

Рубаненко О.А.^{1,2}, Фатенков О.В.¹, Хохлунов С.М.^{1,2}, Семагин А.П.², Кузнецов Д.В.², Лимарева Л.В.¹

КОМБИНАЦИЯ ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И СТАТИНОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

¹ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Самара;

² ГБУЗ Самарской области «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», 443070, Самара

Цель. Определить влияние комбинации омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и аторвастатина на риск возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий (ФП) при коронарном шунтировании (КШ).

Материал и методы. Обследовано 114 больных ишемической болезнью сердца, которых разделили на 2 группы: больные 1-й группы (59 пациентов, 75,6% мужчин, средний возраст $62,0 \pm 7,3$ года) не получали препарат, больные 2-й группы (55 пациентов, 80% мужчин, средний возраст $59,4 \pm 6,7$ года) принимали омега-3-ПНЖК в среднем за 5 дней до операции в дозе 2 г/сут и в течение 3 нед после КШ в дозе 1 г/сут. Все больные принимали аторвастатин на амбулаторном этапе. Уровень интерлейкинов (ИЛ) 6, 8, 10, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, тропонина, NT-proBNP, активности супероксиддисмутазы (СОД), миелопероксидазы изучали при поступлении больных и на 3,7 \pm 1,4-е сутки послеоперационного периода.

Результаты. ФП возникла в среднем на $5,9 \pm 4,9$ -е сутки после операции. Во 2-й группе наблюдалась тенденция к уменьшению развития новых эпизодов аритмии, однако значимые различия с показателями в 1-й группе не выявлены (9,1% против 18,6%, $p = 0,12$). Во 2-й группе чаще отмечались курение (74,5% против 45,8%, $p = 0,002$), атеросклероз артерий нижних конечностей (87,3% против 71,2%, $p = 0,03$). Больные 1-й группы чаще принимали нитраты (39,0% против 18,2%, $p = 0,01$), антагонисты кальция (45,8% против 21,8%, $p = 0,006$).

Средняя доза аторвастатина в 1-й группе составляла $24,7 \pm 12,5$ мг/сут, во 2-й — $25,1 \pm 10,5$ мг/сут ($p = 0,2$), длительность применения препарата до операции в 1-й группе — $14,6 \pm 12,7$ мес, во 2-й — $21,5 \pm 19,3$ мес ($p < 0,001$).

Исследование лабораторных показателей не выявило значимых различий в изучаемых группах по уровню лейкоцитов, лейкоцитарной формуле, ИЛ-8, ИЛ-10, NT-proBNP, тропонина до и после операции. После хирургической реваскуляризации миокарда наблюдались повышение уровня лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы до палочкоядерных и сегментоядерных клеток, повышение уровня фибриногена, NT-proBNP, СРБ и тропонина во всех группах пациентов. Концентрация ИЛ-8 и ИЛ-10 до и после операции оставалась в пределах нормы.

Уровень ИЛ-6 был значимо выше в предоперационном периоде у пациентов 1-й группы ($21,7 \pm 13,0$ пг/мл против $2,5 \pm 2,2$ пг/мл, $p < 0,001$). После КШ разница между показателями недостоверна. Концентрация СОД до проведения реконструктивных операций была высокой в обеих группах ($3122,7 \pm 2175,8$ ед/г и $3670,8 \pm 2490$ ед/г соответственно). После операции уровень СОД снижается у всех больных, но остается выше в 1-й группе ($1957,6 \pm 1660,3$ ед/г против $1069,8 \pm 630,2$ ед/г, $p < 0,001$). Уровень миелопероксидазы в послеоперационном периоде повышается в обеих группах, но различия недостоверны. Уровень фибриногена и СРБ повышается значимо больше во 2-й группе ($4,9 \pm 1,4$ г/л против $4,4 \pm 1,1$ г/л, $p = 0,02$ и $8,6 \pm 2,2$ мг/л против $5,4 \pm 2,3$ мг/л соответственно, $p < 0,001$).

Выводы. В настоящей работе отмечается недостоверное уменьшение числа эпизодов ФП в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования у пациентов, получающих терапию омега-3-ПНЖК и аторвастатином, при сравнении с показателями у пациентов, принимающих только аторвастатин. Наблюдается значимое повышение уровня фибриногена, СРБ как маркеров воспаления, снижение уровня СОД, выступающей в роли антиоксидантной защиты, у пациентов, получающих комбинированное лечение.

Ключевые слова: омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты; статины; фибрилляция предсердий; коронарное шунтирование.

Для цитирования: Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М., Семагин А.П., Кузнецов Д.В., Лимарева Л.В. Комбинация омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и статинов в профилактике фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. *Клин. мед.* 2017; 95(9): 817—823. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-817-823>

Для корреспонденции: Рубаненко Олеся Анатольевна — канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии, врач-кардиолог; e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

Rubanenko O.A., Fatenkov O.V., Khokhlunov S.M., Semagin A.P., Kuznetsov D.V., Limareva L.V.

COMBINATION OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND STATINS FOR THE PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER CORONARY BYPASS SURGERY

¹ Samara State Medical University, 443099, Samara;

² Samara Regional Cardiologist Dispensary, 443070, Samara

Aim. To evaluate the influence of combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and atorvastatin on the risk of atrial fibrillation (AF) after coronary bypass surgery (CBS).

Material and methods. The study included 114 patients divided into 2 groups, one comprised of 59 ones (75,6% men of mean age $62,0 \pm 7,3$ yr given conventional medication), the other including 55 patients (80,0% men of mean age $59,4 \pm 6,7$ yr given omega-3 polyunsaturated fatty acids 5 days before (2 g/d) and during 3 weeks after CBS (1 g/d)). All patients were treated with atorvastatin at the outpatient stage. IL-6, 8, 10 and C-reactive protein (CRP), fibrinogen, troponin, NT-proBNP, superoxide dismutase (SOD), and myeloperoxidase were measured at admittance and on day 3.7 ± 1.4 after surgery.

Results. AF developed on day 5.9 ± 4.9 (mean) after surgery. Patients of group 2 tended to have fewer new episodes of arrhythmia although no significant difference between the groups was documented (9,1% vs 18,6%, $p = 0,12$). Group 2 included more smokers (74,5% vs 45,8%, $p = 0,002$) and patients with atherosclerosis of lower limb arteries (87,3% vs 71,2%, $p = 0,03$) but fewer those consuming nitrates (39,0% vs 18,2%, $p = 0,01$) and Ca antagonists (45,8% vs 21,8%, $p = 0,006$). Mean dose of atorvastatin given to patients of groups 1 and 2 was 24.7 ± 12.5 and 25.1 ± 10.5 mg/d respectively ($p = 0,2$), duration of its

intake 14.6 ± 12.7 and 21.5 ± 19.3 months ($p < 0,001$). There was no significant difference between leukocyte count, leukogram, IL-8, IL-10, NT-proBNP, and troponin levels before and after CBS. Surgical myocardial revascularization caused a rise in leukocyte count, shifted the leukogram toward predominance of stab and segmented cells, increased IL-8, IL-10, fibrinogen, NT-proBNP, CRP, and troponin levels in both groups. IL-8 and IL-10 levels remained normal before and after surgery. Preoperative IL-6 level in group 1 was significantly higher than in group 2 ($21,7 \pm 13,0$ vs $2,5 \pm 2,2$ pg/ml, $p < 0,001$). Postoperatively, the difference was absent. The CRP level before surgery was high in both groups ($3122,7 \pm 2175,8$ vs $3670,8 \pm 2490,0$ U/g) but decreased after CBS although remained higher in group 1 ($1957,6 \pm 1660,3$ vs $1069,8 \pm 630,2$ U/g, $p < 0,001$). Myeloperoxidase level increased postoperatively in both groups but the difference was insignificant. Fibrinogen and CRP in the postoperative period increased more significantly in group 2 than in group 1 ($4,9 \pm 1,4$ vs $4,4 \pm 1,1$ g/l, $p = 0,02$ and $8,6 \pm 2,2$ vs $5,4 \pm 2,3$ mg/l respectively, $p < 0,001$).

Conclusion. The study revealed an insignificant decrease in the number of AF episodes in the early post-CDS period in patients treated with omega-3 polyunsaturated fatty acids and atorvastatin compared with those given the latter medication alone. Also, fibrinogen and CRP levels as markers of inflammation increased while SOD antioxidative activity decreased.

Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acid; statins; atrial fibrillation; coronary bypass

For citation: Rubanenko O.A., Fatenkov O.V., Khokhlunov S.M., Semagin A.P., Kuznetsov D.V., Limareva L.V. Combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and statins for the prevention of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Klin. med.* 2017; 95 (9): 817—823. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-817-823>

For correspondence: Olesya A. Rubanenko – MD, PhD, assistant. Dpt. Faculty Therapy;
e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments The work was supported by RFBR grant №15-44-02640 (24.09.2015) in the framework of the project “Atrial fibrillation in patients after aortocoronary bypass surgery: mechanisms of development, prevention and treatment”

Information about authors:

Rubanenko O.A. orcid.org/0000-0001-9351-6177

Received 04.07.16
Accepted 20.09.16

Фибрилляция предсердий (ФП) при хирургической реваскуляризации миокарда ухудшает течение послеоперационного периода, повышая риск развития инсульта, прогрессирования сердечной недостаточности. Профилактика аритмии включает разные подходы, в частности назначение статинов [1, 2], амиодарона, β -адреноблокаторов [3], применение методики на работающем сердце, что приводит к повышению эффективности защиты миокарда, тем самым снижая частоту послеоперационных осложнений [4]. Аторвастатин в различных дозах [5] показал преимущества перед другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в снижении риска развития послеоперационной ФП.

Эффект омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в превентивном подходе к послеоперационной ФП, возникающей на фоне воспаления, нарушения электролитного баланса и гемодинамической нестабильности при кардиохирургических вмешательствах, широко обсуждается. При этом в литературе продемонстрированы разноречивые результаты комбинированного применения омега-3-ПНЖК и статинов в первичной профилактике ФП. Так, A. Mascia и соавт. [6] показали пользу сочетанного назначения препаратов у пациентов с острым инфарктом миокарда, что приводило к повышению частоты выживаемости, в большей степени у больных без эпизодов ФП [6]. В то же время M. de Lorgeril и соавт. [7] описали механизмы, обуславливающие ингибирующий эффект статинов на омега-3-ПНЖК, что уменьшает протективное действие последнего против кардиоваскулярных осложнений. Кроме того, имеются единичные данные о пользе сочетанной терапии при операциях коронарного шунтирования (КШ) [8].

Целью настоящего исследования было определение влияния комбинации омега-3-ПНЖК и статинов на риск возникновения ФП при кардиохирургических вмешательствах.

Материал и методы

В период с января 2015 г. по февраль 2016 г. проведено проспективное обследование 114 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), последовательно поступивших в Самарский областной клинический кардиологический диспансер (СОККД) для проведения операции КШ.

Критерии включения: стабильная форма ИБС, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пороки сердца, онкологические заболевания, коагулопатии, выраженные нарушения функции печени и почек, острое нарушение мозгового кровообращения, наличие ФП в анамнезе, заболевания щитовидной железы, возраст старше 80 лет. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета при СОККД (выписка из протокола от 22.12.2014 г. № 12в). Работа проводилась при поддержке гранта регионального отделения РФФИ (№ 15-44-02640 от 24.09.2015 наименование проекта: «Фибрилляция предсердий у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования: механизмы развития, профилактика и лечение»).

В зависимости от применения омега-3-ПНЖК в предоперационном периоде больные разделены на 2 группы: 59 пациентов 1-й группы не получали препарат, 55 пациентов 2-й группы принимали омега-3-ПНЖК. Больным назначали омега-3 ПНЖК в среднем за 5 дней до операции и в течение 3 нед после КШ.

В хирургическом отделении для выявления аритмии проводили регистрацию ЭКГ, в условиях реанимационных палат — прикроватный мониторинг. Выполняли стандартные лабораторные и инструментальные исследования. Эхокардиографию проводили на аппаратах Logiq 5 и 7 (GE, США) в M-, B- и D-режимах. КШ выполняли на работающем сердце или с применением искусственно-го кровообращения.

Уровень интерлейкинов (ИЛ) 6, 8, 10, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, тропонина, NT-pro BNP, активность супероксиддисмутазы (СОД), миелопероксидазы (МПО) изучали при поступлении и на 3,7 ± 1,5-е сутки послеоперационного периода. Уровень цитокинов, СРБ, СОД, МПО определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Thermo Scientific Multiscan FC (КНР) с помощью соответствующих тест-систем: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, СРБ — ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия), ИФА-СОД (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, Россия), ИФА-МПО (НК324 HUMAN MPO Elisakit — Nuncult Biotech, Нидерланды) Уровень фибриногена оценивали с использованием коагулометра STA — COMPACT (Roche, Швейцария) по Clauss (1957). Тропонин определяли с помощью системы иммунного анализа AccuTnI на иммунохимическом анализаторе UNICEL® DXI 600 ACCESS (Beckman Coulter, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica7.1 (StatSoft Inc., США). Оценка полученных данных проведена методами непараметрической статистики вследствие неподчинения данных закону нормального распределения. Использовался критерий Манна—Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов, принимающих участие в исследовании, представлена в табл. 1.

По данным табл. 1 выявлены достоверные различия по статусу куре-

Таблица 1

Характеристика пациентов изучаемых групп

Показатель	1-я группа (n = 59)	2-я группа (n = 55)	p
Мужчины, n (%)	45 (75,6)	44 (80,0)	0,4
Возраст, годы (M ± SD)	62,0 ± 7,3	59,4 ± 6,7	0,06
Курение, n (%)	27 (45,8)	41 (74,5)	0,002
Индекс массы тела >30 кг/м ² , n (%)	26 (44,2)	17 (30,9)	0,1
Функциональный класс стенокардии, n (%):			
I			
II	–20 (33,9)	18 (32,7)	0,5
III	31 (52,5)	29 (52,7)	0,57
IV		3 (5,5)	0,8
Перенесённый инфаркт миокарда, n (%)	42 (76,4)	41 (74,5)	0,4
Давность ИБС, мес (M ± SD)	63,8 ± 50,6	47,9 ± 36,8	0,2
Артериальная гипертензия, n (%)	57 (96,6)	54 (98,2)	0,5
Функциональный класс ХСН, n (%):			
I			
II	52 (88,1)	48 (87,3)	0,56
III	7 (11,9)	7 (12,7)	0,56
IV			
Сахарный диабет, n (%)	10 (16,9)	13(23,6)	0,11
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	6 (10,2)	3 (5,5)	0,28
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	59 (100,0)	52 (94,5)	0,1
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	42 (71,2)	48 (87,3)	0,03
Патология дыхательной системы*, n (%)	10 (16,9)	10 (18,2)	0,28
Заболевания почек**, n (%)	19 (32,2)	15 (27,3)	0,36
Медикаментозная терапия до операции, n (%):			
β-адреноблокаторы	50 (84,7)	50 (90,9)	0,24
ингибиторы АПФ/БРА	43 (72,9)	43 (78,2)	0,33
антагонисты кальция	27 (45,8)	12 (21,8)	0,006
нитраты	23 (39,0)	10 (18,2)	0,01
диуретики	6 (10,2)	8 (14,5)	0,34
ацетилсалициловая кислота	56 (94,9)	50 (90,9)	0,32
клопидогрел	31 (52,5)	33 (60,0)	0,27
Размер левого предсердия, мм (M ± SD)	38,6 ± 4,1	39,8 ± 3,5	0,1
КСР ЛЖ, мм (M ± SD)	36,0 ± 7,3	36,0 ± 6,9	0,97
КДР ЛЖ, мм (M ± SD)	53,1 ± 6,9	53,7 ± 6,0	0,63
КСО ЛЖ, мл (M ± SD)	57,1 ± 26,8	66,3 ± 32,6	0,2
КДО ЛЖ, мл (M ± SD)	124,6 ± 33,5	137,5 ± 42,2	0,17
Фракция выброса ЛЖ, % (M ± SD)	57,4 ± 9,6	58,1 ± 11,1	0,74
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI) (M ± SD)	75,4 ± 16,2	81,0 ± 16,5	0,32
Послеоперационная ФП, n (%)	11 (18,6)	5 (9,1)	0,12
Количество койко-дней (M ± SD)	17,4 ± 4,2	18,8 ± 4,6	0,08

Примечание. * — хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический бронхит.** — хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь. ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, КСР — конечно-систолический размер, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объём, КДО — конечно-диастолический объём, ЛЖ — левый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Показатели липидного обмена в изучаемых группах (M ± SD)

Показатель	1-я группа (n = 59)	2-я группа (n = 55)	p
Общий холестерин, мг/дл	195,2 ± 51,5	179,7 ± 47,8	0,6
Холестерин липопротеинов низкой плотности, мг/дл	133,2 ± 40,6	127,1 ± 35,1	0,33
Холестерин липопротеинов высокой плотности, мг/дл	44,9 ± 13,0	41,5 ± 9,8	0,15
Триглицериды, мг/дл	152,4 ± 84,3	156,4 ± 79,6	0,7

ния — пациенты 2-й группы курили чаще (74,5% против 45,8%, $p = 0,002$), атеросклероз артерий нижних конечностей также встречался чаще во 2-й группе (87,3% против 71,2%, $p = 0,03$). Больные 1-й группы чаще принимали нитраты (39,0% против 18,2%, $p = 0,01$), антагонисты кальция (45,8% против 21,8%, $p = 0,006$). По остальным показателям значимые различия не выявлены.

Средняя доза аторвастатина в 1-й группе составляла $24,7 \pm 12,5$ мг/сут, во 2-й — $25,1 \pm 10,5$ мг/сут ($p = 0,2$), длительность применения препарата до операции в 1-й группе — $14,6 \pm 12,7$ мес, во 2-й — $21,5 \pm 19,3$ мес ($p < 0,001$).

ФП возникала в среднем на $5,9 \pm 4,9$ -е сутки после операции. Во 2-й группе наблюдалась тенденция к уменьшению развития новых эпизодов аритмии, однако значимые различия с показателями в 1-й группе не выявлены.

Оценка показателей липидного спектра показала повышение атерогенных фракций в обеих группах: общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов. При этом между группами не выявлено достоверных различий (табл. 2).

Исследование лабораторных показателей в изучаемых группах не выявило значимых различий уровня лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, ИЛ-8, ИЛ-10, NT-proBNP, тропонина до и после операции.

После хирургической реваскуляризации миокарда наблюдались повышение уровня лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы до палочкоядерных и сегментоядерных клеток, повышение показателей фибриногена, NT-proBNP, СРБ и тропонина в обеих группах. Концентрация ИЛ-8 и ИЛ-10 до и после операции оставалась в пределах нормы.

Уровень ИЛ-6 был значимо выше в предоперационном периоде у пациентов 1-й группы ($21,7 \pm 13,0$ пг/мл против $2,5 \pm 2,2$ пг/мл, $p < 0,001$). После КШ разница между показателями недостоверна. Концентрация СОД до проведения реконструктивных операций была высокой в обеих группах ($3122,7 \pm 2175,8$ единиц/г и $3670,8 \pm 2490,0$ единиц/г соответственно). После операции уровень СОД снижается у всех больных, но остается

выше в 1-й группе ($1957,6 \pm 1660,3$ ед/г против $1069,8 \pm 630,2$ ед/г, $p < 0,001$). Уровень МПО в послеоперационном периоде повышается в обеих группах, но различия показателей недостоверны. Уровень фибриногена и СРБ повышается значимо больше во 2-й группе ($4,9 \pm 1,4$ г/л против $4,4 \pm 1,1$ г/л, $p = 0,02$ и $8,6 \pm 2,2$ мг/л против $5,4 \pm 2,3$ мг/л соответственно, $p < 0,001$; табл. 3).

Обсуждение

Проведённая работа продемонстрировала недостоверное снижение распространённости ФП у пациентов, получающих комбинированную терапию аторвастатином и омега-3-ПНЖК, при сравнении с показателями у пациентов, получающих только аторвастатин.

Согласно результатам исследований, назначение аторвастатина из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сопровождается уменьшением количества новых случаев ФП после КШ [2, 9]. При этом высокие дозы аторвастатина (80 мг) не отличаются по эффективности от дозы 40 мг [3]. Розувастатин в свою очередь не оказал положительного воздействия на снижение частоты эпизодов ФП после операции [10].

Нами выявлено, что в группе пациентов, получающих аторвастатин, частота ФП в раннем послеоперационном периоде составила 18,6%, что совпадает с данными других авторов [11], но меньше, чем с данными, полученными Y. Tsai и соавт. [12]. В группе пациентов, получающих комбинированное лечение, распространённость аритмии, по нашим результатам, составила 9,1%, что согласуется с данными R. Rodrigo и соавт. [13].

Данные литературы показывают разноречивые результаты о влиянии омега-3-ПНЖК на риск возникновения ФП после кардиохирургических вмешательств. Эффективность препарата определяется несколькими факторами. Рассматривается зависимость от исходной клинической характеристики пациентов, индивидуально-целевого включения рыбьего жира в мембраны клеток, процента ПНЖК, состоящий из эйкозопентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты, в мембранах эритроцитов — так называемый индекс омега-3 [14].

Открытое исследование L. Calò и соавт. [15] показало, что краткосрочное применение омега-3-ПНЖК сопровождается уменьшением числа новых случаев ФП после аортокоронарного шунтирования M. Heidt и соавт. [16], G. Mariscalco и соавт. [17] также отметили положительное воздействие различных препаратов рыбьего жира в зависимости от времени назначения. Авторам дальнейших исследований, однако, не удалось доказать предотвращение эпизодов ФП [18, 19] и уменьшения воспаления [20] при более высоком уровне в сыворотке крови омега-3-ПНЖК, эйкозопентаеновой кислоты или докозагексаеновой кислоты, а также при высоком содержании ПНЖК в предсердиях [21].

В клинической практике имеют значение доза, продолжительность и способ введения омега-3-ПНЖК и как следствие изменения плазменного и тканевого уровня ПНЖК. Сложное взаимодействие между цир-

кулирующим и тканевым уровнем жирных кислот, влияние стресса на высвобождение свободных жирных кислот из адипоцитов, а также изменения в электрофизиологии кардиомиоцитов изучены недостаточно и могут объяснить большую часть разнообразия результатов клинических исследований [21].

Кроме того, не исключается снижение эффективности омега-3-ПНЖК при сочетанном применении со статинами. В работе L. Calò и соавт. [15] количество больных, получающих статины, составило 58%. В своем исследовании P. Saravanan и соавт. [21] предположили, что оптимальное использование ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (у 98% пациентов) могло снизить полезные воздействия, которые омега-3-ПНЖК оказывают на частоту ПОФП. O. Stanger и соавт. [22] также не выявили положительного воздействия омега-3-ПНЖК против возникновения аритмии. При этом 92% больных принимали статины на амбулаторном этапе перед хирургической реваскуляризацией миокарда.

M. de Lorgeril и соавт. [7] описали механизмы, обуславливающие снижение эффективности омега-3-ПНЖК при комбинированном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что статины у больных ИБС повышают уровень арахидоновой кислоты, преимущественно жирной кислоты омега-6, в клеточных мембранах. Возможно, это уменьшает защитный эффект омега-3, поскольку омега-6- и омега-3-ПНЖК находятся в антагонистическом взаимодействии, по-разному вовлекаясь в развитие кардиоваскулярной патологии и возникновение осложнений [23]. Омега-3-ПНЖК проявляют свое максимальное протективное действие при низком уровне омега-6, хотя данный механизм еще обсуждается. Кроме того, омега-6 оказывает отрицательное влияние при большой его концентрации и отсутствии содержания омега-3 [24]. Предполагается, что статины препятствуют активности омега-3, изменяя соотношение омега-3 и омега-6 в пользу омега-6-ПНЖК.

Второй механизм осуществляется через изменение митохондриальной функции, ключевого компонента миокардиального прекондиционирования. Хроническое миокардиальное прекондиционирование заключается в повышении устойчивости миокарда к повреж-

Таблица 3

Лабораторные показатели в изучаемых группах (*M ± SD*)

Показатель	1-я группа (n = 59)	2-я группа (n = 55)	p
Количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л:			
до операции	7,1 ± 2,1	7,5 ± 2,2	0,3
после операции	13,8 ± 3,5	14,8 ± 3,9	0,16
Количество после операции, %:			
сегментоядерных	74,8 ± 9,9	75,9 ± 10,2	0,56
палочкоядерных	9,9 ± 7,3	6,7 ± 5,1	0,05
лимфоцитов	12,2 ± 7,9	13,1 ± 9,3	0,56
моноцитов	3,4 ± 2,5	3,8 ± 2,8	0,41
эозинофилов	2,0 ± 1,5	1,6 ± 0,6	0,19
Фибриноген, г/л:			
до операции	3,5 ± 1,0	3,8 ± 0,8	0,05
после операции	4,4 ± 1,1	4,9 ± 1,4	0,02
ИЛ-6, пг/мл:			
до операции	21,7 ± 13,0	2,5 ± 2,2	<0,001
после операции	31,0 ± 28,0	23,0 ± 22,4	0,07
ИЛ-8, пг/мл:			
до операции	2,2 ± 1,6	9,0 ± 3,6	0,22
после операции	7,6 ± 5,5	7,0 ± 4,1	0,49
ИЛ-10, пг/мл:			
до операции	6,3 ± 5,7	4,3 ± 3,4	0,05
после операции	13,6 ± 11,8	11,2 ± 9,8	0,4
СРБ, мг/л:			
до операции	1,9 ± 1,4	2,8 ± 2,6	0,06
после операции	5,4 ± 2,3	8,6 ± 2,2	<0,0001
NT-proBNP, пг/мл:			
до операции	204,3 ± 177,8	206,9 ± 138,2	0,31
после операции	667,1 ± 607,8	473,8 ± 442,1	0,21
СОД, ед/г:			
до операции	3122,7 ± 2175,8	3670,8 ± 2490,0	0,47
после операции	1957,6 ± 1660,0	1069,8 ± 630,2	<0,001
МПО, мг/л:			
до операции	191,3 ± 90,6	296,8 ± 248,1	0,3
после операции	255,7 ± 155,1	347,5 ± 285,1	0,42
Тропонин после операции, мкг/л	2,6 ± 2,5	3,0 ± 2,3	0,63

дающему действию длительного периода ишемии и реперфузии, тем самым ограничивая зону гибели клеток во время и после сердечно-сосудистого события. Митохондрии играют решающую роль в индукции прекондиционирования миокарда [25]. Омега-3-ПНЖК вызывают состояние миокардиального прекондиционирования [26], которое, вероятно, объясняется улучшением митохондриальной функции. В то же время статины являются токсичными для митохондрий в зависимости от дозы, и у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты, наблюдается ухудшение митохондриального дыхания [27].

В настоящей работе проводилась оценка факторов воспаления, оксидативного стресса, миокардиального повреждения и дисфункции у пациентов с ИБС при проведении КШ. В литературе продемонстрирована роль указанных выше маркёров в возникновении ФП после КШ [28], поэтому их изучение на фоне дифференцированной терапии представляется актуальным.

В нашем исследовании концентрация ИЛ-6 до кардиохирургического вмешательства была достоверно выше в 1-й группе, что, вероятно, связано с определением этого параметра во 2-й группе на фоне начатой терапии омега-3-ПНЖК. Хирургическая реваскуляризация миокарда сопровождается воспалением, что приводит к повышению уровня фибриногена, СРБ, ИЛ-6. В группе пациентов, принимающих аторвастатин, отмечается незначительное повышение этих показателей при сравнении с таковыми у больных со сниженной приверженностью к гиполипидемической терапии [2]. Не отмечено значимых различий между изучаемыми группами по концентрации цитокина, что согласуется с данными R. Heidarsdottir и соавт. [20], однако уровень фибриногена, СРБ остаётся выше в группе пациентов, получающих комбинированную терапию. Наши данные отличаются от результатов метаанализа P. Korantzopoulos и соавт. [29]; возможно, за счёт ингибирующего эффекта статинов снижается положительное действие омега-3-ПНЖК на уровень факторов воспаления.

Воспалительный ответ во время искусственного кровообращения при реконструктивных операциях способствует генерации активных форм кислорода, наблюдается усиление окислительного стресса. Действие МПО основано на окислении различных субстратов в присутствии перекиси водорода. СОД — фермент класса оксидоредуктаз, катализирующий дисмутацию радикалов кислорода и препятствующий превращению супероксидного анион-радикала в гидроксильный радикал, имеющий высокую токсичность; он служит акцептором свободных кислородных радикалов, тормозящим перекисное окисление липидов и белков.

Показано, что повышение концентрации МПО способствует потреблению СОД. Этот процесс в большей степени выражен в группе пациентов, получающих сочетанную терапию. По данным литературы, применение омега-3-ПНЖК приводит к повышению активности каталазы, СОД и глутатионпероксидазы в тканях предсердий [13]; кроме того, на фоне повышения концентрации перекисей водорода в крови возникает уменьшение титра антител против окисленных форм липопротеинов низкой плотности, как антиоксидантов [22], что соответствует нашим данным.

Заключение

В настоящей работе отмечено недостоверное уменьшение числа эпизодов фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования у пациентов, получающих терапию омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами и

статидами, при сравнении с показателями у пациентов, принимающих только аторвастатин. Наблюдается значимое повышение уровня фибриногена, С-реактивного белка как маркёров воспаления, снижение уровня супероксиддисмутазы, выступающей в роли антиоксидантной защиты, у пациентов, получающих комбинированное лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа проводилась при поддержке гранта регионального отделения РФФИ (№ 15-44-02640 от 24.09.2015 наименование проекта: «Фибрилляция предсердий у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования: механизмы развития, профилактика и лечение»).

ЛИТЕРАТУРА

(остальные источники см. REFERENCES)

1. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Кудзоева З.Ф. Эффективность приёма статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70(3): 273-8.
2. Рубаненко О.А. Эффективность терапии аторвастатином в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Национальная фармакология в кардиологии*. 2015; 311(5): 464—9.

REFERENCES

1. Bockeria O.L., Akhobekov A.A., Shvartz V.A., Kudzoeva Z.F. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in early postoperative period after coronary artery bypass grafting. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2015; 70(3): 273—8. (in Russian)
2. Rubanenko O.A. Efficacy of atorvastatin therapy in the prevention of postoperative atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 311(5): 464—9. (in Russian)
3. Onk O.A., Erkut B. Is the preoperative administration of amiodarone or metoprolol more effective in reducing atrial fibrillation: After coronary bypass surgery? *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(41): e1576.
4. Hashemzadeh K., Dehdilani M., Dehdilani M. Does off-pump coronary artery bypass reduce the prevalence of atrial fibrillation? *J. Cardiovasc. Thorac. Res*. 2013; 5(2): 45—9.
5. Pierri M.D., Crescenzi G., Zingaro C., D'Alfonso A., Capestro F., Scocco V. et al. Prevention of atrial fibrillation and inflammatory response after on-pump coronary artery bypass using different statin dosages: a randomized, controlled trial. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2016; 64(7): 395—402.
6. Macchia A., Romero M., D'Ettorre A., Tognoni G., Mariani J. Exploratory analysis on the use of statins with or without n-3 PUFA and major events in patients discharged for acute myocardial infarction: an observational retrospective study. *PLoS One*. 2013; 8(5): e62772.
7. de Lorgeril M., Salen P., Defaye P., Rabaeus M. Recent findings on the health effects of omega-3 fatty acids and statins, and their interactions: do statins inhibit omega-3? *BMC Med*. 2013; 11: 5.
8. Leong J.Y., van der Merwe J., Pepe S., Bailey M., Perkins A., Lymbury R. et al. Perioperative metabolic therapy improves redox status and outcomes in cardiac surgery patients: a randomised trial. *Heart Lung Circ*. 2010; 19(10): 584—91.
9. Aydin U., Yilmaz M., Düzyol Ç., Ata Y., Türk T., Orhan A.L. et al. Efficiency of postoperative statin treatment for preventing new-onset postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting: A prospective randomized study. *Anatol. J. Cardiol*. 2015; 15(6): 491—5.
10. Elgendy I.Y., Mahmoud A., Huo T., Beaver T.M., Bavy A.A. Meta-analysis of 12 trials evaluating the effects of statins on decreasing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol*. 2015; 115(11): 1523—8.
11. Ji T., Feng C., Sun L., Ye X., Bai Y., Chen Q. et al. Are beta-blockers effective for preventing post-coronary artery bypass grafting atrial

- fibrillation? Direct and network meta-analyses. *Ir. J. Med. Sci.* 2016; 185(2): 503—11.
12. Tsai Y.T., Lai C.H., Loh S.H., Lin C.Y., Lin Y.C., Lee C.Y. et al. Assessment of the risk factors and outcomes for postoperative atrial fibrillation patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiol. Sin.* 2015; 31(5): 436—43.
 13. Rodrigo R., Korantzopoulos P., Cereceda M., Asenjo R., Zamorano J., Villalabestia E. et al. A randomized controlled trial to prevent postoperative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62(16): 1457—65.
 14. de Lorgeril M., Salen P. New insights into the health effects of dietary saturated and omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *BMC Med.* 2012; 10: 50.
 15. Calò L., Bianconi L., Colivicchi F., Lamberti F., Loricchio M.L., de Ruvo E. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1723—28.
 16. Heidt M.C., Vician M., Stracke S.K., Stadlbauer T., Grebe M.T., Boening A. et al. Beneficial effects of intravenously administered N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 57(5): 276—80.
 17. Mariscalco G., Sarzi Braga S., Banach M., Borsani P., Bruno V.D., Napoleone M. et al. Preoperative n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with a decrease in the incidence of early atrial fibrillation following cardiac surgery. *Angiology.* 2010; 61(7): 643—50.
 18. Skuladottir G.V., Heidarsdottir R., Arnar D.O., Torfason B., Edvardsson V., Gottskalksson G. et al. Plasma n-3 and n-6 fatty acids and the incidence of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41(9): 995—1003.
 19. Sandesara C.M., Chung M.K., Van Wagoner D.R., Barringer T.A., Allen K., Ismail H.M. et al. A randomized, placebo-controlled trial of Omega-3 fatty acids for inhibition of supraventricular arrhythmias after cardiac surgery: The FISH trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2012; 1(3): e000547.
 20. Heidarsdottir R., Arnar D.O., Skuladottir G.V., Torfason B., Edvardsson V., Gottskalksson G. et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace.* 2010; 12(3): 356—63.
 21. Saravanan P., Bridgewater B., West A.L., O'Neill S.C., Calder P.C., Davidson N.C. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010; 3(1): 46—53.
 22. Stanger O., Aigner I., Schimetta W., Wonisch W. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Tohoku J. Exp. Med.* 2014; 232(2): 145—54.
 23. Kashiyama T., Ueda Y., Nemoto T., Wada M., Masumura Y., Matsuo K. et al. Relationship between coronary plaque vulnerability and serum n-3/n-6 polyunsaturated fatty acid ratio. *Circ. J.* 2011; 75(10): 2432—8.
 24. Ramsden C.E., Hibbeln J.R., Majchrzak S.F., Davis J.M. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2010; 104(11): 1586—600.
 25. Schwartz D.R., Sack M.N. Targeting the mitochondria to augment myocardial protection. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8(2): 160—5.
 26. Abdukeyum G.G., Owen A.J., McLennan P.L. Dietary (n-3) long-chain polyunsaturated fatty acids inhibit ischemia and reperfusion arrhythmias and infarction in rat heart not enhanced by ischemic preconditioning. *J. Nutr.* 2008; 138(10): 1902—9.
 27. Littarru G.P., Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion.* 2007; 7(Suppl.): S168—74.
 28. Zakkar M., Ascione R., James A.F., Angelini G.D., Suleiman M.S. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacol. Ther.* 2015; 154: 13—20.
 29. Korantzopoulos P., Kolettis T.M., Goudevenos J.A. Effects of N-3 fatty acids on postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47(2): 467—8.