ФВ ЛЖ на фоне перманентной формы ФП нами не было найдено в доступной литературе.

Известно, что эндотелий является мощным эндокринным органом. Нарушение функции эндотелия находится в самом начале сердечно - сосудистого континуума, ведущего пациента от начальных проявлений болезни к смерти [12].

Эндотелий представляет собой не просто барьер между потоком крови и гладкой мускулатурой сосудов, но является и местом образования соединений, участвующих в процессах регуляции свертывания крови, сосудистого тонуса, функции тромбоцитов и развития сосудистой стенки [7,133]. Нарушение функции эндотелия способствует дальнейшему прогрессированию ХСН, снижению ФВ ЛЖ и развитию неблагоприятных сердечно - сосудистых событий, в том числе и летальным исходам [133].

Другим не менее важным параметром перестройки артериальной стенки, является изменение ее жесткости который, как доказано, также негативно

влияет на прогноз и является триггером ремоделирования других органов и систем.

В специальном согласительном документе по артериальной жесткости европейские эксперты указывают на простой, неинвазивный, точный и воспроизводимый метод оценки артериальной жесткости – это измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) - параметра, интегрирующего в себе геометрию артерий и их функциональные свойства [110].

Изучение региональной артериальной жесткости осуществляется следующими методами [26]: сфигмографический, тонометрический, ультразвуковой или доплерографический. Для изучения локальной артериальной жесткости (в области общей сонной, бедренной, плечевой и лучевой артерий) используются различные ультразвуковые сосудистые приборы, а также магнитно-резонансное исследование (используемые методы – ультразвук высокого разрешения или кино-магнитно-резонансное исследование). Для изучения системной артериальной жесткости применяются такие подходы, как регистрация артериального пульса на уровне лучевой артерии и идентификация отражения волны в диастолу. Используется так называемый метод площадей (необходимо измерение аортального кровотока супрастернальным доступом и измерение давления в правой общей сонной артерии с помощью аппланационной тонометрии) или вычисление соотношения ударного объема к пульсовому давлению.

В качестве «золотого стандарта» измерения артериальной жесткости эксперты обозначили измерение каротидно - феморальной СПВ [110]. Как известно, для измерения СПВ необходимо зарегистрировать пульсовую волну в двух точках, измерить время задержки между волнами и расстояние между двумя точками (расстояние между приемниками пульса). В последнее десятилетие методика сфигмографии претерпела некоторые модификации.

Наряду с применением стандартного каротидно - феморального способа, с 2002 года стал использоваться новый плече-лодыжечный метод определения СПВ (СПВпл) [157,48,30,95]. Его преимуществами являются простота применения и лучшая воспроизводимость. Этот метод в полностью автоматизированном варианте реализован в приборе VaSera VS-1000 (Fukuda – Denshi, Япония). А. Yamashina и соавт. было показано, что СПВ пл коррелирует с аортальной СПВ [167]. Также предпринимаются попытки создания новых индексов, где математическими методами минимизируется влияние уровня АД на СПВ. Таким примером может служить кардио-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI – Cardio–Ankle Vascular Index) [57]. В формулу расчета CAVI, помимо СПВ, введены значения САД и ДАД. Считается, что в отличие от СПВ, этот показатель позволяет оценить истинную жесткость артерии, а не степень ее растянутости АД. Следовательно, при разных уровнях АД у одного и того же пациента СПВ будет меняться, а CAVI оставаться на одном уровне. Также в последние годы активно изучается такой показатель поражения периферических сосудов, как лодыжечно - плечевой индекс (ABI – Ankle Brachial Index). Многие авторы описывают альтернативный метод изучения податливости артерий с помощью суточного мониторинга АД и ЭКГ – измерении времени распространения пульсовой волны (в англоязычной литературе – РТТ – Pulse Transit Time). Н.М. Моисеева и соавт. [32] выявили достоверную корреляцию показателя РТТ, определенного по данным мониторинга прибором BPLab, с R-PWV. Y. Li и соавт. [116] описали индекс AASI (Ambulatory Arterial Stiffness Index) как суррогатный маркер жесткости аорты и крупных сосудов эластического типа [42].

Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки играют важную роль в патогенезе ХСН [5]. 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 артерии) при ХСН, хотя они также влияют на уровень постнагрузки и могут способствовать ухудшению функции левого желудочка [46]. С появлением неинвазивных методов, прежде всего метода оценки СПВ, в ряде исследований были получены достаточно противоречивые результаты относительно упругости и растяжимости артерий при ХСН [73,45,109,136,84,135]. Большой интерес к изучению структуры и функции сосудистой стенки, проявляющийся в последнее время отечественными и зарубежными кардиологами, обусловлен доказанной ролью эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и в особенности, хронической сердечной недостаточности (ХСН). 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 [76].

Свойства периферических и центральных артерий формируют деятельность левого желудочка (ЛЖ) сердца наравне с миокардом и являются определяющим механизмом в формировании ХСН [58,66]. В свою очередь, прогрессирование ХСН ведет к усилению эндотелиальной дисфункции. Многочисленные проведенные исследования определили показатели изменения состояния артериальной стенки, такие как жесткость и скорость пульсовой волны (СПВ) в аорте и других сосудистых сегментах, как независимые предикторы сердечно - сосудистых осложнений и интегральные показатели сердечного риска [111]. Несмотря на то, что большая часть подобных исследований касалась пациентов с атеросклерозом в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), современная концепция о поражении органов-мишеней не только при ГБ, но и в финальной части сердечно - сосудистого континуума, позволяет распространить данные о влиянии

состояния сосудистой стенки на течение и прогноз при ХСН. Данные о ремоделировании сосудов на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий (ФП) недостаточны и противоречивы [19].

Кроме того, имеются подтвержденные данные, что высокая жесткость артериальной стенки (и прежде всего центральных сосудов) является одним из ключевых компонентов развития ХСН с сохраненной ФВ [58,66]. Известен также тот факт, что прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ ассоциировано с перманентной формой ФП, особенно с неадекватным контролем ЧСС.

Высокая ЧСС является также дополнительным фактором, обеспечивающим ремоделирование не только сердца, но и артериальной стенки [124]. В основе этого механизма, предположительно, лежит активация Ca^{++} -АТФазы ретикулума миокардиоцитов и гладкомышечных клеток артериальной стенки. Рост ЧСС влечет за собой усиление тонуса сосудов, снижение их эластичности и увеличение жесткости. Особенно это выражено в центральных и магистральных артериях, где толщина мышечного слоя значительна. По данным отдельных исследований, при увеличении ЧСС в 2 раза увеличение сосудистого сопротивления составляет до 35% [125].

Процессы коллагенообразования и коллагенолиза в миокарде и стенке артерий у больных ХСН в сочетании с перманентной ФП во многом определяются взаимным влиянием этих состояний, в том числе последовательностью их развития у пациента. Работы по изучению коллагенового матрикса миокарда левого предсердия убедительно демонстрируют способность ФП индуцировать его фиброз, главным образом, за счет активации провоспалительных цитокинов. При этом сама ХСН, особенно при наличии ГЛЖ и, следовательно, диастолической дисфункции, сопряжена с накоплением патологического коллагена в миокардиоцитах, прежде всего, левых отделов сердца. С одной стороны, логично ожидать

патологического замедления коллагенолиза у больных, имеющих ФП на фоне ишемической ХСН, чем у больных с синусным ритмом, что оправдано меньшей экспрессией провоспалительных цитокинов в условиях нормального сердечного ритма. С другой стороны наличие ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, длительно предшествовавшей развитию ФП у обследованных больных очевидно, детерминировало активность и направленность коллагенового обмена еще до присоединения нарушения ритма [19]. В случае же когда основным триггером сосудистого ремоделирования явилась бы перманентная ФП с плохоконтролируемой высокой частотой вентрикулярного ответа и с присоединившейся позднее ХСН, в этой группе больных ожидался бы более выраженный сдвиг коллагенолиза в сторону снижения экспрессии металлопротеиназ и усиления активности их ингибиторов [19].

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 [19].

Увеличение артериальной жесткости считают изолированным фактором риска возникновения сердечно - сосудистых заболеваний [46,47,61]. Основная масса исследований, посвященных данному вопросу, касается артериальной гипертонии и атеросклероза, при которых изменения упругости магистральных артерий имеют важное клиническое значение, являясь ценным, нередко ранним, прогностическим критерием развития кардиоваскулярных осложнений. Патологические изменения эластичности магистральных артерий при ХСН и ФП в настоящее время остаются малоизученным вопросом. В литературе встречаются самые разноречивые

данные о диагностической значимости оценки упругости артериальной стенки при ХСН в зависимости от этиологии [46,47,61,97].

В свою очередь, нарушение функции эндотелия у больных с сердечной недостаточностью и ФП не вызывает сомнения. Более того, принято считать, что наличие самой ХСН всячески способствует возникновению эндотелиальной дисфункции (ЭД) и ее прогрессированию [4,14]. Известно, что атеросклероз также приводит к ЭД, в том числе в молодом возрасте и уже на ранних стадиях [4]. К сожалению, в клинической практике возможности оценки функции эндотелия артерий весьма ограничены. Главным образом используется метод, основанный на оценке изменений диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией (РГ), нитроглицерином или нитропруссидом натрия. Кроме того, о наличии ЭД можно судить по лабораторным тестам, например, по определению в крови десквамированных эндотелиоцитов [4,14,15,91].

Нельзя не отметить, что предложенные методы, несмотря на высокую достоверность, требует весьма дорогостоящего оборудования, и они не могут использоваться, как рутинные методы функциональной или лабораторной диагностики в реальной клинической практике. Кроме того, относительное увеличение плечевой артерии при проведении пробы под контролем ультразвукового прибора проводится на малом участке артерии. Реакцию магистральной артерии на значительном протяжении в ответ на пробу с РГ можно выявить с помощью оценки пульсовой волны (СПВ) с использованием компьютерной системы Colson[16].

Состояние артериальной стенки, изменения ее морфологической структуры и биофизических функций при различных формах ФП практически не изучалось, а имеющиеся данные о взаимосвязи сосудистого ремоделирования и ФП крайне ограничены и иногда противоречивы. Так, L.F. Drager и соавт. определили прямую пропорциональную связь между

диаметром ЛП и жесткостью артерий у больных с обструктивным апноэ сна - фактором риска развития ФП [66]. Однако пациенты с ФП не были включены в исследование, т.е. такое заключение о взаимосвязи ФП и жесткости артерий носит косвенный характер. В исследовании S.H. Lee и соавт. была выявлена корреляция ФП у больных АГ с увеличением скорости пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте независимо от возраста и уровня АД [111]. В исследовании В. Chamontin доказано, что улучшение эластических свойств аорты снижает риск развития ФП у больных АГ среднего возраста [60, 19].

Как известно, процессы сосудистого ремоделирования включают в себя также изменение межклеточного матрикса с увеличением содержания коллагена в меди и последующим развитием фиброзом [40,39].

Последние годы ознаменованы возросшим интересом исследователей к маркерам фиброза у больных ХСН [62,63,64,77]. Активно обсуждается роль различных факторов в развитии фиброза: активности РААС, состояние эндотелия и т.д. [18, 17, 113, 136]. Фиброз с позиций современной нейрогуморальной теории развития сердечной недостаточности рассматривается, как результат дискоординации регуляторных систем, в частности, РААС и симпато-адреналовой системы (САС) [142, 151,154,155]. Изучаются механизмы регуляции синтеза и распада коллагена – основного субстрата фиброза. В 1978 году G. Laurent и соавт. [104] предположили, что существует равновесие между синтезом коллагена и его деградацией с образованием С-концевого телопептида. В расщеплении коллагена основная роль принадлежит группе протеолитических ферментов – металлопротеиназ (ММП), которые представляют большой интерес в качестве маркеров фиброза, и, следовательно, могут служить фактором риска развития и неблагоприятного течения сердечно - сосудистых заболеваний. G. Francis и соавт. показали, что ММП являются новыми маркерами ремоделирования

миокарда и прогрессирования ХСН, как у больных после инфаркта миокарда, так и при АГ и кардиомиопатии [78]. Наибольший интерес среди металлопротеиназ представляют ММП-2, ММП-8, ММП-9, а также тканевый ингибитор матриксных металлопротеаз ТИМП-1. S. Frantzi соавт. показали, что ММП-9 и ТИМП являются самостоятельными предикторами смертности у больных ХСН [79]. F. Manuel и соавт. [119] изучили метаболизм коллагена 1 типа у пациентов ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ. Маркером синтеза коллагена явился карбокситерминальный пропептид проколлагена 1 типа (РІР) и маркер деградации коллагена – карбокситерминальный телопептид (СТР-1). Значение матриксных металлопротеиназ, ТИМП-1 и СТР-1 в развитии сосудистого ремоделирования у больных ХСН на фоне ИБС изучается. Оценка уровня ТИМП-1 и СТР-1 в зависимости от тяжести ХСН ишемической этиологии не проводилась [42].

Таким образом, изучение состояния артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии в сочетании с перманентной ФП представляется перспективным с позиций углубленного анализа патогенетических механизмов и их взаимного влияния, а также в плане выбора терапевтической стратегии [5].

В российских и международных рекомендациях согласно результатам многоцентровых рандомизированных клинических исследований определена группа препаратов, доказавших высокую эффективность, безопасность и благоприятное влияние на прогноз в лечении ХСН. Однако при развитии ФП у больных ХСН, в том числе перманентной формы, благоприятное влияние на прогноз ряда препаратов утрачивается. Так в субанализе исследования CIBISII (the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) использование бисопролола в комплексной терапии у больных ХСН и ФП не приводило к достоверному снижению общей и сердечно - сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу ХСН [114]. Аналогичные данные были получены

при назначении больным ХСН и ФП метопролола сукцината в исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [160]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) по данным метаанализа I. Savelieva и соавт. не имеют убедительных доказательств в профилактике рецидивов ФП, в том числе у больных ХСН [144]. Также известный и доказанный ренопротективный эффект блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных АГ может быть снижен при формировании кардиоренального континуума у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП в силу особых патогенетических механизмов ее развития [20].

Препараты, доказавшие высокую эффективность, безопасность и благоприятное влияние на прогноз в лечении ХСН, во многих исследованиях изучаются и с позиций вазопротекции. Хорошо известно и не вызывает сомнений позитивное влияние на эндотелиальную дисфункцию, регресс гипертрофии гладкомышечных сосудов таких препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты ангиотензина II (АРА), бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов [118]. Есть аналогичные исследования по ивабрадину – ингибитору f-каналов синусного узла [103]. 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 [21].

Результаты нескольких проспективных и ретроспективных исследований, выполненных во многих странах, свидетельствуют о том, что употребление умеренного количества ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) приводит к снижению риска развития таких тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как инфаркт миокарда

(ИМ), внезапная смерть от осложнений заболевания сердца (ВСЗС), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), а не так давно были получены данные о снижении смертности больных с сердечной недостаточностью [107,108,112,102,44,68,172].

Как известно, источником ω -3 ПНЖК могут быть жирные сорта рыб (к ним относятся сельдь, скумбрия, лосось, тунец, альбакор и сардина), пищевые добавки, содержащие рыбий жир, или препараты, в состав которых входят ω -3 ПНЖК. При этом сами рыбы не обладают способностью вырабатывать такой жир, но получают его из морских микроорганизмов, которые и становятся истинным источником ω -3 ПНЖК.

Особое внимание привлечено к различным классам жирных кислот (ЖК) и их применению в профилактике и лечении ССЗ [108]. Большая часть доказательств эффективности применения ω -3 ПНЖК была получена для длинноцепочечных ЖК – эйкозапентоеновой (ЭПК) и докозогексаеновой кислот (ДГК). Тем не менее имеются некоторые данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований, об эффективности применения α -линоленовой кислоты (α -ЛК), предшественницы ЭПК растительного происхождения. Эксперты Американской ассоциации кардиологов одобрили использование ω -3 ПНЖК в дозе примерно 4 г/сут у больных с триглицеридемией [101]. Имеются несколько механизмов положительного влияния длинноцепочечных ЖК на здоровье человека, и все они продолжают быть объектом активного изучения [9].

Не так давно появились данные об эффективности применения ω -3 ПНЖК для профилактики и лечения СН. В ходе выполнения исследования Cardiovascular Health Study, включившего 4738 мужчин, а также женщин 65 лет и старше, была выявлена обратная связь между употреблением в пищу запеченной или жареной рыбы и частотой развития застойной СН [129]. Позднее такие данные были подтверждены в ходе выполнения исследования

ARIC (Atherosclerosis Riskin Community), результаты которого свидетельствовали об обратной связи между потреблением ω -3 ПНЖК и частотой развития СН у женщин [168]. Результаты выполненного Yamagishi K. и соавт.[169] проспективного исследования, включившего около 60 тыс. японцев, которые наблюдались почти в течение 13 лет, свидетельствовали о наличии обратной связи между употреблением рыбы, источников ω -3 ПНЖК и смертностью от осложнений ССЗ, особенно от СН. Эти результаты заслуживают особого внимания, поскольку были получены в популяции с исходно высоким уровнем потребления ω -3 ПНЖК [9].

Остается невыясненным механизм, за счет которого применение ω -3 ПНЖК оказалось эффективным при лечении СН. Помимо хорошо известных эффектов ЭПК и ДГК проявляются свойства лигандов рецепторов типа α , активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR α), которые обнаружены в сердце, и PPAR γ [97]. Хотя ЖК традиционно рассматриваются как энергетический субстрат сердца, они также действуют как эндогенные агонисты PPAR и регулируют экспрессию генов, кодирующих ключевые белки, влияющие на поступление и метаболизм ЖК [163,9]. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) широко применяются в лечении и профилактике сердечно - сосудистых заболеваний. Многоцентровые клинические исследования последних десятилетий (GISSI-Prevenzione, GISSI-HF, JELIS) убедительно доказали снижение смертности, в том числе внезапной, частоты реинфарктов у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), а также числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний при хронической сердечной недостаточности (ХСН), у пациентов, принимавших ω -3 ПНЖК [118,70,169]. Однако до настоящего времени механизм действия ω -3 ПНЖК при перенесенном ИМ, ХСН и их влияния на процессы воспаления и ремоделирования недостаточно изучены.

Назначение ω -3 ПНЖК в сочетании со стандартной терапией больным, перенесшим инфаркт миокарда, приводит к существенному снижению содержания интерлейкина-6, отсутствию нарастания уровня матриксной металлопротеиназы-9 и повышению уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, что свидетельствует о противовоспалительной активности ω -3 ПНЖК и их влиянии на процесс постинфарктного ремоделирования миокарда [24].

В течение последних 30 лет были получены достаточно убедительные данные об эффективности применения ω -3 ПНЖК с целью первичной профилактики ССЗ, а также для предупреждения осложнений у больных ИБС, включая пациентов, перенесших ИМ, для профилактики ВСЗС, при СН, атеросклерозе и ФП. Результаты ряда исследований подтверждают преимущества лекарственных препаратов, содержащих ω -3 ПНЖК, в отношении как степени частоты, так и клинической эффективности по сравнению с другими их источниками [9].

В последние годы большое внимание уделяется изучению влияния омега -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) на состояние эндотелия и артериальную жесткость как нового эффективного средства профилактики прогрессирования атеросклероза и развития сердечно – сосудистых осложнений. В этом отношении представляет интерес новый лекарственный препарат омакор, содержащий высокоочищенные ω -3 ПНЖК. Ряд исследований продемонстрировали гиполипидемическую и мембраностабилизирующую эффективность омакора у больных хронической ИБС [40]. Однако на сегодняшний день вопрос его эффективности в качестве препарата, улучшающего жестко-эластические свойства сосудистой стенки у больных ИБС с высоким сердечно сосудистым риском, в частности, при сочетании ИБС и СД 2 типа, остается крайне мало изученным [30]. У пациентов с ИБС и СД 2 типа повреждение эндотелия

особенно существенно, учитывая большое количество патогенетических факторов, усиливающих этот процесс. Поэтому возможность влияния на процессы ремоделирования сосудистой стенки путем включения омакора в комплексную терапию особенно важна у этих больных [30]. Данных о влиянии ω -3 ПНЖК на детерминанты артериального ремоделирования у больных ХСН ишемической этиологии и перманентной формой ФП не найдены.

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 [128].

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

2.1. Клиническая характеристика больных

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:

1. Возраст от 30 до 65 лет;
2. 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;
3. Наличие стабильной ХСН II-III ФК, подтвержденной наличием клинических симптомов (признаков), дисфункцией миокарда левого желудочка по данным ЭхоКС и/или увеличением уровня NT-pro BNP и/или pro-ANP;
4. Получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Острый коронарный синдром;
2. ХСН неишемической этиологии и IV ФК;
3. Желудочковые нарушения ритма высоких градаций по Lown;
4. Синдром слабости синусного узла;
5. Пароксизмальная и персистирующая форма ФП;
6. Ревматические пороки сердца;
7. Протезы клапанов;
8. Имплантация искусственного водителя ритма;
9. Инсульт или транзиторная ишемическая атака;
10. Тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
11. Нарушения функции щитовидной железы;
12. Онкологические заболевания;
13. Острые воспалительные и инфекционные заболевания;
14. 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:

1. Острый коронарный синдром, перенесенный в течение последних 3 месяцев;
2. Инсульт или транзиторная ишемическая атака, перенесенные в течение последних 3 месяцев;
3. Хирургические вмешательства в течение последних 3 месяцев;
4. Желчекаменная болезнь;
5. Непереносимость омега-3-ПНЖК.

Средний возраст больных в исследовании составил $54,7 \pm 5,8$ лет. В исследование были включены 40 (33,3%) женщин, 80 (66,7%) мужчин. Средний ФК ХСН – $2,5 \pm 0,4$, средний ФК стабильной стенокардии составил $2,7 \pm 0,5$. Инфаркт миокарда в анамнезе перенесли 36 (30%) больных.

Коронарное шунтирование было выполнено у 10 (8,3%) пациентов, чрескожное коронарное вмешательство – у 7(5,8%) больных. Средняя продолжительность ИБС составила $4,1 \pm 1,7$ лет, перманентной формы ФП - $4,5 \pm 1,7$ лет, ХСН – $4,2 \pm 1,6$ [2,1;7,1] лет. Средний балл по шкале ШОКС составил $5,4 \pm 2,2$. При проведении теста 6-минутной ходьбы средняя продолжительность дистанции, которую проходили пациенты, была равна $375,4 \pm 43,0$ метров. По данным ЭхоКС у 97 (80,8%) больных регистрировалась сохраненная ФВ ЛЖ. Средний уровень NT-proBNP у больных составил $78,9 \pm 124,8$ фмоль/л, pro-ANP- $3,38 \pm 2,46$ нмоль/л. В структуре коморбидной патологии у 107 (89,1%) обследованных была зарегистрирована АГ у 20 (16,7%) – сахарный диабет 2 типа, у 25 (20,8%) – ХОБЛ, 14 (11,7%) больных перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку, 48 (40%) пациентов были курильщиками.

Все больные, которые были включены в исследование, принимали следующие лекарственные препараты: ИАПФ или БРА, 74 (61,7%) получали бета-адреноблокаторы, 51 (42,5%) – тиазидовые или петлевые диуретики, 25 (20,8%) – спиронолактон, 49 (40,8%) – дигоксин, 36 (30,0%) – антикоагулянты, 78 (65,0%) – антиагреганты, 49 (40,8%) – статины, 60 (50,0%) – различные антиангинальные средства, 18 (15,0%) – сахароснижающие препараты, 9 (7,5%) – ингаляционные глюкокортикоиды.

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 синусным ритмом, вторую группу – больные с перманентной формой ФП неклапанной этиологии.

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.

У группы больных ХСН ишемической этиологии в сочетании с перманентной формой фибрилляции предсердий были следующие характеристики: средний возраст – $59,9 \pm 5,6$ лет, средний ФК стенокардии - $2,8 [2,6;3,0]$, средний ФК ХСН - $2,7 \pm 0,5$. В данной группе было 42 (70,0%) мужчины и 18 (30,0%) женщин. Среди них- 22 (36,6%) были курильщиками, у 21 (35,0%) больного наблюдалось ожирение, у 54 (90,0%) обследованных в анамнезе наблюдалась АГ, у 15 (25,0%) – сахарный диабет 2 типа, у 17 (28,3%) – ХОБЛ, 11 (18,3%) перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку, 17 (28,3%) - инфаркт миокарда, у 6 (10,0%) было проведено коронарное шунтирование, у 4 (6,7%) – чрескожное коронарное вмешательство. Средняя продолжительность ИБС составила $4,4 [1,8;6,7]$ лет, ФП - $7,4 [2,2;9,1]$ лет, перманентной формы ФП - $4,5 [2,1;7,1]$ лет, ХСН - $4,8 [0,9;6,0]$ лет. Средний балл по шкале ШОКС составил $5,8 \pm 2,3$, средняя дистанция при выполнении теста 6-минутной ходьбы - $367,4 \pm 39,2$ метров. У 51 (85,0%) больных была сохраненная ФВ ЛЖ. Средний уровень NT-pro BNP составил $61,1 \pm 66,4$ фмоль/л, про ANP - $3,9 \pm 3,0$ нмоль/л.

Структура терапии, которую принимали больные ХСН и перманентной формой ФП при включении в исследование: 54 (83,3%) больных постоянно принимали ИАПФ, 6(6,7%) пациентов – БРА, 41 (68,3%) – бета-адреноблокаторы, 32 (53,3%) – тиазидовые или петлевые диуретики, 15 (25,0%) – спиронолактон, 47 (78,3%) – дигоксин, 36 (60,0%) – антикоагулянты, 22 (36,7%) – антиагреганты, 21 (35,0%) - статины, 40 (66,7%) – антиангинальные препараты, 15 (25,0%) – сахароснижающие препараты, 8 (13,3%) – ингаляционные глюкокортикоиды.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Диагностика ХСН, оценка стабильности и тяжести.

С целью диагностики ХСН, определения стабильности и ФК проводилась оценка клинической симптоматики, толерантности к физической нагрузке, функционального состояния левого желудочка по данным эхокардиоскопии и уровень натрийуретических пептидов.

Оценка клинической симптоматики ХСН проводилась по шкале ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) по 10 пунктам с начислением соответствующего количества баллов.

Шкала Оценки Клинического Состояния:

1. Одышка: 0 – нет; 1 – при нагрузке; 2 – в покое;
2. Изменение веса в течение недели: 0 – нет; 1 – да;
3. Ощущение перебоев в работе сердца: 0 – нет; 1 – да;
4. Положение в постели: 0 – горизонтальное; 1 – приподнятый головной конец; 2 – просыпается от удушья; 3 – сидя;
5. набухание шейных вен: 0 – нет; 1 – лежа; 2 – стоя;
6. Хрипы в легких: 0 – нет; 1 – нижние отделы; 2 – до лопаток; 3 – над всей поверхностью легких;
7. Наличие ритма галопа: 0 – нет; 1 – да;
8. Печень: 0 – не увеличена; 1 – до 5 см; 2 – более 5 см;
9. Отеки: 0 – нет; 1 – пастозность; 2 – отеки; 3 – анасарка;
10. Уровень САД: 0 - >120 мм рт. ст.; 1 – 100-120 мм рт. ст.; 2 - <100 мм рт. ст.

Интерпретация результатов осуществлялась по следующей схеме: 0 баллов – отсутствие ХСН; <3 баллов – I ФК ХСН; 4-6 баллов –II ФК; 7-9 баллов – III ФК; >10 баллов – IV ФК.

Для оценки физической толерантности и также объективизации ФК больных ХСН был использован тест 6-минутной ходьбы. По размеченному через 1 метр коридору после четкого объяснения задачи больной проходил в

приемлемо быстром для него темпе максимальную дистанцию за 6 минут (если больной останавливался для отдыха, затраченное на это время включалось в общий зачет). Интерпретация результатов осуществлялась по следующей схеме (табл.1)

Таблица 1.

Параметры физической активности у больных с различными ФК ХСН (по NYHA)

ФК ХСН по (по NYHA)	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
отсутствие ХСН	>551
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	<150

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), размера левого предсердия (ЛП, мм), 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). Индекс ОТС рассчитывали по отношению суммы ТЗСЛЖ и ТМЖП в диастолу к КДР ЛЖ. 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 E/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 $E/e' > 15$ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2012) [128].

Для лабораторной оценки ХСН определяли уровень NT-pro BNP 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-pro BNP 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 [114].

2.2.2 Оценка тяжести стабильной стенокардии

Для оценки ФК стабильной стенокардии была использована Канадская классификация, у больных синусным ритмом нагрузочные тесты и суточное мониторирование ЭКГ. Суточное мониторирование ЭКГ проведено по общепринятой методике с помощью аппарата «Card(X)plore» («Meditech», Венгрия) по трем каналам. В анализе ЭКГ использовались общепринятые параметры, которые включали суммарное число всех эпизодов депрессии сегмента ST на 0,1 мВ и более, которые имели четкую связь с физической активностью больного, продолжительностью не менее 1 мин, сопровождавшиеся или не сопровождавшиеся приступом стенокардии при интервале между двумя эпизодами снижения сегмента ST не менее 1 мин (правило 1x1x1) в сутки и их общую продолжительность в течение суток в минутах, а также суммарную величину смещения сегмента ST в сутки в мВ. При мониторировании ЭКГ обследуемыми соблюдался двигательный режим, соответствующий повседневной физической активности и велся индивидуальный дневник, где регистрировали приступы стенокардии.

2.2.3. Оценка состояния коллагенового матрикса артерий

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.

2.2.4 Оценка демпфирующей и проводящей функции артериальной стенки

Для оценки функционирования артериальной стенки проводились объемная сфигмоплетизмография.

Объемная сфигмоплетизмография проводилась на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония), который является сфигмоманометром и сфигмографом. Аппарат измеряет и автоматически регистрирует АД осциллометрическим методом, имеющим высокую корреляцию с доплеровской методикой измерения; плетизмограммы на 4-х конечностях (с помощью манжет); ЭКГ и ФКГ [37]. Была проведена оценка информативности и клинического значения 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); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1); лодыжечно-плечевой индекс давления 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); контурный анализ формы пульсовой волны (RB-, LB-, RA-, LA-UT). А также на приборе VaSera VS-1000 оценивались параметры, характеризующие систолическую функцию сердца (PEP, ET, PEP/ET).

СПВ в плече - лодыжечном сегменте (по сосудам эластического типа) справа и слева определяются автоматически по формулам:

$$R-PWV = \frac{LA - LB}{TR}$$

$$L-PWV = \frac{LA-LB}{TL}$$

TR

TL

где LB – длина сосуда от начала аорты до места наложения манжеты на левую (правую) голень, LA – длина сосуда от начала аорты до места

наложения манжеты на правое плечо, TR, TL – время между началом пульсовой волны, регистрируемой на правой (левой) голени.

Сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI) – новый показатель, оценивающий истинную жесткость артериальной стенки, не зависящий от давления, вычисляется автоматически по формуле:

$$CAVI = \frac{1}{k^2} (\ln \frac{Ps}{Pd}) PWV^2$$

где k-константа, Ps и Pd – систолическое и диастолическое артериальное давление.

Лодыжечно-плечевой индекс давления справа и слева (R, L-ABI) прибор рассчитывает автоматически, измеряя осциллометрически АД на плечах и голени. Интерпретация данных проводилась по критериям индекса ABI (табл. 2).

Таблица 2.

Критерии лодыжечно-плечевого индекса (ABI) [15]

ABI= 0,9-1,3	Нормальное значение ABI
1,3 > ABI	Можно предположить кальцификацию меди артериальной стенки
ABI < 0,9	Возможна окклюзия (закупорка) артерий
ABI < 0,8	Высокая вероятность обнаружения поражения сосудов
0.5 < ABI < 0,8	Признаки окклюзии одного сегмента
ABI < 0.5	Как правило, существует мультисистемная окклюзия

PWV аорты и C-PWV прибор вычисляет по формулам:

$$PWV = \frac{AF \times 1,3}{t + t_c}$$

$$C-PWV = \frac{AC}{t_c}$$

$t + t_c$

t_c

где AF (мм) – расстояние между точкой во втором межреберье слева (справа) от грудины и местом определения пульсации над правой (левой) бедренной артерией, AC – расстояние между точкой во втором межреберье слева (справа) от грудины и местом определения пульсации над правой (левой) сонной артерией, t – время между началом пульсовой волны на сонной артерии и началом пульсовой волны на бедренной артерии, t_c - время между II тоном на ФКГ и инцизурой пульсовой волны на сонной артерии (рис. 1).

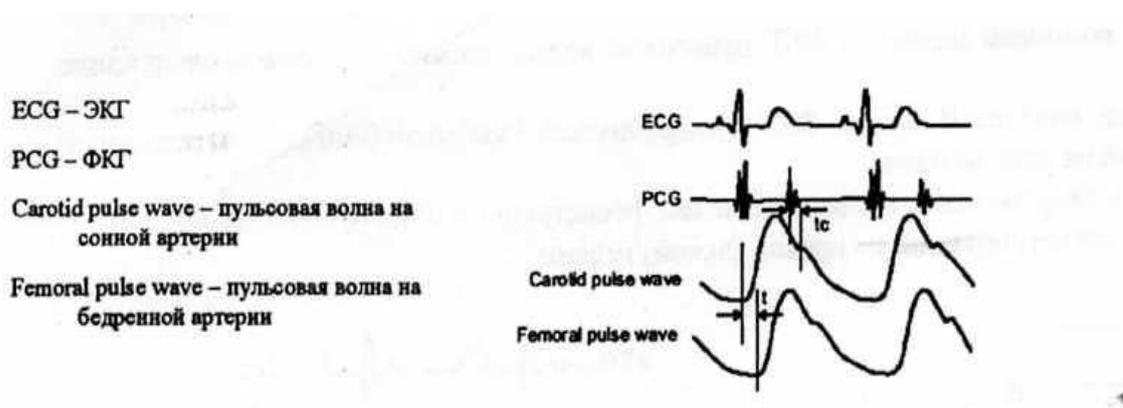


Рис. 1. Схема синхронной записи ЭКГ, ФКГ, пульсовых волн на сонной и бедренной артериях [15].

Индекс аугментации (AI) – вычисляется, как отношение амплитуды волны, возникающей при сложении первичной и отраженной волн, к амплитуде первичной волны, возникающих при систоле левого желудочка (рис. 2):

$$AI = \frac{P2}{P1}$$

P1

P1 – давление на пике первичной волны (percussion wave)

P2 – давление на пике, сложенной с отраженной волной (tidal wave)

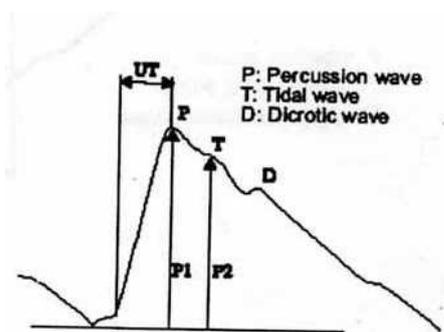


Рис.2. Схема регистрации сфигмограммы сонной артерии [91]

C-AI – показатель, получаемый при регистрации сфигмограммы на сонной артерии, R-AI – показатель, получаемый при регистрации плечевой плетизмограммы.

Контурный анализ пульсовых волн проводится при помощи определения времени подъема волны (UT) при регистрации плетизмограмм на правом и левом плечах (RB-UT, LB-UT), правой и левой голених (RA-UT, LA-UT). Измеряется время между точкой начала подъема пульсовой волны до пика этой волны.

PEP – время напряжения. Это время между началом зубца Q на ЭКГ и началом открытия аортального клапана. Вычисляется путем вычитания времени изгнания из времени между началом зубца Q на ЭКГ и II тоном на ФКГ. PEP – показатель, отражающий сократительную функцию сердца.

ET – время изгнания. Это время между началом открытия аортального клапана и его закрытием. Вычисляется как время между началом подъема

пульсовой волны на сонной артерии и плечевой артериях и началом дикротической волны.

2.2.5 Оценка состояния почек

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 «Bio Vendor» (Чехия). Референсными значениями цистатина С считали 1043,1+107,5 нг/мл [22].

2.2.6 Оценка эффективности терапии хронической сердечной недостаточности

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 доплерометрии и тканевой доплерометрии у пациентов с синусным ритмом и по результатам тканевой доплерометрии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Для лабораторной оценки эффективности терапии ХСН оценивали динамику уровня NT-pro BNP.

2.3 Методики лечения

На втором этапе 60 больных ХСН II-III ФК ишемической этиологии в сочетании с перманентной формой ФП неклапанного генеза были разделены на две группы: в первой группе в стандартную терапию ИБС и ХСН были включены Омега-3-ПНЖК (препарат «Омакор» фирмы Эбботт Продактс ГмбХ) в дозе 1 г в сутки; во второй группе проводилось лечение в

соответствие с медико-экономическими стандартами Министерства здравоохранения Российской Федерации. Длительность лечения составила 6 месяцев.

В табл.3 представлена исходная сравнительная характеристика групп больных ХСН ишемической этиологии в сочетании с перманентной формой ФП второго этапа.

Таблица 3.

Сравнительная характеристика групп больных ХСН ишемической этиологии и перманентной формой ФП в зависимости от тактики лечения (n=60)

Показатель	1 группа (n=30, омега-3-ПНЖК)	2 группа (n=30, стандартная терапия)	<i>P</i>
Пол, абс.м/ж	20/10	22/8	0,972 0,885
Возраст, лет	57,0±5,1	56,9±5,6	0,764
Курение, абс./%	9/30,0	13/43,3	0,631
ИМТ >30 кг/м ² , абс./%	14/46,7	7 /23,3	0,287
ФК стенокардии, Ме[LQ;UQ]	2,68[2,33;2,78]	2,50[2,24;2,93]	0,106
ФК ХСН, Ме[LQ;UQ]	2,51[2,06;2,91]	2,63[2,22;2,98]	0,279
Длительность ИБС, лет Ме[LQ;UQ]	4,8[2,3;7,1]	4,4[1,6;7,1]	0,562

Длительность ХСН, лет Me[LQ;UQ]	4,5[1,7;7,3]	4,9[1,9;7,9]	0,582
Длительность ФП, лет Me[LQ;UQ]	7,0[2,9;11,1]	7,5[2,7;11,3]	0,626
Шкала CHA2DS2VASc, баллы	3,11±1,05	3,47±1,05	0,189
ГБ, абс./%	26/86,7	28/93,3	0,992
ИМ, абс./%	7/23,3	10/33,3	0,713
Инсульт или ТИА в анамнезе, абс./%	7/23,3	4/13,3	0,614
СД 2 типа, абс./%	10/33,3	5/16,7	0,385
ХОБЛ, абс./%	7/23,3	10/33,3	0,713
КШ, абс./%	2/6,7	4/13,3	0,726
ЧКВ, абс./%	2/6,7	2/6,7	0,605
САД, мм рт. ст.	135,8±21,9	144,3±24,7	0,164
ДАД, мм рт. ст.	92,6±8,1	96,8±9,0	0,062
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,1±1,2	5,7±1,5	0,259
Общий холестерин, ммоль/л	6,9±1,9	6,4±2,1	0,338
СКФ (MDRD),	66,3±14,2	72,9±16,3	0,100

мл/мин/1,73м ²			
ФВ ЛЖ, %	56,7±9,4	52,1±13,1	0,124
ФВ ЛЖ >45%, абс./%	26/86,7	25/83,3	0,930
ЧСС, уд/мин, среднесуточная	77,1±10,5	73,9±12,6	0,290
proANP, нмоль/л	3,41±1,97	4,12±2,81	0,262
NT-proBNP, фмоль/л, Me[LQ;UQ]	54,14 [10,52;138,11]	69,03 [18,9;154,08]	0,473
TIMP-1, нг/мл, Me[LQ;UQ]	1056,71[689,22;1529,07]	789,56[532,63;1257,56]	0,387

Структура терапии ХСН и сопутствующей патологии по группам обследуемых на момент включения их в исследование представлена в табл.4.

Таблица 4.

Характеристика групп обследуемых больных в зависимости от структуры терапии на втором этапе исследования (n=60)

Показатель, абс./%	1 группа (n=30, омега-3- ПНЖК)	2 группа (n=30, стандартная терапия)	<i>P</i>
ИАПФ	25/83,3	29/96,7	0,836
АРА	5/16,7	1/3,3	0,258

β-адреноблокаторы	15/50,0	26/86,7	0,259
Дигоксин	27/90,0	20/66,7	0,568
Петлевые диуретики	15/50,0	12/40,0	0,804
Гидрохлортиазид	2/6,7	3/10,0	0,971
Спиронолактон	9/30,0	6/20,0	0,686
Антиагреганты	10/33,3	12/40,0	0,908
Варфарин	18/60,0	18/60,0	0,833
Статины	9/30,0	12/40,0	0,756
Антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин)	19/63,3	21/70,0	0,967
Сахароснижающие препараты	6/20,0	9/30,0	0,686
Ингаляционные глюкокортикоиды	3/10,0	5/16,7	0,773

Исходно при сравнительном анализе группы были сопоставимы по клинико-anamнестическим показателям риску развития инсульта и тромбоэмболическим осложнениям, структуре медикаментозного лечения, тяжести течения ИБС и ХСН, среднесуточной величине ЧСС, функциональному состоянию левого желудочка и почек, уровню коллагенолиза межклеточного матрикса миокарда и почек.

За весь период исследования омега-3- ПНЖК хорошо переносились пациентами. Необходимости в отмене препарата или дополнительной

терапии не возникло. За весь период исследования были зарегистрированы следующие побочные эффекты: у 1 больного умеренные диспепсические явления, у 1 больного – умеренный кратковременный болевой синдром в правом подреберье. Симптомов кровоточивости при приеме варфарина и омега-3-ПНЖК не наблюдалось.

2.4. Дизайн исследования

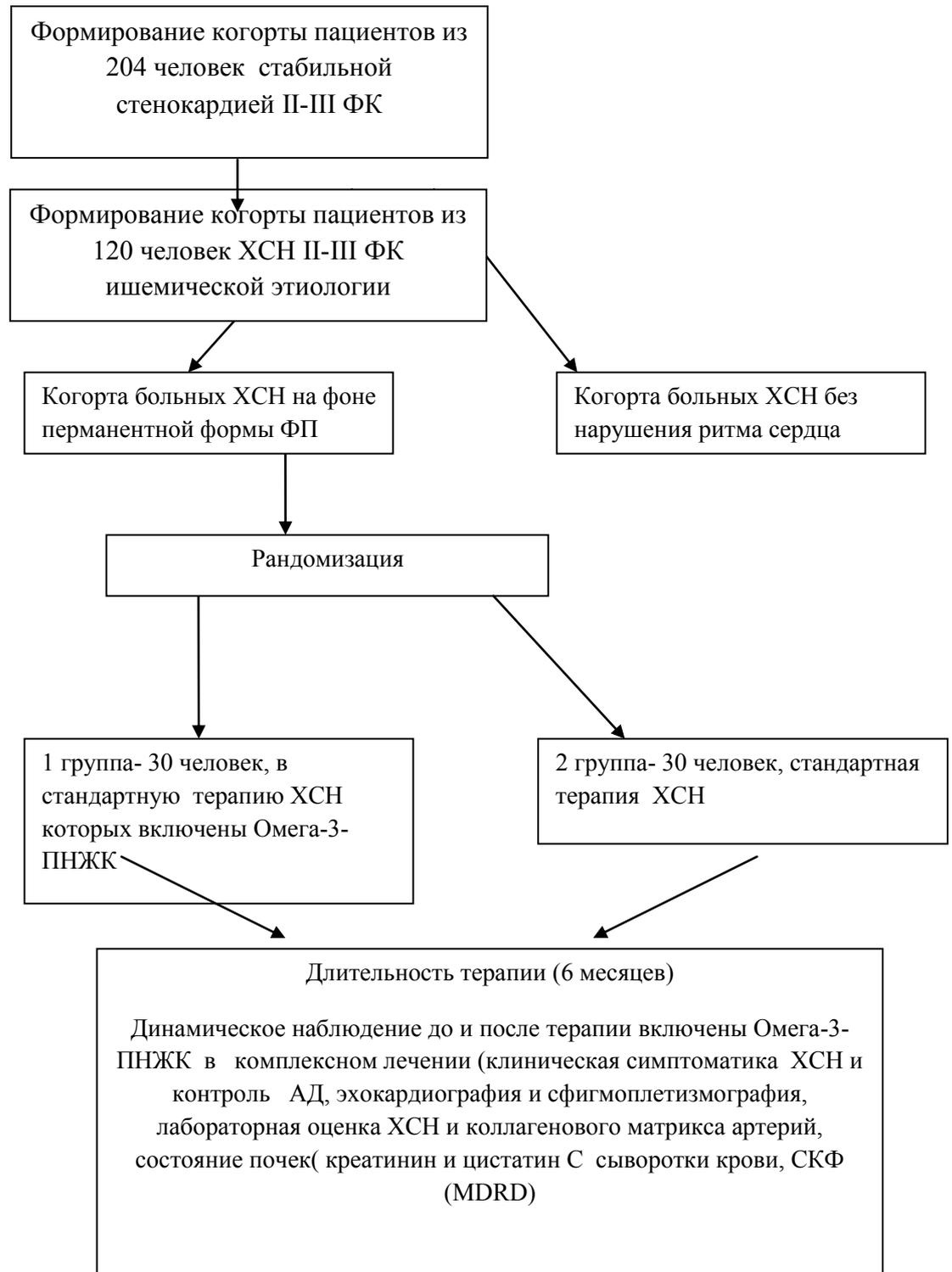


Рис. 2.1 Дизайн исследования

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводилась при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были высчитаны среднеарифметическое значение (M) \pm и среднеквадратичное отклонение среднего (sdd); медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ;UQ]). 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 χ^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 χ^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 χ^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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ
 ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
 ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ ПЕРМАНЕНТНОЙ
 ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

3.1. Сравнительная характеристика клинико-anamnestических показателей больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от ритма сердца и их взаимосвязь с жесткостью артерий при наличии перманентной формы фибрилляции предсердий

Пациенты ХСН ишемической этиологии были разделены на две равные группы по 60 человек в зависимости от ритма сердца. В первую группу вошли пациенты с синусным ритмом, во вторую группу – больные с перманентной формой ФП.

Таблица 5.

Клинико-anamnestическая 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 ² , абс./%	18 /30,0	21/35,0	0,676
ИМТ, кг/м ²	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			
Me[LQ;UQ]	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, Me[LQ;UQ]	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 натощак, 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 (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин, ивабрадин), 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

Были выявлены достоверные различия возрастного состава групп: пациенты второй группы были старше, средний возраст составил $59,9 \pm 5,6$ лет. Средний возраст больных первой группы - $55,7 \pm 4,8$ ($p < 0,001$). В группу пациентов с синусным ритмом включено 38 мужчин и 22 женщины, в

группе пациентов с ФП – 42 мужчины и 18 женщин. Достоверных различий по половой принадлежности между группами не было обнаружено ($p=0,729/0,584$). Пациентов со стажем курения в первой группе оказалось 26 человек (43,3%), во второй - 22 (36,6%) больных без достоверных различий между группами ($p=0,625$). Абдоминальным ожирением с ИМТ более 30 кг/м² страдало 30,0% в первой (18 человек) и 35,0% во второй группах (21 человек) ($p=0,676$). Средний ИМТ пациентов с синусным ритмом был ниже и составил $28,7\pm 5,4$ кг/ м², чем у больных с ФП $30,8\pm 6,1$ кг/ м² ($p=0,048$).

Длительность течения ИБС у пациентов первой группы составила 3,8 [1,1;5,5] лет, у больных второй группы - 4,4[1,8;6,7] лет ($p=0,235$). Средний ФК стенокардии у пациентов с перманентной ФП был выше, чем у больных с синусным ритмом: 2,84 [2,60;3,01] против 2,62 [2,35;2,81] ($p=0,002$). По частоте инфаркта миокарда, КШ и ЧКВ в анамнезе группы не различались. Инфаркт миокарда в анамнезе был зарегистрирован у 19 (31,6%) человек в первой группе и 17 человек (28,3%) во второй группе ($p=0,770$). В 6,7% случаев (4 человека) больные первой и в 10,0% (6 человек) случаев - во второй группах перенесли операцию коронарного шунтирования ($p=0,543$). ЧКВ было проведено 3 (5,0%) пациентам первой и 4 (6,7%) обследуемым второй групп ($p=0,713$).

Диагноз ХОБЛ в анамнезе был зарегистрирован у 8 (13,3%) человек с синусным ритмом и у 17 (28,3%) пациентов с ФП ($p=0,101$). Между группами было выявлено различие по длительности ГБ: в первой группе данный показатель составил $6,1\pm 3,3$, во второй - $8,5\pm 2,7$ ($p<0,001$) лет. Частота в анамнезе ТИА или инсульта во второй группе была выше, чем в первой: 18,3% против 5,0% ($p=0,043$). Частота встречаемости СД 2 типа во второй группе составила 25,0% и была выше, чем в первой группе - 11,6% ($p=0,038$) с уровнями гликемии натощак - $5,4\pm 1,1$ и $5,9\pm 1,3$ ммоль/л соответственно ($p=0,025$). Показатель общего холестерина крови у

пациентов первой группы составил $6,5 \pm 1,7$ ммоль/л, у больных второй группы - $6,6 \pm 1,8$ ммоль/л ($p=0,755$).

Средний уровень клинического САД между группами достоверно не различался и составил соответственно $138,6 \pm 18,8$ и $139,9 \pm 22,4$ мм рт.ст. ($p=0,731$). А вот ДАД было выше во второй группе по сравнению с первой и равнялось соответственно $87,5 \pm 7,6$ и $95,2 \pm 8,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

В структуре постоянной терапии между группами выявлены определенные различия. Больные ХСН на фоне перманентной формы ФП достоверно чаще получали сердечные гликозиды и антикоагулянты ($p < 0,001$), антиангинальные средства ($p=0,003$), сахароснижающие препараты ($p=0,008$), ингаляционные глюкокортикоиды ($p=0,024$). Пациенты ХСН с синусным ритмом достоверно чаще принимали антиагреганты ($p=0,002$). Частота приема ИАПФ, БРА, бета-адреноблокаторов, диуретиков, спиронолактона, статинов достоверно между группами не различалась.

При проведении корреляционного анализа было получено следующее: выявлены прямые, средней степени зависимости, достоверные связи возраста ($r=0,41$; $p=0,032$), ИМТ ($r=0,47$; $p=0,005$), длительности ГБ ($r=0,38$; $p=0,039$), частоты инсульта и ТИА ($r=0,52$; $p=0,002$), тяжести стенокардии по ФК ($r=0,48$; $p=0,045$), уровня ДАД ($r=0,41$; $p=0,032$) и глюкозы плазмы натощак ($r=0,48$; $p=0,011$), частоты применения антиангинальных ($r=0,48$; $p=0,023$) и сахароснижающих препаратов ($r=0,30$; $p=0,012$), сильной степени зависимости частоты применения дигоксина ($r=0,68$; $p=0,006$), антикоагулянтов ($r=0,71$; $p < 0,001$), и обратную средней степени зависимости достоверную взаимосвязь частоты использования антиагрегантов ($r=-0,44$; $p=0,028$) с наличием ФП при ХСН.

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 сульфанил мочевины (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.

3.2 Характеристика показателей, отражающих течение хронической сердечной недостаточности, у больных ИБС в зависимости от ритма сердца и их взаимосвязь с жесткостью артерий при наличии перманентной формы фибрилляции предсердий

Диагностические критерии и характеристика показателей, которые отражают особенности течения ХСН, в зависимости от ритма сердца представлены в табл. 6.

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

Показатель	Первая группа (больные ХСН, n=60)	Вторая группа (больные ХСН+ФП, n=60)	<i>p</i>
Длительность ХСН, лет, Me[LQ;UQ]	3,5 [1,0;5,8]	4,8 [0,9;6,0]	0,032
Длительность ФП, Me[LQ;UQ]	-	7,4 [2,2;9,1]	-
Длительность перманентной формы ФП, Me[LQ;UQ]	-	4,5[2,1;7,1]	-
ФК ХСН	2,66±0,38	2,68±0,49	0,803
ШОКС, баллы	4,98±2,06	5,81±2,28	0,039
Тест 6-минутной 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
Pro ANP, нмоль/л	2,89 [0,79;5,02]	3,86[1,13;6,87]	0,036
NT-pro BNP, фмоль/л	96,79[- 75,60;255,60]	61,10[- 2.32;114,15]	0,159

Были выявлены достоверные различия по длительности ХСН между группами: в первой группе она составила 3,5[1,0;5,8] лет, во второй - 4,8[0,9;6,0] лет ($p=0,032$). В группе пациентов ХСН в сочетании с ФП была установлена значительно выше среднедневная, средненочная и среднесуточная ЧСС: 81,65±14,98, 69,47±11,96 и 75,85±11,41 ударов в минуту соответственно в отличие от аналогичных показателей пациентов с синусным ритмом: среднедневная ЧСС составила 71,94±15,82 ударов в минуту ($p<0,001$), средненочная ЧСС - 69,47±11,96 ударов в минуту ($p<0,001$) и среднесуточная ЧСС - 75,85±11,41 ударов в минуту ($p<0,001$).

При оценке тяжести ХСН по ШОКС в модификации В.Ю.Марева (2000г) были выявлены достоверные различия между группами. У пациентов второй группы средний балл по ШОКС был достоверно выше и составил 5,81±2,28 в сравнении со средним баллом ШОКС больных первой группы - 4,98±2,06 ($p=0,039$). Проведение теста 6-минутной ходьбы показал среднюю дистанцию, равной 382,6±48,7 метра в первой группе и 367,4±39,2 метров во второй группе без достоверных различий между группами ($p=0,062$).

Была отмечена у большинства больных в обеих группах сохраненная ФВ ЛЖ более 45%: у 46 человек (76,7%) первой и 51 больного (85,0%) второй групп ($p=0,706$). Среднее значение ФВ ЛЖ, которая оценивалась по данным

ЭхоКС, у пациентов с синусным ритмом составило $54,28 \pm 9,94\%$, у больных с перманентной формой ФП - $54,71 \pm 11,06\%$ ($p=0,823$).

Содержание NT-pro BNP в сыворотке крови в группах достоверно не отличалось и составило $96,79[-75,6;255,6]$ фмоль/л в первой против $61,10[-2,32;114,15]$ фмоль/л во второй группах ($p=0,159$). Средний уровень pro ANP у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП имел достоверные различия по сравнению с группой больных без нарушений сердечного ритма: $3,86[1,13;6,87]$ против $2,89 [0,79;5,02]$ нмоль/л ($p=0,036$).

При проведении корреляционного анализа были выявлены следующие данные: прямые, средней степени зависимости, достоверные связи между количеством баллов по ШОКС ($r=0,48$; $p=0,030$), уровнем proANP ($r=0,43$; $p=0,011$) и наличием ФП при ХСН; прямые высокой степени зависимости достоверные связи среднесуточной, среднедневной и средненочной ЧСС и ФП при ХСН ($r=0,67$; $p<0,001$; $r=0,69$; $p<0,001$; $r=0,61$; $p<0,001$), E/e' и ФП при ХСН ($r=0,62$; $p=0,041$).

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 зависимость 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.

3.3 Особенности перестройки артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ИБС в зависимости от ритма сердца

При оценке СПВ в плече - лодыжечном сегменте справа и слева у больных ХСН ишемической этиологии на фоне перманентной формы ФП и синусным ритме не было выявлено достоверных различий. В первой группе СПВ в плече - лодыжечном сегменте справа составила $13,28 \pm 1,29$ м/с, слева – $14,42 \pm 1,83$ м/с; во второй группе – $13,83 \pm 1,46$ м/с и $14,54 \pm 2,06$ м/с соответственно ($p=0,127$ и $0,812$ соответственно). СПВ по сосудам мышечного типа между группами также достоверных различий не имела (рис. 3).

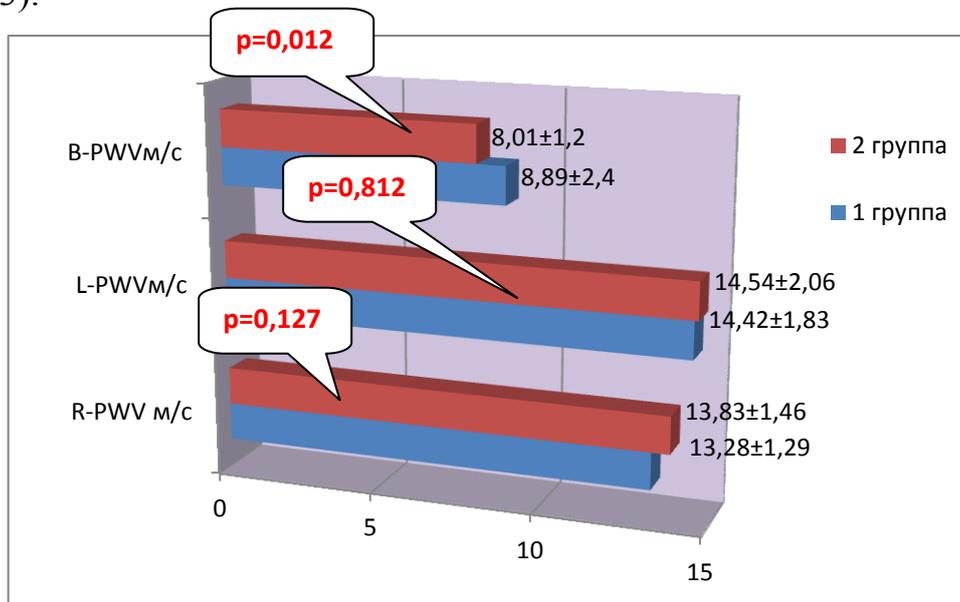


Рис. 3. Характеристика СПВ по артериям эластического и мышечного типа у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ИБС в зависимости от ритма сердца

При сравнении СПВ в каротидно - феморальном сегменте (PWV) выявлены значимые различия между группами ($p < 0,001$). Данный показатель оказался достоверно больше во второй группе – $10,26 [6,45; 14,22]$ м/с, чем в первой – $8,76 [4,21; 10,43]$ м/с. Выявлены также достоверные различия между

группами по индексу САVI1 ($p < 0,001$): в первой группе показатель составил $8,11 \pm 0,65$, во второй группе – $9,49 \pm 1,53$ (рис. 4).

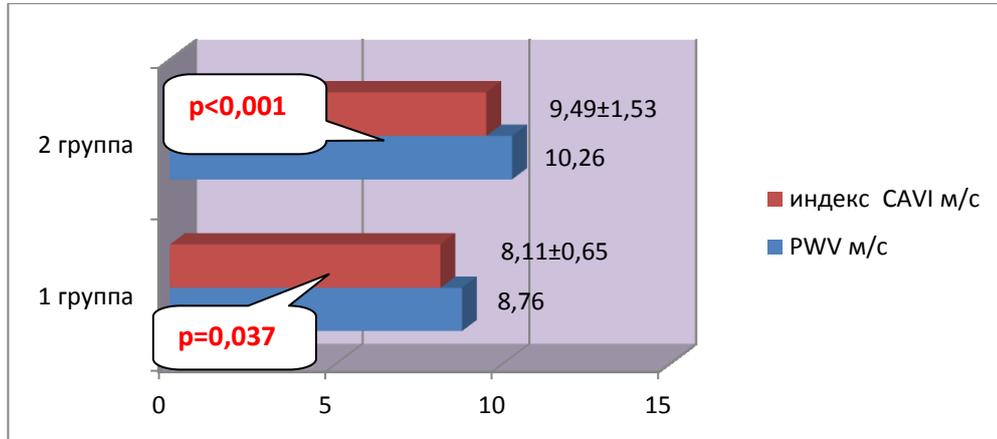


Рис 4. Характеристика каротидно-феморальной СПВ и индекса САVI1 у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от ритма сердца

Пациенты в группах значительно различались по СПВ аорты ($p < 0,001$): $6,87[3,18;8,54]$ м/с против $8,90[6,21;10,86]$ м/с. Достоверных различий по СПВ сонной артерии не было выявлено: $4,42[2,32;6,75]$ м/с против $4,95[2,9;7,01]$ ($p = 0,229$) (табл.7).

Таблица 7.

Характеристика СПВ в аорте и сонной артерии у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ИБС в зависимости от ритма сердца

Показатель	Первая группа (больные ХСН, n=60)	Вторая группа (больные ХСН+ФП, n=60)	<i>p</i>
PWV аорты, м/с, Me[LQ;UQ]	$6,87[3,18;8,54]$	$8,90[6,21;10,86]$	$<0,001$

C-PWV, м/с, Me[LQ;UQ]	4,42[2,32;6,75]	4,95[2,90;7,01]	0,229
--------------------------	-----------------	-----------------	-------

Индексы аугментации: R-AI и C-AI в группах также различались ($p=0,049$ и $<0,001$ соответственно). В первой группе данные показатели составили $1,68\pm 0,03$ и $1,16\pm 0,23$ соответственно, что достоверно меньше, чем во второй группе – $1,98\pm 0,76$ и $1,76\pm 0,35$ (рис. 5).

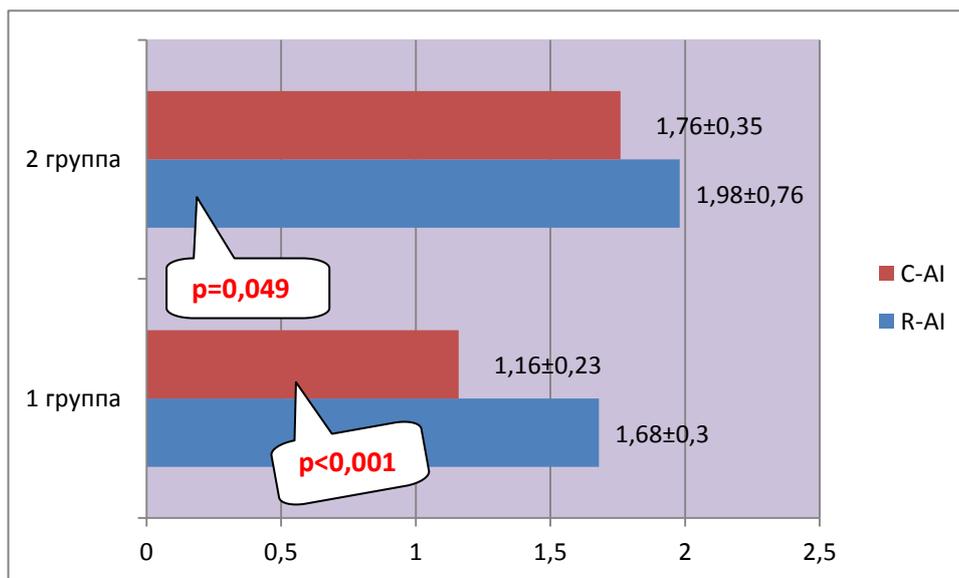


Рис 5. Характеристика индексов аугментации у больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от ритма сердца

Лодыжечно - плечевые индексы справа и слева между группами достоверно не различались ($p=0,464$ и $0,790$ соответственно) (табл. 8).

Характеристика показателей, отражающих атеросклеротическое поражение артерий у больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от ритма сердца

Показатель	Первая группа (больные ХСН, n=60)	Вторая группа (больные ХСН+ФП, n=60)	<i>P</i>
R-ABI	1,02±0,11	1,04±0,10	0,464
L-ABI	1,04±0,14	1,05±0,15	0,790
RB-UT,мс	182,1±47,2	197,0±41,8	0,070
LB-UT, мс	179,6±47,5	194,4±42,0	0,073
RA-UT, мс	152,3±25,7	167,7±70,7	0,115
LA-UT, мс	157,4±41,7	175,4±57,5	0,052

При проведении контурного анализа пульсовой волны (RB-UT, LB-UT, RA-UT, LA-UT) достоверные различия между группами не были получены ($p=0,002$; $0,008$; $0,115$ и $0,009$ соответственно) (табл. 4).

При проведении корреляционного анализа были выявлены прямые, высокой степени зависимости, достоверные взаимосвязи между СПВ в каротидно - феморальном сегменте, аорте ($r=0,51$; $p=0,032$; $r=0,65$; $p=0,005$), индексом САVI1 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.6)

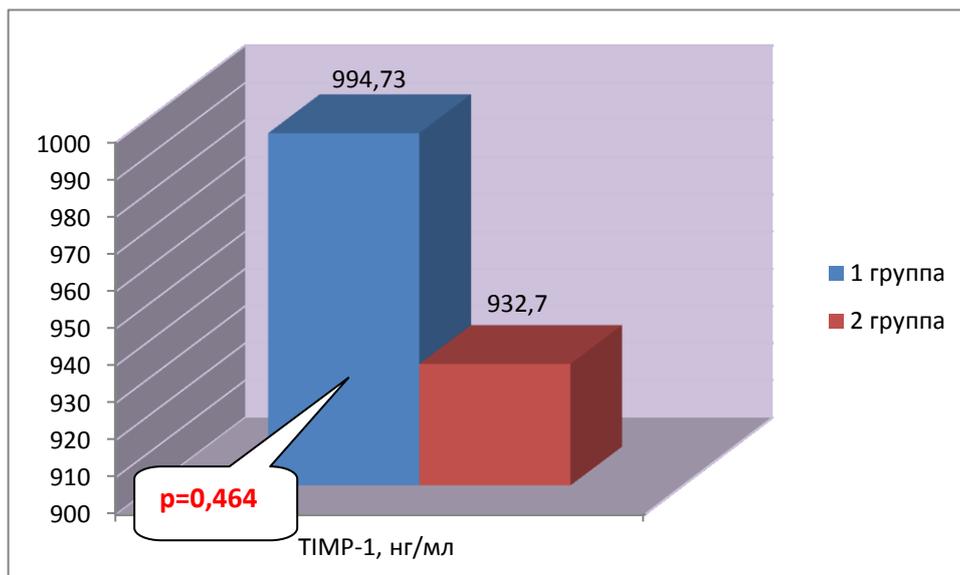


Рис.6. Сравнительная оценка содержания TIMP-1 в сыворотке крови у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от ритма сердца (n=120)

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

При оценке сократительной функции сердца (PER, ET, PER/ET) по данным сфигмоплетизмографии получены достоверные различия по двум из представленных показателей. Время напряжения в первой группе было достоверно меньше, чем во второй: $105,5\pm 34,6$ мс против $147,4\pm 31,8$ мс ($p<0,001$), также как и время изгнания: $248,4\pm 24,4$ мс против $260,8\pm 39,6$ мс ($p=0,041$). Соотношение PER/ET не имело достоверных различий между группами: $0,47\pm 0,15$ и $0,51\pm 0,16$ соответственно ($p=0,556$) (табл. 9).

Характеристика систолической функции сердца по данным сфигмоплетизмографии у больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от ритма (n=120)

Показатель	Первая группа (больные ХСН, n=60)	Вторая группа (больные ХСН+ФП, n=60)	<i>P</i>
PEP, мс	105,5±34,6	147,4±31,8	<0,001
ET, мс	248,4±24,4	260,8±39,6	0,041
PEP/ET	0,47±0,15	0,51±0,16	0,556

У больных ХСН на фоне перманентной ФП отмечены более выраженные изменения жесткости, растяжимости, эластичности и упругости стенки артерий.

Следовательно, течение ХСН ишемической этиологии в сочетании с перманентной формой ФП сопровождается более частыми коморбидными состояниями, такими как ГБ, СД 2 типа, цереброваскулярные осложнения, и характеризуется более выраженными клиническими симптомами ХСН и тяжестью миокардиального стресса по данным рго ANP, большим уровнем ДАД; неблагоприятным ремоделированием стенки артерий.

3.4 Характеристика ХСН ишемической этиологии у больных перманентной формой фибрилляции предсердий в зависимости от истинной жесткости артериальной стенки

Референсным значением для индекса CAVI1 по данным объемной сфигмоплетизмометрии считается уровень 9,0[37].

Пациенты ХСН ишемической этиологии и перманентной формой фибрилляции предсердий в зависимости от уровня индекса CAVI1 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 таблице 10 представлена характеристика клинико-anamнестических 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 10.

Характеристика клинико-anamнестических 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)	<i>p</i>
Длительность ХСН, лет, Me[LQ;UQ]	3,1 [1,1;5,4]	5,0 [1,9;6,9]	0,018
Длительность ФП, Me[LQ;UQ]	5,1 [1,7;7,4]	7,4 [2,2;9,1]	0,082
Длительность перманентной формы ФП, Me[LQ;UQ]	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

Увеличение индекса САVI1, превышающего нормальные значения, достоверно взаимосвязано с длительностью ХСН, перманентной формы ФП и среднесуточными показателями ЧСС ($p=0,018$; $p=0,045$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,001$ соответственно).

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 таблице 11 представлена характеристика функциональных особенностей и геометрии ЛЖ у больных ХСН на фоне ИБС и перманентной формой ФП в зависимости от индекса САVI1.

Таблица 11

Характеристика функциональных особенностей и геометрии ЛЖ 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)	<i>p</i>
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, Me[LQ;UQ]	61,2[23,3;124,2]	76,8[33,8;97,2]	0,388
ММЛЖ, г, Me[LQ;UQ]	308,2[223,9;384,2]	341,7[191,5;399,1]	0,156
ИММЛЖ, г/м ²	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.11. 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, и составила соответственно $9,56\pm 2,32$ см/с и $10,92\pm 2,18$ см/с ($p=0,034$), как и в области боковой стенки левого желудочка (Laterale e'): $10,61\pm 2,25$ см/с и $12,76\pm 2,02$ см/с соответственно ($p<0,001$). Средняя скорость движения фиброзного кольца митрального клапана составила $10,08\pm 2,06$ см/с в первой, $11,44\pm 2,11$ см/с во второй группах ($p=0,025$).

Отношение скорости раннего наполнения ЛЖ к скорости движения фиброзного клапана в диастолу составили соответственно по группам: E/ e'

septale - $9,67 \pm 2,68$ и $10,21 \pm 2,07$ ($p=0,401$), E/e' laterale - $8,51 \pm 1,23$ и $9,37 \pm 1,45$ ($p=0,032$). Отношение E/e' среднее не имело достоверных различий между группами, но прослеживалась тенденция более высоких его значений в группе с индексом $CAVI1 > 9$: $9,02 \pm 1,76$ и $9,96 \pm 1,69$ ($p=0,056$).

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 $CAVI1$.

В таблице 12 представлены показатели, отражающие миокардиальное напряжение левых отделов сердца и состояние эндогенного коллагенолиза у больных ХСН на фоне ИБС и перманентной формой ФП в зависимости от индекса $CAVI1$.

Таблица 12

Характеристика миокардиального напряжения левых отделов сердца и состояния эндогенного коллагенолиза у больных ХСН и ИБС на фоне перманентной формой ФП в зависимости от индекса $CAVI1$ ($n=60$)

Показатель	Первая группа ($CAVI1 < 9$, $n=18$)	Вторая группа ($CAVI1 > 9$, $n=42$)	p
Pro ANP, нмоль/л	3,05 [0,98;6,21]	5,12[1,89;8,06]	0,018
NT-pro BNP, 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 $CAVI1$: $76,6[-72,9;301,1]$ против $98,5[-1,9;192,8]$ фмоль/л ($p=0,343$). 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 CAVI1, измеренное по уровню рго ANP, 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 рго ANP имеет прямую сильной степени зависимости взаимосвязь с индексом CAVI1 ($r=0,73$; $p=0,003$).

В таблице 13 представлены показатели, отражающие фильтрационную функцию почек у больных ХСН на фоне ИБС и перманентной формой ФП в зависимости от индекса CAVI1.

Таблица 13

Характеристика фильтрационной функции почек у больных ХСН и ИБС на фоне перманентной формой ФП в зависимости от индекса CAVI1 (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 ²	70,4±13,8	65,3±11,4	0,142
СКФ (MDRD)<60 мл/мин/1,73м ² , 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.9. достоверных различий между группами в зависимости от индекса CAVI1 по уровню креатинина сыворотки крови, СКФ (MDRD), частоте хронической болезни почек III стадии, не выявлено. Но по уровню цистатина С группы отличались достоверно. В первой группе данный показатель был достоверно ниже, чем во второй: 1621,3±534,7 против 1931±437,8 нг/мл ($p=0,022$).

При проведении корреляционного анализа была определена прямая сильной степени зависимости взаимосвязь цистатина С с индексом САVI1 ($r=0,69$; $p=0,001$).

Таким образом, факторами риска увеличения истинной жесткости артерий у больных ХСН ишемической этиологии на фоне перманентной формы ФП могут быть представлены длительность ХСН и перманентной формы ФП, а также уровень среднесуточной ЧСС.

По мере увеличения истинной жесткости артерий у больных ХСН ишемической этиологии на фоне перманентной формы ФП формируется и прогрессирует перестройка левых отделов сердца, характеризующаяся увеличением ИММЛЖ, степени выраженности диастолической дисфункции, возрастанием объема и миокардиального стресса левого предсердия, снижением фильтрационной функции почек по уровню цистатина С.

3.5. Особенности структуры и функций артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений

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.14.

Сравнительная характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии 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*
CAVII	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 (95%ДИ= 9,21-10,46; 10,04-11,14; 11,38-13,04 соответственно, $p < 0,017$), индекс САVI1 (95%ДИ=8,31-9,42; 8,54-9,81; 10,20-11,74), СПВ в аорте (95%ДИ= 4,58-4,61; 5,58-6,61; 6,68-8,82), TIMP-1 (95%ДИ=533,5-946,5; 1176,3-1396,4; 1283,3-1418,7).

Таким образом, у больных ХСН ишемической этиологии на фоне перманентной формы ФП среднесуточная ЧСС может быть расценена, как дополнительный фактор, способствующий структурно-функциональной перестройке артериальной стенки с увеличением ее истинной жесткости, особенно в центральных и магистральных артериях, за счет изменения эндогенного коллагенолиза в сторону формирования фиброза.

Пример 1. Пациент Л., 52 г

Пациент относится к группе больных с ХСН на фоне перманентной формы ФП. Диагноз ИБС поставлен 5 лет назад (ББИМ), 3,5 года назад появились ангинозные боли, с этого же времени стал отмечать эпизоды неритмичного сердцебиения, ФП регистрируется на ЭКГ в течение последних 2 лет. Перенес ТИА. Курит около 30 лет, алкоголем не злоупотребляет. ИМТ 31,8 кг/м² Подъемы АД отмечает в течение последних 10 лет, последние 2 года принимает постоянную антигипертензивную терапию (индапамид 2,5 мг, периндоприл 10 мг), дигоксин 0,00025 мг в сутки, бисопролол 5 мг, варфарин с чередование дозы 2,5-5 мг, МНО в пределах 2,5-3,0. Петлевые диуретики использует эпизодически.

При оценке клинического состояния по шкале ШОКС получено 7 баллов- III ФК. Стенокардия на уровне II ФК. При проведении теста 6-минутной ходьбы пройденная дистанция составила 224м.

На ЭХО-КГ выявлена систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ (ФВ-42%), умеренная ГЛЖ и увеличение объема левого предсердия. Уровень NT-pro BNP составил 1,9 фмоль/л, pro-ANP- 7,2 нмоль/л.

Креатинин крови составил 98 мкмоль/л, при этом уровень цистатина С был значительно повышен- 1848 пг/мл, рассчитанная СКФ по формуле

MDRD- 71 мл/мин/1,73м², КК-75 мл/мин. TИМР-1 оказался равным 427,5 нг/мл. По данным сфигмографии: R-PWV – 18 м/с, L-PWV – 18,3 м/с, В-PWV – 11,2 м/с, САVII – 12,7, R/L-ABI – 0,87, С-PWV – 1,1 м/с, PWV аорты – 13,1 м/с, СПВ в каротидно - феморальном сегменте – 12,1 м/с, С-АI – 0,95, R-АI – 1,28, РЕР – 157 мс, ЕТ – 268 мс. По данным суточного мониторирования ЭКГ зафиксировано 2 эпизода депрессии сегмента ST суммарной глубиной 0,8мВ и общей продолжительностью 26 минут. Ритм-фибрилляция предсердий, средняя ЧСС составила 96 уд.в мин..

Пример 2. Больная С., 56 лет.

Пациентка относится к группе пациентов с ХСН на фоне синусового ритма. Диагноз ИБС был верифицирован 4 года назад после перенесенного ИМ. Постоянно принимает энап 10 мг/сутки, аспирин 75 мг/сутки), бисопролол 2,5 мг, верошпирон в дозе 25 мг сутки, нитраты короткодействующие ситуационно. Наследственность отягощена по ИБС (по матери). Не курит, алкоголь не употребляет. В анамнезе гипертоническая болезнь III стадии, СД отрицает.

Тест 6-минутной ходьбы составил – 310 м, при оценке клинического состояния получено 6,5 баллов по шкале ШОКС в модификации В.Ю Мареева (2000г.), стенокардия на уровне III ФК.

При объективном обследовании ИМТ - 28,5 кг/м², АД справа – 144/90 мм рт.ст., АД слева – 152/94 мм рт.ст. Пульс – 82 удара в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств. При эхокардиографическом обследовании ФВ ЛЖ – 54%, умеренная гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки, зоны гипокинеза в области задней стенки левого желудочка. По результатам тканевой доплерометрии выявлена ДДЛЖ. Уровень NT-pro BNP в сыворотке крови составил 13,2 фмоль/л, pro-ANP- 0,2 нмоль/л. При оценке функционального состояния почек выявлено небольшое повышение креатинина в сыворотке крови до 115 мкмоль/л, СКФ

составила 64 мл/мин/1,73м², КК- 74 мл/мин, цистатин С составил 1310 пг/мл. TIMP-1 – 216 нг/мл. По данным сфигмографии: R-PWV – 21 м/с, L-PWV – 19,3 м/с, B-PWV – 10,2 м/с, САVII – 11,7, R/L-ABI – 0,77, C-PWV – 1,0 м/с, PWV аорты – 11,1 м/с, СПВ в каротидно-феморальном сегменте – 12,1 м/с, C-AI – 0,95, R-AI – 1,28, PEP – 148 мс, ET – 256 мс, PEP/ET – 0,76. По данным суточного мониторинга ЭКГ зафиксировано 6 эпизодов депрессии сегмента ST суммарной глубиной 0,8мВ и общей продолжительностью 16 минут. Среднесуточная ЧСС составила 76 уд.в мин.

ГЛАВА 4

ДИНАМИКА СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ ПЕРМАНЕНТНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ОМЕГА-3- ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ

4.1. Сравнительная характеристика групп больных ХСН ишемической этиологии и перманентной формой ФП в зависимости от тактики лечения

Методом простой рандомизации 60 пациентов ХСН в сочетании с перманентной формой ФП были разделены на две равные группы по 30 человек: в первой группе в стандартную терапию ИБС и ХСН были включены омега-3-ПНЖК в дозе 1 г в сутки; во второй группе лечение проводилось в соответствии с Медико-экономическими стандартами Министерства здравоохранения Российской Федерации. Длительность терапии составила 6 месяцев.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, анамнестическим данным и сопутствующей патологии (табл. 15).

Таблица 15

Сравнительная характеристика групп больных ХСН ишемической этиологии и перманентной формой ФП в зависимости от тактики лечения (n=60)

Показатель	1 группа (n=30, омега-3- ПНЖК)	2 группа (n=30, стандартная терапия)	<i>p</i>
Пол, абс.м/ж	20/10	22/8	0,972
Возраст, лет	57,0±5,1	56,9±5,6	0,885
Курение, абс./%	9/30,0	13/43,3	0,764
ИМТ >30 кг/м ² , абс./%	14/46,7	7 /23,3	0,631
ФК стенокардии, Ме[LQ;UQ]	2,68[2,33;2,78]	2,50[2,24;2,93]	0,287
ФК ХСН, Ме[LQ;UQ]	2,51[2,06;2,91]	2,63[2,22;2,98]	0,106
Длительность ИБС, лет Ме[LQ;UQ]	4,8[2,3;7,1]	4,4[1,6;7,1]	0,279
Длительность ХСН, лет	4,5[1,7;7,3]	4,9[1,9;7,9]	0,562
			0,582

Me[LQ;UQ]			
Длительность ФП, лет Me[LQ;UQ]	7,0[2,9;11,1]	7,5[2,7;11,3]	0,626
Шкала CHA2DS2VASc, баллы	3,11±1,05	3,47±1,05	0,189
ГБ, абс./%	26/86,7	28/93,3	0,992
ИМ, абс./%	7/23,3	10/33,3	0,713
Инсульт или ТИА в анамнезе, абс./%	7/23,3	4/13,3	0,614
СД 2 типа, абс./%	10/33,3	5/16,7	0,385
ХОБЛ, абс./%	7/23,3	10/33,3	0,713
КШ, абс./%	2/6,7	4/13,3	0,726
ЧКВ, абс./%	2/6,7	2/6,7	0,605
САД, мм рт. ст.	135,8±21,9	144,3±24,7	0,164
ДАД, мм рт. ст.	92,6±8,1	96,8±9,0	0,062
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,1±1,2	5,7±1,5	0,259
Общий холестерин, ммоль/л	6,9±1,9	6,4±2,1	0,338
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м ²	66,3±14,2	72,9±16,3	0,100
ФВ ЛЖ, %	56,7±9,4	52,1±13,1	0,124

ФВ ЛЖ >45%, абс./%	26/86,7	25/83,3	0,930
ЧСС, уд/мин, среднесуточная	77,1±10,5	73,9±12,6	0,290
Pro ANP, нмоль/л	3,41±1,97	4,12±2,81	0,262
NT-pro BNP, фмоль/л, Ме[LQ;UQ]	54,14 [10,52;138,11]	69,03 [18,9;154,08]	0,473
ТИМР-1, нг/мл, Ме[LQ;UQ]	1056,71[689,22;1529, 07]	789,56[532,63;1257, 56]	0,387

В первой группе было 20 мужчин и 10 женщин, вторую группу представили 22 мужчины и 8 женщин ($p=0,972$, $p=0,885$ соответственно). У пациентов первой группы средний возраст составил $57,0\pm 5,1$, во второй группе - $56,9\pm 5,6$ лет ($p=0,764$). В первой группе было выявлено 30,0% (9 человек) больных курильщиков, во второй - 43,3% (13 человек) ($p=0,631$). Абдоминальное ожирение с ИМТ более 30 кг/м^2 было выявлено у 46,7% (14 человек) первой и у 23,3% (7 человек) второй групп ($p=0,287$).

Средний ФК стенокардии в первой группе составлял $2,68[2,33;2,78]$, во второй - $2,50[2,24;2,93]$ ($p=0,106$). Средний ФК ХСН в группах достоверно не различался и составил $2,68[2,33;2,78]$ и $2,50[2,24;2,93]$ соответственно ($p=0,279$). Риск инсульта, который оценивали по шкале CHA2DS2VASc, в обеих группах был выше 3 и достоверно между группами не отличался.

Средняя продолжительность симптомов ХСН в первой группе составила $4,5[1,7;7,3]$, во второй - $4,9[1,9;7,9]$ лет ($p=0,585$). Средняя длительность ИБС в первой группе была $4,8[2,3;7,1]$, во второй - $4,4[1,6;7,1]$ лет ($p=0,562$). Средняя длительность ФП у пациентов первой группы оказалась $7,0[2,9;11,1]$, во второй - $7,5[2,7;11,3]$ лет ($p=0,626$).

Средний балл по ШОКС составил $3,11 \pm 1,05$ баллов у пациентов из первой группы, и $3,47 \pm 1,05$ баллов в группе больных, получавших стандартную терапию ХСН. ($p=0,189$).

Диагноз ГБ был диагностирован у 86,7% (26 человек) в первой группе и у 93,3% (28 человек) во второй группе ($p=0,992$). Инфаркт миокарда в анамнезе перенесли 23,3% (7 человек) в первой и 33,3% (10 человек) во второй группах ($p=0,713$). Инсульт или ТИА были в анамнезе у 23,3% (7 пациентов) первой и у 13,3% (4 пациентов) второй группы ($p=0,614$). СД 2 типа был поставлен у 33,3% (10 человек) и 16,7% (5 человек) в первой и второй группах больных соответственно ($p=0,385$). Операция КШ была проведена 6,7% (2 человека) в первой и 13,3% (4 человека) во второй группе ($p=0,726$), стентирование было проведено 6,7% (2 пациента) в каждой группе ($p=0,605$).

Среднее клиническое САД у пациентов первой группы составляло $135,8 \pm 21,9$ мм рт. ст., у больных второй группы - $144,3 \pm 24,7$ мм рт. ст. ($p=0,164$). Среднее клиническое ДАД было $92,6 \pm 8,1$ и $96,8 \pm 9,0$ мм рт.ст. в первой и второй группах соответственно ($p=0,062$).

Средний уровень глюкозы плазмы крови натощак был равен $6,1 \pm 1,2$ ммоль/л в первой и $5,7 \pm 1,5$ ммоль/л во второй группах ($p=0,259$). Общий холестерин составлял средние значения $6,9 \pm 1,9$ ммоль/л и $6,4 \pm 2,1$ ммоль/л в первой и второй группах соответственно ($p=0,338$).

СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, у пациентов первой группы составила $66,3 \pm 14,2$, во второй группе - $72,9 \pm 16,3$ мл/мин/1,73м² ($p=0,100$).

ФВ ЛЖ у пациентов первой группе составляла $56,7 \pm 9,4\%$, у больных второй группы - $52,1 \pm 13,1\%$ ($p=0,124$), при этом ФВ ЛЖ $>45\%$ регистрировалась у 86,7% (26 человек) первой и у 83,3% (25 человек)

второй групп ($p=0,930$). Среднесуточная ЧСС в первой группе равнялась $77,1 \pm 10,5$ уд/мин, во второй группе - $73,9 \pm 12,6$ уд/мин ($p=0,290$).

Уровень рго ANP в первой группе был равен $3,41 \pm 1,97$, во второй группе - $4,12 \pm 2,81$ нмоль/л ($p=0,262$). Содержание NT-proBNP в крови между группами достоверно не различалось: $54,14$ [10,52;138,11] против $69,03$ [18,9;154,08] фмоль/л ($p=0,473$). Содержание TIMP-1 в крови в первой группе составлял $1056,71$ [689,22;1529,07], во второй группе - $789,56$ [532,63;1257,56] нг/мл ($p=0,387$).

На момент включения в исследование по структуре терапии группы были сопоставимы (табл. 16).

Таблица 16

Характеристика групп обследуемых больных в зависимости от структуры терапии на момент включения в исследование (n=60)

Показатель, абс./%	1 группа (n=30, омега-3- ПНЖК)	2 группа (n=30, стандартная терапия)	<i>p</i>
ИАПФ	25/83,3	29/96,7	0,836
АРА	5/16,7	1/3,3	0,258
β-адреноблокаторы	15/50,0	26/86,7	0,259
Дигоксин	27/90,0	20/66,7	0,568
Петлевые диуретики	15/50,0	12/40,0	0,804

Гидрохлортиазид	2/6,7	3/10,0	0,971
Спиронолактон	9/30,0	6/20,0	0,686
Антиагреганты	10/33,3	12/40,0	0,908
Варфарин	18/60,0	18/60,0	0,833
Статины	9/30,0	12/40,0	0,756
Антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин)	19/63,3	21/70,0	0,967
Сахароснижающие препараты	6/20,0	9/30,0	0,686
Ингаляционные глюкокортикоиды	3/10,0	5/16,7	0,773

В обеих группах блокаторы РААС получали все пациенты. ИАПФ получали 83,3% (25 человек) первой и 96,7% (29 человек) второй групп ($p=0,836$). БРА принимали 16,7% (5 пациентов) первой и 3,3% (1 пациент) второй групп ($p=0,258$). Частота применения β -адреноблокаторов в группе пациентов, которые получали омега-3-ПНЖК в составе комплексной терапии ХСН и ФП, достоверно не отличалась по сравнению с аналогичным показателем в группе больных, которым назначалась стандартная терапия ХСН: 50,0% (15 человек) и 86,7% (26 человек) соответственно ($p=0,259$). Сердечные гликозиды использовали 90,0% (27 человек) первой и 66,7% (20 человек) второй групп ($p=0,568$).

Частота использования активной диуретической терапии петлевыми диуретиками в первой группе составила 50,0% (15 человек), в группе

стандартной комплексной терапии ХСН – 40,0% (12 человек) ($p=0,804$), тиазидные диуретики получали 6,7% (2 человека) в первой и 10,0% (3 человека) во второй группах ($p=0,971$), антагонисты альдостерона – 30,0 % (9 человека) в первой и 20,0% (6 человек) во второй группах ($p=0,686$).

Антикоагулянтную терапию (варфарин в индивидуальной суточной дозе под контролем МНО) принимали 60,0% (18 пациентов) обеих групп ($p=0,833$). Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-325 мг/сутки) получали 33,3% (10 человек) первой и 40,0% (12 человек) второй групп ($p=0,908$). 30,0% (9 пациентов) больных первой и у 40,0% (12 больных) второй групп принимали статины ($p=0,756$).

Потребность в антиангинальных средствах, за исключением бета-адреноблокаторов, в первой группе составила 63,3% (19 человек), во второй группе – 70,0% (21 человек) ($p=0,967$). Процент применения сахароснижающих препаратов и ингаляционных глюкокортикоидов достоверно не различался между группами.

Таким образом, группы были сопоставимы по факторам риска развития ИБС и ХСН, коморбидной патологии и постоянно принимаемой терапии, исходному уровню АД, тяжести стенокардии, ХСН, риску тромбоэмболических осложнений, по показателям натрийуретических пептидов и TIMP-1.

4.2. Побочные эффекты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот.

В течение всего периода исследования омега-3- ПНЖК переносились пациентами хорошо. За весь период не возникло потребности в отмене препарата или дополнительной терапии. За время исследования были зарегистрированы следующие побочные эффекты омега-3- ПНЖК: у 1 больного умеренные диспепсические явления, у 1 больного – умеренный кратковременный болевой синдром в правом подреберье. При

одновременном приеме варфарина и омега-3-ПНЖК симптомов кровоточивости не наблюдалось.

Следовательно, переносимость омега-3-ПНЖК в комплексной терапии ХСН на фоне перманентной формы ФП была хорошей.

4.3. Динамика клинического состояния больных хронической сердечной недостаточностью и перманентной формой фибрилляции предсердий в зависимости от тактики лечения

Динамика показателей, которые отражают течение ХСН, у больных ИБС и перманентной формой ФП на фоне лечения по группам обследуемых, представлены в табл.17.

Таблица 17

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>
ΔФК ХСН, Ме[LQ;UQ]	-19,4[6,4;29,6]	-13,5[6,1;21,7]	0,073
ΔФК стенокардии, Ме[LQ;UQ]	-13,4[2,8;22,3]	-8,7[3,0;13,4]	0,033
ΔШОКС, Ме[LQ;UQ]	-20,3[16,1;23,7]	-8,7[1,1;39,0]	0,368

ΔТест 6-минутной ходьбы, Me[LQ;UQ]	46,9[42,7;50,9]	28,4[12,6;43,4]	<0,001
ΔЧСС среднесуточная	-10,6±4,3	-6,9±3,1	<0,001
ΔЧСС средненочная	-6,0±2,0	-5,3±2,3	0,255
ΔЧСС среднедневная	-5,8±2,0	-3,7±1,8	<0,001
ΔNT-proBNP, Me[LQ;UQ]	-16,6[1,2;41,4]	-2,3[0,9;25,8]	0,036

ФК ХСН в обеих группах обследуемых снизился без достоверных различий: -19,4[6,4;29,6] и - 13,5[6,1;21,7] в первой и второй группах соответственно ($p=0,073$). Такая же тенденция наблюдалась по уменьшению среднего балла по ШОКС: в первой группе Δ% снижения составило - 20,3[16,1;23,7], во второй группе - 8,7[1,1;39,0] ($p=0,368$).

При оценке изменения ФК стенокардии по окончании 6- месячной терапии наблюдалось его значительное снижение, достоверно более выраженное в группе пациентов, получавших к стандартной терапии ХСН и ФП омега-3-ПНЖК: Δ% ФК стенокардии в первой группе составила - 13,4[2,8;22,3]; во второй группе - 8,7[3,0;13,4] ($p=0,033$). Соответственно наблюдалось увеличение толерантности к физической нагрузке по тесту 6- минутной ходьбы. В группе больных, в стандартную терапию которых, были включены омега-3-ПНЖК, после лечения отмечено достоверно большее

увеличение дистанции в ходе теста 6-минутной ходьбы - 46,9[42,7;50,9]% по сравнению с динамикой данного показателя в группе стандартной терапии – 28,4[12,6;43,4]% ($p<0,001$).

На фоне комплексного лечения была отмечена положительная динамика среднесуточной ЧСС в обеих группах. В группе пациентов, которые получали омега-3-ПНЖК в составе комплексной терапии ХСН, среднесуточная ЧСС уменьшилась в среднем на $-10,6\pm 4,3\%$, что достоверно больше, чем в группе стандартной терапии, в которой снижение среднесуточной ЧСС составило $6,9\pm 3,1\%$ ($p<0,001$). Преимущественно снижение среднесуточной ЧСС в обеих группах произошло за счет уменьшения среднедневной ЧСС, достоверно большее в первой группе: $-6,0\pm 2,0\%$ против $-3,7\pm 1,8\%$ ($p<0,001$). Не было выявлено достоверных различий между группами по влиянию на динамику средненочной ЧСС.

На фоне комплексной терапии ХСН у больных перманентной формой ФП в обеих группах было отмечено снижение уровня NT-pro BNP в сыворотке крови. При включении в терапию больных ХСН и ФП омега-3-ПНЖК уровень NT-pro BNP снизился достоверно больше, чем в группе пациентов, которые получали стандартную терапию ХСН: $-16,6[1,2;41,4]\%$ против $-2,3[0,9;25,8]\%$ ($p=0,036$).

Таким образом, включение в терапию больных ХСН ишемической этиологии на фоне перманентной формы ФП омега-3-ПНЖК обеспечивало не только клиническое улучшение течения сердечной недостаточности и стенокардии с достижением целевой ЧСС, но и подавляло миокардиальный стресс.

4.4 Динамика структуры и функции артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне

перманентной формы фибрилляции предсердий в зависимости от тактики
лечения

На фоне лечения по данным сфигмоплетизмографии СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа и слева в первой группе уменьшились достоверно больше, чем во второй: $0,7 \pm 0,2$ % и $1,4 \pm 0,1$ % против $14,8 \pm 2,4$ и $17,9 \pm 7,7$ % ($p < 0,001$ по обоим показателям) (рис.7).

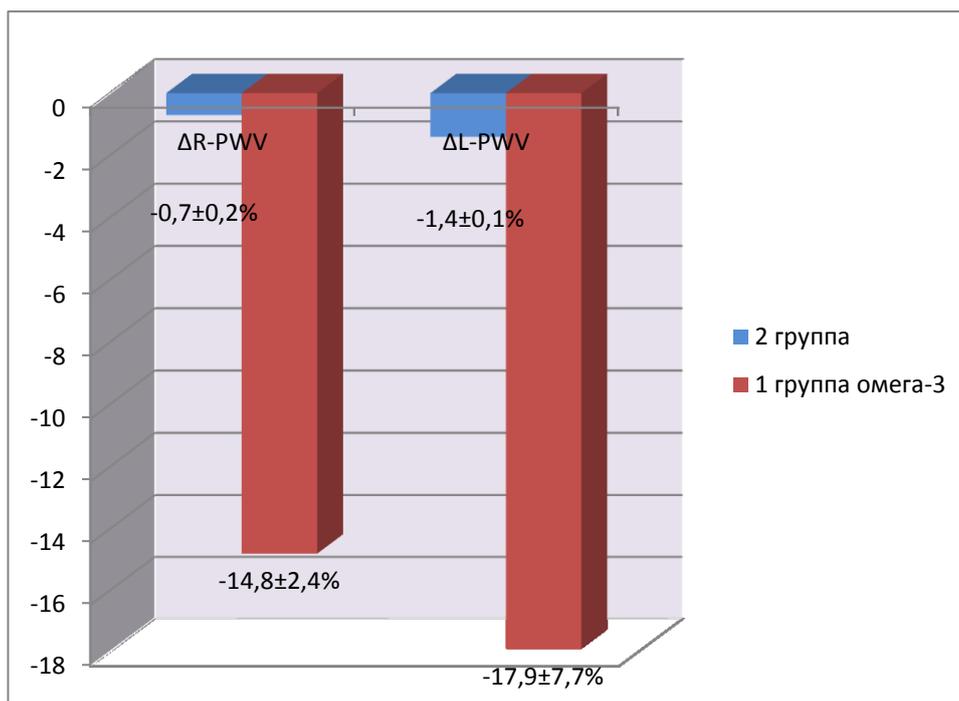


Рис. 7. Динамика СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа и слева у больных ХСН ишемической этиологии и перманентной формой ФП на фоне терапии

Через 6 месяцев отмечена положительная динамика индекса САVI1 в обеих группах. В первой группе через 6 месяцев лечения индекс САVI1 снизился достоверно больше $-14,4 \pm 5,9$ %, чем во второй, в которой динамика его составила $-4,2 \pm 1,3$ ($p < 0,001$) (табл.18).

Динамика некоторых 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>
Δ B- PWV, %	-12,3[-10,3;-13,2]	-5,3[-4,5;-10,9]	$p<0,001$
Δ CAVI1, %	-14,4 \pm 5,9	-4,2 \pm 1,3	$p<0,001$
Δ PWVcf, %	-29,4 \pm 8,2	-15,4 \pm 4,2	$p<0,001$

Также отмечена положительная динамика СПВ по сосудам мышечного типа (B-PWV) в обеих группах. В первой группе, в которой больные получали омега-3-ПНЖК B-PWV уменьшился на $-12,3\pm 10,3$ %, а во второй на $-5,3\pm 3,5$ % ($p<0,001$). СПВ в каротидно-фemorальном сегменте на фоне 6-месячной терапии также достоверно уменьшилась ($p<0,005$). При этом в первой группе снижение данного показателя составило $-29,4\pm 8,2$ %, что достоверно больше, чем во второй группе, в которой динамика его равнялась $-15,4\pm 4,2$ %. (табл.4).

На фоне 6-месячной комплексной терапии отмечена положительная динамика СПВ в аорте и сонной артерии ($p<0,001$). В первой группе СПВ в аорте и сонной артерии уменьшились на $22,7\pm 9,2$ % и $20,1\pm 9,5$ %, во второй группе – на $10,3\pm 5,5$ и $6,3\pm 0,6$ % ($p<0,001$ для обоих показателей) (рис. 8).

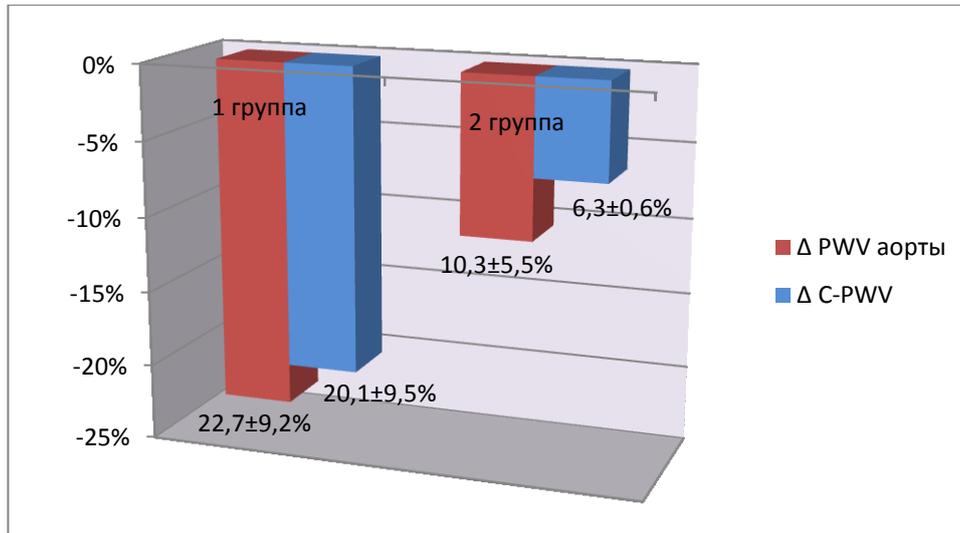


Рис. 8. Динамика СПВ сонной артерии и аорты у больных ХСН ишемической этиологии с перманентной формой ФП на фоне терапии

При оценке динамики индекса аугментации R-AI в ходе 6-месячной терапии были получены между группами значимые различия ($p < 0,001$). Так R-AI в первой группе снизился на $0,9 \pm 0,3$ % и на $0,3 \pm 0,1$ % во второй. Динамика индекса аугментации (C-AI) также была достоверной: в первой группе снижение составило $0,5 \pm 0,2$ %, а во второй - $0,1 \pm 0,01$ % ($p < 0,001$) (табл.19).

Таблица 19

Динамика индексов аугментации и лодыжечно-плечевого индекса справа и слева у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с перманентной формой ФП на фоне терапии (n=60)

Параметр, Δ%	1 группа (n=30, омега-3- ПНЖК)	2 группа (n=30, стандартная терапия)	P
ΔR-AI	-0,9 ± 0,3	-0,3 ± 0,1	$p < 0,001$

$\Delta C-AI$	$-0,5 \pm 0,2$	$-0,1 \pm 0,01$	$p < 0,001$
$\Delta R-ABI, \%$	$8,8 \pm 3,8$	$6,9 \pm 3,7$	0,055
$\Delta L-ABI, \%$	$9,2 \pm 4,1$	$7,8 \pm 4,6$	0,218

На фоне 6-месячной терапии отмечена положительная динамика лодыжечно - плечевых индексов справа и слева без достоверных различий между группами.

При оценке времени подъема пульсовой волны на руках и ногах справа и слева: RB-UT, LB-UT, RA-UT и LA-UT в ходе 6-месячного лечения получена положительная динамика в обеих группах. RB-UT, LB-UT, RA-UT и LA-UT в первой группе уменьшились на $-16,66 \pm 11,93$, $-20,89 \pm 10,71$, $-12,37 \pm 8,16$ и $-6,52 \pm 3,46\%$ соответственно, что достоверно больше, чем во второй группе: $-7,60 \pm 1,86$, $-4,94 \pm 2,05$, $-4,71 \pm 0,59$ и $-3,59 \pm 0,49\%$ ($p < 0,001, < 0,001, < 0,001$ и $< 0,001$ соответственно) (табл.20).

Таблица 20.

Динамика показателей подъема пульсовой волны на руках и ногах справа и слева у больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью и перманентной формой ФП на фоне терапии (n=60)

Параметр	1 группа (n=30, омега-3- ПНЖК)	2 группа (n=30, стандартная терапия)	P
$\Delta RB-UT, \%$	$-16,66 \pm 11,93$	$-7,60 \pm 1,86$	$< 0,001$
$\Delta LB-UT, \%$	$-20,89 \pm 10,71$	$-4,94 \pm 2,05$	$< 0,001$

Δ RA-UT,%	-12,37±8,16	-4,71±0,59	<0,001
Δ LA-UT,%	-6,52±3,46	-3,59±0,49	<0,001

На фоне 6-месячной комплексной терапии была отмечена положительная динамика маркера фиброза артериальной стенки TIMP-1 только в группе больных, получающих омега-3-ПНЖК ($p < 0,001$).

Показатель эндогенного коллагенолиза межклеточного матрикса артерий TIMP-1 у больных первой групп на фоне терапии омега-3-ПНЖК в структуре лечения ХСН достоверно уменьшился по сравнению с исходом, что составило $\Delta 17,6 \pm 4,8\%$ (рис. 9). Во второй группе данный показатель увеличился по сравнению с исходным значением без достоверных различий, что составило $\Delta 3,3 \pm 1,8\%$ ($p < 0,001$).

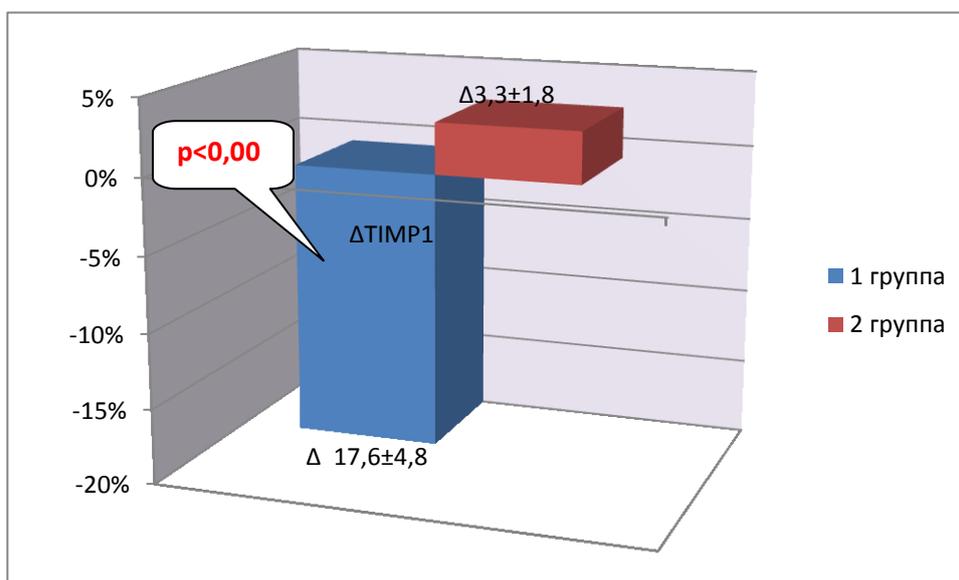


Рис.9. Динамика TIMP-1 у больных ХСН ишемической этиологии и перманентной формой ФП на фоне терапии (n=60)

Таким образом, при включении в терапию больных ХСН ишемической этиологии и перманентной формой фибрилляции предсердий омега-3-ПНЖК

был выявлен вазопротективный эффект исследуемого препарата, одним из механизмов которого является подавление коллагенообразования в межклеточном матриксе артерий.

4.5 Динамика систолической функции сердца по данным эхокардиоскопии и сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне перманентной формы ФП в зависимости от тактики лечения

По результатам эхокардиоскопического исследования в динамике исходно и через 6 месяцев терапии ХСН в обеих группах отмечалось снижение таких показателей как КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ без достоверного различия между группами (табл.21).

Таблица 21

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, Δ%	1 группа (n=30, омега-3- ПНЖК)	2 группа (n=30, стандартная терапия)	<i>P</i>
ФВ ЛЖ Me[LQ;UQ]	3,82[0,35; 7,29]	0,04[-5,77; 5,85]	<0,001
КДР ЛЖ, Me[LQ;UQ]	-3,14[0,18;-3,36]	-3,05[0,12;-3,21]	0,244
КСР ЛЖ	-3,92±2,15	-2,64±1,07	0,386

КДОЛЖ, Me[LQ;UQ]	-8,57[-20,00;2,83]	-5,92[-15,82;3,95]	0,515
КСОЛЖ	-10,12±4,23	-8,51±3,27	0,214
ИММЛЖ, Me[LQ;UQ]	-7,61[-21,01;5,79]	-1,64[-15,54;12,26]	0,034

При оценке систолической функции ЛЖ на фоне терапии ХСН в обеих группах наблюдался прирост ФВ ЛЖ, более выраженный в группе больных, получающих в комплексной терапии омега-3-ПНЖК. В группе пациентов, получавших в составе комплексной терапии омега-3-ПНЖК, ФВ ЛЖ увеличилась на 3,82[0,35; 7,29]%, что достоверно больше, чем в группе пациентов, получавших стандартную терапию - 0,04[-5,77; 5,85] ($p<0,001$).

Наблюдалось более выраженное уменьшение ИММЛЖ в группе пациентов, в терапию которых были включены омега-3-ПНЖК. Динамика снижения ИММЛЖ в первой группе составила -7,61[-21,01;5,79]%, во второй группе – лишь 1,64[-15,54;12,26]% ($p=0,034$).

На фоне 6-месячной комплексной терапии отмечена положительная динамика показателей систолической функции сердца по данным сфигмоплетизмографии: РЕР, ЕТ и РЕР/ЕТ, но достоверное различие между группами зарегистрировано только по показателю ЕТ. ЕТ во второй группе уменьшилось на -9,49[-12,68;-6,31]% , что достоверно меньше, чем в первой группе, где он уменьшился на -16,51[-25,42;-5,25] ($p=0,002$). РЕР во второй группе уменьшился через 6 месяцев на -16,26±7,54, что достоверно меньше, чем в первой группе -20,18±12,59% ($p=0,890$). Отношение РЕР/ЕТ уменьшилось во второй группе на -17,30±5,19, что меньше, чем в первой группе – 18,94±12,5 ($p=0,572$) (табл. 22).

Динамика показателей систолической функции сердца по данным объемной сфигмоплетизмографии у больных ХСН ишемической этиологии и перманентной формой ФП на фоне терапии по группам обследуемых (n=60)

Параметр	1 группа (n=30, омега-3- ПНЖК)	2 группа (n=30, стандартная терапия)	<i>P</i>
ΔPEP, %	-20,18±12,59	-16,26±7,54	0,890
ΔET, % Me[LQ;UQ]	-16,51[-25,42;-5,25]	-9,49[-12,68;-6,31]	0,002
ΔPEP/ET, %	-18,94±12,5	-17,3±5,19	0,572

Таким образом, применение омега-3-ПНЖК в комплексной терапии больных ХСН ишемической этиологии на фоне перманентной формы ФП продемонстрировало не только улучшение систолической функции ЛЖ по данным эхокардиоскопии и объемной сфигмоплетизмографии, но и выявлена способность исследуемого препарата обеспечивать регресс ИММЛЖ, который у данной категории больных в большинстве случаев увеличен.

Пример 1. Больной П., 62 лет

На момент включения в исследование пациент предъявлял жалобы на давящие боли за грудиной при физической нагрузке до 5-6 раз в неделю, которые купировались 1-2 таблетками нитроглицерина под язык, одышку и сердцебиения при выполнении обычной работы, отеки стоп. Диагноз ИБС был поставлен 6 лет назад. В течение двух лет – постоянная форма

фибрилляции предсердий. Лекарственные препараты (эналаприл 10 мг/сутки, бисопролол 5 мг/сутки, дигоксин ½ табл*2 раза в день, варфарин 2,75 мг ежедневно) принимает постоянно, нитраты короткодействующие ситуационно. МНО контролирует 1 раз в 3-4-недели. Наследственность неотягощена. Не курит, алкоголь не употребляет.

В процессе сбора анамнеза данных за прогрессирование стенокардии не получено. Тест 6-минутной ходьбы составил – 324 м, при оценке клинического состояния получено 5,5 баллов по шкале ШОКС в модификации В. Ю Мареева (2000г.).

При объективном обследовании выявлен нормостенический конституциональный тип с ИМТ - 30,3 кг/м², патологических особенностей со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем не отмечено. АД – 150/96 мм рт.ст. Пульс – 80 ударов в 1 минуту, аритмичный, удовлетворительных качеств. При эхокардиографическом обследовании определялись КСО ЛЖ – 145 мл, КДО ЛЖ – 207 мл, КСР – 5,4 см, КДР – 6,4 см и ФВ ЛЖ – 54%, умеренная гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки, ММЛЖ 305,29г, ИММЛЖ- 199,5. По данным суточного мониторирования ЭКГ зафиксировано 5 эпизодов депрессии сегмента ST суммарной глубиной 0,8мВ и общей продолжительностью 19 минут. Среднесуточная ЧСС составила 96 уд.в мин. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови составил 22,0 фмоль/л, pro-ANP-9,2, TIMP-1 – 156 нг/мл. Цистатин С в сыворотке крови составил 1350 нг/мл. При проведении сфигмографии были получены следующие данные: R-PWV – 15,3 м/с, L-PWV – 16,5 м/с, B-PWV – 8,6 м/с, САVI1 – 13,9, R/L-ABI – 1,13, C-PWV – 0,7 м/с, PWV аорты – 6,5 м/с, СПВ в каротидно-феморальном сегменте – 13,2 м/с, C-AI – 1,25, R-AI – 1,48, PEP – 146 мс, ET – 335 мс, PEP/ET – 0,51.

На основании полученных данных был выставлен диагноз:

Основной: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Гипертоническая болезнь III ст., Артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. Перманентная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия.

Осложнения: ХСН IIА/III ФК.

Пациент был включен во вторую исследуемую группу, получающую к стандартной терапии ХСН Омакор в суточной дозе 1000 мг. На фоне проведенного лечения отмечена положительная динамика клинического состояния больного. Среднее количество приступов стенокардии уменьшилось до 1-2 раз в неделю, потребность в короткодействующих нитратах составила 1-2 таблетки в неделю, значительно уменьшилась одышка, уменьшилось ощущение перебоев в работе сердца и приступов сердцебиения. Количество баллов по шкале ШОКС составило 3,5 балла, тест 6-минутной ходьбы – 372 м. После коррекции антигипертензивной терапии АД 130/80 мм рт.ст., пульс 68 ударов в 1 минуту. При эхокардиографическом обследовании КСО ЛЖ составил– 74 мл, КДО ЛЖ – 136 мл, КСР – 4,1 см, КДР – 5,3 см и ФВ ЛЖ – 58%, умеренная гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки, ИММЛЖ- 176,15, ММЛЖ составила 278,92 г/м².

По данным суточного мониторирования ЭКГ не зафиксировано эпизодов депрессии сегмента ST. Уровень NT-pro BNP в сыворотке крови составил 19,3 фмоль/л, TIMP-1 – 119 нг/мл, цистатин С- 1290 нг/мл. При повторном проведении сфигмографии после проведенного лечения были получены следующие данные: R-PWV – 13,9 м/с, L-PWV – 13,3 м/с, B-PWV – 6,1 м/с, САVI1 – 6,8, R/L-ABI – 1,22, C-PWV – 0,3 м/с, PWV аорты – 4,4 м/с, СПВ в каротидно - феморальном сегменте – 7,2 м/с, C-AI – 1,06, R-AI – 1,08, PEP – 114 мс, ET – 268 мс, PEP/ET – 0,33.

Таким образом, на фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей 1000 мг Омакора в сутки отмечается клиническая положительная динамика,

коррекция эхокардиографических показателей, а также сывороточных маркеров ХСН и почечной дисфункции.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Доказано, что у больных ИБС наличие таких факторов риска, как возраст, длительное течение ГБ, метаболические нарушения (высокий ИМТ, гликемия), перенесенные цереброваскулярные события, СД 2 типа, потенцируют развитие ХСН и ФП усугубляют тяжесть их течения [141]. Данные, которые получены в работе не противоречат этим доказательствам. Отмечается, что эти факторы могут способствовать развитию ФП у пациентов с уже имеющейся ХСН, что подтверждается и полученными в настоящей работе результатами.

Нами было показано, что у больных ХСН ишемической этиологии на фоне перманентной формы ФП течение сердечной недостаточности более тяжелое, чем у больных с синусным ритмом. Такие же результаты были продемонстрированы и в других исследованиях [82]. Аргументами такой взаимосвязи чаще всего в исследованиях представляется высокая частота желудочковых сокращений на фоне развития и сохранения ФП [150,43]. В нашей работе среднесуточная ЧСС также была более высокой у больных ХСН с перманентной формой ФП, в отличие от группы пациентов с синусным ритмом. Кроме того, для большей достоверности полученных результатов мы в работе ограничили выборку больных только перманентной формой ФП на фоне ИБС, исключая другие формы ФП и этиологические причины ХСН. Поскольку в большинстве работ не учитываются эти критерии отбора больных, а также игнорируется вклад сопутствующих заболеваний, таких как ГБ, СД 2 типа, перенесенные цереброваскулярные заболевания, представительство принимаемых медикаментозных средств в возникновение и прогрессирование ХСН [132,139,152,52,117].

В нашем исследовании среднее значение ФВ ЛЖ было в пределах нормальных значений, при этом между группами не было получено и

достоверных различий по уровню NT-pro BNP. Полученный вывод является дискуссионным. Взаимосвязь миокардиального стресса со степенью систолической дисфункции, в том числе при ФП обсуждается широко в печати. Ряд авторов считают, что наличие ФП на фоне ХСН обуславливает более высокий уровень NT-pro BNP независимо от ФВ ЛЖ [59,96]. Хотя в большинстве исследований продемонстрирована зависимость уровня мозгового натрийуретического пептида от снижения сократительной функции ЛЖ, и в меньшей степени - от диастолических расстройств [81,69]. По данным G.C. Linssen и соавт., V. Pokorná и соавт. при развитии ХСН на фоне ФП и нормальной ФВ ЛЖ уровень NT-pro BNP может быть даже выше, чем при ее снижении [116,134].

Возможно более низкие значения NT-pro BNP у больных ХСН и ФП в нашем исследовании, у которых отмечено изменение геометрии ЛЖ с увеличением ИММЛЖ, обусловлены законом Лапласа: уровень миокардиального стресса желудочков, который взаимосвязан с NT-proBNP, соответствует давлению в них и в обратном соотношении зависит от толщины стенок. Подтверждением этого закона служит исследование T. Sadanaga и соавт., в котором было найдено, что при отсутствии ремоделирования сердца NT-pro BNP не имел достоверной корреляции с тяжестью ХСН на фоне перманентной формы ФП [143].

В большинстве исследований при ФП проводится оценка состояния и функции легочных вен с целью определения эффективности радиочастотной абляции (РЧА). Так, например, в работе N.M. Tsaо и соавт. по данным мультиспиральной компьютерной томографии при оценке динамической функции легочных было найдено, что гипокинез задней стенки легочных вен может вносить негативный вклад в течение пароксизмальной и персистирующей форм ФП, увеличивая количество рецидивов, который может уменьшаться или даже исчезать после РЧА [158].

Данные, которые характеризуют проводящую и демпфирующую функции артерий эластического и мышечного типа, при различных формах ФП, в том числе на фоне ХСН, очень ограничены. Так в работе L.F. Drager и соавт. было найдено, что диаметр ЛП независимо и прямопропорционально связан с жесткостью артерий у больных с обструктивным апноэ сна, который в свою очередь является фактором риска развития ФП [66]. В данное исследование не были включены пациенты с ФП. Улучшение эластичности аорты, как продемонстрировано в работе В. Chamontin, снижает риск развития ФП у больных АГ среднего возраста [60]. Взаимосвязь ФП у больных АГ с увеличением скорости пульсовой волны в каротидно - феморальном сегменте независимо от возраста и уровня АД была выявлена в исследовании S.H. Lee и со авт. [111].

В большинстве работ при наличии ФП изучается состояние эндотелиальной функции, ее структурное ремоделирование, связанное с перестройкой коллагенового матрикса и воспалительной реакцией эндотелия [149,165]. В исследовании J.R. Ehrlich и соавт. биомаркеры изменений структуры и эндотелиальной функции артерий у больных с любым типом ФП были представлены как предикторы сердечно-сосудистых событий или смерти [71]. Таким образом, независимыми факторами риска первичной конечной точки, включающей инфаркт миокарда, инсульт, системную тромбоэмболию или смерть, наряду с возрастом больных старше 75 лет, баллом по шкале CHADS(2)-score>2, ФВ ЛЖ менее 35%, СД 2 типа, наличием имплантированного кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, явились повышение концентрации фактора Виллебранда, сосудистых молекул клеточной адгезии (sVCAM-1) и матриксной металлопротеиназы -2 в крови. Эти маркеры эндотелиальной дисфункции были определены и как предикторы общей смерти. В работе M. Guazzi и R. Arena синтезированы основные патогенетические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при ФП, такие как ухудшение прироста

кровотока, индуцированного ацетилхолином, активация NO синтазы и снижение в плазме нитратов и нитритов, ухудшение реологических свойств крови, инициируемое турбулентным кровотоком и другие [89]. В исследовании Y. Matsue и соавт. показано, что степень выраженности эндотелиальной дисфункции одинакова, как при пароксизмальной и персистирующей формам, так и перманентной форме, и не зависит от другой коморбидной патологии [124].

Данных о влиянии омега-3-ПНЖК на скоростные характеристики тока крови в артериальном русле у больных ХСН, в том числе при перманентной форме ФП в литературе отсутствует. Преимущественно исследования посвящены влиянию омега-3-ПНЖК на структурное ремоделирование левого предсердия, в меньшей степени - артериальной стенки. Так в экспериментальной работе M. Sakabe и соавт. было найдено, что при индуцированной ХСН омега-3-ПНЖК не влияли на электрическое ремоделирование левого предсердия, а их протективный эффект, в том числе сосудистый, был связан с возможным подавлением активации киназы митоген - активированного белка [146].

Торможение формирования фиброза в межклеточном матриксе предсердий на фоне применения омега-3-ПНЖК описано в некоторых исследованиях [105,56]. Литературных данных о влиянии омега-3- ПНЖК на коллагенолиз сосудистой стенки не было найдено. Учитывая общие механизмы формирования фиброза в сердце и артериальной стенке, по результатам собственного исследования были получены данные вазопротективного эффекта омега-3-ПНЖК, который реализуется за счет подавления негативного коллагенообразования по динамике в крови уровня TIMP-1. Некоторые исследователи считают, что влияние омега-3-ПНЖК на сосудистое ремоделирование носит опосредованный характер [128,86], например, за счет их благоприятного воздействия на перестройку левого

предсердия при ХСН и структуру межклеточного матрикса, как показано в экспериментальной работе D.H. Lau и соавт. [106].

С большой долей вероятности позитивное влияние омега-3-ПНЖК на сосудистую стенку может быть опосредованным за счет подавления активации симпатической нервной системы, сопровождающееся снижением ЧСС в покое и увеличением вариабельности сердечного ритма, как было показано в исследовании на животных G.E. Billman [51].

В другом фундаментальном исследовании было найдено, что омега-3-ПНЖК при ХСН подавляют сосудистое сопротивление сосудов благодаря увеличению сердечного выброса за счет устранения в кардиомиоцитах дефицита глутатиона без модификации АД [75].

Улучшение эндотелиальной функции артерий при использовании омега-3-ПНЖК у больных ХСН хорошо известный факт [173,163]. Так в обзоре M.K. Duda и соавт. суммированы противовоспалительные и антиоксидантные эффекты данного класса, которые характеризуются снижением уровня циркулирующих цитокинов, увеличением в плазме крови адипонектина, улучшением функции митохондрий гладкомышечных клеток сосудов [70].

В настоящее время появляются новые данные свидетельствующие о том, что омега-3-ПНЖК обеспечивая стабильность атеросклеротических бляшек в артериальном русле, вносят определенный вклад в профилактику неблагоприятной перестройки артериальной стенки и, следовательно, ишемических событий и внезапной смерти. Так в метаанализе рандомизированных контролируемых исследований Y. Yang и соавт. было продемонстрировано, что омега-3-ПНЖК уменьшают концентрацию внутриклеточных молекул адгезии (sICAM-1), как у здоровых лиц, так и у больных с дислипидемией [170].

Подавление агрегации тромбоцитов – также известный плеотропный эффект омега-3-ПНЖК [147], который может быть реализован в снижении скоростных характеристик пульсовой волны артериального русла, что было

найденно в собственном исследовании. Последний метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний по влиянию омега-3-ПНЖК на агрегацию клеточных элементов крови показал, что их назначение ассоциируется со значительным снижением агрегации, особенно у больных высокого сердечно-сосудистого риска и сахарным диабетом [83].

Полученные в экспериментальных и клинических исследованиях комплексные позитивные плеотропные эффекты омега-3-ПНЖК у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такие как, кардиопротективный, противовоспалительный, антиоксидантный, антиагрегационный, антифибротический, все шире, по данным литературы, начинают изучаться и при патологии других внутренних органов и систем: при ревматических заболеваниях, хронической обструктивной болезни легких, нарушении когнитивных функций, хронической болезни почек и других [57].

ВЫВОДЫ

1. Течение ХСН у больных ИБС и перманентной формой 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, представительством 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 ишемической этиологии и перманентной формы ФП проявляется определенными закономерностями, 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 ишемической этиологии на фоне перманентной формой 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 ишемической этиологии на фоне перманентной формой 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 ишемической этиологии 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 вазопротективный эффекты, реализующиеся за счет подавления миокардиального стресса и неблагоприятного патологического 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 ишемической этиологии и перманентной формой ФП включить объемную сфигмоплетизмографию, как простой в исполнении, легко воспроизводимой, неинвазивной метод, позволяющий оценить скоростные характеристики СПВ в артериях мышечного и эластического типа, индекс СА_{VI}, 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 ишемической этиологии на фоне перманентной формы ФП рекомендуется определять в сыворотке крови ТИМР-1, как интегральный маркер нарушения эндогенного коллагенолиза и фактор риска развития фиброза гладкомышечного слоя артерий.

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

4. При нарушениях структуры и функций артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии на фоне перманентной формы ФП В 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 ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситников М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца. Кардиология. 2001;5:26029.
2. Арболишвили Г.Н., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Связь различных показателей variability ритма сердца с механизмом смерти больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. Сердечная недостаточность.-2006.-№4(38). -С 172-178.
3. Балуда В.П., И.И.Деянов. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов. Кардиология.—1988.— № 5.—С.103—104.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Современный образ пациента с ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал сердечная недостаточность. 2011;12 (5):255-259.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М. «Медиа Медика»:2001:266 С.
6. Березин А.Е., Седень В.В. Вазкулярное ремоделирование и коронарный атеротромбоз. Клиническое и прогностическое значение (обзор литературы). Украинский медицинский журнал. – 2010. – Т.78. – №4. – С. 73–77.
7. Болховитина О.А., Павлова Т.В., Поляков В.И., Алтухов А.А. Значение эндотелина-1 в генезе патологических процессов при хронической сердечной недостаточности у пожилых больных. Современные проблемы науки и образования.-2011.-№6.-С-31.

8. Визир, В.А., А.Е. Березин. Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных с застойной сердечной недостаточностью. Клиническая медицина.—2000.—№ 7.—С.36—39.
9. Гиляревский С.Р. Эффективность применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для первичной и вторичной профилактики сердечно - сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы. Фарматека №20, 2010. С.-11-19.
10. Грекова М.В. Лодыжечно-плечевой метод определения скорости распространения пульсовой волны в оценке сосудистого ремоделирования. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. 2007, Волгоград-26С.
11. Гутор С.С. Молекулярные маркеры послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией. Сборник статей по материалам Международной 69-й научной итоговой студенческой конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И Пирогова под редакцией академика РАМН В.В Новицкого, член. Корр. РАМН Л.М. Огородовой. Томск. 2010:293-295.
12. Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., Маслова Н.В. Роль ремоделирования сосудов в механизмах развития хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал.-2006.-№2.-С.28-31.
13. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология.—1998.—№ 9.—С.69—80.
14. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000;6:14017.

15. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения с артериальной гипертонией. Кардиология. 1998;3:37041.

16. Илюхин О.В., Калганова Е.Л., Иваненко В.В., Лопатин Ю.М.

Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Журнал сердечная недостаточность – 2005. – Т. 6. – № . 1. – С. 16-18.

17. Капелько В.И. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ. Кардиология 2001; 6 (15): 49-55.

18. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология 2000; 9 (5): 78-90.

19. Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э., Агафонов А.В., Полянская Е.А. Состояние структуры и функций артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий и оценка вазопротективного эффекта омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. Здоровье семьи -21 век. – 2 (2) 2013, Режим доступа: <http://fh-21.perm.ru>

20. Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э. Особенности изменений артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с перманентной формой фибрилляции предсердий. Сердечная недостаточность' 2010. Тезисы Конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности. Москва. - 2010. –с. 66

21. Козиолова Н.А., Шилова Я.Э., Никонова Ю.Н., Агафонов А.В., Полянская Е.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. Кардиология. – 2013. - №3. – с.15-24.
22. Короленко Т. А., Черканова М.С., Филатова Т.Г., Бравве И.Ю. Возрастные изменения содержания цистатина С и С-реактивного белка у здоровых лиц. Terra Medicanova. 2007;1:21-22.
23. Кошелева Н.А., Реброва А.П. Дисфункция эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью. Вестник современной клинической медицины. Том 2, №1, 2009 г. С.-9-14.
24. Кухарчик Г.А., Гайковая Л.Б., Бурбелло А.Т., Нестерова Н.Н., Павлова А.М., Крапивка Н.А., Сичинава Л.Б. Вестник Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И.И. Мечникова. Том-4. №3, 2012 г. С-64-68.
25. Лопатин Ю.М., Илюхин О.В., Иваненко В.В. Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии. Журнал сердечная недостаточность – 2004. – Т. 5. – № . 4. – С. 130-131.
26. Лопатин Ю.М., Илюхин О.В. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции. Сердце 2007; 6 (3): 128-132.
27. Мареев, В.Ю., Даниелян, Ю.Н. Беленков. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величин фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка. Сердечная недостаточность.—2006.—№112(38).—С.164—171.

28. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревешвили А.Ш. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН. Сердечная недостаточность, 2010, том 8, №1.
29. Масленникова О.М. Характеристика эластических свойств сосудистой стенки при артериальной гипертензии, диагностика и коррекция их нарушений. Автореферат диссертации доктора медицинских наук. 2009, Иваново.-34С.
30. Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В. и др. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. Функциональная диагностика. 2004; 1: 33–39.
31. Михин В.П., Мальцева Л.С. Изменение показателей жесткости сосудистой стенки у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом на фоне комплексной терапии Омакором. Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2;
32. Моисеева Н.М., Пономарев Ю.А., Сергеева М.В. и соавт. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторинга АД и ЭКГ прибором VPLab[®]. Артериальная гипертензия 2007; 1 (13): 1-5.
33. Обрезан А.Т., Раймуев К.В. Хроническая сердечная недостаточность: состояние проблемы на современном этапе. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И Мечникова, том 1, №1, 2009 г. С-5-17.
34. Ольбинская, Л.И., Ж.М. Сизова, А.В. Ушакова. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-мононитратом. Кардиология.—2001.—№ 3.—С.29—32.

35. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ 2012 г. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий.
36. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). 2012 г.
37. Руководство по использованию прибора VaSera VS-1000. 2003;с- 85.
38. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И., Кузинская О.С. и др. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп. Цитокины и воспаление. – 2010. – № 3. –С. 45–51.
39. Хежева Ф.М., Мазур Н.А. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертонией. Кардиология.2006,№3. с.64-67
40. Хежева Ф.М. Металлопротеиназная активность и ее связь с массой миокарда и диастолической дисфункцией сердца у больных артериальной гипертонией. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Москва, 2008.
41. Царегородцев Д. А., Гавва Е. М., Сулимов В. А. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиология. - 2010. - № 8. - С. 56-62.
42. Чернявина А.И. Оценка структуры и функции артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и возможности коррекции её изменений ивабрадином. Диссертация кандидата медицинских наук. Пермь, 2009 г.
43. Agostoni P, Emdin M, Corrà Uetal. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronicheart failure patients. Eur Heart J. 2008;29(19):2367-2372.

44. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279: 23–28.
45. Arnold J.M., Marchiori G.E., Imrie J.R. et al. Large artery function in patients with chronic heart failure. Studies of brachial artery diameter and hemodynamics. *Circulation*. 1991; 84 (6):2418–2425.
46. Asmar R. Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity: Clinical Applications. New York, NY: Elsevier: 1999:37-38.
47. Asmar R, Rudnichi A, Blacher J et al. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am. J. Hypertension*. 2001;14 (2):910-97.
48. Avolio A.P., Deng F.Q., Li W.Q. et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985; 71(2): 202–210.
49. Benjamin E. et al. . *JAMA*. – 1994. – Vol. 271. – P. 840–844.
50. Bertini M., Borleffs J.W., Delgado V., et al. Prediction of atrial fibrillation in patients with implantable cardioverter-defibrillator and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; in press.
51. Billman GE. Effect of dietary omega-3 polyunsaturated Fatty acids on heart rate and heart rate variability in animals susceptible or resistant to ventricular fibrillation. *Front Physiol*. 2012;3:71.
52. Boldt LH, Schwenke C, Parwani AS et al. Determinants of mortality in patients with heart failure and atrial fibrillation during long-term follow-up. *Acta Cardiol*. 2011;66(6):751-757.
53. Caldwell JC, Mamas MA, Neyses L, Garratt CJ. What are the thromboembolic risks of heart failure combined with chronic or paroxysmal AF? *J Card Fail*. 2010;16(4):340-347.

54. Cleland J., Chattopadhyay S., Khaund A. et al. *Heart Fail. Rev.* – 2002. – Vol. 7. – P. 229–242.
55. Cleland J., Swedberg K. et al. *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 442–463.
56. Chen J, Shearer GC, Chen Q et al. Omega-3 fatty acids prevent pressure overload-induced cardiac fibrosis through activation of cyclic GMP/protein kinase G signaling in cardiac fibroblasts. *Circulation.* 2011; 123(6):584-593.
57. Cicero AF, Reggi A, Parini A, Borghi C. Application of polyunsaturated fatty acids in internal medicine: beyond the established cardiovascular effects. *Arch Med Sci.* 2012;8(5):784-793.
58. Coutinho T, Borlaug BA, Pellikka P.A et al. Sex differences in arterial stiffness and ventricular-arterial interactions. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(1):96-103.
59. Corell P, Gustafsson F, Kistorp C et al. Effect of atrial fibrillation on plasma NT-proBNP in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2007;117(3):395-402.
60. Chamontin B. Evaluation of aortic stiffness to predict and prevent the risk of atrial fibrillation in hypertensive patients in their 50's. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008; 101 (1):9-10.
61. Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens.* 2003;21 (3):463-472.
62. D'Armiento J. Matrix metalloproteinases disruption of the extracellular matrix and cardiac dysfunction. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12: 97-101.
63. Deschamps A.M., Spinale F.G. Pathways of matrix metalloproteinase induction in heart failure: Bioactive molecules and transcriptional regulation. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 666-676.
64. Diez J. Emerging role of metalloproteinases in the pathophysiology of cardiac diseases. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 291-294.

65. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.
66. Drager L.F., Bortolotto L.A., Pedrosa R.P. et al. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2010; 144(2):257-259.
67. Dries D., Exner D., Gersh B. J. *Amer. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 695–703.
68. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSIP reversione trial Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354: 447–55.
69. Dini FL, Gabutti A, Passino C et al. Atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as independent predictors of prognosis in systolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2010;140(3):344-350.
70. Duda MK, O'Shea KM, Stanley WC. omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure: mechanisms and clinical potential. *Cardiovasc Res.* 2009;84(1):33-41.
71. Ehrlich JR, Kaluzny M, Baumann S et al. Biomarkers of structural remodelling and endothelial dysfunction for prediction of cardiovascular events or death in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(11):1029-1036.
72. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSIHF trial): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 1223–1230.

73. Eliakim M., Sapoznikov D., Weinman J. Pulse wave velocity in healthy subjects and in patients with various disease states. *Am. Heart J.* 1971; 82: 448–457.
74. Fabbri G, Maggioni AP. A review of the epidemiological profile of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012; 10(9):1133-1140
75. Fang Y, Favre J, Vercauteren M, Fundam et al. Reduced cardiac remodelling and prevention of glutathione deficiency after omega-3 supplementation in chronic heart failure. *Clin Pharmacol.* 2011;25(3):323-332.
76. Fabbri G, Maggioni AP. A review of the epidemiological profile of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10 (9):1133-1140.
77. Feldman A.M., Li Y.Y. et al. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001; 357: 654-655.
78. Francis G. Myocardial Matrix Remodeling and the Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function. *Physiol. Rev.* 2007; 87: 1285-1342.
79. Frantz S., Störk S., Michels K. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: An independent predictor of mortality. *European Journal of Heart Failure*, 2008; 10(4): 388-395.
80. Furberg C., Psaty B., Monolio T. et al. *Amer. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 74. – P. 236–241.
81. Freestone B, Gustafsson F, Chong AY et al. Influence of atrial fibrillation on plasma von willebrand factor, soluble E-selectin, and N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure. *Chest.* 2008;133(5):1203-1208.
82. Fung JW, Sanderson JE, Yip GW et al. Impact of atrial fibrillation in heart failure with normal ejection fraction: a clinical and echocardiographic study. *J Card Fail.* 2007; 13(8):649-655.

83. Gao LG, Cao J, Mao QX et al. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2013;226(2):328-334.
84. Giannattasio C., Failla M., Stella M.L. et al. Alterations of radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Am.J.Cardiol*. 1995; 76(5):381–385.
85. Gibbons G.H., Dzau V. The emerging concept of vascular remodeling. *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 330, №20. – P. 1431–1438.
86. Ghio S, Scelsi L, Latini R et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial.*Eur J Heart Fail*.2010;12(12):1345-1353.
87. Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular modeling, and the restenosis problem. *Circulation*. –2011. – Vol.89, №6. –P. 2888–2891.
88. Gökdeniz T, Turan T, Aykan AC et al. Relation of Epicardial Fat Thickness and Cardio-Ankle Vascular Index to Complexity of Coronary Artery Disease in Nondiabetic Patients. *Cardiology*. 2013; 124 (1):41-48.
89. Guazzi M, Arena R. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation. *Heart*. 2009;95(2):102-106.
90. Haemers P, Claus P, Willems R The use of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnostic workup and treatment of atrial fibrillation. *RCardiol Res Pract*. 2012;2012:658937.
91. Hashimoto M, Miyamoto Y, Matsuda Y et al. New methods to evaluate endothelial function: Noninvasive method of evaluating endothelial function in humans. *J Pharmacol Sci*. 2003;93 (4):4050408.
92. Heeringa J., Kuip D., Hofman A. et al. . *Eur. Heart J.* – 2006. — Vol. 27. –P. 949–953.

93. Heffernan KS, Patvardhan EA, Kapur NK et al. Peripheral augmentation index as a biomarker of vascular aging: an invasive hemodynamics approach. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112 (8):2871-2879.
94. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050–3056.
95. Joki N., Hase H., Imamura Y. Bone mineral density and vascular calcification. *Clin Calcium.* 2005; 15(7): 131–136.
96. Jug B, Sebestjen M, Sabovic M et al. Atrial fibrillation is an independent determinant of increased NT-proBNP levels in outpatients with signs and symptoms of heart failure. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(21-22):700-706.
97. Kanda T, Nakamura E, Moritani T et al. Arterial pulse wave velocity and risk factors for peripheral vascular disease. *Eur J Appl Physiol.* 2000;82 (102):107. 53.
98. Khoud A., Cleland J., Deedwania P. *Heart Fail. Rev.* – 2002. – Vol. 7. – P. 267–283.
99. Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferators-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94: 4318–23.
100. Kochiadacis G., Igoumenidis N., Marcetou M. et al. *Amer. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 81. – P. 995–998.
101. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the American Heart Association Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids,

and cardiovascular disease [published correction appears in *Circulation* 2003;107:512]. *Circulation* 2002;106:2747–57.

102. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985;312: 1205–09.

103. Kröller-Schön S, Schulz E, Wenzel P et al. Differential effects of heart rate reduction with ivabradine in two models of endothelial dysfunction and oxidative stress. *Basic Res Cardiol*. 2011; 106(6):1147-1158.

104. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 37: 1236–1241.

105. Laurent G, Moe G, Hu X et al. Long chain n-3 polyunsaturated fattyacids reduce atrial vulnerability in a novel canine pacing model. *Cardiovasc Res*. 2008; 77(1):89-97.

106. Lau DH, Psaltis PJ, Carbone A et al. Atrial protective effects of n-3polyunsaturated fatty acids: a long-term study in ovine chronicheart failure. *Heart Rhythm*. 2011;8(4):575-582.

107. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 585–94.

108. Lavie CJ, Milani RV. Fish oils. *Cardiovascular Drug Therapy*. Philadelphia: Saunders, 1996:1608–13.

109. Lage S.G., Kopel L., Monacini M.C. et al. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am.J.Cardiol*. 1994;74 (7):691–695.

110. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27 (21): 2588–2605.
111. Lee SH, Choi S, Jung JH, Lee N. Effects of atrial fibrillation on arterial stiffness in patients with hypertension. *Angiology.* 2008; 59(4):459-463.
112. Lee JH, O’Keefe H, Lavie CJ, et al. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc* 2008;83: 324–32.
113. Lee R.T. Matrix metalloproteinase inhibition and the prevention of heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 11: 202-205.
114. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation.* 2001 Mar;103(10):1428-433.
115. Li Y., Wang J. G., Dolan E. et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006; 3 (47): 359–364.
116. Linssen GC, Rienstra M, Jaarsma T et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(10):1111-1120.
117. Luedorff G, Grove R, Kowalski M et al. Impact of chronic atrial fibrillation in patients with severe heart failure and indication for CRT: data of two registries with 711 patients (1999-2006 and 2007-6/2008). *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2011;22(4):226-232.
118. Makkar KM, Sanoski CA, Spinler SA. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone antagonists in the prevention of atrial and ventricular arrhythmias. *Pharmacotherapy.* 2009; 29(1):31-48.

119. Manuel F.J.-N., Juan J.G.-D., Fernando C.-B. et al. Collagen Synthesis and Heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58(8): 975-978.
120. Marchioli, R. Early protection against sudden death by ω -3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)- Prevenzione . R. Marchioli, F. Barzi, E. Bomba [et al.] . *Circularion.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1897–1902.
121. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2006; 113 (5): 657–663.
122. Marchioli R, Levantesi G, Silletta MG, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in patients with heart failure: results of the GISSI-HF trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(7):735-748.
123. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14 (8):803-869.
124. Matsue Y, Suzuki M, Abe M et al. Endothelial dysfunction in paroxysmal atrial fibrillation as a prothrombotic state. Comparison with permanent/persistent atrial fibrillation. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(4):298-304.
125. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP et al. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60 (16):1455-1469.
126. Meguro T., Nagatomo Y., Nagae A. et al. Elevated arterial stiffness evaluated by brachial-ankle pulse wave velocity is deleterious for the prognosis of patients with heart failure. *Circ J* 2009; 73:673—680.

127. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146.
128. Mozaffarian D. Fish, n-3 fatty acids, and cardiovascular haemodynamics. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007;8 Suppl 1:S23-26.
129. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, et al. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2015–21.
130. Murakami M, Niwano S, Koitabashi T et al. Evaluation of the impact of atrial fibrillation on rehospitalization events in heart failure patients in recent years. *J Cardiol*. 2012;60(1):36-41.
131. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(18):1690-1608.
132. Pedersen OD, Søndergaard P, Nielsen T et al. Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2866-2870.
133. Peripheral vascular remodelling as a mechanism of exercise limitation in patients with chronic heart failure. Yu [et al.]. *Eur. Heart. J.*—1998.—№ 19.—P.65.
134. Pokorná V, Jurkovicová O, Kaluzay J et al. Changes in NT-proBNP levels in patients with atrial fibrillation related to heart failure. *V, Vnitr Lek*. 2010;56(8):788-794.
135. Potocka-Plazak K., Kolasa R., Poplawski T. et al. Correlation between aortic pulse wave velocity and norepinephrine, epinephrine, aldosterone and plasma rennin activity in very elderly patients and in patients with congestive heart failure. *Aging (Milano)*. 1998;10 (1):48–52.

136. Polyakova V., Hein S. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. *JACC* 2004; 44: 1609-1618.
137. Protogerou AD, van Sloten TT, Sethouwer CD. Aortic stiffness and incident hypertension. *JAMA*. 2013;309(1):29-30.
138. Ramsey M.W., Goodfellow J., Jones C.J. et al. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation*. 1995;92 (11):3212–3219.
139. Raunsø J, Pedersen OD, Dominguez H et al. Atrial fibrillation in heart failure is associated with an increased risk of death only in patients with ischaemic heart disease. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12(7):692-697.
140. Rewiuk K, Wizner B, Fedyk-Łukasik M e al. Epidemiology and management of coexisting heart failure and atrial fibrillation in an outpatient setting. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(1):91-95.
141. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronicatrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J*. 2008;156(1):57-64.
142. Rude M.K., Duhaney T.A., Kuster G.M. et al. Aldosterone stimulates matrix metalloproneinases and reactive oxygen species in adult rat ventricle cardiomyocytes. *Hypertension* 2005.
143. Sadanaga T, Mitamura H, Kohsaka S, Ogawa S. Steady-state B-type natriuretic peptide levels in patients with atrial fibrillation of various clinical backgrounds. *Heart Vessels*. 2012;27(3):280-286.
144. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for

European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace*. 2011; 13(3):308-328.

145. Savelieva I., Camm A. *Oxford J. Med.* – 2003. – Vol. 5 (1). — P. 5–19.

146. Sakabe M, Shiroshita-Takeshita A, Maguy A Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling. *Circulation*. 2007;116(19):2101-2109.

147. Serebruany VL, Miller M, Pokov AN et al. Early impact of prescription Omega-3 fatty acids on platelet biomarkers in patients with coronary artery disease and hypertriglyceridemia. *Cardiology*. 2011;118(3):187-194.

148. Schoenhagen P., Ziada K.M., Kapadia S.R. et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndrome: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. –2010. – Vol.101, №6. – P. 604–610.

149. Shirwany NA, Zou MH. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin*. 2010;31(10):1267-1276.

150. Silvet H, Hawkins LA, Jacobson AK Heart Rate Control in Patients With Chronic Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Congest Heart Fail*. 2012; doi: 10.1111/j.1751-7133.2012.00309.x.

151. Siwik D.A., Colucci W.S. Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium. *Heart Fail Rev* 2004; 9:43-51.

152. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038-1045.

153. Solomon, S.D. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients . S.D. Solomon, N. Anavecar, H. Skali [etal.]. *Circulation*.—2005.—№ 112(24).—P.3738—3744.9.

154. Spinale F.G. Matrix metalloproteinases. Regulation and dysregulation in the failing heart. *Circulation Researches* 2002; 90: 520-530.
155. Spinale F.G., Coker M.L., Bond B.R. et al. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. *Cardiovasc Res* 2000; 46 (2): 225-238.
156. Stone NJ. The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI)-Prevenzione Trial on fish oil and vitamin E supplementation in myocardial infarction survivors. *Curr Cardiol Rep.* 2000;2(5):445-451.
157. Takahashi K., Miura S., Mori-Abe A. et al. Impact of menopause on the augmentation of arterial stiffness with aging. *GynecolObstet Invest.* 2005; 60 (3): 162-166.
158. Tsao HM, Hu WC, Wu MH et al. Characterization of the dynamic function of the pulmonary veins before and after atrial fibrillation ablation using multi-detector computed tomographic images. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(7):1049-1058.
159. Utsugi M., Saijo Y., Kishi R. A review of epidemiological studies about pulse wave velocity for prevention of cardiovascular disease. *Nippon Kosho Eisei Zasshi.* 2005; 52 (2): 115-127.
160. van Veldhuisen DJ, Aass H, El Allaf D, et al. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(5):539-546.
161. Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur. Heart. J.*—1997.—№ 18.—P.19—29.
162. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(23):292.
163. Wang Q, Liang X, Wang L et al. Effect of omega-3 fattyacids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):536-543.

164. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-670.
165. Wong CX, Lim HS, Schultz CD et al. Assessment of endothelial function in atrial fibrillation: utility of peripheral arterial tonometry. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012;39(2):141-144.
166. Xu HE, Lambert MH, Montana VG, et al. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferators-activated receptors. *Mol Cell* 1999;3: 397–403.75.
167. Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K. Validity, reproducibility and clinical significance brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002; 25 (3): 359-364.
168. Yamagishi K, Nettleton JA, Folsom AR. Plasma fatty acid composition and incident heart failure in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2008;156:967–74.
169. Yamagishi K, Iso H, Date C, et al. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide communitybased cohort of Japanese men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 988–96.
170. Yang Y, Lu N, Chen D et al. Effects of n-3 PUFA supplementation on plasma soluble adhesion molecules: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(4):972-980.
171. Yokoyama, M. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis . M. Yokoyama, H. Origasa, M. Matsuzaki [et al.]. *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 1090–1089.
172. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a

randomised open-label,blinded endpoint analysis [published correction appears in Lancet 2007;370:220. Lancet 2007;369:1090–98.

173. Zhao YT, Shao L, Teng LL et al. Effects of n-3polyunsaturatedfatty acid therapy on plasma inflammatory markers and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly patients with chronicheart failure. J Int Med Res. 2009;37(6):1831-1841.