

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

ВЛИЯНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА РАЗВИТИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

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

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

Цель. Оценить влияние краткосрочной терапии омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) на развитие фибрилляции предсердий (ФП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после операции коронарного шунтирования (КШ) с определением в динамике маркёров воспаления, оксидативного стресса, миокардиального повреждения и дисфункции.

Материал и методы. На амбулаторном этапе больные не принимали статины вследствие низкой комплаентности. Уровни интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, ИЛ-10, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, тропонина, NT-proBNP, активность супероксиддисмутазы (СОД), миелопероксидазы (МПО) изучали при поступлении и на 3,6 ± 1,3 сут после операции. В зависимости от применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) пациенты распределены на 2 группы: 1-я группа (n = 51, 86,3% мужчин, средний возраст 62,8 ± 4 года) не получала препарат, 2-я группа (n = 51, 90,2% мужчин, средний возраст 62,1 ± 4 года) принимала 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.

Результаты. Послеоперационная ФП чаще встречалась в 1-й группе (41,2% против 23,5%; p = 0,04), в среднем на 4,8 ± 3 сут. Среди пациентов 1-й группы чаще отмечался III функциональный класс стенокардии (60,8% против 51%, p = 0,04), во 2-й группе — чаще перенесённый инфаркт миокарда (78,4% против 58,8%, p = 0,03) и патология дыхательной системы (23,5% против 2%, p = 0,0009). При однофакторном анализе применение омега-3 ПНЖК ассоциировалось с уменьшением новых эпизодов ФП в раннем периоде после КШ (отношение шансов — ОШ 0,66; 95% доверительный интервал — ДИ 0,43—0,9; p = 0,04). При однофакторном анализе применение омега-3 ПНЖК ассоциировалось с уменьшением новых эпизодов ФП после КШ (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,43—0,9; p = 0,04). Анализ лабораторных показателей не выявил значимые различия между исследуемыми группами до и после операции по уровню лейкоцитов, лейкоцитарной формуле, ИЛ-8, ИЛ-10, фибриногена, МПО, СРБ, NT-proBNP, тропонина. Уровень ИЛ-6 был значимо выше в пред- и послеоперационном периоде среди пациентов 1-й группы (34,8 ± 25,5 нг/мл против 2,9 ± 2,5 нг/мл, p < 0,0001; 54,6 ± 44,9 нг/мл против 39,5 ± 29,7 нг/мл, p = 0,04 соответственно). До КШ уровень СОД в обеих группах превышал нормальное значение. В 1-й группе его концентрация составила 3478,6 ± 2365,7 ед./г и во 2-й группе — 2893,4 ± 2365,7 ед./г (p > 0,05). После операции уровень данного биомаркёра снизился в обеих группах, но остался достоверно больше в 1-й группе (2311,8 ± 1371,6 ед./г против 662,5 ± 572,4 ед./г, p < 0,0001). Концентрация МПО после КШ увеличилась в 1-й группе (до вмешательства 176,8 ± 83,8 мг/л и после — 212,5 ± 131,8 мг/л) и снизилась на фоне приёма омега-3 ПНЖК во 2-й группе (280,4 ± 202,1 мг/л до и 235,3 ± 147,6 мг/л после операции), при этом разница между изучаемыми категориями достоверна.

Выводы. В нашем исследовании назначение омега-3 ПНЖК в периоперационном периоде КШ приводит к уменьшению развития новых случаев ФП. Среди больных, принимающих омега-3 ПНЖК, наблюдается меньшая концентрация ИЛ-6, как фактора воспаления, МПО и СОД, как маркёров оксидативного стресса.

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

Для цитирования: Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М., Семагин А.П., Кузнецов Д.В., Лимарева Л.В. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на развитие фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. *Клин. мед.* 2017; 95 (8): 693—699. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-8-693-699>

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

Rubanenko O.A.^{1,2}, Fatenkov O.V.¹, Khokhlunov S.M.^{1,2}, Semagin A.P.², Kuznetsov D.V.², Limareva L.V.¹

THE INFLUENCE OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON ATRIAL FIBRILLATION DEVELOPMENT AFTER SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

¹Samara state medical university, Samara;

²Samara regional clinical cardiology center, Samara, Russia

Aim. To estimate the influence of short-term omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) treatment on the development of new cases of atrial fibrillation (AF) in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting (CABG) with the detection of indicators of inflammation, oxidative stress, myocardial injury or dysfunction.

Material and methods. The patients did not receive statins at the stage of out-patient treatment. Interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, C-reactive protein (CRP), fibrinogen, troponin, NT-proBNP, superoxide dismutase (SOD), myeloperoxidase (MPO) levels were measured on admission and 3.6±1.3 days after CABG. All the patients were divided into two groups: group 1 comprised patients who did not receive omega-3 PUFA (51 patients, 86.3% males, mean age 62.8±4.0), 2 group included patients who received PUFA (51 patients, 90.2% males, mean age 62.1±4.0 years) 5 days (mean) before CABG at an average dose 2 g per day and for 3 weeks after CABG at an average dose 1 g per day.

Results. Postoperative AF more often occurred in group 1 (41.2% vs 23.5%; p=0.04 (mean 4.8±3.0 days). The patients of group 1 more often had FC-III angina pectoris (60.8% vs 51.0%, p=0.04), whereas patients of group 2 more often had the history of myocardial infarction (78.4% vs 58.8%, p=0.03) and respiratory pathology (23.5% vs 2.0%, p=0.0009). According to univariate regression analysis, omega-3 PUFA intake was associated with a decrease of new episodes of AF at the early postoperative period (odds ratio (OR) 0.66; 95% confidence interval (CI) 0.43-0.9; p=0.04). IL-6 levels were significantly

higher in pre- and postoperative periods in patients of group 1 (34.8 ± 25.5 pg/ml vs 2.9 ± 2.5 pg/ml, $p < 0.0001$; 54.6 ± 44.9 pg/ml vs 39.5 ± 29.7 pg/ml, $p = 0.04$, respectively). Before CABG, SOD levels in both groups were higher than normal (group 1 — 3478.6 ± 2365.7 units/g vs group 2 — 2893.4 ± 2365.7 units/g, $p > 0.05$). After CABG, SOD levels became lower in both groups but remained significantly higher in group 1 (2311.8 ± 1371.6 units/g vs 662.5 ± 572.4 units/g, $p < 0.0001$). MPO after CABG was insignificantly raised in group 1 (before CABG — 176.8 ± 83.8 mg/l, after CABG — 212.5 ± 131.8 mg/l) and lowered in patients with omega-3 PUFA intake (280.4 ± 202.1 before and 235.3 ± 147.6 after CABG).

Conclusions. The study showed that omega-3 PUFA intake in perioperative period of CABG leads to a significant decrease in occurrence of new AF cases. The patients who received omega-3 had lower IL-6 levels as a proinflammatory factor and SOD level as a marker of oxidative stress.

Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acids; atrial fibrillation; coronary artery bypass graft.

For citation: Rubanenko O.A., Fatenkov O.V., Khokhlunov S.M., Kuznetsov D.V., Semagin A.P., Limareva L.V. The influence of omega-3 polyunsaturated fatty acids on atrial fibrillation development after surgical myocardial revascularisation. *Klin. Med.* 2017; 95 (8): 693—699. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-8-693-699>

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

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

Acknowledgments. The work was supported by a grant of the regional branch of Russian Foundation for basic research (No. 15-44-02640 from 24.09.2015, the name of the project «Atrial Fibrillation in patients after coronary artery bypass surgery: mechanisms of development, prevention and treatment»).

Received 01.07.16
Accepted 18.10.16

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) — наиболее распространённое нарушение ритма с частотой до 40% при изолированном аортокоронарном шунтировании [1]. Несмотря на успехи в хирургической практике, «щадящие» подходы к реваскуляризации миокарда, в частности проведение вмешательства на работающем сердце, профилактические мероприятия в послеоперационном периоде [2, 3], развитие новых случаев аритмии остаётся на высоком уровне. Возникающая фибрилляция предсердий (ФП) ассоциируется с увеличением заболеваемости и смертности после реконструктивных операций на сердце [4, 5].

Патогенез ПОФП представляет собой многофакторный процесс, который включает воздействие клинических, гемодинамических, хирургических показателей, воспаление, оксидативный стресс, электролитные нарушения, перегрузку жидкостью [6]. В литературе рассматривается положительное влияние на снижение риска развития аритмии аторвастатина [7, 8], метопролола и амиодарона [9], ландолола [10]. Назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в предоперационном периоде для профилактики ФП сопровождается противоречивыми результатами [11, 12]. Антиаритмические эффекты препарата изучаются в течение нескольких лет, его электрофизиологические свойства доказаны. Предполагается, что омега-3 ПНЖК могут оказывать противовоспалительное действие за счёт антагонистического образования провоспалительного простагландина [13], антифиброзный эффект [14]. Учитывая вариабельность данных об эффективности препарата в снижении риска ПОФП у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после операции коронарного шунтирования (КШ), проведена настоящая работа.

Цель исследования — оценить влияние краткосрочной терапии омега-3 ПНЖК на развитие новых случаев ФП у больных с кардиоваскулярной патологией после реконструктивных операций на сердце с определени-

ем в динамике маркёров воспаления, оксидативного стресса, миокардиального повреждения и дисфункции.

Материал и методы

В период с января 2015 г. по февраль 2016 г. проспективно обследовано 102 пациента с ИБС, последовательно поступивших в Самарский областной клинический кардиологический диспансер (СОККД) для проведения 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, аутоиммунные заболевания, возраст старше 80 лет. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета при ГБУЗ 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»).

На амбулаторном этапе больные не принимали статины или использовали их нерегулярно вследствие низкой комплаентности к гиполипидемической терапии.

В зависимости от применения омега-3 ПНЖК в предоперационном периоде пациенты распределены на 2 группы: 1-я группа ($n = 51$) не получала препарат, 2-я группа ($n = 51$) принимала омега-3 ПНЖК. Больным назначали омега-3 ПНЖК в среднем за 5 дней до операции в дозе 2 г/сут и в течение 3 нед после хирургической реваскуляризации миокарда в дозе 1 г/сут.

Всем пациентам в стационаре для выявления ПОФП проводили регистрацию ЭКГ, в условиях отделения

реанимации — прикроватный мониторинг. Больным выполняли стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Эхокардиографию проводили на аппаратах Logiq 5 и 7 (GE, США) в M-, B-, D- режимах. КШ — стандартным доступом срединной стернотомией на работающем сердце или в условиях экстракорпорального кровообращения.

Уровни интерлейкина ИЛ -6, ИЛ-8, ИЛ-10, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, тропонина, NT-проBNP, активность супероксиддисмутазы (СОД), миелопероксидазы (МПО) изучали при поступлении и на $3,6 \pm 1,3$ сут послеоперационного периода. Определение уровня цитокинов, СРБ, СОД, МПО проводили методом иммуноферментного анализа на анализаторе Thermo Scientific Multiscan FC (China) с помощью соответствующих тест — систем ИФА — БЕСТ (ЗАО «Вектор — Бест», Новосибирск, Россия), ИФА — СОД (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, Россия), ИФА — МПО (НК324 HUMAN MPO Elisa kit — Nycult Biotech, Netherlands). Значение фибриногена оценивалось с использованием коагулометра STA — COMPACT (Roche, Швейцария) по Clauss (1957). Тропонин определяли системой иммунного анализа AccuTnI на иммунохимическом анализаторе UNICEL DXI 600 ACCESS (BeckmanCoulter, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.1 (Statsoft Inc., США). Оценка полученных данных произведена методами непараметрической статистики вследствие неподчинения данных закону нормального распределения. Использовали критерий Манна—Уитни. Для расчёта отношения шансов проведена бинарная логистическая регрессия. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Характеристика обследуемых пациентов

Параметр	1-я группа (n = 51)	2-я группа (n = 51)	p
Мужчины, n (%)	44 (86,3)	46 (90,2)	0,38
Средний возраст, годы, M ± SD	62,8 ± 4	62,1 ± 4	0,61
Курение, n (%)	31 (60,8)	38 (74,5)	0,1
Индекс массы тела > 30 кг/м ² , n (%)	17 (33,3)	15 (29,4)	0,26
Функциональный класс стенокардии, n (%)			
I	—	—	
II	16 (31,4)	15 (29,4)	0,5
III	31 (60,8)	26 (51)	0,04
IV	2 (3,9)	—	0,25
Перенесённый инфаркт миокарда, n (%)	30 (58,8)	40 (78,4)	0,03
Давность ИБС, мес, M ± SD	63,4 ± 59,6	66,5 ± 47,1	0,33
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (98)	51 (100)	0,5
Функциональный класс ХСН, n (%)			
I	—	—	
II	43 (84,3)	46 (90,2)	0,28
III	8 (15,7)	5 (9,8)	0,28
IV	—	—	
Сахарный диабет, n (%)	10 (19,6)	9 (17,6)	0,5
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	8 (15,7)	3 (5,9)	0,1
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	50 (98)	50 (98)	1
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	43 (84,3)	42 (82,4)	0,5
Заболевания дыхательной системы*, n (%)	1 (2)	12 (23,5)	0,0009
Заболевания почек**, n (%)	19 (37,3)	17 (33,3)	0,4
Медикаментозная терапия до операции, n (%)			
Бета-адреноблокаторы	36 (70,6)	33 (64,7)	0,3
Ингибиторы АПФ/БРА	30 (58,8)	34 (66,7)	0,27
Антагонисты кальция	15 (29,4)	16 (31,4)	0,5
Нитраты	24 (47,1)	13 (25,5)	0,02
Диуретики	5 (9,8)	3 (5,9)	0,36
Ацетилсалициловая кислота	34 (66,7)	38 (74,5)	0,26
Клопидогрел	15 (29,4)	20 (39,2)	0,2
Размер левого предсердия, мм, M ± SD	40,9 ± 4,3	40,6 ± 4,4	0,75
Конечный систолический размер ЛЖ, мм, M ± SD	36,3 ± 6,9	38,3 ± 7,7	0,17
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм, M ± SD	53,0 ± 6,0	55,2 ± 6,4	0,08
Конечный систолический объём ЛЖ, мл, M ± SD	53,8 ± 15,8	66,7 ± 28,5	0,05
Конечный диастолический объём ЛЖ, мл, M ± SD	126,2 ± 19,8	139,5 ± 39,0	0,12
Фракция выброса ЛЖ, %, M ± SD	56,8 ± 11,0	55,2 ± 11,2	0,48
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (CKD-EPI), M ± SD	72,3 ± 16,6	76,4 ± 13,0	0,36
Количество шунтов, M ± SD	2,6 ± 0,8	2,7 ± 0,8	0,37
Послеоперационная ФП, n (%)	21 (41,2)	12 (23,5)	0,04
Количество койко-дней, n, M ± SD	17,5 ± 4,6	20,4 ± 5,4	0,006

Примечание. * — хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический бронхит; ** — хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ЛЖ — левый желудочек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФП — фибрилляция предсердий.

Результаты

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, гемодинамические показатели достоверно не различались между группами. Послеоперационная ФП чаще встречалась среди больных 1-й группы (41,2% против 23,5%; $p = 0,04$), в среднем на $4,8 \pm 3$ сут. У них чаще отмечался III функциональный класс (ФК) стенокардии (60,8% против 51%, $p = 0,04$), при этом во 2-й группе чаще наблюдались перенесённый инфаркт миокарда (78,4% против 58,8%, $p = 0,03$) и патология дыхательной системы (23,5% против 2%, $p = 0,0009$). Больше количество койко-дней наблюдалось во 2-й группе ($20,4 \pm 5,4$ против $17,5 \pm 4,6$, $p = 0,006$), что, возможно, обусловлено разным течением послеоперационного периода. Больным, принимающим омега-3 ПНЖК, чаще требовалось переливание эритроцитарной массы (13,7% против 9,8%, $p = 0,38$). Из значимых осложнений в 1-й группе у 2 больных на фоне ФП возникло острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у 1 — периоперационное ОНМК, что потребовало экстренного перевода в неврологический стационар. У 1 больного из 1-й группы и 1 из 2-й группы случился периоперационный инфаркт миокарда, что сопровождалось рестернотомией, рещунтированием артерии. У 1 пациента 1-й группы и 2 больных 2-й группы отмечалось кровотечение из раны. У 1 пациента 2-й группы во время КШ отмечался эпизод фибрилляции желудочков.

Анализ медикаментозного лечения показал, что терапию нитратами значимо чаще получали больные 1-й группы (47,1% против 25,5%; $p = 0,02$).

При однофакторном анализе применение омега-3 ПНЖК ассоциировалось с уменьшением новых эпизодов ФП в раннем периоде после КШ (отношение шансов — ОШ 0,66; 95%, доверительный интервал — ДИ 0,43—0,9; $p = 0,04$).

Оценка лабораторных показателей не выявила значимых различий между исследуемыми группами по уровню лейкоцитов, лейкоцитарной формуле, ИЛ-8, ИЛ-10, NT-proBNP, СРБ, МПО, фибриногена, тропонина до и после операции. В ходе КШ отмечено повышение лейкоцитов, изменение лейкоцитарной формулы со сдвигом до палочкоядерных и сегментоядерных клеток, увеличение фибриногена, NT-proBNP, СРБ, тропо-

Таблица 2

Лабораторные показатели пациентов ($M \pm SD$)

Параметр	1-я группа ($n = 51$)	2-я группа ($n = 51$)	p
Лейкоциты до операции, $10^9/\text{л}$	$7,3 \pm 2,8$	$7,5 \pm 2,1$	0,47
Лейкоциты после операции, $10^9/\text{л}$	$13,3 \pm 3,2$	$15,4 \pm 3,5$	0,06
Сегментоядерные после операции, %	$73,8 \pm 9$	$73,4 \pm 10,4$	0,86
Палочкоядерные после операции, %	$9,6 \pm 6,1$	$7,7 \pm 6,8$	0,19
Лимфоциты после операции, %	$13 \pm 8,3$	$14,6 \pm 9,6$	0,39
Моноциты после операции, %	$3,8 \pm 3,2$	$4,6 \pm 3,4$	0,23
Эозинофилы после операции, %	$1,6 \pm 0,5$	$2,1 \pm 1,5$	0,1
Фибриноген до операции, г/л	$3,3 \pm 1$	4 ± 1	0,08
Фибриноген после операции, г/л	$4,1 \pm 1,2$	$5,1 \pm 1,3$	0,08
ИЛ-6 до операции, пг/мл	$34,8 \pm 25,5$	$2,9 \pm 2,5$	<0,0001
ИЛ-6 после операции, пг/мл	$54,6 \pm 44,9$	$39,5 \pm 29,7$	0,02
ИЛ-8 до операции, пг/мл	$2,5 \pm 2$	$3,0 \pm 2,8$	0,52
ИЛ-8 после операции, пг/мл	$7,9 \pm 4,6$	$8,1 \pm 6,3$	0,85
ИЛ-10 до операции, пг/мл	$6,4 \pm 4,1$	$4,4 \pm 4$	0,07
ИЛ-10 после операции, пг/мл	$10,2 \pm 5,8$	$9,4 \pm 7,6$	0,57
СРБ до операции, мг/л	$1,7 \pm 1,4$	$2,0 \pm 1,9$	0,23
СРБ после операции, мг/л	$6 \pm 2,6$	$8,7 \pm 2$	0,05
NT-proBNP до операции, пг/мл	$481,0 \pm 222,8$	$348,1 \pm 207,9$	0,86
NT-proBNP после операции, пг/мл	$568,1 \pm 565,6$	$387,2 \pm 299,9$	0,05
СОД до операции, единиц/г	$3478,6 \pm 2365,7$	$2893,4 \pm 2365,7$	0,76
СОД после операции, единиц/г	$2311,8 \pm 1371,6$	$662,5 \pm 572,4$	<0,0001
МПО до операции, мг/л	$176,8 \pm 83,8$	$280,4 \pm 202,1$	0,21
МПО после операции, мг/л	$212,5 \pm 131,8$	$235,3 \pm 147,6$	0,73
Тропонин после операции, мкг/л	$4,2 \pm 2,9$	$2,7 \pm 2,2$	0,33

Примечание. ИЛ — интерлейкин; СРБ — С-реактивный белок; СОД — супероксиддисмутаза; МПО — миелопероксидаза.

нина в обеих категориях больных. Концентрация ИЛ-8 и ИЛ-10 до и после реконструктивной операции оставалась в пределах нормальных значений.

Уровень ИЛ-6 был значимо выше в пред- и послеоперационном периоде среди пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой ($34,8 \pm 25,5$ пг/мл против $2,9 \pm 2,5$ пг/мл, $p < 0,0001$; $54,6 \pm 44,9$ пг/мл против $39,5 \pm 29,7$ пг/мл, $p = 0,04$ соответственно). До КШ уровень СОД в обеих группах превышал нормальное значение. В 1-й группе его концентрация составила $3478,6 \pm 2365,7$ ед./г и во 2-й группе — $2893,4 \pm 2365,7$ ед./г. После операции уровень данного биомаркера снизился в обеих группах, но остался достоверно выше в 1-й группе ($2311,8 \pm 1371,6$ ед./г против $662,5 \pm 572,4$ ед./г, $p < 0,0001$). Концентрация МПО после КШ увеличилась в 1-й группе и снизилась на фоне приёма омега-2 ПНЖК во 2-й группе; разница между изучаемыми категориями недостоверна (табл. 2).

Обсуждение

В ходе нашего исследования отмечалось снижение новых случаев ФП после КШ на 17,7% в группе паци-

ентов, принимающих омега-3 ПНЖК в периоперационном периоде.

Рассматривается несколько механизмов положительного влияния омега-3 ПНЖК на профилактику ФП. Один из путей — блокада кальциевых каналов L-типа за счёт снижения содержания кальция. Второй — прямое воздействие на мембрану с изменением гиперполяризации, что сопровождается снижением активности натриевых каналов. Таким образом, кислоты подавляют вызванное растяжением укорочение рефрактерного периода. Третий механизм — активация антиоксидантной системы, что приводит к уменьшению оксидативного компонента, воспаления и фиброзированию [15].

L. Calo и соавт. [16] опубликовали проспективное исследование, где представлено влияние пероральной формы ПНЖК на снижение ПОФП у пациентов, перенёвших КШ. Отмечено значительное уменьшение эпизодов периоперационной аритмии в группе вмешательства. Продemonстрировано, что пероральная форма ПНЖК снижает длительность пребывания в стационаре. Ограничения исследования обусловлены отсутствием определения биодоступности препарата и контроля его плазменной концентрации.

В исследование G. Skuladottir и соавт. [12] включено 125 пациентов, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда. Уровни жирных кислот в фосфолипидах измеряли перед операцией и на 3-й день после вмешательства. Конечная точка была определена как ФП длительностью 5 мин и более. Распространённость аритмии сравнивали между квартилями уровня каждой жирной кислоты плазменных фосфолипидов путем однофакторного и многофакторного анализов. Это исследование показало, что назначение омега-3 длинноцепочечной ПНЖК может предотвратить возникновение ФП у пациентов после КШ с исходной низкой концентрацией кислот в плазменных фосфолипидах, но может быть неэффективным с высоким уровнем.

В работе U. Benedetto и соавт. [1] проведён анализ трёх рандомизированных контролируемых исследований о влиянии омега-3 ПНЖК на развитие ПОФП. При сравнении данных, выявлено, что препарат не показал существенного влияния на риск аритмии (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,55—1,44; $p = 0,63$). Однако мета-регрессионный анализ показал положительную тенденцию назначения омега-3 ПНЖК, когда отношение эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК)/докозагексаеновой кислоты (ДГК) составляет 1: 2 (Q модель = 7,4; p модель = 0,02), а также при низкой приверженности к применению β -блокаторов в предоперационном периоде (Q модель = 8,0; p модель = 0,01). Результаты мета-анализа позволяют предположить, что предоперационное применение омега-3 ПНЖК не снижает распространённость аритмии у пациентов, перенёвших операции на сердце. Тем не менее, некоторые аспекты, возможно, повлияли на этот отрицательный результат, что нуждается в дальнейшем исследовании.

P. Saravanan и соавт. [17] не выявили действия препарата на риск возникновения ПОФП. Однако авторы продемонстрировали, что содержание в сыворотке ЭПК и ДГК значительно увеличивается в группе, получающей омега-3 ПНЖК, по сравнению с плацебо. Важно отметить, что ЭПК и ДГК в предсердной ткани, взятой во время хирургической реваскуляризации миокарда, были выше в группе, принимающей омега-3 ПНЖК. O. Stanger и соавт. [18] также не обнаружили эффективности использования омега-3 ПНЖК в превентивном подходе к ПОФП.

Таким образом, применение омега-3 ПНЖК с целью предотвращения эпизодов ФП определяется несколькими факторами, в том числе концентрацией ПНЖК в плазме крови в периоперационном периоде КШ, определение которой в нашей работе не проводилось.

Важным моментом, определяющим снижение положительного влияния омега-3 ПНЖК, является назначение их на фоне терапии статинами. M. de Lorgeril [19] предположил, что ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы изменяют соотношение омега-3/омега-6, увеличивая концентрацию омега-6. Они служат антагонистами омега-3 ПНЖК, снижая их протективный эффект. Анализ указанных работ показал, что максимальный эффект препарат проявлял среди пациентов, менее приверженных к лечению статинами [1, 12, 16—18]. Поэтому для исключения воздействия статинов на лечение омега-3 ПНЖК в исследование набраны больные со сниженным комплаенсом к гиполипидемической терапии.

В нашей работе до реваскуляризации миокарда уровень ИЛ-6 был значимо выше в 1-й группе, что, возможно, обусловлено проведением анализа изучаемого показателя во 2-й группе в предоперационном периоде на фоне начатой терапии омега-3 ПНЖК. Реконструктивная операция на сердце связана с воспалительной реакцией, что проявлялось увеличением биомаркера в обеих категориях, при этом в 1-й группе его концентрация была достоверно больше. Результаты других авторов также свидетельствуют о положительном действии препарата на снижение уровня цитокинов, однако оценка его концентрации в периоперационном периоде КШ, по данным литературы, ранее не проводилась.

L. Vo и соавт. [20] продемонстрировали снижение уровня ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α на фоне приёма омега-3 ПНЖК. F. Zhang и соавт. [21] показали снижение уровней активных форм кислорода, эпидермального фактора роста и ИЛ-6 при приёме омега-3 ПНЖК. Авторы считают, что защитное действие кислоты связано с уменьшением окислительного повреждения и экспрессии провоспалительных цитокинов. С другой стороны, M. Ellulu и соавт. [22] отметили, что назначение препарата в течение 8 нед не приводило к изменению концентрации ИЛ-6 у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Исследователи связали незначительный эффект омега-3 ПНЖК с его низкой дозой и кратковременным периодом наблюдения.

В нашей работе наблюдалась повышенная концентрация СОД и МПО в предоперационном периоде, что может быть связано с увеличением перекисного окисления липидов при многососудистом поражении нескольких артериальных бассейнов. А. Viktorinova [23] показала, что мониторинг не только липидных параметров, но и маркеров окислительного стресса у бессимптомной популяции необходим для раннего выявления заболеваний, ассоциированных с атеросклеротическим процессом.

МПО — лизосомальный фермент, катализирующий в присутствии перекиси водорода окисление различных субстратов. Т. Liu [24] показал корреляцию маркера с уровнем никотинамид-аденин-нуклеотидфосфат оксидазы 4, которая ассоциируется с возникновением аритмии. Таким образом, автор подчеркнул роль оксидативного компонента в развитии ФП. СОД выступает в роли фактора антиоксидантной защиты, предупреждая токсичное действие активных форм кислорода. D. Moutagne [25] продемонстрировал, что СОД лучше отражает степень антиоксидантной активности, чем каталаза, концентрация которой не отличалась между категориями больных с ПОФП и без аритмии.

В нашем исследовании после КШ в 1-й группе отмечалось увеличение уровня МПО и незначительное снижение СОД, что свидетельствует об усилении оксидативного стресса. Во 2-й группе на фоне применения омега-3 ПНЖК уменьшение уровня МПО достигается за счёт более активного потребления СОД, что приводит к значимому уменьшению концентрации последней в крови.

Наши данные совпадают с выводами O. Stanger и соавт. [18], которые продемонстрировали, что послеоперационное увеличение окислительного стресса было связано с потреблением антиоксидантов и возникновением ФП. Это было подтверждено повышением уровня пероксидов и уменьшением титра антител против окисленных форм липопротеидов низкой плотности как в группе контроля, так и назначения омега-3 ПНЖК, что указывало на связывание антител с окисленными модифицированными эпитопами.

Таким образом, учитывая роль факторов воспаления, окислительного стресса в развитии ПОФП, коррекция данных параметров при операции КШ медикаментозными методами будет способствовать профилактике аритмии и связанных с ней осложнений.

Заключение

В нашем исследовании назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в периоперационном периоде коронарного шунтирования приводит к уменьшению возникновения новых случаев фибрилляции предсердий. У больных, принимающих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, наблюдается меньшая концентрация ИЛ-6, как фактора воспаления, миелопероксидазы и супероксиддисмутазы, как маркеров оксидативного стресса.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

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)

- Бокерия Л.А., Авалиани В.М., Мерзляков В.Ю. *Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце*. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008.
- Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Кудзоева З.Ф. Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70 (3): 273—8.
- Рубаненко О.А. Эффективность терапии аторвастатином в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 311 (5): 461—6.

REFERENCES

- Benedetto U., Angeloni E., Melina G., Danesi T.H., Di Bartolomeo R., Lechiancole A. et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2013; 14: 104—9.
- Bokerija L.A., Avaliani V.M., Merzljakov V.Ju. *Coronary artery bypass surgery on a beating heart*. М.: NCSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2008 (in Russian).
- Echahidi N., Pibarot P., O'Hara G., Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 793—801.
- Almassi G.H., Wagner T.H., Carr B., Hattler B., Collins J.F., Quin J.A. et al.; VA #517 Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. Postoperative atrial fibrillation impacts on costs and one-year clinical outcomes: the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 99 (1): 109—14.
- Mao Z., Zhong X., Yin J., Zhao Z., Hu X., Hackett M.L. Predictors associated with stroke after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2015; 357 (1-2): 1—7.
- 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. *Zhonghua Minguo Xin Zang Xue Hui Za Zhi*. 2015; 31 (5): 436—43.
- 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 RAMN*. 2015; (3): 273—8. (in Russian).
- Rubanenko O.A. Efficacy of atorvastatin therapy in the prevention of postoperative atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2015; 311 (5): 461—6. (in Russian).
- 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.
- Li L., Ai Q., Lin L., Ge P., Yang C., Zhang L. Efficacy and safety of landiolol for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (7): 10265—73.
- 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: 643—650.
- 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: 995—1003.
- Schroeder F., Petrescu A.D., Huang H., Atshaves B.P., McIntosh A.L., Martin G.G. et al. Role of fatty acid binding proteins and long

- chain fatty acids in modulating nuclear receptors and gene transcription. *Lipids*. 2008; 43: 1—17.
14. da Cunha D.N., Hamlin R.L., Billman G.E., Carnes C.A. n-3 (omega-3) polyunsaturated fatty acids prevent acute atrial electrophysiological remodeling. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 150: 281—5.
 15. Martino A., Pezzi L., Magnano R., Salustri E., Penco M., Calò L. Omega 3 and atrial fibrillation: Where are we? *World J. Cardiol.* 2016; 8(2): 114—9.
 16. 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—8.
 17. 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: 46—53.
 18. 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.
 19. 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 Medicine*. 2013; 11: 1—13.
 20. Bo L., Jiang S., Xie Y. Effect of Vitamin E and Omega-3 Fatty Acids on Protecting Ambient PM2.5-Induced Inflammatory Response and Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0152216.
 21. Zhang F., Yu H., Ni X., Zhu J., Wang S., Shen S. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids on the growth of IEC-6 cells injured by heavy metals. *Biomed. Rep.* 2016; 4 (5): 635—41.
 22. Ellulu M.S., Khaza'ai H., Patimah I., Rahmat A., Abed Y. Effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. *Food Nutr. Res.* 2016; 60: 29268.
 23. Viktorinova A., Svitekova K., Stecova A., Krizko M. Relationship between selected oxidative stress markers and lipid risk factors for cardiovascular disease in middle-aged adults and its possible clinical relevance. *Clin. Biochem.* 2016; 27. pii: S0009-9120(16)30095-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.05.024. [Epub ahead of print]
 24. Liu T., Shao Q., Korantzopoulos P., Liu E., Xu G., Li G. Serum levels of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 are associated with non-valvular atrial fibrillation. *Biomed. Rep.* 2015; 3 (6): 864—8.
 25. Montaigne D., Marechal X., Lefebvre P., Modine T., Fayad G., Dehondt H. et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (16): 1466—73.