

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**ШВЕЙНОВ АЛЕКСАНДР ИГОРЕВИЧ**

**ВЛИЯНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА  
ПАРАМЕТРЫ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И  
АРИТМИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ  
МИОКАРДА И НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

14.01.05 – КАРДИОЛОГИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор В.П. Михин

Курск – 2018

## Оглавление

Список сокращений .....	4
Введение.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1. Эпидемиология острого коронарного синдрома и его исходов.....	15
1.2. Состояние свертывающей системы крови у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией .....	17
1.3. Аритмическая активность миокарда и вариабельность сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией .....	20
1.4. Состояние диастолической функции левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией .....	23
1.5. Преимущества и недостатки современной медикаментозной терапии острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии .....	24
1.6. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в фармакотерапии ишемической болезни сердца: фармакодинамические аспекты и обзор современных исследований .....	26
1.7. Заключение по литературному обзору .....	32
Глава 2. Материалы и методы исследования .....	33
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	33
2.2. Дизайн исследования .....	34
2.3. Методы исследования .....	36
2.3.1. Методы исследования аритмической активности миокарда и показателей вариабельности сердечного ритма .....	36
2.3.2. Методы исследования параметров систолодиастолической функции миокарда левого желудочка .....	38
2.3.3. Методы определения уровня отдельных маркеров свертывающей системы крови, воспаления и агрегации тромбоцитов.....	39
2.3.4. Методы статистической обработки результатов .....	41
Глава 3. Результаты собственных исследований .....	42
3.1. Исходная характеристика больных, включенных в исследование.....	42
3.2. Состояние аритмической активности миокарда, параметров вариабельности сердечного ритма, систолодиастолической функции левого желудочка, показателей свертывающей системы крови и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне лечения .....	46
3.2.1. Состояние аритмической активности миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне лечения .....	46
3.2.2. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне лечения .....	54
3.2.3. Состояние систолодиастолической функции левого желудочка у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне лечения .....	59
3.2.4. Состояние параметров свертывающей системы крови и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом на фоне лечения.....	63

3.3. Состояние аритмической активности миокарда, параметров variability сердечного ритма, систолодиастолической функции левого желудочка, показателей свертывающей системы крови и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в нестабильную стенокардию на фоне лечения ...	70
3.3.1. Состояние аритмической активности миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в нестабильную стенокардию на фоне лечения .....	70
3.3.2. Динамика показателей variability сердечного ритма у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в нестабильную стенокардию на фоне лечения .....	73
3.3.3. Состояние систолодиастолической функции левого желудочка у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в нестабильную стенокардию на фоне лечения .....	77
3.3.4. Состояние параметров свертывающей системы крови и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом с исходом в нестабильную стенокардию на фоне лечения .....	82
3.4. Состояние аритмической активности миокарда, параметров variability сердечного ритма, систолодиастолической функции левого желудочка, показателей свертывающей системы крови и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в острый инфаркт миокарда на фоне лечения .....	88
3.4.1. Состояние аритмической активности миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в острый инфаркт миокарда на фоне лечения .....	88
3.4.2. Динамика показателей variability сердечного ритма у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в острый инфаркт миокарда на фоне лечения .....	89
3.4.3. Состояние систолодиастолической функции левого желудочка у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в острый инфаркт миокарда на фоне лечения .....	92
3.4.4. Состояние параметров свертывающей системы крови и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом с исходом в острый инфаркт миокарда на фоне лечения .....	96
3.5. Корреляционные взаимосвязи между параметрами аритмической активности миокарда, variability сердечного ритма, диастолической функции левого желудочка, коагулограммы, отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне лечения .....	103
Заключение .....	105
Выводы .....	116
Практические рекомендации.....	116
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	117
Список литературы .....	118
Приложение .....	135

### Список сокращений

- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВСР – вариабельность сердечного ритма
- ГЖЭ – групповые желудочковые экстрасистолы
- ГНЖЭ – групповые наджелудочковые экстрасистолы
- ДФ – диастолическая функция
- ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
- ЗЖЭ – залповые желудочковые экстрасистолы
- ЗНЖЭ – залповые наджелудочковые экстрасистолы
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- КЗ – критерий знаков
- КДО – конечный диастолический объем
- КСО – конечный систолический объем
- ЛЖ – левый желудочек
- МДА – малоновый диальдегид
- МНО – международное нормализованное отношение
- НС – нестабильная стенокардия
- НЭ – наджелудочковая экстрасистолия
- ОЖЭ – одиночные желудочковые экстрасистолы
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОНЖЭ – одиночные наджелудочковые экстрасистолы
- Омега-3 ПНЖК – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
- ПЖЭ – парные желудочковые экстрасистолы
- ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
- ПНЖЭ – парные наджелудочковые экстрасистолы
- УО – ударный объем
- ФВ – фракция выброса
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиограмма

DTE – время замедления раннего диастолического наполнения

E/A – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения

IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка

HF – высокочастотный компонент ВСР

LF – низкочастотный компонент ВСР

PAI-1 – ингибитор активации плазминогена 1

PgI2 – простагландин I2

PgI3 – простагландин I3

pNN50 – относительное преобладание мощности высокочастотного над низкочастотным компонентом ВСР

SDNN – стандартное отклонение всех RR интервалов ВСР

TxA2 – тромбоксан A2

TxA3 – тромбоксан A3

TxB2 – тромбоксан B2

TxB3 – тромбоксан B3

VLF – очень низкочастотный компонент ВСР

## **Введение**

### **Актуальность**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран мира. Поиск методов фармакологической коррекции патогенетических механизмов развития ИБС ведется уже на протяжении как минимум 100 лет, с момента первого описания клинической картины и морфологии острого инфаркта миокарда (ОИМ) [155]. Одним из ключевых патогенетических звеньев развития острой коронарной патологии является нарушение процессов коагуляции, что диктует необходимость включения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в стандарт лечения острого коронарного синдрома (ОКС) [9]. При этом сохраняется необходимость применения высоких доз антикоагулянтов и двойной антиагрегантной терапии, что сопряжено с рисками развития фатальных осложнений, не связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, в том числе геморрагических [158]. В связи с этим представляется перспективным дополнение антикоагулянтной терапии препаратами с более «мягким» действием, что позволит повысить эффективность профилактики тромботических осложнений и ограничить необходимость применения высоких доз антиагрегантов и антикоагулянтов.

Другим фактором, оказывающим существенное влияние на исход ОКС, является риск развития фатальных аритмий, вследствие электрической нестабильности мембран кардиомиоцитов в условиях острой ишемии и реперфузии [31]. В этой связи, комплексная терапия ОКС включает антиаритмические средства, которые, как правило, представлены бета-адреноблокаторами, обладающими рядом побочных эффектов в виде нежелательной брадикардии и удлинения атриовентрикулярной проводимости, что лимитирует в отдельных случаях их применение в дозах, обеспечивающих профилактику аритмических осложнений. В то же время, длительное применение амиодарона в качестве антиаритмического средства ограничивается присутствием йода в структуре молекулы препарата и опасностью нарушения функции

щитовидной железы [10]. В этой связи представляется оправданным поиск новых подходов в профилактике аритмических осложнений при ОИМ и нестабильной стенокардии (НС) путем использования дополнительных антиаритмогенных средств в составе комплексной терапии, что может позволить сократить потребность в высоких дозах амиодарона и бета-адреноблокаторов.

### **Степень разработанности темы исследования**

Приведенные факты свидетельствуют о сохраняющейся необходимости оптимизации антиаритмической и антикоагулянтной терапии при ОКС, что обосновывает поиск дополнительных средств с целью мягкой коррекции коагулопатических состояний и проаритмогенной активности миокарда. В этой связи представляется перспективным применение при ОКС омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК), обладающих дезагрегантным и антикоагулянтным действием, которое реализуется вследствие снижения в крови уровня тромбоксана A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) и модификации синтеза простагландина I<sub>2</sub> (PgI<sub>2</sub>). За счет включения в цикл арахидоновой кислоты омега-3 ПНЖК, инициируется образование тромбоксана A<sub>3</sub> (TxA<sub>3</sub>), обладающего меньшей проагрегантной активностью, чем TxA<sub>2</sub>, и простагландина I<sub>3</sub> (PgI<sub>3</sub>), не уступающего по вазодилатирующей и антиагрегантной активности PgI<sub>2</sub> [68, 77]. Доказана антиаритмогенная активность омега-3 ПНЖК, которая реализуется за счет их встраивания в структуру мембран кардиомиоцитов, что обеспечивает электрическую стабилизацию миокарда, прежде всего со стороны желудочков [86, 88]. Антиаритмогенная активность омега-3 ПНЖК была подтверждена в отдельных многоцентровых исследованиях, однако объектом изучения эффективности препарата служили больные со стабильными формами ИБС и нестойкими нарушениями сердечного ритма [82]. Помимо этого, по предварительным данным, омега-3 ПНЖК оказывают позитивное влияние на параметры вариабельности сердечного ритма (ВСР) при хронических формах ИБС [5, 25, 84]. Вследствие того, что дисбаланс вегетативной нервной системы играет важную роль в инициации аритмической активности, а вегетативный статус отражается на параметрах ВСР, последние могут служить информативным

прогностическим критерием развития аритмических осложнений [98, 119].

Учитывая наличие ряда патофизиологических особенностей электрической нестабильности миокарда в условиях острой ишемии или формирующегося участка некроза миокарда, встраивание омега-3 ПНЖК в структуру липидного комплекса мембран кардиомиоцитов ассоциируется со снижением аритмической активности, однако такие исследования носили предварительный характер или выполнялись лишь в условиях эксперимента на животных [46, 83]. Клиническая эффективность омега-3 ПНЖК при острой ишемии миокарда, как в отношении профилактики патологической аритмической активности, так и возможности воздействия на свертывающую систему крови комплексно не изучалась. В этой связи представляется перспективным определение возможности применения омега-3 ПНЖК при ОКС с исходами в ОИМ или НС с целью оптимизации фармакотерапии.

**Цель исследования:** оценить влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на аритмическую активность миокарда, показатели вариабельности сердечного ритма, систолодиастолическую функцию левого желудочка, уровень отдельных маркеров свертывающей системы крови, воспаления и агрегации тромбоцитов у больных острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией.

**Задачи исследования:**

1. Установить характер влияния омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в составе комплексной терапии на частоту желудочковых и суправентрикулярных нарушений ритма у больных острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в период лечения и реабилитации в условиях стационара.
2. Определить состояние временных и частотных параметров вариабельности сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией на фоне терапии омега-3



полиненасыщенными жирными кислотами в период госпитального лечения и реабилитации.

3. Оценить характер воздействия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на состояние систолодиастолической функции левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в период госпитального лечения и реабилитации.
4. Определить содержание в крови отдельных показателей свертывающей системы крови, воспаления и агрегации тромбоцитов, а также продуктов перекисного окисления липидов у больных острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в госпитальный период лечения и реабилитации на фоне приема омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в составе комплексной терапии.

### **Научная новизна**

В работе впервые доказано антиаритмогенное действие омега-3 ПНЖК (1 г/сут) в отношении желудочковой аритмической активности у пациентов с ОКС с исходом в НС, в первые 2 недели заболевания, что проявляется уменьшением числа одиночных желудочковых экстрасистол (ОЖЭ).

Впервые показано положительное влияние омега-3 ПНЖК на параметры ВСР у пациентов с ОИМ или НС, что выражается в повышении значений показателей общей ВСР – стандартного отклонения всех RR-интервалов (SDNN); числа последовательных пар RR-интервалов, отличающихся более, чем на 50 мс, деленного на общее количество RR-интервалов, отражающего относительное преобладание мощности высокочастотного над низкочастотным компонентом ВСР (pNN50), а также увеличении доли парасимпатических модуляций (повышение значения параметра высоких частот – HF), что свидетельствует о стабилизирующем влиянии препарата на центральную нервную систему и возбудимость мембран кардиомиоцитов [25] и ассоциируется со снижением риска фатальных нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [1, 28]. В подгруппе

пациентов с НС омега-3 ПНЖК оказывали более выраженное воздействие на показатели ВСР в отличие от пациентов с ОИМ.

Впервые установлена способность омега-3 ПНЖК улучшать диастолическую функцию левого желудочка (ДФ ЛЖ) к 14-м суткам терапии у пациентов с ОКС с исходом в ОИМ или НС в виде укорочения времени изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT), времени замедления раннего диастолического наполнения (DTE), а у пациентов с НС путем увеличения величины пика E трансмитрального потока, что свидетельствует об ускорении процессов функционального ремоделирования миокарда после ОКС с исходом в НС.

Доказана способность омега-3 ПНЖК снижать коагуляционную активность крови у больных с ОКС с исходом в ОИМ или НС за счет увеличения значения показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и уменьшения уровня фибриногена А в крови к 14-м суткам исследования.

Определен характер влияния омега-3 ПНЖК на уровень в крови отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов в условиях ОКС с исходом в ОИМ или НС, в частности, индуцировалось повышение в крови уровня P<sub>g</sub>I<sub>3</sub> и тромбоксана В<sub>3</sub> (ТхВ<sub>3</sub>), снижение уровня ингибитора активации плазминогена 1 (РАI-1) и эндотелина-1, что свидетельствует о наличии антиагрегантной и противовоспалительной активности препарата.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработан новый подход в лечении пациентов с ОКС с исходами в НС или ОИМ в период госпитальной реабилитации, заключающийся во включении препарата омега-3 ПНЖК в комплексную терапию, предусматривающую применение бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов, антикоагулянтов, двойной антиагрегантной терапии, нитратов пролонгированного действия.

Применение омега-3 ПНЖК у этой категории пациентов позволяет снизить эктопическую желудочковую активность, улучшить показатели ВСР, путем

повышения уровня параметров общей вариабельности, парасимпатической регуляции, и, в целом, способствует снижению вероятности развития фатальных аритмий. Улучшение показателей ДФ ЛЖ (укорочение IVRT, DTE у пациентов с ОКС с исходами в ОИМ или НС, увеличение значения пика E у пациентов с НС) в периоде наблюдения позволяет говорить о снижении прогрессирования сердечной недостаточности. Удлинение показателя АЧТВ, снижение в крови уровня фибриногена А, РАІ-1 и эндотелина-1, повышение концентрации ТхВ3, РgІ3, свидетельствуют о снижении прокоагулянтной активности плазмы крови, что уменьшает вероятность рецидива коронарного тромбоза и других тромботических осложнений.

На основании результатов исследования были разработаны практические рекомендации для врачей по применению препарата омега-3 ПНЖК (1 г/сут) у пациентов с ОКС с исходами в ОИМ или НС в течение периода госпитального лечения и реабилитации, реализация которых позволит сократить частоту аритмических эпизодов, ускорить восстановление функциональной активности ЛЖ, уменьшить вероятность тромбогенных осложнений и повысить эффективность госпитального этапа лечения и реабилитации больных с ОИМ или НС.

### **Методология и методы исследования**

Работа представляет собой открытое рандомизированное исследование 100 больных ИБС с ОКС с исходом в ОИМ или НС в период их госпитальной реабилитации и лечения; в комплексную терапию 50 больных с ОКС на протяжении 14-ти дней с первого дня лечения был включен препарат Омакор (1 г/сут), который является единственным зарегистрированным лекарственным средством, содержащим омега-3 ПНЖК. Другие 50 пациентов продолжали получать стандартную терапию. Оценивалось состояние аритмической активности миокарда, ВСР с использованием метода холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), состояние систолической и диастолической функции ЛЖ методом доплерэхокардиографии, уровень отдельных маркеров свертывающей системы крови, воспаления и агрегации

тромбоцитов с использованием твердофазного иммуноферментного анализа и стандартных лабораторных диагностических методик.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Включение омега-3 ПНЖК (1 г/сут) в комплексную терапию больных ОКС с исходом в НС в госпитальный период лечения и реабилитации приводит к уменьшению уровня желудочковой аритмической активности, что проявляется снижением общего числа одиночных экстрасистол к 14-м сут лечения. При исходе ОКС в ОИМ изменений аритмической активности на фоне приема омега-3 ПНЖК не выявлено.
2. Применение омега-3 ПНЖК (1г/сут) в составе комплексной терапии пациентов с ОКС с исходом в ОИМ или НС в госпитальный период лечения и реабилитации улучшает суточный профиль ВСР, что проявляется повышением как показателей общей ВСР (SDNN, рNN50), так и частотного параметра HF, что свидетельствует об усилении парасимпатических влияний на миокард на фоне использования препарата. У пациентов с НС отмечены более выраженные позитивные изменения показателей ВСР, чем у пациентов с ОИМ.
3. Включение омега-3 ПНЖК (1г/сут) в состав комплексной терапии пациентов с ОКС с исходом в ОИМ или НС в период госпитальной реабилитации ускоряет восстановление ДФ ЛЖ за счет уменьшения временных параметров IVRT и DTE. При НС отмечено увеличение значения пика E трансмитрального потока.
4. Омега-3 ПНЖК (1г/сут) в составе комплексной терапии пациентов с ОКС с исходом в ОИМ или НС оказывают антикоагулянтный и антиагрегантный эффекты, что проявляется удлинением величины АЧТВ, снижением значения фибриногена А в крови на фоне модификации синтеза и изменения уровня отдельных маркеров свертывающей системы крови, воспаления и агрегации тромбоцитов с повышением содержания ТхВ3, P<sub>g</sub>I<sub>3</sub>, снижением концентрации PAI-1, эндотелина-1.

### **Реализация результатов работы**

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу БМУ «Курская областная клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области, ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ОБУЗ «Курская городская больница №1 им. Н.С. Короткова», ОБУЗ «Железнодорожная городская больница №2» комитета здравоохранения Курской области, ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», ОГБУЗ «Городская клиническая больница №1 г. Белгорода», БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», в учебный процесс кафедр терапевтического профиля ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность результатов работы, основных положений и выводов диссертации определяется данными, полученными в результате открытого рандомизированного комплексного исследования, включающего обследование и лечение 100 пациентов с ОКС с дальнейшим исходом в НС или ОИМ, 50 из которых принимали препарат омега-3 ПНЖК Омакор (1 г/сут), в дополнение к комплексной терапии. Использование определенных критериев включения и исключения, стратификационных критериев рандомизации при формировании рандомизированных групп, применение современных методов статистического анализа позволило провести анализ эффективности омега-3 ПНЖК у пациентов с ОКС с исходами в ОИМ или НС.

В работе использовались современные методики сбора и обработки данных с применением программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для всех переменных проводилась проверка на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий в динамике исследуемых параметров оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Для сравнения переменных с распределением отличным от нормального применялись непараметрические методы статистического анализа (критерий Манна-Уитни, критерий знаков (K3)). Для определения наличия и

степени выраженности корреляционных связей между показателями рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

По результатам настоящего исследования опубликовано 17 печатных работ, включающих 4 статьи в журналах, определенных перечнем ВАК РФ. Результаты исследования были доложены на всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Курск, 2014, 2016), Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков (Казань, 2015; Курск, 2016; Воронеж, 2017), X Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015), международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета (Курск, 2016).

Апробация диссертации состоялась 14.07.2017 на базе Курского государственного медицинского университета. По итогам апробации диссертация рекомендована к защите.

### **Структура и объем диссертации**

Настоящая диссертация изложена на 138 страницах печатного текста, содержит 30 таблиц и 54 рисунка. Основные разделы диссертации включают: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы, состоящий из 52 российских и 107 зарубежных источников (всего - 159 источников), приложение.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Эпидемиология острого коронарного синдрома и его исходов

ОКС – совокупный термин, обозначающий группу клинических признаков и симптомов, позволяющих заподозрить ОИМ или НС с высоким риском развития ОИМ [30]. ОКС является предварительным диагнозом у больных с острым нарушением коронарного кровообращения, который выставляется на догоспитальном этапе и правомочен в течение первых суток пребывания такого больного в стационаре, когда имеющиеся клинические и параклинические данные не позволяют вынести окончательное суждение о наличии или отсутствии необратимых ишемических нарушений в миокарде – развитии инфаркта миокарда [32, 85]. Верификация диагноза осуществляется с помощью клинических данных, ЭКГ-критериев, определения наличия в крови специфических маркеров некроза миокарда (тропонин I или T, МВ-фракция креатинфосфокиназы). Однако в последнее время внедряются и новые методы диагностики, в том числе использование белка, связывающего жирные кислоты [48]. При наличии маркеров некроза устанавливается диагноз ОИМ, при их отсутствии – НС (рисунок 1).



Рисунок 1 – Критерии верификации исходов ОКС [53].

С каждым годом в Российской Федерации возрастает число вызовов скорой медицинской помощи, из них по поводу ОКС до 20% от общего числа обращений [32]. Всего, в настоящее время ежегодно регистрируется 520 тыс. ОКС, из них 36% случаев приходится на ОИМ и 64% – на ИС. Характер исходов ОКС имеет определенные возрастные и гендерные особенности у пациентов в возрасте старше 60 лет: частота ОИМ у мужчин и женщин практически не различается, однако в более ранних возрастных категориях ОИМ встречается значительно чаще у мужчин – в 5 раз в возрасте до 50 лет, в 2 раза в возрасте 50-60 лет [37].

В мировой и российской статистике наблюдается существенное сокращение госпитальной летальности от ОИМ, однако в России она в два раза выше, чем в индустриальных странах Европы и Америки – 15-16% в России против 5-7% за рубежом. На долю ОИМ приходится 5–6% смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и около 3% от общей смертности населения Российской Федерации [18, 153].

В исследовании С.А. Округина (2016) в сравнительном аспекте проанализированы особенности распространения, возникновения и течения ОИМ в малой популяции (у населения Томска) в 1984 г. и через 30 лет - в 2013 г. В основе исследования лежали данные эпидемиологической программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда». При этом было установлено повышение удельного веса пациентов старше 60 лет в структуре больных с ОИМ, в три раза увеличилось число случаев с атипичным течением. Также выросло количество пациентов с крупноочаговым инфарктом. Среди осложнений возросла частота развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушений сердечного ритма и проводимости, рецидивирующего течения ОИМ. По данному примеру можно сделать вывод о том, что, несмотря на общее снижение случаев летальности от инфаркта миокарда в России, структура заболеваемости в последние годы претерпела существенные изменения, и это негативно сказывается на таком показателе, как качество жизни [41], которое определяется еще одним важным параметром – «потерянными годами потенциальной жизни» [3, 12]. ИБС определяет потерю от 700 до 900 тыс. лет жизни населения



Российской Федерации в трудоспособном возрасте. Около 100–120 тыс. лет потенциально активной жизни теряется гражданами Российской Федерации в связи с ОИМ; 90% потерянных лет обусловлены смертью мужчин, у которых средний возраст наступления смерти от ОИМ меньше, чем у женщин. Ежегодный экономический ущерб, ассоциированный с ОКС, составляет около 75 млрд руб [18].

Несмотря на успехи современной медикаментозной терапии ОИМ, внедрения новых инвазивных методов лечения, каждый третий случай развития ОИМ в остром или подостром периоде заболевания заканчивается летальным исходом [37]. Это диктует необходимость поиска дополнительных методов госпитальной терапии ОКС, базирующихся на коррекции основных патогенетических звеньев развития этого заболевания.

### ***1.2. Состояние свертывающей системы крови у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией***

Основным аспектом патогенеза ОКС является тромбоз коронарных сосудов – полная или частичная обструкция кровотока, возникающая в результате комплекса влияний как со стороны сосудистой стенки, так и со стороны свертывающей системы крови [143]. Впервые коронарный тромбоз, как непосредственная причина ОИМ, был верифицирован в исследовании британских патологоанатомов Davies & Thomas. Из 100 аутопсий пациентов, погибших от ИБС в первые 6 часов от начала симптомов, в 74 случаях были найдены тромбы в просвете коронарных сосудов [121]. Локализация их была преимущественно на уровне разрывов богатых липидами атеросклеротических бляшек, причем тромботические массы пронизывали бляшку, тем самым увеличивая ее размеры. Схожим по результатам, было исследование E.Falk, опубликованное в 1985 г. У 100% из 25 пациентов с НС, умерших внезапно, был обнаружен тромбоз коронарных артерий. Причем, морфологическая структура тромбов и атеросклеротических бляшек отличалась полиморфизмом, что указывало на различия во времени появления тромботических масс, суживавших просвет [116].

Дальнейшее совершенствование диагностических методик, включающих в себя коронароангиографическое обследование, определение новых биохимических маркеров воспаления и агрегации, позволило убедиться в определяющей роли коронарного тромбоза, как причины НС и ОИМ, и явилось предпосылкой для формирования термина «ОКС»[110].

Первичный гемостаз тесно ассоциирован с вазоконстрикцией, снижающей потерю крови из места повреждения, агрегацией и активацией тромбоцитов с формированием тромба, и связан с травмой сосудистого эндотелия, дисфункция которого признана универсальным механизмом действия всех факторов риска ИБС [81]. Эндотелиальная дисфункция приводит не только к атеросклеротическому поражению артерий, но и активирует коагуляционный и тромбоцитарный механизмы свертывания крови. В ряде исследований доказана ведущая роль липопротеидов низкой плотности в развитии воспаления в атеросклеротической бляшке, из-за которого происходит индукция каскада свертывания крови, вследствие повышения экспрессии эндотелина-1 и запуска местной воспалительной реакции [21]. При этом помимо местного механического или воспалительного повреждения атеросклеротической бляшки под воздействием различного рода факторов, важную роль в патогенезе ОКС играет и дисбаланс свертывающей системы крови [60, 107]. Гемостаз интегрирован в систему циркуляции, однако под действием различных этиологических факторов происходит разбалансировка, приводящая к тромбозу или, наоборот, к кровотечению [138]. Баланс между тромботическими и геморрагическими состояниями контролируется в организме благодаря контакту тромбоцитов с сосудистой стенкой и взаимодействию между факторами свертывания и фибринолитической системой [118].

При местном тромбозе после разрыва атеросклеротической бляшки происходит выброс тромбогенных субстанций, что приводит к срыву местной регуляции гемостаза и началу ускоренного тромбинообразования в месте разрыва. Наличие обнажившегося коллагена, адгезивного белка фактора фон Виллебранда, приводит к началу взаимодействия рецепторов Gr IIb-III тромбоцитов с

сосудистой стенкой [61, 137]. После прикрепления тромбоцитов к поверхности стенки возникает активация внутреннего и внешнего механизмов развития гемостаза, с участием факторов свертывания крови, фибриногена [156]. Результатом процесса активации свертывания крови является полная или частичная тромботическая окклюзия артерии.

Помимо вышеописанных механизмов, в работах М.М. Shahrougi и соавт. доказана роль спазма артерий в патогенезе острых ишемических состояний. Атеросклеротическая бляшка и окружающая ее сосудистая стенка имеют иную реактивность, чем нормальная поверхность эндотелия, что приводит к ее дисфункции в сегменте бляшки. Основными биологически активными факторами, приводящими к спазму артерии являются ТхА<sub>2</sub>, серотонин (содержатся в тромбоцитах) и тромбин [59]. При этом приобретает большое значение антагонизм между двумя метаболитами арахидоновой кислоты – ТхА<sub>2</sub> и простаглицлином. ТхА<sub>2</sub> образуется в тромбоцитах и является мощным проагрегантом и вазоконстриктором [144]. Простаглицлин образуется в эндотелиальных клетках и является мощным системным вазодилататором и антиагрегантом. Импульсом к образованию простаглицлина эндотелиальными клетками может быть повреждение целостности эндотелия, а также появление в кровотоке тромбина. При адгезии тромбоцитов к месту поврежденного сосуда местно увеличивается концентрация ТхА<sub>2</sub>, одновременно с этим из эндотелиальных клеток выделяется простаглицлин, ограничивая или предотвращая процесс тромбообразования. В конце 70-х и в 80-х годах была опубликована серия исследований, посвященных роли соотношения тромбоксан/простаглицлин в патогенезе коронарного тромбоза [101]. Группой исследователей во главе с J. Mehta была выдвинута гипотеза происхождения стенокардии вследствие дисбаланса в имеющемся равновесии тромбоксана и простаглицлина. В дальнейшем, в исследованиях P. Walinsky, J. Fareed было доказано наличие повышенного уровня ТхА<sub>2</sub> у пациентов с ОИМ на ранних его стадиях. Затем этот показатель начали использовать для оценки эффективности антиагрегантной терапии [103, 154].

Таким образом, ключевым звеном развития ОКС и его исходов в настоящее время по-прежнему считается коронарный тромбоз. Данные дополнились знанием молекулярных и биохимических механизмов, позволяющих усовершенствовать методы медикаментозной коррекции коагулопатических состояний.

### ***1.3. Аритмическая активность миокарда и вариабельность сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией***

Пароксизмальные нарушения ритма являются наиболее частой причиной летальных исходов у больных [34]. Даже при отсутствии клинической симптоматики у пациентов в первые 14 суток ОИМ или НС наблюдается значительное количество желудочковых и наджелудочковых аритмий. Наибольшую опасность представляют желудочковые нарушения ритма [4, 5]. Основными факторами их развития являются нарушения кислотно-основного равновесия и электролитного баланса в организме, тромболитическая терапия, локализация очагов некроза миокарда. Среди наиболее вероятных механизмов возникновения желудочковых аритмий выделяют: повышение эктопического автоматизма и триггерной активности, формирование петли «re-entry» в зонах миокарда с негомогенными свойствами рефрактерности и проводимости [35, 95]. Имеются сведения о том, что стимуляция выработки циклического аденозинмонофосфата и дальнейшая перегрузка клеток кальцием также могут способствовать возникновению поздних постдеполяризаций и развитию желудочковых аритмий [17, 33].

Р. Leinveber и соавт. определили факторы, ассоциированные с ранним появлением желудочковых аритмий – ЧСС более 70 ударов в минуту, высокие классы острой сердечной недостаточности по Killip, нижняя локализация инфаркта миокарда, элевация сегмента ST, тромболитическая терапия перед ангиопластикой и др. К поздним факторам, ассоциирующимся с возникновением желудочковых нарушений ритма, помимо вышеизложенных, было отнесено позднее (более чем через 24 часа от начала заболевания) применение бета-адреноблокаторов [119].

В исследовании P.L. McLennan с соавт. были оценены другие предпосылки развития желудочковых аритмий, в частности доказана роль повышенного содержания в крови кардиотропных ферментов как фактора, характеризующего массивность повреждения сердечной мышцы [127].

В последние годы в ряде исследований рассматривается роль вегетативного дисбаланса, как причины желудочковых нарушений ритма у пациентов с ОКС, что отражается в снижении показателей ВСР, удлинении интервала QT. Также оценивается относительно новый параметр – турбулентность сердечного ритма — краткосрочные колебания продолжительности синусового цикла, возникающие после желудочковой экстрасистолы. У больных, перенёсших ОИМ, наличие патологической турбулентности свидетельствует о высоком риске аритмических осложнений [155].

При сравнении частоты эпизодов желудочковых нарушений ритма до и после начала широкого применения тромболизиса, наблюдается двукратное снижение частоты желудочковых аритмий [11, 36]. В исследовании GUSTO-I показано, что после своевременного использования тромболизиса желудочковая аритмия зарегистрирована у 10,2% пациентов, из них желудочковая тахикардия у 3,5%, фибрилляция желудочков у 4,1% [102]. Также в проспективных исследованиях показано неуклонное снижение количества желудочковых аритмий в период с 1999 по 2005 гг., причем преимущественно за счет снижения доли фибрилляции желудочков [74].

Указанная положительная динамика в виде уменьшения доли фатальных желудочковых аритмий объясняется преимущественно двумя факторами – применением бета-адреноблокаторов в период госпитальной реабилитации и включением их во все клинические рекомендации по лечению пациентов с ОКС, и появлением новых методов лечения, таких как тромболизис и ангиопластика [75].

Причины наджелудочковых нарушений ритма в целом схожи с таковыми при желудочковых аритмиях, однако многими авторами значительно большая роль уделяется вегетативному дисбалансу нервной системы [25]. В ряде исследований была показана зависимость количества наджелудочковых

экстрасистол от локализации патологического процесса и его объема. Наиболее часто пароксизмальные наджелудочковые аритмии возникают при поражении высоких боковых отделов и нижней стенки левого желудочка. Частота фибрилляции предсердий не зависела от локализации и тяжести течения патологического процесса [6].

Дисфункция вегетативной нервной системы, играющая важную роль в патогенезе аритмической активности при ОИМ косвенно оценивается при помощи ВСР. По данным Н.Б. Амирова и соавт. наиболее значимыми показателями для оценки ВСР являются показатели общей variability сердечного ритма SDNN и pNN50, показатель активности парасимпатического звена регуляции сердечного ритма – HF, и параметр, характеризующий симпатическую активность – LF [1]. При оценке ВСР сразу после свершившегося коронарного события было отмечено резкое снижение всех вышеперечисленных показателей по данным 48-часового холтеровского ЭКГ-мониторирования [111]. По данным J.T. Bigger с соавт. (1993) сниженные параметры ВСР являются предиктором развития аритмических осложнений в период реабилитации после инфаркта миокарда, а также являются фактором риска развития повторного коронарного события. В исследовании J.H. Christensen и соавт (1996) подтверждаются данные предыдущих исследований, и выявлено повышение вероятности летального исхода у пациентов с низкой ВСР после перенесенного ОИМ [110]. В то же время применение бета-адреноблокаторов, по мнению отдельных авторов, значительно снижает риск смерти в реабилитационный период как раз за счет восстановления баланса параметров ВСР – повышения показателя HF, и регулировки соотношения LF/HF [25].

Таким образом, оценка уровня параметров ВСР приобретает все большее значение в связи с возможностью оценки вероятности повторного коронарного события или развития в перспективе осложнений аритмогенного характера. Показатели ВСР поддаются медикаментозной коррекции, что позволяет улучшать прогноз выживаемости у пациентов после перенесенного ОКС.

#### ***1.4. Состояние диастолической функции левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией***

При ОКС и его исходах происходит не только функциональная, но и морфологическая перестройка сердечной мышцы, что может приводить к развитию поздних осложнений, наиболее частое из которых – ХСН [57]. Ранним предиктором ее является, в том числе, и ДФ ЛЖ, возникающая вследствие повышения жесткости стенки ЛЖ за счет частых ишемических атак [17, 70]. В частности, в исследовании А. Milewska (2016) у 569 пациентов было показано, что сниженные показатели ДФ ЛЖ являются прогностическим признаком неблагоприятных клинических исходов вне зависимости от уровня показателей систолической функции ЛЖ (фракция выброса (ФВ)) [142].

По данным ряда исследований ОКС, реализующийся в течение нескольких дней в ОИМ или НС, часто сопровождается более или менее выраженным снижением систолодиастолической функции ЛЖ [114]. Степень ее может быть различной и зависит, в том числе, от формы ОКС. По данным исследования Е.А. Чудаковой (2011) у всех 72 исследуемых пациентов с ОКС выявлены признаки ДФ ЛЖ на 3 сутки исследования, в виде достоверного увеличения времени изоволюмического расслабления ЛЖ, снижении величины пика Е и увеличения величины пика А. Однако у пациентов с НС эти изменения были менее выражены, чем в группе больных с ОИМ [50].

В других исследованиях у пациентов с осложненным ОИМ обнаружены существенные изменения, как в центральной, так и периферической гемодинамике, в том числе и выраженная дисфункция ЛЖ [16].

В целом, после развившегося коронарного события, формирующаяся дисфункция ЛЖ с трудом поддается фармакологической коррекции, вследствие морфологических и структурных изменений миокарда ЛЖ. Однако, представляется возможным в значительной мере остановить прогрессирование ДФ ЛЖ и нивелировать функциональные нарушения путем фармакологического воздействия на сохранившийся миокард.

Описанные выше патогенетические звенья ОИМ и НС нуждаются в комплексной коррекции, которая осуществляется современной стандартной фармакотерапией.

### ***1.5. Преимущества и недостатки современной медикаментозной терапии острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии***

Основной целью терапии как ОИМ, так и НС являются восстановление коронарного кровотока и поддержание проходимости поражённой коронарной артерии, ограничение очага поражения (некроза), профилактика и лечение угрожающих жизни осложнений [153].

Важнейшую роль в настоящее время играет антикоагулянтная и антиагрегантная терапия. Причем, при коронарном тромбозе применяется двойная антиагрегантная терапия, для комплексного воздействия на главное патогенетическое звено [14, 31, 139].

Стандартная антитромботическая терапия включает в себя различные варианты гепаринов, такие как нефракционированные гепарины, низкомолекулярные гепарины, прямые ингибиторы тромбина (Аргатробан), непрямой ингибитор фактора 10а – Фондопаринукс (Арикстра), требующие парентерального введения, при этом возможность формирования тромба в месте инъекции ограничивают их применение в клинической практике. Применение различных форм гепарина нередко ассоциируется с тромбоцитопенией, иммунологическими реакциями, и другими побочными эффектами, а неконтролируемый прием антиагрегантных препаратов в период амбулаторной реабилитации после коронарного события может привести к развитию опасных геморрагических осложнений [38, 136, 157].

Особое место в лечении именно ОКС занимает тромболитическая терапия, позволяющая в первые часы развития ОКС выполнить основную задачу его коррекции – восстановление коронарного кровотока. Наибольший эффект от проводимого тромболитизиса наблюдается в случаях дальнейшего проведения эндоваскулярного вмешательства (баллонная ангиопластика). Изолированное



проведение тромболитической терапии в целом восстанавливает коронарный кровоток, однако не исключен рецидив эпизода коронарного тромбоза, а также развития геморрагических осложнений, в связи с чем на проведение тромболитизиса накладывается ряд ограничений [54].

Использование препаратов с антиангинальным эффектом, основным представителем которых являются нитраты, патогенетически обосновано для восстановления коронарного кровотока, а также снижения пред- и постнагрузки на миокард. Основным недостатком приема указанной группы препаратов является возможность развития тяжелой артериальной гипотензии, которая может оказаться фатальной, особенно у лиц пожилого возраста [37].

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов определено современными рекомендациями по лечению пациентов с ОКС. Роль этих препаратов в профилактике ранних и поздних осложнений ОКС не подвергается сомнению. Ограничения к применению указанных средств при остром коронарном событии, как правило, возникают лишь при наличии прямых противопоказаний [53].

Гиполипидемическая терапия при ОКС, как в первые сутки его развития, так и во время длительного периода реабилитации не подвергается сомнению, вследствие прямого воздействия статинов и их производных на основное этиологическое звено ОКС. Ограничением к их приему могут служить только противопоказания к ним или побочные эффекты, широко описанные в литературе (рабдомиолиз, транзиторное повышение печеночных трансаминаз) [110].

Таким образом, приведенные факты свидетельствуют о необходимости оптимизации антиаритмической, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии при ОКС с целью снижения частоты побочных эффектов используемых препаратов.

### ***1.6. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в фармакотерапии ишемической болезни сердца: фармакодинамические аспекты и обзор современных исследований***

Среди длинного ряда препаратов на основе омега-3 ПНЖК имеется лишь одно официально зарегистрированное лекарственное средство – Омакор, содержащее примерно 90% омега-3 ПНЖК на 1 г [42]. Содержание ПНЖК представлено докозагексаеновой кислотой и эйкозапентаеновой кислотой. Препарат обладает гиполипидемическим, антиаритмогенным, легким антикоагулянтным влиянием [8, 29].

Омега-3 ПНЖК не образуются в человеческом организме, однако выполняют в нем множество различных физиологических функций [13, 63, 92, 150]. С момента начала широкого применения указанной группы препаратов было введено понятие  $\omega$ -3 индекса эритроцитов, представляющего собой сумму процентного содержания докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот полиненасыщенных жирных кислот в мембране эритроцитов [24, 72]. Ценность этого показателя как предиктора различных сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. внезапной сердечной смерти, была продемонстрирована в ряде работ [112, 131, 147]. В исследовании Е.М. Гавва и соавт. (2012) показано, что низкий уровень  $\omega$ -3 индекса эритроцитов соответствует среднему и высокому риску внезапной сердечной смерти, а также выявлена обратная корреляция между уровнем желудочковой экстрасистолии и  $\omega$ -3 индексом эритроцитов и прямая взаимосвязь с показателями ВСР и диастолической функции [5].

Путем замещения арахидоновой кислоты, как исходного субстрата, из омега-3 ПНЖК образуются эйкозаноиды – тромбоксаны, лейкотриены, простагландины и простациклины, регулирующие воспалительные реакции, функционирование клеточных элементов крови, спазм и дилатацию сосудов. При этом некоторые из указанных метаболитов обладают меньшей активностью, чем их предшественники, образующиеся собственно из арахидоновой кислоты [15, 76, 91]. Так, в исследованиях фармакодинамики омега-3 ПНЖК показано образование вместо ТхА2 – ТхА3, обладающего меньшей вазоспастической функцией, а также

сниженной способностью стимулировать агрегацию тромбоцитов, за счет уменьшения экспрессии рецепторов Gp IIb-IIIa на их мембранах [43, 117]. Помимо этого вместо PGI<sub>2</sub> образуется его функциональный аналог – PGI<sub>3</sub>, обладающий приблизительно равной активностью. Являясь антагонистом TxA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> обладает антиагрегантным, вазодилатирующим эффектом, а также усиливает антикоагулянтное действие гепарина [113, 145]. За счет вышеописанных изменений функционального соотношения тромбоксан/простагландин уменьшается вероятность тромбообразования, и, следовательно, риск острых коронарных событий.

Помимо этого, указанный сдвиг соотношения TxA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>, по некоторым данным, снижает риск фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти. Механизм таких изменений объясняется косвенно, так как доказано, что блокировка рецепторов к TxA<sub>2</sub> снижает риск аритмий ишемического генеза, а при повышении концентрации PGI<sub>2</sub> частота и тяжесть такого рода аритмий уменьшается [66, 88, 101].

Еще одним важнейшим антиаритмогенным механизмом омега-3 ПНЖК является встраивание их компонентов в мембрану кардиомиоцитов, что приводит к стабилизации их структуры, и, соответственно более слаженной работе ионных каналов, входящих в состав билипидного слоя мембраны [62, 67]. Особую роль в антиаритмогенном действии метаболитов омега-3 ПНЖК играет их влияние на кальциевые каналы – в ряде исследований показано, что обогащение пищи неэстерифицированными жирными кислотами приводит к усилению поглощения ионов кальция эндоплазматическим ретикуломом [68, 120]. Однако, в исследовании Y. Kinoshita установлено, что включение омега-3 ПНЖК в пищу повышает активность кальциевой АТФазы в кардиомиоцитах, что приводит к уменьшению тяжести аритмий за счет блокировки накопления кальция во время ишемии [58, 108]. Такой двунаправленный эффект омега-3 ПНЖК позволяет стабилизировать мембранный кальциевый обмен в клетках миокарда и улучшить сопряжение между возбуждением и сокращением кардиомиоцитов. Омега-3 ПНЖК также блокируют быстрые вольтаж-зависимые натриевые каналы клеток

миокарда, что оказывает мембраностабилизирующее действие и подавляет тенденцию к уменьшению времени рефрактерного периода [22, 78, 152].

Оценивая влияние омега-3 ПНЖК на риск внезапной сердечной смерти и фатальных нарушений ритма, в частности желудочковых тахикардий, стоит обратить внимание на исследования J.H. Christensen, где было показано, что у пациентов с низкими концентрациями омега-3 ПНЖК в сыворотке крови чаще применялась имплантация кардиовертера-дефибриллятора. В исследовании SOFA у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором отмечалось улучшение выживаемости в группе испытуемых, получавших омега-3 ПНЖК в дозе 2 г/сут [7, 80, 87]. В исследовании A. Leaf получены данные, согласно которым увеличивался период времени до наступления смерти или первого случая активации имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, в группе пациентов, дополнительно получавших омега-3 ПНЖК [106, 141].

Изучение влияния омега-3 ПНЖК на риск развития, частоту рецидивов фибрилляции предсердий также является одним из современных направлений в исследовании омега-3 ПНЖК. В Cardiovascular Health Study, FORWARD, Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study (в общей сложности порядка 7 тыс. пациентов) была выявлена общая тенденция, заключающаяся в снижении риска развития и рецидива фибрилляции предсердий, у лиц, применяющих большие дозы омега-3-ПНЖК [19, 99, 104, 132].

Помимо антиаритмогенного эффекта в ряде исследований описано влияние омега-3 ПНЖК на показатели ВСП. По данным А.В. Говорина (2012) у пациентов с перенесенным Q-инфарктом миокарда омега-3 ПНЖК в течение 6 месяцев оказывают положительное влияние на ВСП и на вариабельность интервала QT [13]. В исследовании ряда зарубежных авторов показано улучшение показателей ВСП при субмаксимальной нагрузке у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда, а также уменьшение частоты ишемических эпизодов при приеме омега-3 ПНЖК [73, 146].

Механизм влияний на показатели ВСР объясняется как с позиции уже описанного действия омега-3 ПНЖК на мембраны клеток, так и их воздействием на центральную нервную систему, вследствие чего дискутируется вопрос о применении омега-3 ПНЖК в неврологии и психиатрии [45, 96, 135].

В то же время, в исследовании Перовой Н.В. и соавт. у больных хронической ИБС и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) 12-недельная терапия препаратом омега-3 ПНЖК Омакором в дозе 1 г/сут не привела к достоверному изменению параметров ВСР, вероятно за счет того, что снижение ВСР у этих пациентов было вызвано не просто функциональными сдвигами, а грубым органическим поражением миокарда [8].

Нельзя обойти вниманием и антиатерогенное действие Омакора, так как изначально он и регистрировался как гиполипидемический препарат. Его действие обусловлено снижением уровня триглицеридов, что описано уже в достаточно ранних исследованиях. Так W.S. Harris и соавт. (1997) показали 45%-ное снижение уровня триглицеридов у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией. В исследовании тех же авторов также показано и незначительное увеличение содержания липопротеинов высокой плотности [72, 111, 112, 133].

Сочетанное применение Омакора и статинов дает выраженный комбинированный гиполипидемический эффект, что также отражено в ряде исследований [20, 52, 148].

Гиполипидемические свойства омега-3 ПНЖК во многом обусловлены торможением синтеза липопротеидов низкой плотности в печени, а также усилением катаболизма хиломикрон в крови [49, 97, 115]. Вкупе с вышеперечисленными эффектами омега-3 ПНЖК, гиполипидемический вносит дополнительный вклад в комплексное влияние препарата на патогенетические механизмы ИБС.

Помимо перечисленных эффектов, омега-3 ПНЖК находят свое применение и в других областях медицины, что свидетельствует об их системном влиянии на организм [56, 65, 105].

Все вышеописанные фармакодинамические особенности омега-3 ПНЖК обуславливают их применение прежде всего при ИБС. Основное внимание к этой группе препаратов было привлечено после публикации результатов двух крупных проспективных исследований – GISSI-Prevenzione и GISSI-HF. В исследовании GISSI-Prevenzione, в котором приняло участие более 11 тыс. пациентов с недавно перенесенным (<3 месяцев) инфарктом миокарда было выявлено значительное снижение риска смертности как от всех причин, так и только от сердечно-сосудистых осложнений [79]. Однако, учитывая место проведения исследования (Италия) стоит отметить высокую приверженность многих пациентов к средиземноморской диете, которая также могла способствовать положительным результатам исследования [86, 98]. Этой же группой исследователей через 10 лет на Конгрессе Европейского Кардиологического общества были доложены результаты исследования GISSI-HF, в которое были включены порядка 7 тыс. пациентов с ХСН. Был продемонстрирован умеренный положительный эффект по уменьшению числа госпитализаций и снижению смертности в связи с сердечно-сосудистыми причинами у пациентов с ХСН. Учитывая медиану времени наблюдения пациентов (более 3-х лет) результаты GISSI-HF свидетельствуют о стойком положительном эффекте омега-3-ПНЖК в течение длительного периода времени [70, 109].

Схожее с GISSI-Prevenzione исследование DART (Diet and Reinfarction) было проведено в США [93]. В нем приняли участие 2033 больных менее 70 лет без сахарного диабета, находившихся в реабилитационном периоде после инфаркта миокарда. После повышения в рационе пациентов потребления продуктов, содержащих омега-3 ПНЖК, отмечено значительное положительное влияние на выживаемость. Однако проведенное исследование DART-2 продемонстрировало противоположные результаты – в группе пациентов, страдающих стенокардией и увеличивших потребление в рационе жирных сортов рыбы (либо принимавших дополнительно  $\omega$ -3 ПНЖК в виде капсул), было выявлено увеличение частоты случаев внезапной сердечной смерти, а уровень общей смертности не отличался от такового в контрольной группе [128, 129].

Проведенное в Японии исследование JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) подтвердило результаты GISSI-Prevenzione и DART для клинических исходов, в виде снижения смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых осложнений [94]. Однако, исследование ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) не показало снижение риска смерти у больных, принимавших омега-3 ПНЖК, при этом в исследование были включены пациенты с сахарным диабетом и высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [82].

В настоящее время также изучается роль омега-3 ПНЖК в ремоделировании сердечной мышцы и изменении тканевых характеристик у пациентов с ОИМ, получающих стандартную терапию. В мультицентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании OMEGA-REMODEL пациенты были рандомизированы на две группы – 180 человек получали 6 месяцев омега-3 ПНЖК 1 г/сут, 178 человек – получали плацебо. С использованием методики ядерно-магнитного резонанса при оценке структуры миокарда ЛЖ была зафиксирована вовлеченность структур сердца в патологический процесс и его тканевые характеристики в начале и после проведенной терапии. В результате исследования – пациенты, получавшие омега-3 ПНЖК имели снижение индекса левожелудочкового систолического объема на 5,8% и объема миокардиального фиброза по сравнению с плацебо на 5,6 %. Также было показано, что у пациентов, достигших высокого уровня омега-3-индекса в эритроцитах снизился индекс левожелудочкового систолического объема на 13%, по сравнению с пациентами с низким уровнем омега-3-индекса. У пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК имелось выраженное снижение маркеров системного и сосудистого воспаления и миокардиального фиброза [90, 125].

Таким образом, применение омега-3 ПНЖК у пациентов с хронической ИБС имеет многолетнюю историю, их эффективность и особенности были подтверждены многочисленными рандомизированными исследованиями, однако работы, посвященные применению омега-3 ПНЖК у пациентов с острыми формами ИБС, несмотря на патогенетически обоснованную возможность их

применения в таких ситуациях являются единичными и носят экспериментальный или исключительно предварительный характер.

### *1.7. Заключение по литературному обзору*

Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, ИБС является одной из основных причин смертности населения развитых стран. Использование множества препаратов, входящих в стандарт лечения ИБС, является патогенетически обоснованным, однако сопряжено с наличием риска развития нежелательных эффектов, как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике. При этом при использовании вышеуказанной стандартной терапии сохраняется вероятность развития фатальных аритмий и тромботических осложнений. Поэтому поиск подходов для оптимизации традиционной терапии ОКС продолжает оставаться актуальным.

В ряде исследований было установлено, что у больных с хронической ИБС применение омега-3 ПНЖК приводит к снижению прокоагулянтной активности крови за счет их способности встраиваться в цикл арахидоновой кислоты с синтезом модифицированных метаболитов – ТхА3 (с меньшей активностью, чем ТхА2) и РgI3 (со схожей активностью с РgI2) [69]. У пациентов с хроническими формами ИБС показано наличие антиаритмогенной активности омега-3 ПНЖК, а также положительное влияние на показатели ВСП, что позволяет обосновать целесообразность их включения в состав комплексной терапии ОКС с целью профилактики аритмических осложнений [26, 27]. При этом работы, посвященные активности омега-3 ПНЖК при наличии острой формы ИБС, носят лишь предварительный и единичный характер, или являются экспериментальными [46, 83].



## Глава 2. Материалы и методы исследования

### 2.1. Клиническая характеристика пациентов

В настоящее исследование были включены пациенты, проходившие лечение в стационаре кардиологического отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». Скрининг проводился с сентября 2014 по декабрь 2016 гг. Дизайн исследования и информированное согласие пациента были одобрены Курским региональным этическим комитетом при ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России (протокол №9 от 9 декабря 2013 года).

Под наблюдением находилось 100 пациентов с диагнозом ИБС, ОКС, который был выставлен в первые часы после поступления. Средний возраст больных –  $59,9 \pm 6,6$  лет, по половому составу преобладали мужчины (75%).

При этом в дальнейшем у 41 % пациентов был верифицирован диагноз ИБС, НС, а у 59 % – ИБС, ОИМ (у 39 пациентов ОИМ без подъема сегмента ST, у 20 – ОИМ с подъемом сегмента ST). Диагноз был установлен с использованием стандартных диагностических критериев: оценки клинического статуса и анамнеза, ЭКГ, наличия специфических маркеров некроза миокарда (тропонина I, MB-фракции креатинфосфокиназы). Пациентам не проводились тромболизис и ангиопластика в связи с отсутствием показаний.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Женщины и мужчины в возрасте 45-70 лет;
- Наличие ОКС, подтвержденного клинически и на основании данных дополнительных методов исследования;
- Наличие гипертриглицеридемии;
- Наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Индивидуальная непереносимость препарата и побочные эффекты от проводимой терапии;

- Обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, выделительной системы, а также наличие заболеваний печени, сопровождающихся выраженным цитолитическим синдромом (повышение трансаминаз в 3 раза выше верхнего предела нормы), наличие хронической болезни почек III-V степени тяжести (после определения скорости клубочковой фильтрации по Кокрофту-Голту);
  - Кардиогенный шок;
  - Наличие фибрилляции предсердий;
  - Пациенты с предшествующими крупноочаговыми инфарктами или ОИМ с подъемом ST;
  - Наличие диастолической дисфункции ЛЖ 2 типа по данным доплерэхокардиографии;
  - Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
  - Отказ пациента от проводимого лечения.

## ***2.2. Дизайн исследования***

Все пациенты были рандомизированы на две группы: основную и контрольную – по 50 человек в каждой. Критериями рандомизации являлись пол, возраст, наличие в анамнезе инфаркта миокарда. При поступлении в отделение всем пациентам назначалась комплексная терапия в соответствии со стандартом лечения ОКС:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл 5-15 мг/сут);
- бета-адреноблокаторы (бисопролол 2,5-10 мг/сут);
- статины (аторвастатин 20-40 мг/сут);
- антиангинальные препараты (продолжительные нитраты – изосорбид-5-мононитрат 20-40 мг/сут);
- антикоагулянты (гепарин 20000 ЕД/сут п/к с дальнейшим уменьшением дозы);
- двойная антиагрегантная терапия (аспирин 75 мг/сут +

клопидогрел 75 мг/сут).

При включении в исследование пациентам основной группы с 1 дня нахождения в стационаре в комплексную терапию добавлялся Омакор (1 г/сут). Применялся он в течение всего периода госпитальной реабилитации (2 недели). Пациенты контрольной группы продолжали получать вышеописанную комплексную терапию (рисунок 2).

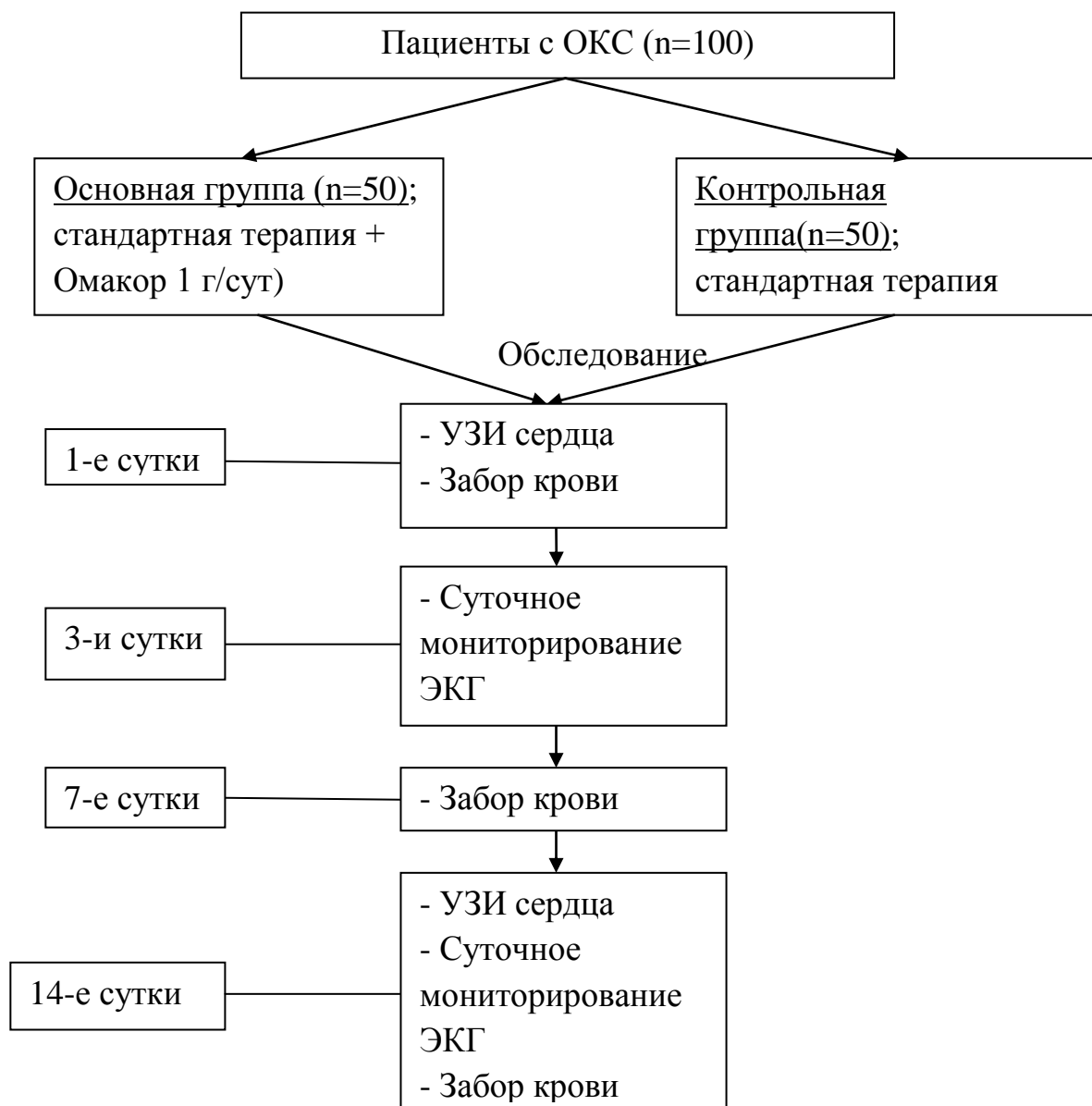


Рисунок 2 – Дизайн исследования.

Пациенты, включенные в состав каждой из групп, после верификации диагноза дополнительно разделялись на две категории по исходу ИБС, ОКС: больные с ИБС, НС (n=24 – основная группа, n=17 – контрольная группа) и с ИБС, ОИМ (n=26 – группа приема омега-3 ПНЖК, n=33 – контрольная группа).

### **2.3. Методы исследования**

Основные методы исследования включали в себя доплерэхокардиографию с оценкой показателей систолодиастолической функции миокарда, индекса локальной сократимости (ИЛС); суточное мониторирование ЭКГ с оценкой аритмической активности и показателей ВСР; лабораторная оценка параметров коагулограммы, отдельных маркеров свертывающей системы крови, воспаления, агрегации тромбоцитов и продуктов перекисного окисления липидов. Сроки проведения исследований представлены в дизайне (рисунок 2).

#### **2.3.1. Методы исследования аритмической активности миокарда и показателей вариабельности сердечного ритма**

Количественная оценка нарушений сердечного ритма оценивалась при помощи суточного мониторирования ЭКГ системой «Кардиотехника-04» (Инкарт) на 3-и и на 14-е сутки исследования. Оценивалось изменение числа ОЖЭ, парных (ПЖЭ), групповых (ГЖЭ), залповых желудочковых экстрасистол (ЗЖЭ); одиночных (ОНЖЭ), парных (ПНЖЭ), групповых (ГНЖЭ), залповых наджелудочковых экстрасистол (ЗНЖЭ). Оценка иных проявлений аритмической активности не проводилась, ввиду их единичной встречаемости. Анализу подвергалось как общее количество экстрасистол, так и их динамика в период бодрствования и сна.

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) оценивалась по классификации Lown and Wolf [123]:

- 0 – отсутствие ЖЭ за 24 часа мониторного наблюдения;
- I – не более 30 ЖЭ за любой час мониторирования;
- II – более 30 эктопических желудочковых комплексов за любой час мониторирования ЭКГ;
- III – полиморфная ЖЭ;
- IV – повторные формы желудочковых аритмий, в частности:
  - IVa – парные желудочковые экстрасистолы;

IVб – групповые (3 комплекса), залповые (более 3-х комплексов), включая короткие эпизоды желудочковой тахикардии;

V – ранние желудочковые экстрасистолы типа R на T.

Параметры ВСР исследовали с помощью суточного мониторинга ЭКГ на системе «Кардиотехника-04» (Инкарт) на 3-и и 14-е сутки стационарного лечения. Оценивали следующие показатели ВСР [51]:

Параметры временной области:

- SDNN (мс) – стандартное отклонение всех RR-интервалов – отражает общий эффект нейрогуморальной регуляции кровообращения;
- pNN50 (%) – число последовательных пар RR-интервалов, отличающихся более, чем на 50 мс, деленное на общее количество RR-интервалов - показатель, характеризующий относительное преобладание мощности высокочастотного компонента над низкочастотным компонентом нейрогуморальных влияний;

Параметры частотной области:

- HF – высокочастотный компонент - колебания сердечного ритма с частотой 0,15-0,40 Гц, связанные с дыхательными движениями, показатель отражает вагусные влияния на сердечно-сосудистую систему и уровень парасимпатической активности;
- LF – низкочастотный компонент – в диапазоне частот 0,04-0,15 Гц, колебания связаны с барорефлексом, отражает преимущественно симпатическую активность;
- VLF – очень низкочастотные колебания – в диапазоне 0,003-0,04 Гц. Предположительно, отражают влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпато-адреналовой систем, системы терморегуляции и др.;

Оценивали общий уровень перечисленных параметров за сутки, а также дифференцированно в дневные и ночные часы.

### 2.3.2. Методы исследования параметров систолодиастолической функции миокарда левого желудочка

Для оценки параметров систолодиастолической функции миокарда пациентам проводилось ультразвуковое исследование сердца на 1-е и 14-е сутки терапии. Для эхокардиографии применялась ультразвуковая система Esaote Megac CVX (Италия). Оценивались следующие объемные показатели эхокардиографии:

- Конечный систолический объем (КСО) – по формуле:  

$$\text{КСО} = (7 * (\text{КСР})^3) / (2,4 + \text{КСР})$$
- Конечный диастолический объем (КДО) – по формуле:  

$$\text{КДО} = (7 * (\text{КДР})^3) / (2,4 + \text{КДР})$$
- Ударный объем (УО) – по формуле  $\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}$
- ФВ – по формуле  $\text{ФВ} = \text{УО} / \text{КДО}$

Сократительную способность миокарда оценивали с помощью ИЛС, представляющего собой сумму балльной оценки сократимости каждого сегмента ( $\sum S$ ), деленную на общее число исследованных сегментов левого желудочка (n).

ДФ ЛЖ оценивали с использованием метода доплерэхокардиографии с использованием датчика Biosound (Esaote) 3550 AA-C 7,5/10,0 МГц посредством пяти основных параметров:

- Максимальная скорость раннего пика диастолического наполнения (пик E);
  - Максимальная скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (пик A);
  - Отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (E/A);
  - Время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT);
  - Время замедления раннего диастолического наполнения (DTE)
- [57].

### 2.3.3. Методы определения уровня отдельных маркеров свертывающей системы крови, воспаления и агрегации тромбоцитов

С целью оценки состояния свертывающей системы крови на 1, 7, 14 сутки лечения производилось исследование ряда параметров коагулограммы [64, 124]:

- АЧТВ – характеризует внутренний путь свертывания крови. Определялся по длительности образования кровяного сгустка после добавления в пробу крови кальция и парциальной тромбопластина (АЧТВ-тест). Референсные значения – 35-45 сек.

- Международное нормализованное отношение (МНО) – характеризует внешний механизм свертывания крови. Вычислялся по формуле:  $МНО = (\text{протромбиновое время пациента} / \text{протромбиновое время контроля}) * МИЧ$ , где МИЧ (международный индекс чувствительности) – коэффициент чувствительности тромбопластина относительно международного стандарта. Референсные значения – 0,9-1,5 у.е.

- Тромбиновое время - характеризует конечный этап свертывания крови. Фиксировалось время превращения фибриногена в фибрин в цитратной плазме после добавления в нее тромбина и кальция. Референсные значения – 17-23 сек.

- Фибриноген А – также характеризует конечный этап свертывания крови. Содержание в плазме определялось по методу Клаусса. Референсные значения – 2-4 г/л.

С целью анализа уровня отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов проводилось исследование плазмы крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием полуавтоматической системы для проведения твердофазного иммуноферментного анализа Bio-Rad 680 (Bio-Rad) и автоматической системы для проведения твердофазного иммуноферментного анализа ВЕР 2000 (Dade Behring) с оценкой следующих показателей:

- Р-селектин – опосредует адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к активированному эндотелию, использовался набор реагентов фирмы ThermoFisher Scientific (Германия). Референсные значения – 70-250 пг/мл;

- Эндотелин-1 – маркер эндотелиальной дисфункции, активатор всех фаз гемостаза, в том числе и агрегации тромбоцитов, использовался набор реагентов Elabscience. Референсные значения – 5-10 пг/мл;
- PAI-1 – основной функцией является ограничение фибринолитической активности, его активность увеличивается после инфаркта миокарда и других острых коронарных событий, использовался набор реагентов PAI-1 Molecular Innovations (США). Референсные значения – 10-30 пг/мл;
- Тх А2 вовлечен в агрегацию тромбоцитов, вазоконстрикцию, при этом период полужизни ТхА2 составляет только 37 секунд при физиологических условиях, и мониторинг продукции ТхА2 производился с помощью измерений тромбоксана В2 (ТхВ2) и 2,3-динор ТхВ2 при использовании реагентов Fine Test (Китай) Референсные значения – 120-200 пг/мл;
- P<sub>g</sub>I<sub>2</sub> участвует в агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции, использовался набор реагентов Bioscience (США). Референсные значения – 150-200 пг/мл;
- P<sub>g</sub>I<sub>3</sub> образуется из эйкозапентаеновой кислоты, обладает той же активностью что и P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>, для определения использовался набор реагентов Bioscience (США). Референсные значения определены на группе здоровых лиц и составили 0-15 пг/мл;
- ТхА3 также образуется из эйкозапентаеновой кислоты и обладает более слабым агрегантным действием, нежели ТхА2. Для определения использовался набор реагентов к ТхВ3 (Fine Test (Китай), вследствие крайне малого периода полужизни ТхА3. Референсные значения определены на группе здоровых лиц и составили 0-15 пг/мл.

Малоновый диальдегид (МДА) – служит маркером перекисного окисления липидов, определялся с использованием цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU 680 (Olympus Diagnostics). Референсные значения: 4-10 мкмоль/л.



### 2.3.4. Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с использованием компьютерных программ StatSoft Statistica 6.0, Microsoft Excel. Для всех переменных проводилась проверка на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Выборки с нормальным распределением сравнивались при помощи t-критерия Стьюдента. Для сравнения переменных с распределением отличным от нормального применялись непараметрические методы исследования (критерий Манна-Уитни, КЗ). Для анализа наличия и степени выраженности корреляционных связей между показателями рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Использовалась общая классификация корреляционных связей:  $r_s > 0,70$  – сильная связь,  $0,50 < r_s < 0,69$  – средняя,  $0,30 < r_s < 0,49$  – умеренная,  $0,20 < r_s < 0,29$  – слабая,  $r_s < 0,19$  – очень слабая корреляционная связь. Данные параметрической статистики представлены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение), непараметрической – в виде  $Me$  (25-ый; 75-ый перцентили), где  $Me$  – медиана.

### Глава 3. Результаты собственных исследований

#### 3.1. Исходная характеристика больных, включенных в исследование

У пациентов, включенных в исследование, при проведении суточного мониторирования ЭКГ на 3-и сутки регистрировались одиночные, парные, групповые, залповые наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы (таблица 1).

Таблица 1 – Исходное состояние аритмической активности у обследованных пациентов - Ме (25-ый; 75-ый перцентили), ед.

Группа	Показатель	ОКС (n=100)	НС (n=41)	ОИМ (n=59)
Основная (n=50)	ОНЖЭ	32,5 (14; 88)	40,5 (22; 122,5) $\wedge$	19 (6; 48) $\wedge$
	ПНЖЭ	2 (0; 3)	3 (0; 3)	0,5 (0; 2)
	ГНЖЭ	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 0)
	ЗНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
	ОЖЭ	7,5 (1; 35,5)	7,5 (2; 32) $\wedge$	3,5 (0; 11) $\wedge$
	ПЖЭ	0 (0; 1)	0,5 (0; 2)	0 (0; 0)
	ГЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
	ЗЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Контрольная (n=50)	ОНЖЭ	26,5 (5,5; 83,5)	7,5 (4; 56,5)	52 (25; 92)
	ПНЖЭ	0 (0; 1,5)	0 (0; 1)	0 (0; 2)
	ГНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
	ЗНЖЭ	0 (0; 0,5)	0 (0; 0)	0 (0; 0,5)
	ОЖЭ	8 (1; 39,5)	4,5 (1; 23)	10,5 (2,5; 46)
	ПЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
	ГЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
	ЗЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

Примечание: достоверность различий между основной и контрольной группами:  $\wedge$  -  $p < 0,05$ .

Также, по результатам суточного мониторирования ЭКГ у включенных в исследование больных, при анализе исходных показателей ВСР было выявлено преобладание симпатических модуляций над парасимпатическими (таблица 2).

Таблица 2 – Исходное состояние ВСР у обследованных пациентов (M±SD).

Группа	Показатели	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=50)
ОКС (n=100)	SDNN (мс)	104,3±13,4	106,2±9,1
	pNN50 (%)	3,24±1,53	4,19±0,93
	LF(мс <sup>2</sup> )	461,8±94,5	480,1±80,0
	HF (мс <sup>2</sup> )	250,9±58,0	272,5±60,3
	VLF (мс <sup>2</sup> )	1556,3±158,7	1653,9±103,9
НС (n=41)	SDNN (мс)	100,9±9,9	104,1±12,1
	pNN50 (%)	3,44±2,09	4,14±0,69
	LF(мс <sup>2</sup> )	493,3±86,1	497,2±50,0
	HF (мс <sup>2</sup> )	269,8±55,8	278,1±51,5
	VLF (мс <sup>2</sup> )	1582,5±152,0	1685,7±112,7
ОИМ (n=59)	SDNN (мс)	106,4±14,3	108,7±10,6
	pNN50 (%)	3,20±1,43	4,22±0,95
	LF(мс <sup>2</sup> )	431,2±95,6	442,3±89,7
	HF (мс <sup>2</sup> )	243,8±63,8	262,0±65,4
	VLF (мс <sup>2</sup> )	1543,6±163,2	1649,7±94,9

При оценке характера нарушений ДФ ЛЖ у 83% пациентов с ОКС была выявлена диастолическая дисфункция 1 типа, у 17% – диастолическая дисфункция выявлена не была. У пациентов с диастолической дисфункцией исходный показатель E/A был снижен, а временные параметры IVRT, DTE – удлинены (таблица 3).

Исходное состояние систолической функции ЛЖ и ИЛС представлено в таблице 4.

Показатели коагулограммы на момент включения в исследование у всех пациентов свидетельствовали о наличии некоторого дисбаланса свертывающей системы крови, в частности, увеличения уровня фибриногена А (таблица 5).

Состояние отдельных маркеров воспаления и свертывающей системы крови соответствовало тяжести основной патологии и свидетельствовало о наличии благоприятного фона для повышенной агрегации тромбоцитов.

Таблица 3 – Исходное состояние параметров ДФ ЛЖ у обследованных пациентов – Ме (25-ый; 75-ый перцентили).

Группа	Показатель	ОКС (n=100)	НС (n=41)	ОИМ (n=59)
Основная (n=50)	пик E (м/с)	0,71 (0,68; 0,76)	0,71 (0,68; 0,76)	0,71 (0,68; 0,76)
	пик A (м/с)	0,79 (0,75; 0,81)	0,79 (0,77; 0,81)^	0,79 (0,74; 0,82)
	E/A	0,89 (0,84; 0,94)	0,91 (0,86; 0,94)^	0,89 (0,83; 0,94)
	IVRT (мс)	108 (78; 121,5)	82 (78; 111)^	115 (74; 123,5)
	Dte (мс)	226 (215,5; 241,5)	227 (214; 235,5) ^	226 (215,5; 246,5)
Контрольная (n=50)	пик E (м/с)	0,71 (0,66; 0,8)	0,69 (0,64; 0,77)	0,72 (0,68; 0,76)
	пик A (м/с)	0,78 (0,68; 0,83)	0,71 (0,62; 0,76)	0,81 (0,75; 0,86)
	E/A	0,96 (0,84; 1,11)	1,08 (0,92; 1,15)	0,89 (0,84; 1,02)
	IVRT (мс)	107 (82; 122)	106 (78; 125)	107 (92; 121)
	Dte (мс)	226,5 (215,5; 246,5)	234 (217; 245)	225 (214,5; 244,5)

Примечание: достоверность различий между основной и контрольной группами: ^ -  $p < 0,05$ , ^^ -  $p < 0,01$ .

Таблица 4 – Исходное состояние параметров систолической функции ЛЖ и ИЛС у обследованных пациентов (M±SD).

Группа	День наблюдения	КДО (мл)	КСО (мл)	УО (мл)	ФВ (%)	ИЛС
ОКС (n=100)	Основная	140,0± 41,9	63,3± 31,2	74,6± 22,9	58,3± 7,9	1,27± 0,31
	Контрольная	131,0± 37,6	58,1± 26,9	72,9± 22,7	59,2± 6,9	1,16± 0,21
НС (n=41)	Основная	132,4± 39,0	56,8± 20,0	75,6± 25,8	60,2± 9,2	1,09± 0,28
	Контрольная	124,0± 34,4	53,8± 20,9	70,2± 19,9	60,8± 6,8	1,06± 0,12
ОИМ (n=59)	Основная	134,5± 40,4	62,9± 32,6	72,6± 21,1	58,6± 9,2	1,34± 0,28
	Контрольная	129,9± 35,6	55,4± 18,8	74,6± 25,2	58,9± 7,0	1,14± 0,26

Таблица 5 – Исходное состояние параметров коагулограммы, отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у обследованных пациентов (M±SD).

Группы	ОКС (n=100)		НС (n=41)		ОИМ (n=59)	
	основная (n=50)	контрольная (n=50)	основная (n=24)	контрольная (n=17)	основная (n=26)	контрольная (n=33)
АЧТВ (с.)	30,8±5,0	31,5±3,8	29,2±4,9	31,6±3,8	31,0±4,1	31,5±4,3
МНО	1,25±0,24	1,23±0,21	1,27±0,21	1,16±0,23	1,22±0,30	1,28±0,19
Фибриноген А (г/л)	5,70±1,15	5,44±1,69	6,20±0,74 <sup>Λ1</sup>	4,82±1,38	5,62±1,56	5,46±1,46
Тромбиновое время (с.)	12,3±2,3	13,0±2,0	12,8±2,3	14,5±1,9	12,3±1,6	12,1±1,8
Pg I2 (пг/мл)	361,7±58,8	331,8±35,1	349,8±46,0	316,4±50,8	365,9±63,5	334,9±32,6
Pg I3 (пг/мл)	2,61±0,86	2,71±1,02	2,84±0,95	2,95±0,19	2,53±0,84	2,67±1,11
ТxB2 (пг/мл)	359,9±40,7	361,2±53,8	325,9±32,5	339,9±24,8	371,9±37,0	365,4±57,5
ТxB3 (пг/мл)	1,57±0,8	1,73±0,74	1,75±0,56	2,44±0,93	1,51±0,88	1,58±0,64
Эндотелин-1 (пг/мл)	21,6±2,2 <sup>Λ2</sup>	18,9±2,7	22,2±2,3 <sup>ΛΛ1</sup>	18,9±3,4	21,3±2,2 <sup>ΛΛ2</sup>	18,9±2,7
РАI-1 (пг/мл)	123,8±20,0	117,2±8,7	140,1±29,3	119,5±8,3	118,1±12,1	116,7±9,4
P-селектин (пг/мл)	378,7±41,0	365,4±27,9	378,3±37,0	354,2±22,6	378,8±43,3	367,6±30,1
МДА (мкмоль/л)	36,0±3,3	36,2±5,8	36,1±4,1 <sup>ΛΛΛ</sup>	29,8±2,0	36,0±3,2	37,5±5,5

Примечание: достоверность различий между основной и контрольной группами: <sup>Λ1</sup> - p=0,0368; <sup>Λ2</sup> - p=0,0295; <sup>ΛΛ1</sup> – p=0,0076; <sup>ΛΛ2</sup> – p=0,0071; <sup>ΛΛΛ</sup> - p<0,001

**3.2. Состояние аритмической активности миокарда, параметров  
вариабельности сердечного ритма, систолодиастолической функции левого  
желудочка, показателей свертывающей системы крови и отдельных  
маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у пациентов с острым  
коронарным синдромом на фоне лечения**

**3.2.1. Состояние аритмической активности миокарда у пациентов с острым  
коронарным синдромом на фоне лечения**

У пациентов как в основной (n=50), так и в контрольной (n=50) группах по результатам суточного мониторирования ЭКГ на 3-и сутки наблюдалось значительное количество ЖЭ и наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ). На 14-е сутки обращало на себя внимание статистически значимое снижение числа ЖЭ и НЖЭ после лечения в основной группе (таблица 6,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ).

Таблица 6 – Состояние аритмической активности миокарда у обследованных пациентов с ОКС за сутки - Ме (25-ый; 75-ый перцентили), ед.

Группа	Показатель	Сроки наблюдения		Критерий различий
		3-и сутки	14-е сутки	
Основная (n=50)	ОНЖЭ	32,5 (14; 88)	18 (1,5; 44,5)	K3, $p < 0,01$
	ПНЖЭ	2 (0; 3)	0 (0; 0)	K3, $p < 0,05$
	ГНЖЭ	0 (0; 1)	0 (0; 0)	$p > 0,05$
	ЗНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$p > 0,05$
	ОЖЭ	7,5 (1; 35,5)	2 (1; 21)	K3, $p < 0,05$
	ПЖЭ	0 (0; 1)	0 (0; 0,5)	$p > 0,05$
	ГЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$p > 0,05$
	ЗЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$p > 0,05$
Контрольная (n=50)	ОНЖЭ	26,5 (5,5; 83,5)	11 (2; 48)	K3, $p < 0,05$
	ПНЖЭ	0 (0; 1,5)	0 (0; 0)	K3, $p < 0,05$
	ГНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$p > 0,05$
	ЗНЖЭ	0 (0; 0,5)	0 (0; 0)	$p > 0,05$
	ОЖЭ	8 (1; 39,5)	6,5 (0,5; 83,5)	$p > 0,05$
	ПЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$p > 0,05$
	ГЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$p > 0,05$
	ЗЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$p > 0,05$

Медиана общего количества ОНЖЭ в основной группе в начале лечения составила 32,5 (интерквартильная широта от 14 до 88), в конце – 18 (1,5; 44,5), в контрольной группе медиана на 3-и сутки – 26,5 (5,5; 83,5), в конце лечения - 11 (2; 48). Различия по сравнению с исходными значениями в обеих группах статистически значимы ( $p < 0,01$  в основной группе,  $p < 0,05$  в контрольной группе (рисунок 3)).

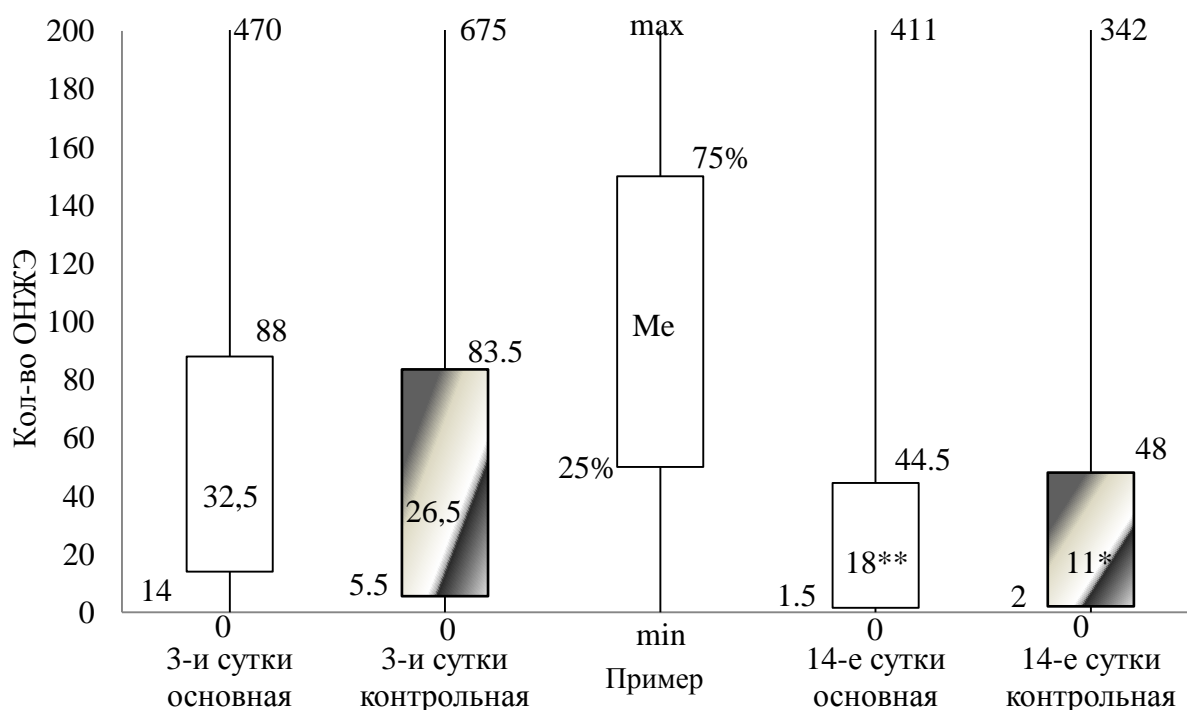


Рисунок 3 – Изменение количества ОНЖЭ в исследуемых группах пациентов с ОКС (за сутки)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными данными: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ .

Количество парных НЖЭ одинаково снижалось в обеих группах исследования ( $p < 0,05$ ). Групповые и залповые НЖЭ регистрировались в малом количестве, что не позволяло судить о значимых изменениях.

Анализ распределения желудочковых экстрасистол по Lown-Wolf у пациентов с ОКС показал, что как в основной, так и в контрольной группах снижаются градации аритмий на фоне лечения – в основной группе – 23 пациента относятся к классу 0-1 в начале лечения, 35 пациентов к 0-1 класс после лечения. В контрольной группе в начале лечения 20 пациентов, после лечения 30

пациентов относятся к классу 0-1 (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов с ОКС по характеру желудочковых аритмий в исследуемых группах (по Lown-Wolf, кол-во пациентов).

Классы по Lown	Основная группа (n=50)		Контрольная группа (n=50)	
	Время проведения исследования		Время проведения исследования	
	3-и сутки	14-е сутки	3-и сутки	14-е сутки
<b>0</b>	11	15	9	12
<b>1</b>	12	20	11	18
<b>2</b>	12	10	14	12
<b>3</b>	9	4	10	8
<b>4А</b>	2	1	0	0
<b>4Б</b>	0	0	0	0
<b>5</b>	4	0	6	0

Медиана общего количества ЖЭ в основной группе на 3-и сутки составила 7,5 (1; 35,5), на 14-е – статистически значимо снизилась до 2 (1; 21,  $p < 0,05$ ). В контрольной группе величина медианы в начале лечения – 8 (1; 39,5), после лечения – 6,5 (0,5; 83,5). Различия между группами к 14-м суткам достоверны ( $p < 0,05$ , рисунок 4).

Парные, групповые и залповые ЖЭ, к 14-м суткам терапии не регистрировались в количестве, позволяющем судить об их значимой динамике.



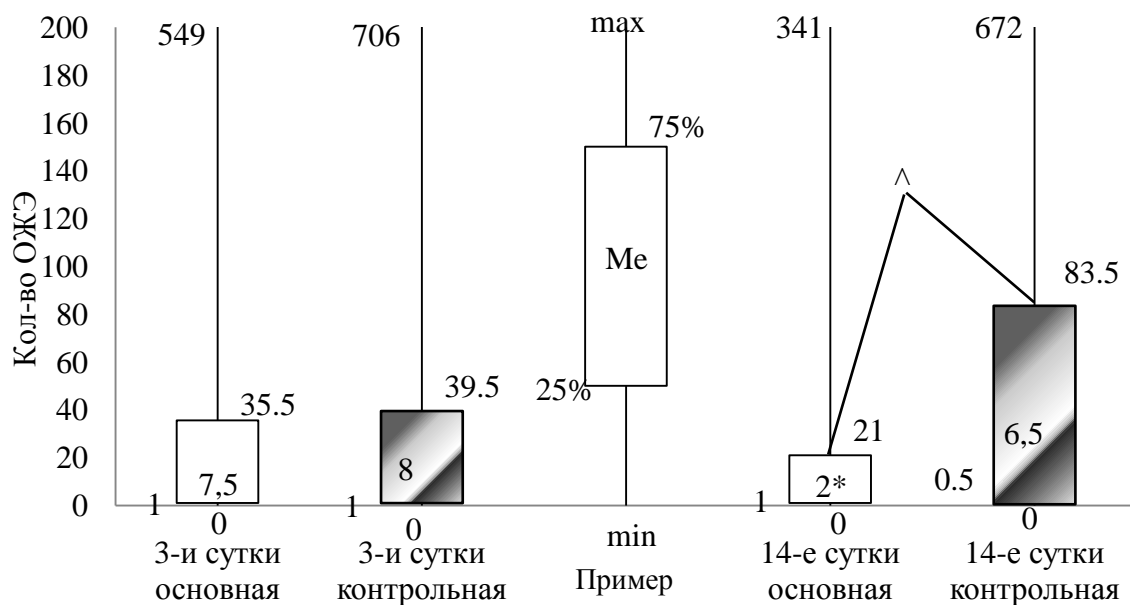


Рисунок 4 – Изменение количества ОЖЭ в исследуемых группах пациентов с ОКС (за сутки)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными данными: \* -  $p < 0,05$ ; различия достоверны между группами:  $\wedge$  -  $p < 0,05$ .

При оценке экстрасистолической активности у пациентов с ОКС в период бодрствования (таблица 8), обратило на себя внимание снижение наджелудочковой аритмической активности в обеих группах.

Показатели ОНЖЭ уменьшились в основной группе к 14-м суткам с 19 (10; 59) до 10 (1; 31), а в контрольной группе с 18 (4; 53) до 7 (2; 31). Различия в обоих случаях достоверны при  $p < 0,05$  (рисунок 5).

Таблица 8 – Состояние аритмической активности миокарда у обследованных пациентов с ОКС в период бодрствования – Ме (25-ый; 75-ый перцентили), ед.

Группа	Показатель	Сроки наблюдения		Критерий различий
		3-и сутки	14-е сутки	
Основная (n=50)	ОНЖЭ	19 (10; 59)	10 (1; 31)	K3, p<0,05
	ПНЖЭ	2 (0; 3)	0 (0; 0)	K3, p<0,05
	ГНЖЭ	0 (0; 1)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ОЖЭ	6 (1; 30)	2 (1; 19)	K3, p<0,05
	ПЖЭ	0 (0; 1)	0 (0; 0,5)	p>0,05
	ГЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
Контрольная (n=50)	ОНЖЭ	18 (4; 53)	7 (2; 31)	K3, p<0,05
	ПНЖЭ	0 (0; 1)	0 (0; 0)	p>0,05
	ГНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗНЖЭ	0 (0; 0,5)	0 (0; 0)	p>0,05
	ОЖЭ	5 (0,5; 46,5)	4,5 (0,5; 44)	p>0,05
	ПЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ГЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05

Желудочковая эктопическая активность в период бодрствования снизилась к 14-м суткам только в основной группе – с 6 (1; 30) до 2(1; 19), p<0,05, однако различия между группой приема омега-3 ПНЖК и контрольной группой статистически значимы на 3-и и на 14-е сутки (p<0,05, p<0,01 соответственно, рисунок б).

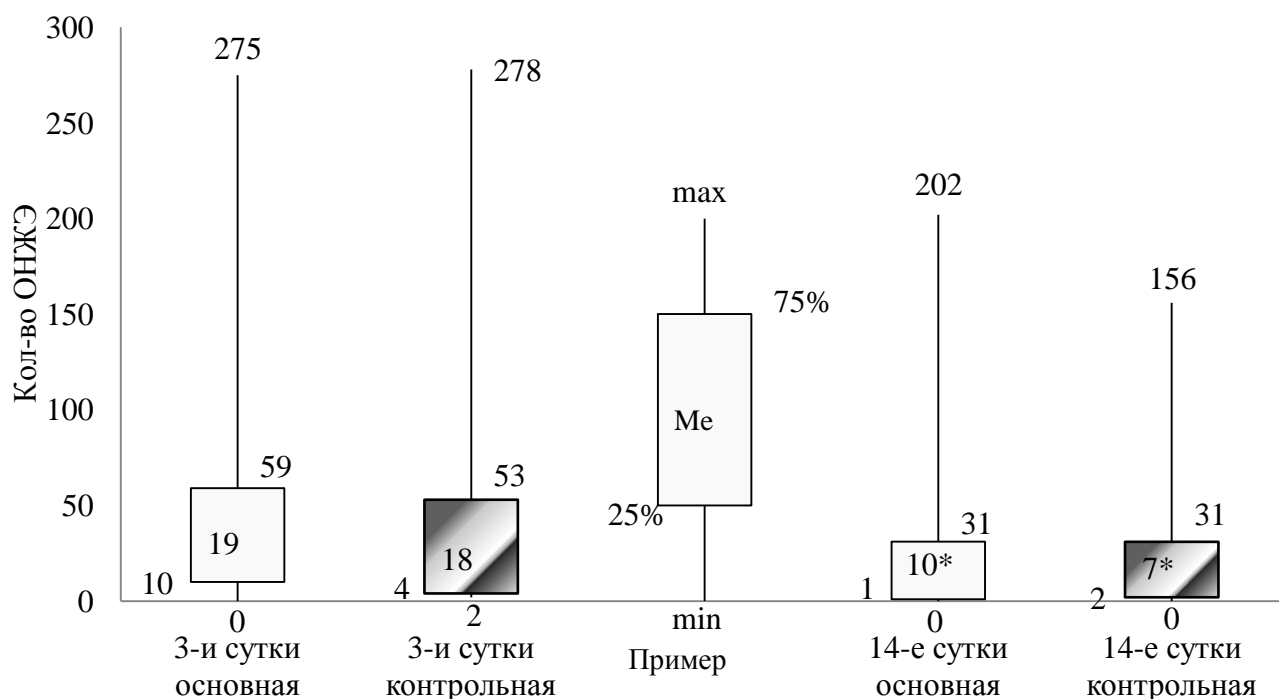


Рисунок 5 – Изменение количества ОНЖЭ в исследуемых группах пациентов с ОКС (в период бодрствования)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными данными: \* -  $p < 0,05$ .

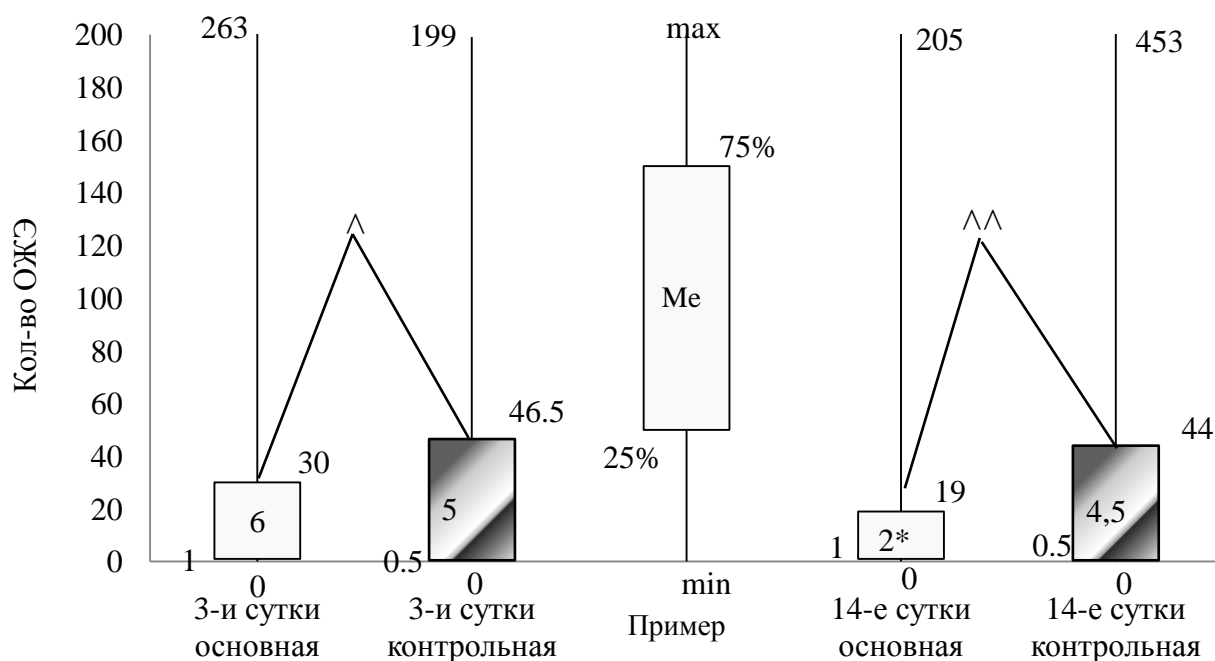


Рисунок 6 – Изменение количества ОЖЭ в исследуемых группах пациентов с ОКС (в период бодрствования)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными данными: \* -  $p < 0,05$ ; различия достоверны между группами: ^ -  $p < 0,05$ , ^^ -  $p < 0,01$ .

В период сна также происходило изменение аритмической активности миокарда у пациентов с ОКС в обеих группах (таблица 9).

Таблица 9 – Состояние аритмической активности миокарда у обследованных пациентов с ОКС в период сна – Ме (25-ый; 75-ый перцентили), ед.

Группа	Показатель	Сроки наблюдения		Критерий различий
		3-и сутки	14-е сутки	
Основная (n=50)	ОНЖЭ	15 (5; 26,5)	9 (2; 19)	КЗ, p<0,05
	ПНЖЭ	0 (0; 2)	0 (0; 0)	p>0,05
	ГНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ОЖЭ	2 (1,5; 18)	1 (0,5; 14,5)	КЗ, p<0,05
	ПЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ГЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
Контрольная (n=50)	ОНЖЭ	12,5 (4; 37,5)	4,5 (0,5; 17,5)	КЗ, p<0,05
	ПНЖЭ	0 (0; 1)	0 (0; 0)	p>0,05
	ГНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ОЖЭ	2 (1,5; 15)	4 (1,5; 51,5)	КЗ, p<0,05
	ПЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ГЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05

Так, при оценке частоты ОНЖЭ обратило на себя внимание снижение их количества в обеих группах к 14-м суткам исследования – в основной с 15 (5; 26,5) до 9 (2; 19) и в контрольной с 12,5 (4; 37,5) до 4,5 (0,5; 17,5). Различия в обоих случаях достоверны при p<0,05 по сравнению с исходными значениями (рисунок 7).

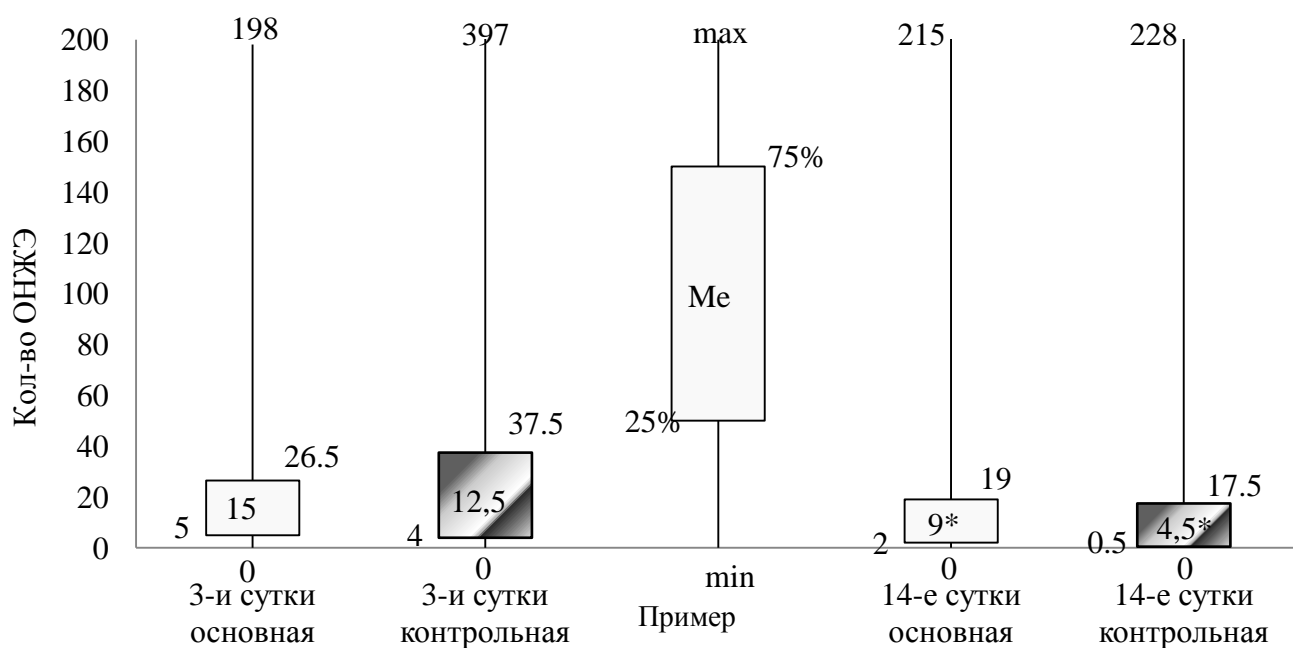


Рисунок 7 – Изменение количества ОНЖЭ в исследуемых группах пациентов с ОКС (в период сна)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными данными: \* -  $p < 0,05$ .

При анализе числа ОЖЭ в период сна было выявлено, что число экстрасистол в основной группе уменьшилось к 14-м суткам с 2 (1,5; 18) до 1 (0,5; 14,5), а в контрольной группе – число желудочковых экстрасистол увеличилось с 2 (1,5; 15) до 4 (1,5; 51,5) при  $p < 0,05$ . Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,01$ ) на 14-е сутки (рисунок 8).

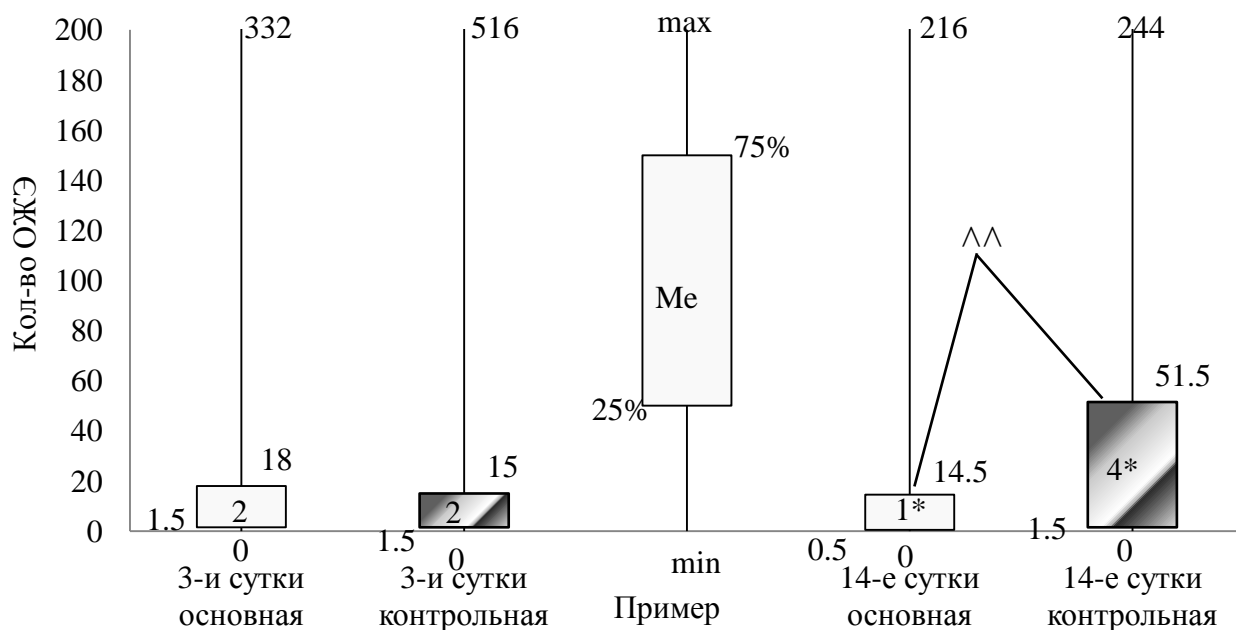


Рисунок 8 – Изменение количества ОЖЭ в исследуемых группах пациентов с ОКС (в период сна).

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными данными: \* -  $p < 0,05$ ; различия достоверны между группами: ^^ -  $p < 0,01$ .

Таким образом, отмечено уменьшение желудочковой аритмической активности у пациентов с ОКС, принимавших омега-3 ПНЖК в период госпитальной реабилитации, в виде достоверного снижения числа ОЖЭ как за сутки, так и в дневной и ночной периоды. Количество ОНЖЭ уменьшалось одинаково в обеих группах исследования.

Тесную взаимосвязь с оценкой прогностической вероятности развития нарушения ритма сердца, в частности, фатальных аритмических осложнений имеют показатели ВСР, рассматриваемые далее.

### 3.2.2. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне лечения

Состояние основных параметров ВСР у пациентов с ОКС в течение суток, а также в периоды сна и бодрствования представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Состояние параметров ВСР у обследованных пациентов с ОКС (M±SD)

Периоды оценки	Показатели	Основная группа (n=50)			Контрольная группа (n=50)		
		Сроки наблюдения		p	Сроки наблюдения		p
		3-и сутки	14-е сутки		3-и сутки	14-е сутки	
Сутки	SDNN (мс)	104,3±13,4	138,7±17,5***	<0,001	106,2±9,1	128,9±18,6*	0,0171
	pNN50 (%)	3,24±1,53	6,28±1,49***	<0,001	4,19±0,93	5,35±1,36	>0,05
	LF(мс <sup>2</sup> )	461,8±94,5	474,0±95,7	>0,05	480,1±80,0	475,1±78,6	>0,05
	HF (мс <sup>2</sup> )	250,9±58,0	371,5±52,7***	<0,001	272,5±60,3	311,2±55,3	>0,05
	VLF (мс <sup>2</sup> )	1556,3±158,7	1958,6±188,0***	<0,001	1653,9±103,9	1826,5±170,4*	0,0327
Бодрствование	SDNN (мс)	109,7±14,3	145,4±12,6***	<0,001	114,5±13,6	126,4±16,8	>0,05
	pNN50 (%)	3,13±1,38	5,68±1,42**	0,0063	3,57±1,08	4,54±1,32	>0,05
	LF(мс <sup>2</sup> )	498,1±98,5	540,5±97,7	>0,05	478,5±54,8	513,6±83,1	>0,05
	HF (мс <sup>2</sup> )	247,8±50,3	345,0±46,3***	<0,001	266,8±57,3	305,7±43,2	>0,05
	VLF (мс <sup>2</sup> )	1532,2±219,5	1895,4±186,3**	0,0035	1578,7±165,3	1809,2±189,7**	0,0068
Сон	SDNN (мс)	94,3±16,5	106,0±17,3	>0,05	96,1±13,8	112,1±19,5	>0,05
	pNN50 (%)	3,38±1,40	5,36±1,52*	0,0295	3,89±1,20	4,76±1,57	>0,05
	LF(мс <sup>2</sup> )	428,6±94,1	452,4±90,8	>0,05	482,5±80,0	459,8±91,1	>0,05
	HF (мс <sup>2</sup> )	285,6±54,3	392,1±47,4***	<0,001	276,6±84,3	317,1±89,3	>0,05
	VLF (мс <sup>2</sup> )	1729,4±263,0	2200,0±185,2***	<0,001	1730,4±115,3	2072,0±177,4***	<0,001

Примечание: достоверность различий по сравнению с исходными значениями: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

При анализе показателей ВСР, определялась статистически значимая положительная динамика к 14-м суткам по большинству исследуемых параметров в основной группе (p<0,05, p<0,01, p<0,001). При этом в контрольной группе в

динамике также наблюдалось значимое увеличение некоторых показателей (SDNN, VLF).

При сравнении значений ВСР между основной и контрольной группами за суточный период у пациентов с ОКС (рисунок 9), обратило на себя внимание повышение параметров SDNN, pNN50 к 14-м суткам в основной группе на 33% и 93,8% соответственно ( $p < 0,001$ ). Аналогичные значения для контрольной группы составили 21,4% ( $p < 0,05$ ) и 27,7%. Показатель LF в обеих группах не изменился, в то время как параметры HF и VLF в основной группе увеличились на 48,1% и 25,9% ( $p < 0,001$ ), при этом в группе сравнения показатель HF достоверно не изменялся. Различия между группами по параметрам pNN50 и HF статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

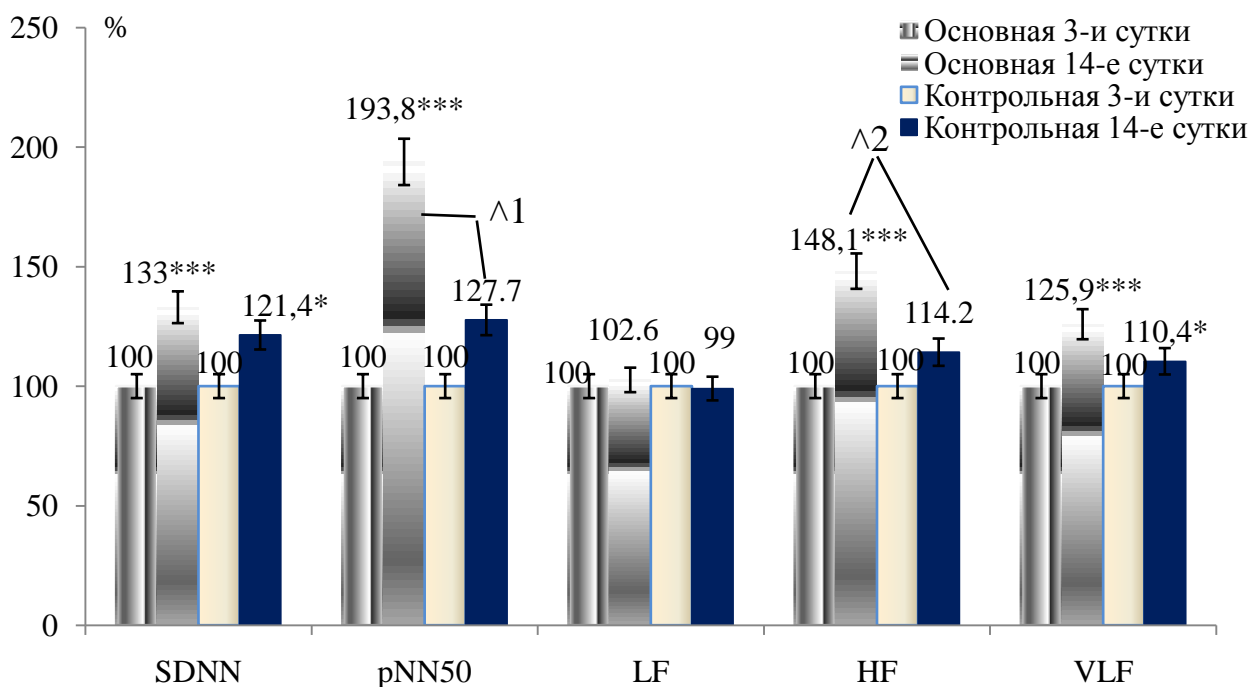


Рисунок 9 – Состояние параметров ВСР в исследуемых группах пациентов с ОКС, определяемых за сутки (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; различия достоверны между группами: ^1 –  $p = 0,0481$ , ^2 –  $p = 0,0321$ .

При оценке динамики показателей ВСР в период бодрствования у пациентов с ОКС выявлено увеличение значений SDNN в основной группе к 14-м суткам исследования (повышение на 32,5% при  $p < 0,001$ ), в то время как в



контрольной группе значимых изменений не выявлено. Параметр рNN50 – повысился на 81,5% ( $p < 0,01$ ), HF увеличился на 39,2% ( $p < 0,001$ ) в основной группе исследования. Различия между группами по параметрам SDNN, рNN50, HF статистически значимы на 14-е сутки ( $p < 0,05$ , рисунок 10).

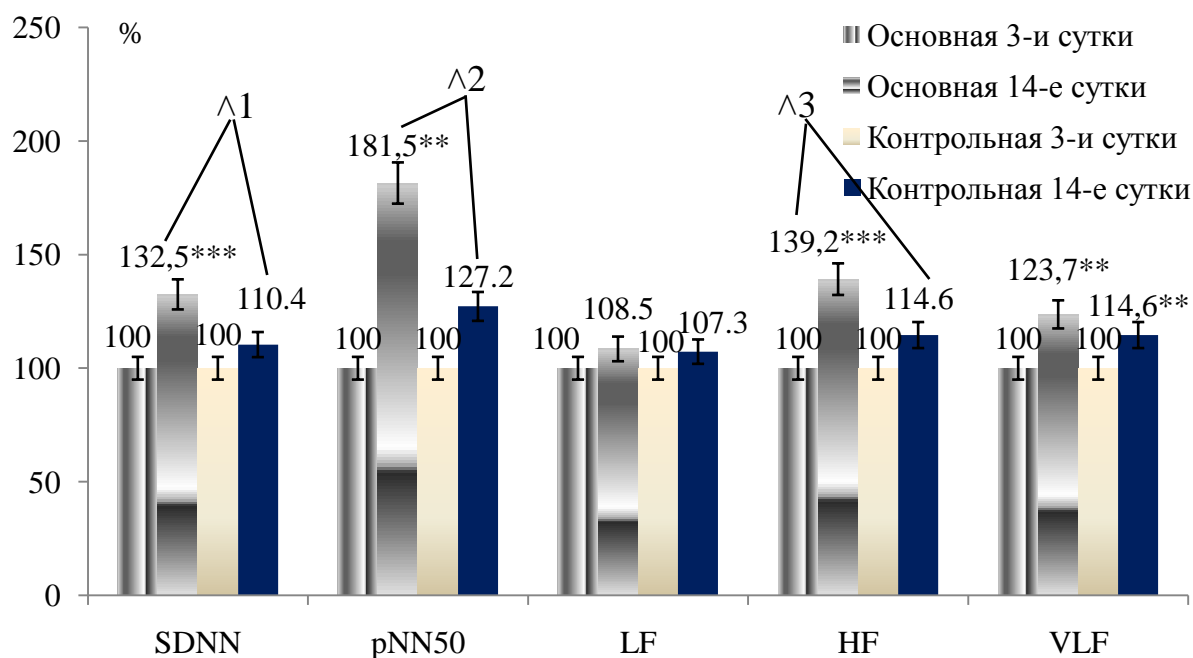


Рисунок 10 – Состояние параметров ВСП в исследуемых группах пациентов с ОКС, определяемых в период бодрствования (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; различия достоверны между группами:  $\wedge 1$  -  $p = 0,0152$ ;  $\wedge 2$  -  $p = 0,0471$ ;  $\wedge 3$  -  $p = 0,0452$ .

В период сна в основной группе к 14-м суткам отмечено повышение показателей ВСП, отвечающих за парасимпатические и гуморальные влияния – HF (на 37,3%) и VLF – на 27,2% ( $p < 0,001$ ). При этом в контрольной группе также статистически значимо увеличился показатель VLF – на 20% ( $p < 0,001$ ). Показатель рNN50 в основной группе увеличился на 58,6% ( $p < 0,05$ ; рисунок 11).

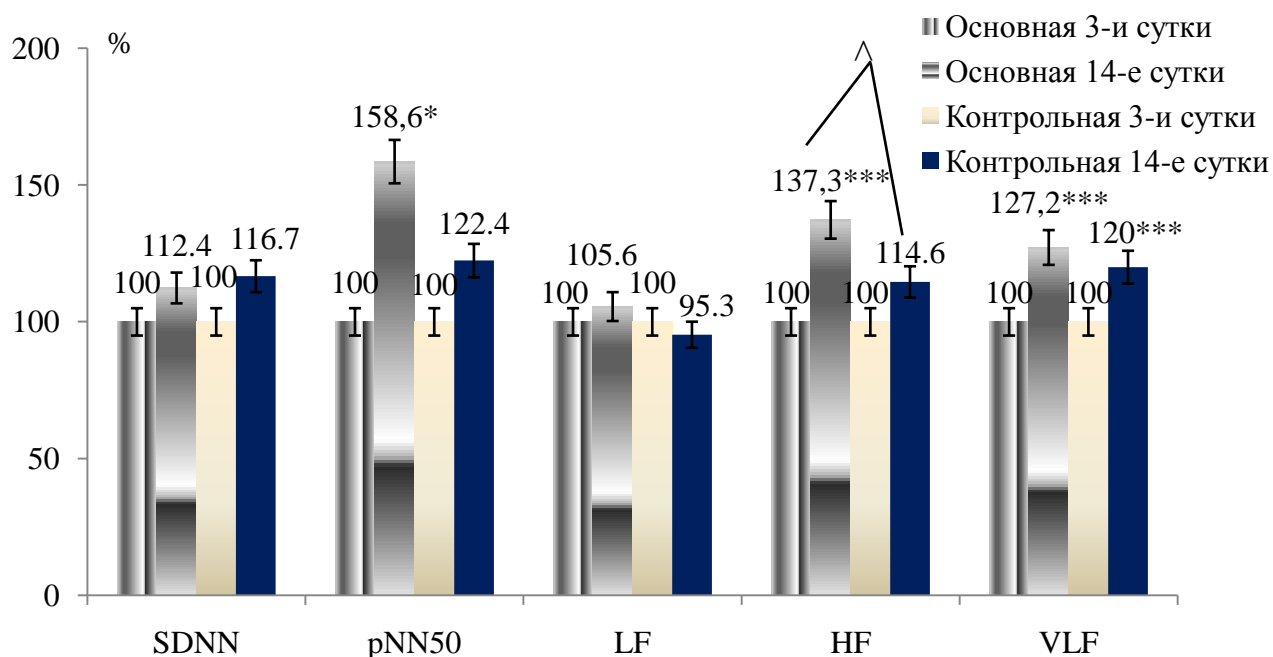


Рисунок 11 – Состояние параметров ВСП в исследуемых группах пациентов с ОКС, определяемых в период сна (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; различия достоверны между группами:  $\wedge$  –  $p = 0,0483$ .

Различия между контрольной и основной группой в период сна по показателю HF статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в основной группе пациентов с ОКС к 14-м суткам исследования отмечено повышение уровня парасимпатических модуляций (HF) во все периоды наблюдения, временных показателей ВСП (SDNN, pNN50) – преимущественно за счет периода бодрствования.

Помимо аритмической активности важную роль в течении ОКС играет и функциональное состояние миокарда, характеризуемое показателями систолодиастолической функции ЛЖ.

### 3.2.3. Состояние систолодиастолической функции левого желудочка у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне лечения

Значения параметров ДФ ЛЖ у пациентов с ОКС представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Состояние ДФ ЛЖ у обследованных пациентов с ОКС – Ме (25-ый; 75-ый перцентили).

Группа	Показатель	Сроки наблюдения		Критерий различий
		1-е сутки	14-е сутки	
Основная (n=50)	пик E (м/с)	0,71 (0,68; 0,76)	0,78 (0,71; 0,81)	K3, p<0,01
	пик A (м/с)	0,79 (0,75; 0,81)	0,75 (0,62; 0,81)	K3, p<0,01
	E/A (отн. ед)	0,89 (0,84; 0,94)	1,05 (0,9; 1,23)	K3, p<0,01
	IVRT (мс)	108 (78; 121,5)	103 (78; 121)	K3, p<0,05
	DTE (мс)	226 (215,5; 241,5)	222 (212; 241,5)	K3, p<0,05
Контрольная (n=50)	пик E (м/с)	0,71 (0,66; 0,8)	0,75 (0,67; 0,81)	K3, p<0,05
	пик A (м/с)	0,78 (0,68; 0,83)	0,75 (0,67; 0,81)	K3, p<0,05
	E/A (отн. ед)	0,96 (0,84; 1,11)	1,02 (0,9; 1,08)	K3, p<0,05
	IVRT (мс)	107 (82; 122)	110 (82; 119)	p>0,05
	DTE (мс)	226,5 (215,5; 246,5)	224,5 (216,5; 240)	p>0,05

Разнонаправленное изменение показателей трансмитрального потока произошло в обеих группах к 14-м суткам исследования. В основной группе величина медианы пика E увеличилась с 0,71 м/с (0,68; 0,76) до 0,78 м/с (0,71; 0,81), значение пика A уменьшилось с 0,79 м/с (0,75; 0,81) до 0,75 м/с (0,62; 0,81), а медиана отношения E/A повысилась с 0,89 (0,84; 0,94) до 1,05 (0,9; 1,23). Во всех трех случаях различия достоверны по сравнению с исходными значениями при p<0,01 (рисунки 12, 13, 14).

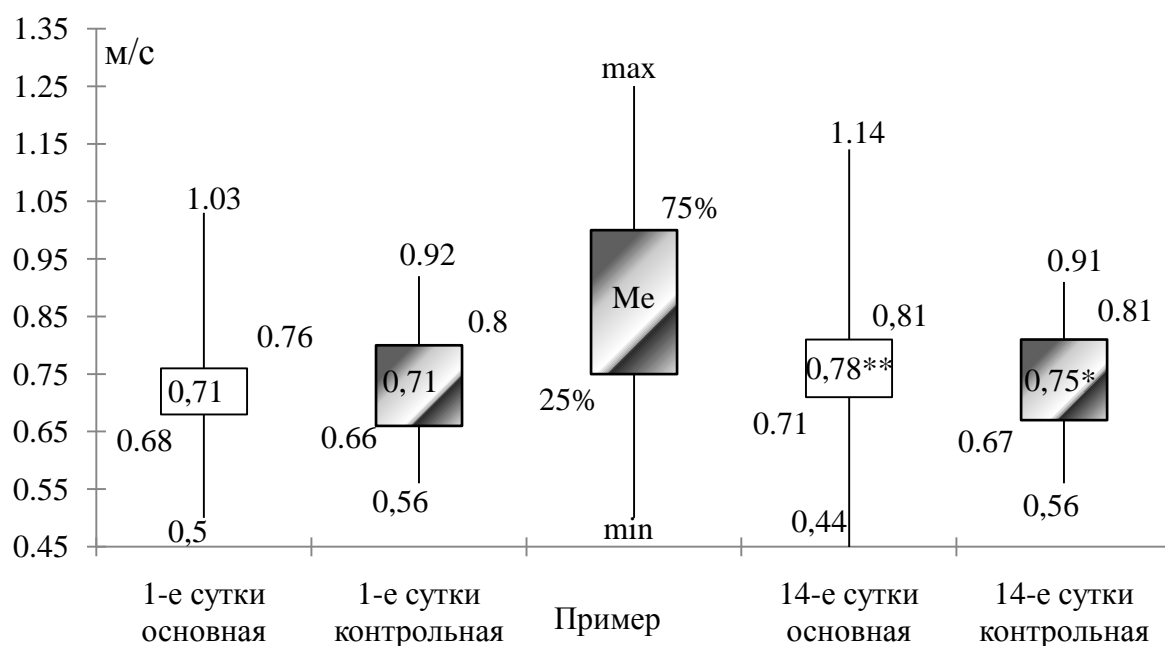


Рисунок 12 – Изменение величины высоты пика E в исследуемых группах пациентов с ОКС

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ .

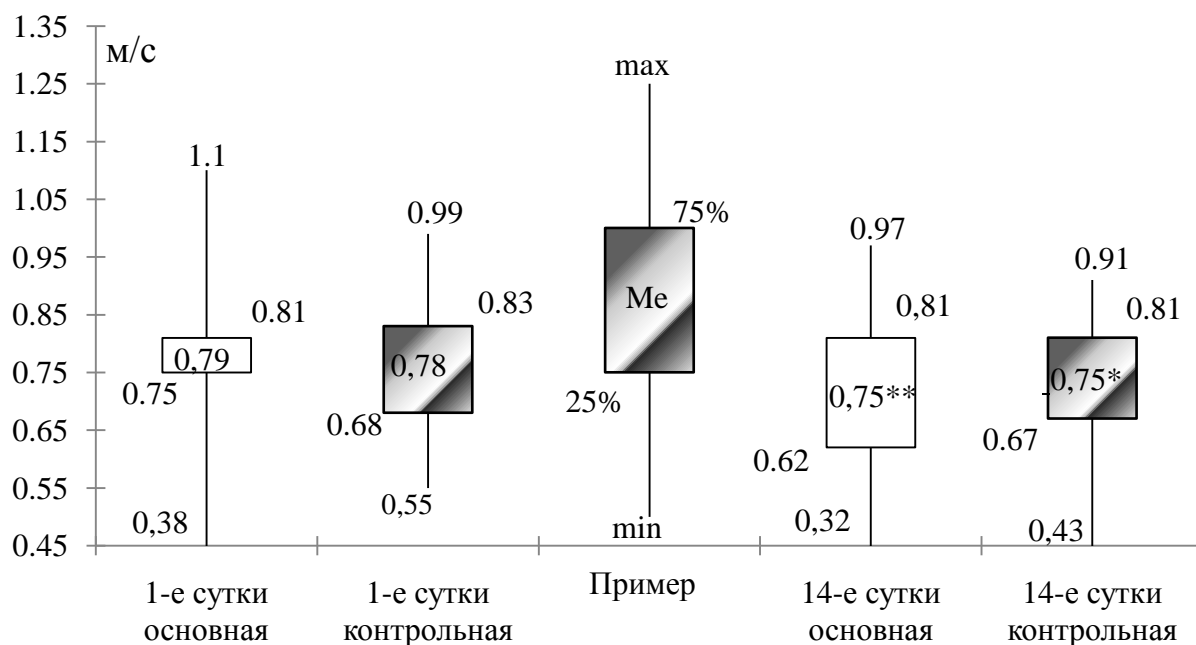


Рисунок 13 – Изменение величины высоты пика A (м/с) в исследуемых группах пациентов с ОКС

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ .

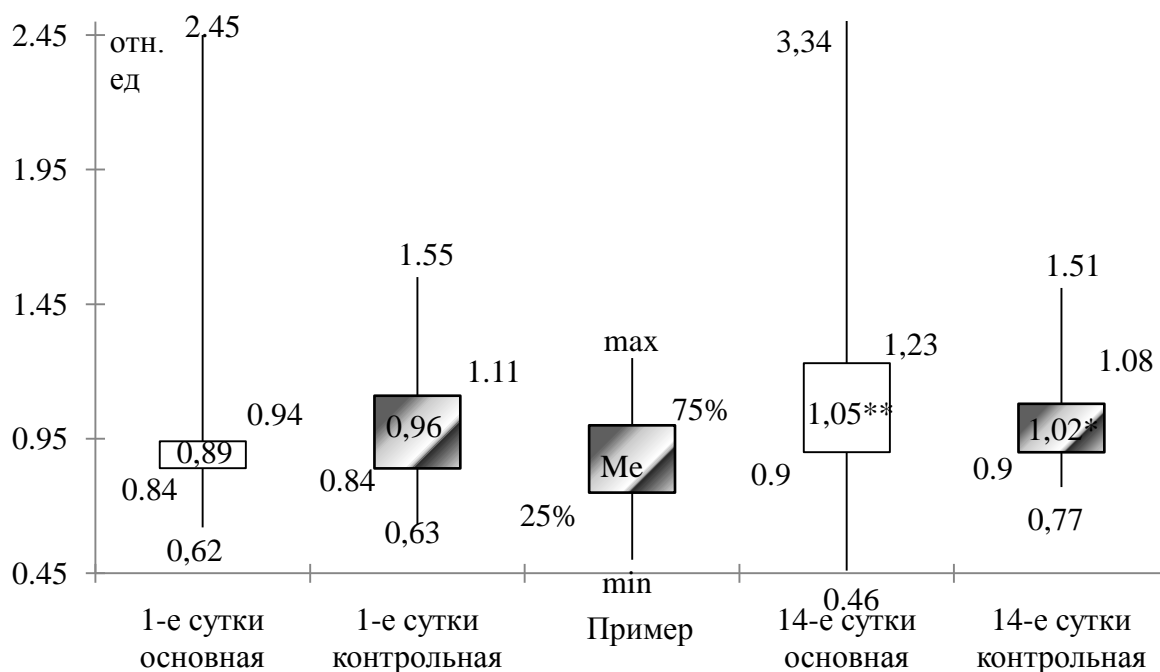


Рисунок 14 – Изменение величины соотношения E/A в исследуемых группах пациентов с ОКС, относительные единицы

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ .

В контрольной группе к концу исследования величина медианы пика E увеличилась с 0,71 м/с (0,66; 0,8) до 0,75 м/с (0,67; 0,81,  $p < 0,05$ ), значение пика A уменьшилось с 0,78 м/с (0,68; 0,83) до 0,75 м/с (0,67; 0,81,  $p < 0,05$ ), отношение E/A повысилось с 0,96 м/с (0,84; 1,11) до 1,02 м/с (0,9; 1,08,  $p < 0,05$ ).

Параметры IVRT и DTE у пациентов с ОКС в основной группе снизились статистически значимо – на первые сутки медиана IVRT – 108 мс (78; 121,5), на 14-е – 103 мс (78; 121,  $p < 0,05$ ), DTE уменьшилось с 226 мс (215,5; 241,5) на первые, до 222 мс (212; 241,5,  $p < 0,05$ ) на 14-е сутки.

В контрольной группе медиана IVRT на первые сутки 107 мс (82; 122), на 14-е – 110 мс (82; 119), DTE на 1-е сутки - 226,5 мс (215,5; 246,5), на 14-е сутки – 224,5 мс (216,5; 240). Изменения показателей, по сравнению с исходными, статистически значимыми не были (рисунки 15, 16). Между группами различия

достоверны на 14-е сутки по показателю IVRT ( $p < 0,05$ ).

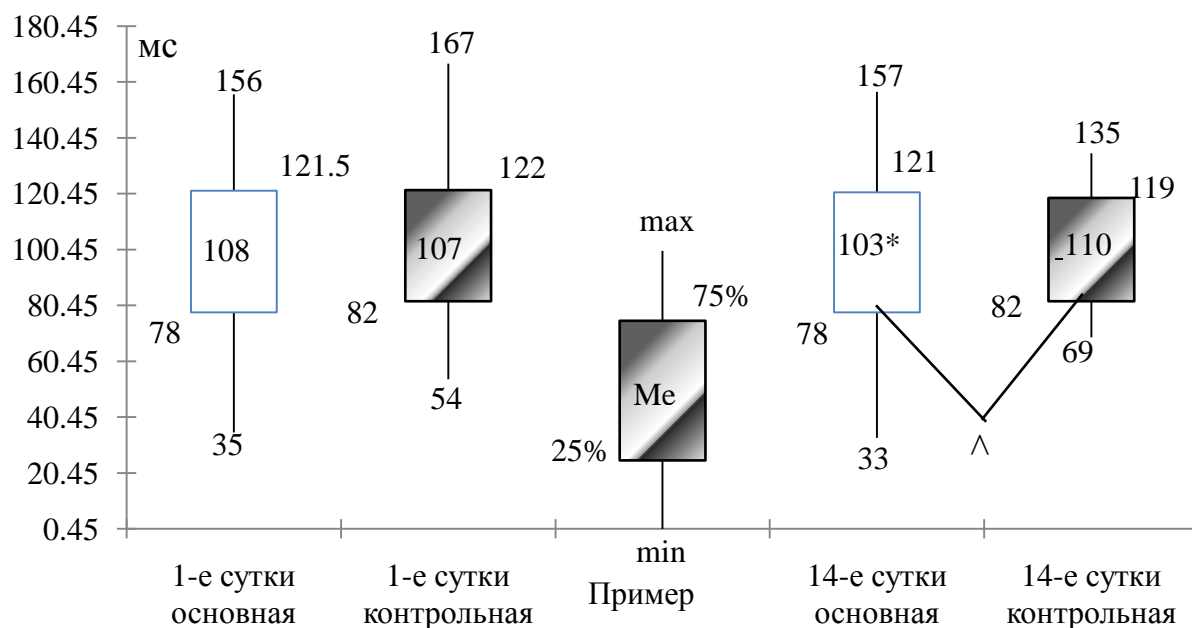


Рисунок 15 – Изменение величины показателя IVRT (мс) в исследуемых группах пациентов с ОКС

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*-  $p < 0,05$ ; различия достоверны между группами: ^ -  $p < 0,05$ .

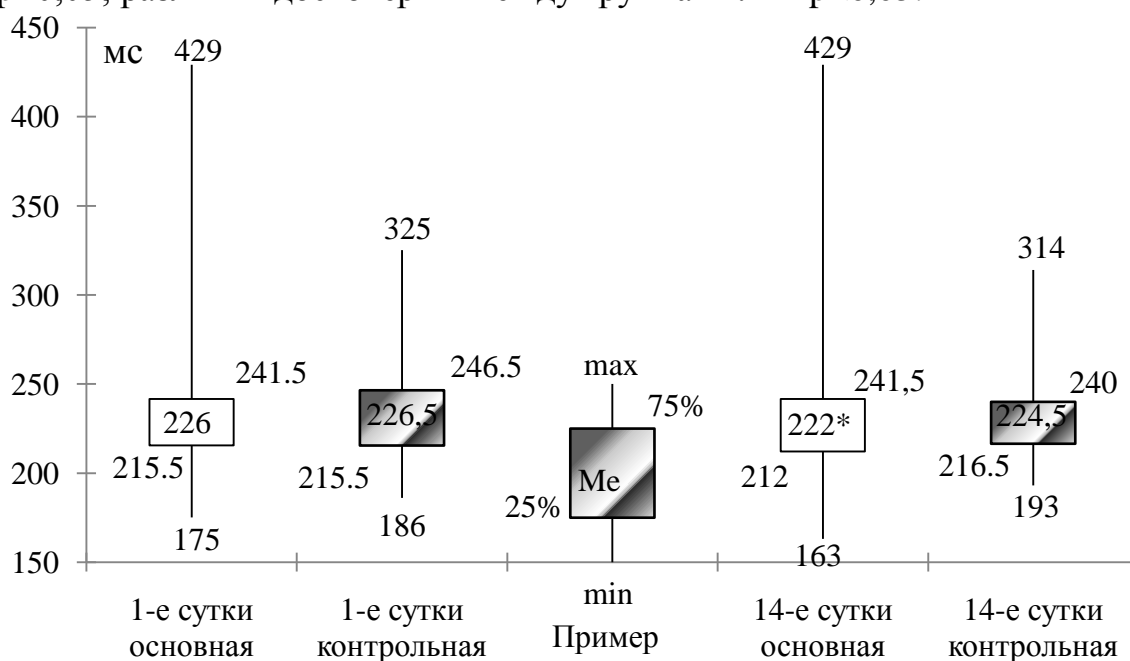


Рисунок 16 – Изменение величины показателя DTE (мс) в исследуемых группах пациентов с ОКС

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*-  $p < 0,05$ .

Показатели систолической функции миокарда ЛЖ не претерпевали за 14 суток значительных изменений в обеих группах исследования (таблица 12).

Таблица 12 – Состояние систолической функции ЛЖ и ИЛС у обследованных пациентов с ОКС ( $M \pm SD$ ).

Группа	День наблюдения	КДО (мл)	КСО (мл)	УО (мл)	ФВ (%)	ИЛС
Основная (n=50)	1-е сутки	140,0± 41,9	63,3± 31,2	74,6± 22,9	58,3± 7,9	1,27± 0,31
	14-е сутки	140,9± 42,3	66,0± 40,2	75,0± 33,5	58,2± 8,8	1,27± 0,31
Конт- рольная (n=50)	1-е сутки	131,0± 37,6	58,1± 26,9	72,9± 22,7	59,2± 6,9	1,16± 0,21
	14-е сутки	129,6± 39,4	59,8± 30,0	69,8± 25,7	58,9± 7,0	1,16± 0,22

ИЛС также значимо не изменился за 14 суток в обеих группах исследования.

Таким образом, у пациентов с ОКС, принимавших омега-3 ПНЖК имеются достоверные изменения временных значений ДФ ЛЖ – IVRT и DTE, причем уровень IVRT имеет различия и между группами.

Важнейшим звеном патогенеза ОКС является дисбаланс свертывающей системы крови, оценка показателей которой имеет важное значение в контроле терапии и прогнозе заболевания.

#### **3.2.4. Состояние параметров свертывающей системы крови и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом на фоне лечения**

Состояние показателей свертывающей системы крови и специфических маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у обследованных больных с ОКС представлено в таблицах 13, 14.

Таблица 13 – Динамика значений параметров коагулограммы, отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов, у обследованных пациентов с ОКС (M±SD).

Показатели	Основная группа (n=50)			Контрольная группа (n=50)		
	Сроки наблюдения			Сроки наблюдения		
	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
АЧТВ (с.)	30,8±5,0	33,9±4,3*	39,2±3,8 ** ###	31,5±3,8	33,1±2,1	28,9±1,8 *** #
МНО (у.е.)	1,25±0,24	1,12±0,18*	1,13±0,21 #	1,23±0,21	1,07±0,06 *	1,16±0,08 **
Фибриноген А (г/л)	5,70±1,15	7,15±1,26 *	4,56±1,09 *** #	5,44±1,69	7,24±0,64 *	7,08±0,45 #
Тромбиновое время (с.)	12,3±2,3	14,4±1,8 *	16,3±1,6 * ###	13,0±2,0	14,8±2,6 *	17,1±0,8 ** ###
Pg I2 (пг/мл)	361,7±58,8	346,6±63,0	336,9±72,6	331,8±35,1	318,9±38,5	311,3±39,2
Pg I3 (пг/мл)	2,61±0,86	7,21±1,53***	24,8±3,77 *** ###	2,71±1,02	2,82±0,89	2,64±0,98
ТхВ2 (пг/мл)	359,9±40,7	216,8±25,3***	215,7±26,0 ###	361,2±53,8	240,2±27,7***	239,0±42,2 ###
ТхВ3 (пг/мл)	1,57±0,8	19,50±4,67 ***	23,97±2,61 * ###	1,73±0,74	1,43±0,58	1,44±1,02
Эндотелин-1 (пг/мл)	21,6±2,2	17,8±1,9**	16,0±2,4 * ###	18,9±2,7	18,4±2,4	18,3±2,1
РАІ-1 (пг/мл)	123,8±20,0	112,4±12,3	106,9±14,8 #	117,2±8,7	122,5±7,2	130,8±6,1 * ##
P-селектин (пг/мл)	378,7±41,0	256,1±34,5 ***	238,5±32,5 ###	365,4±27,9	262,2±15,2 ***	240,0±11,6 * ###
МДА (мкмоль/л)	36,0±3,3	22,4± 2,2***	16,8± 2,1*** ###	36,2±5,8	21,9± 3,4***	17,2± 3,0* ###

Примечание: достоверность различий – \* - различия на 1-е и 7-е; 7-е и 14-е сутки: \*-p<0,05, \*\*-p<0,01, \*\*\*- p<0,001; # - различия между 1-ми и 14-ми сутками: #-p<0,05, ## - p<0,01, ### - p<0,001.



Таблица 14 – Значения p в исследуемых группах в таблице 13.

Группы	Основная группа (n=50)			Контрольная группа (n=50)		
	P <sub>1,7</sub>	P <sub>7,14</sub>	P <sub>1,14</sub>	P <sub>1,7</sub>	P <sub>7,14</sub>	P <sub>1,14</sub>
АЧТВ (с.)	0,0496	0,0064	<0,001	>0,05	<0,001	0,0462
МНО (у.е.)	0,0484	>0,05	0,0493	0,0352	0,0012	>0,05
Фибриноген А (г/л)	0,0264	<0,001	0,0485	0,0243	>0,05	0,0271
Тромбиновое время (с.)	0,0328	0,0252	<0,001	0,0429	0,0073	<0,001
Pg I2 (пг/мл)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pg I3 (пг/мл)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
ТхВ2 (пг/мл)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
ТхВ3 (пг/мл)	<0,001	0,0487	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
Эндотелин-1 (пг/мл)	0,0016	0,0453	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
РАІ-1 (пг/мл)	>0,05	>0,05	0,0264	>0,05	0,0361	0,0025
P-селектин (пг/мл)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	0,0162	<0,001
МДА (мкмоль/л)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,0273	<0,001

Примечание: P<sub>1,7</sub> – различия между 1-ми и 7-ми сутками, P<sub>7,14</sub> – различия между 7-ми и 14-ми сутками, P<sub>1,14</sub> – различия между 1-ми и 14-ми сутками.

У пациентов основной и контрольной групп на момент начала заболевания отмечалось относительное снижение значений показателей антикоагулянтной активности плазмы крови. Уровень МНО в обеих группах колебался в пределах нормы.

При динамическом наблюдении к 14-м суткам отмечено повышение уровня АЧТВ в основной группе на 27,3% по сравнению с исходным, при этом в контрольной группе указанный показатель снизился на 8,3%. Различия между группами статистически значимы (p<0,001, рисунок 17).

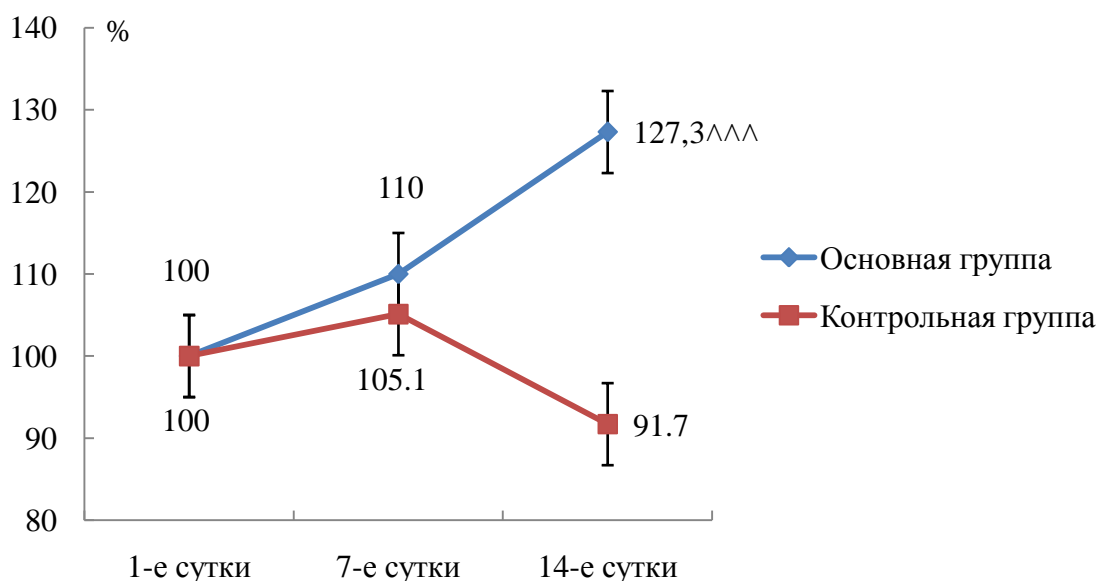


Рисунок 17 – Изменение уровня АЧТВ в исследуемых группах пациентов с ОКС (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^^^</sup> -  $p < 0,001$ .

Концентрация фибриногена А повышалась к 7-м суткам как в основной (на 25,4%), так и в контрольной (на 33,1%) группах, однако снижение его значений к 14-м суткам зарегистрировано лишь в основной группе – на 20 % от исходного. Различия между группами по указанному параметру статистически значимы к 14-м суткам ( $p < 0,001$ , рисунок 18).

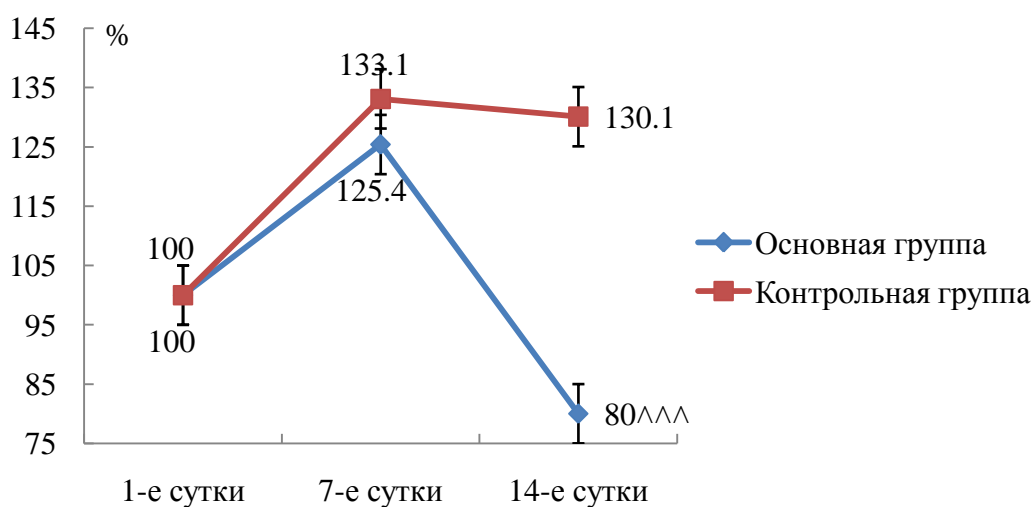


Рисунок 18 – Изменение уровня фибриногена А в исследуемых группах пациентов с ОКС (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^^^</sup> -  $p < 0,001$ .

Удлинение тромбинового времени произошло в обеих группах исследования без значимых различий между группами.

По сравнению с исходными значениями в основной группе у пациентов с ОКС изменились показатели, обусловленные спецификой фармакодинамики омега-3 ПНЖК – достоверно повысился уровень P<sub>g</sub>I<sub>3</sub> (при сохраняющемся уровне P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>) и TxB<sub>3</sub> (при снижающемся в обеих группах исследования уровне TxB<sub>2</sub>). Уровень эндотелина-1 статистически значимо снизился в основной группе, так же как и показатель PAI-1. Уровень P-селектина снизился в обеих группах исследования, так же как и МДА.

В основной группе уровень P<sub>g</sub>I<sub>3</sub> повысился в 2,8 раза к 7-м суткам, в 9,5 раза к 14-м суткам исследования, по сравнению с исходным значением, при этом его количество в контрольной группе к 14-м суткам не изменилось. Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,001$ , рисунок 19).

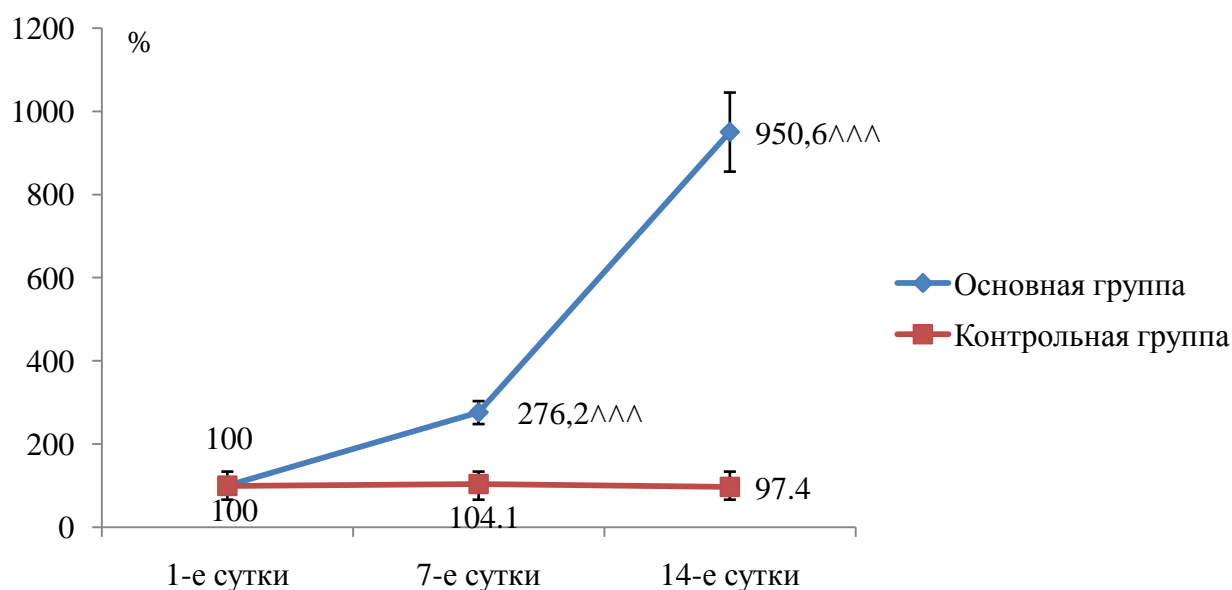


Рисунок 19 – Изменение уровня P<sub>g</sub>I<sub>3</sub> в исследуемых группах пациентов с ОКС (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^^^</sup> -  $p < 0,001$ .

Величина TxB<sub>3</sub> в основной группе увеличилась в 12,4 раза к 7-м суткам исследования, в 15,3 раза к 14-м суткам, синхронно с уровнем P<sub>g</sub>I<sub>3</sub>, в то время как

в контрольной группе изменений выявлено не было. Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,001$ , рисунок 20).

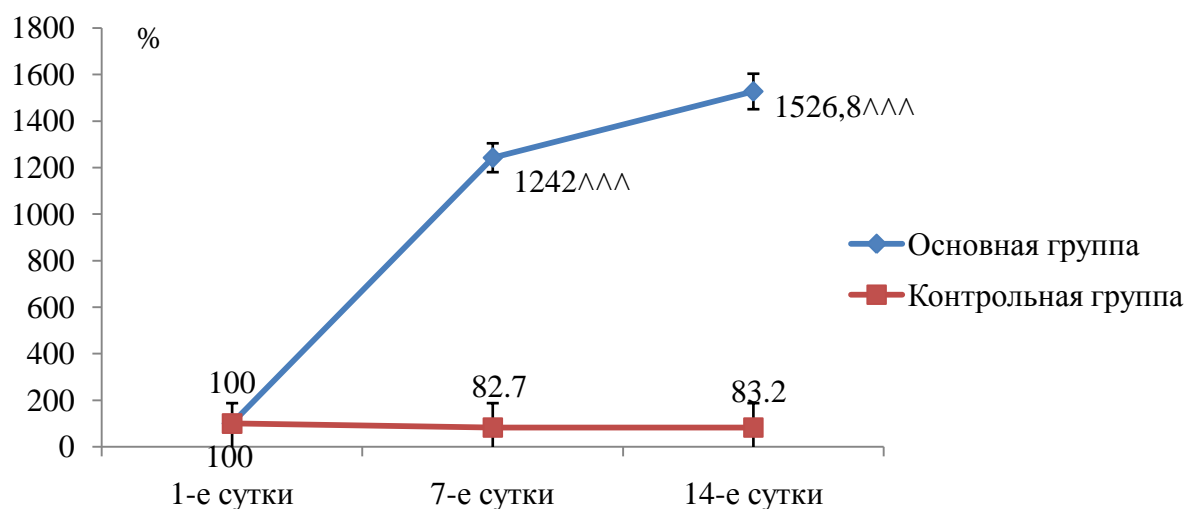


Рисунок 20 – Изменение уровня ТхВЗ в исследуемых группах пациентов с ОКС (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^^^</sup> -  $p < 0,001$ .

Концентрация эндотелина-1 у пациентов с ОКС снизилась в основной группе на 17,6% к 7-м, и на 25,9% к 14-м суткам исследования, в контрольной группе значения показателя не изменились. Различия между группами значимы на 14-е сутки исследования ( $p < 0,05$ , рисунок 21).

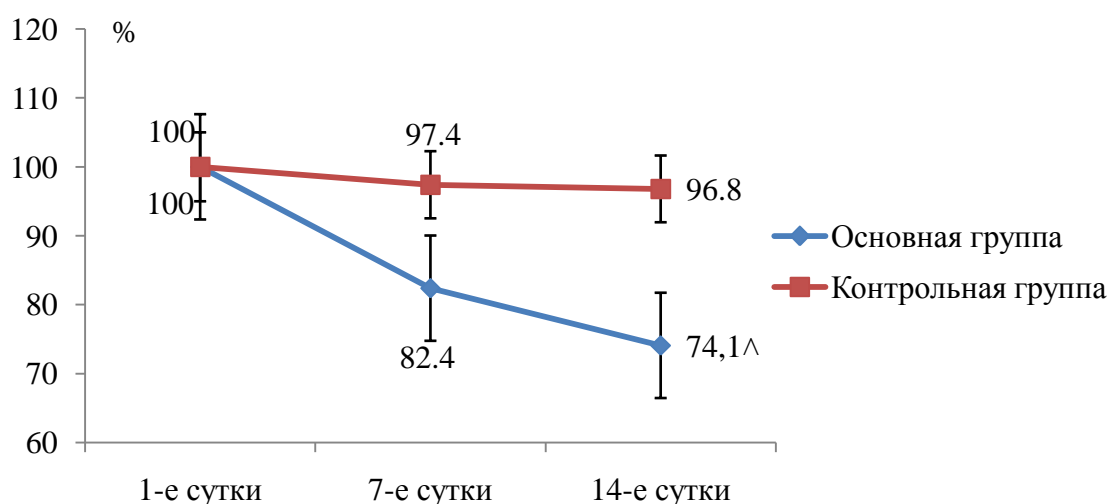


Рисунок 21 – Изменение уровня эндотелина-1 в исследуемых группах пациентов с ОКС (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^</sup> -  $p = 0,0321$ .

Уровень PAI-1 также снизился на фоне приема омега-3 ПНЖК (на 13,7% к 14-м суткам исследования,  $p < 0,05$ ), в то время как в контрольной группе его величина увеличилась на 11,6% к 14-м суткам ( $p < 0,01$ ). Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,001$ , рисунок 22).

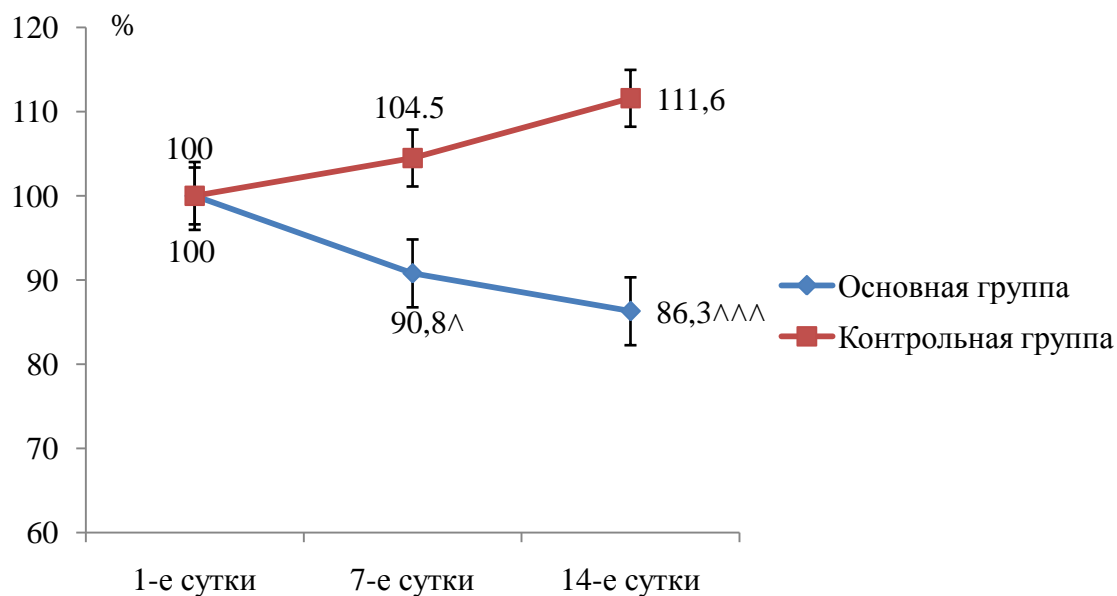


Рисунок 22 – Изменение уровня PAI-1 в исследуемых группах пациентов с ОКС (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^</sup> -  $p = 0,0382$ ; <sup>^^^</sup> -  $p < 0,001$ .

Таким образом, выявлена антикоагулянтная и антиагрегантная активность омега-3 ПНЖК у пациентов с ОКС, реализующаяся в виде повышения уровня АЧТВ, снижения значений фибриногена А, а также изменения уровней метаболитов арахидоновой кислоты и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов в виде повышения значений TxB<sub>2</sub>, PgI<sub>2</sub>, снижения концентраций PAI-1 и эндотелина-1.

**3.3. Состояние аритмической активности миокарда, параметров variability сердечного ритма, систолодиастолической функции левого желудочка, показателей свертывающей системы крови и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в нестабильную стенокардию на фоне лечения**

**3.3.1. Состояние аритмической активности миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в нестабильную стенокардию на фоне лечения**

У пациентов с НС как в основной, так и в контрольной группах за сутки исходно отмечалось значительное количество НЖЭ и ЖЭ (таблица 15).

Таблица 15 – Состояние аритмической активности миокарда у обследованных пациентов с НС – Ме (25-ый; 75-ый перцентили), ед.

Группа	Показатель	Сроки наблюдения		Критерий различий
		3-и сутки	14-е сутки	
Основная (n=24)	ОНЖЭ	40,5 (22; 122,5)	29,5 (6; 68,5)	K3, p<0,01
	ПНЖЭ	3 (0; 3)	0 (0; 0,5)	K3, p<0,05
	ГНЖЭ	0 (0; 1)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ОЖЭ	7,5 (2; 32)	1 (0; 19)	K3, p<0,05
	ПЖЭ	0,5 (0; 2)	0 (0; 0)	K3, p<0,05
	ГЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
Контрольная (n=17)	ОНЖЭ	7,5 (4; 56,5)	10 (0; 18)	K3, p<0,05
	ПНЖЭ	0 (0; 1)	0 (0; 0)	p>0,05
	ГНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ОЖЭ	4,5 (1; 23)	7 (0; 78)	p>0,05
	ПЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ГЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05

При оценке числа ОНЖЭ у пациентов с НС за сутки отмечено снижение их количества как в основной, так и в контрольной группах к 14-м суткам – понижение числа ОНЖЭ с 40,5 (22; 122,5) до 29,5 (6; 68,5) в основной группе, при

$p < 0,01$ ; также понижение с 7,5 (4; 56,5) до 10 (0; 18) в контрольной группе при  $p < 0,05$  (рисунок 23). Различия между группами на 3-и и на 14-е сутки статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

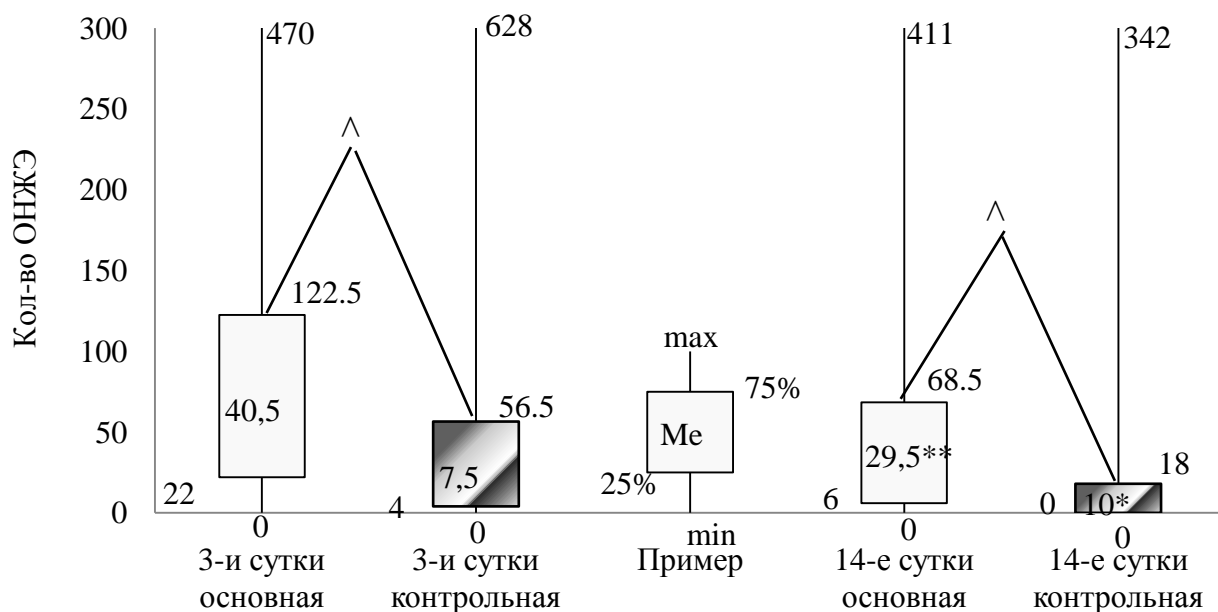


Рисунок 23 – Изменение количества ОНЖЭ в исследуемых группах пациентов с НС (за сутки)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными данными: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ ; различия достоверны между группами:  $\wedge$  -  $p < 0,05$ .

Количество ОЖЭ достоверно уменьшалось только в основной группе пациентов с НС с 7,5 (2; 32) до 1 (0; 19) при  $p < 0,05$  (рисунок 24). Различия между группами статистически значимы как на 3-и, так и на 14-е сутки ( $p < 0,05$ ).

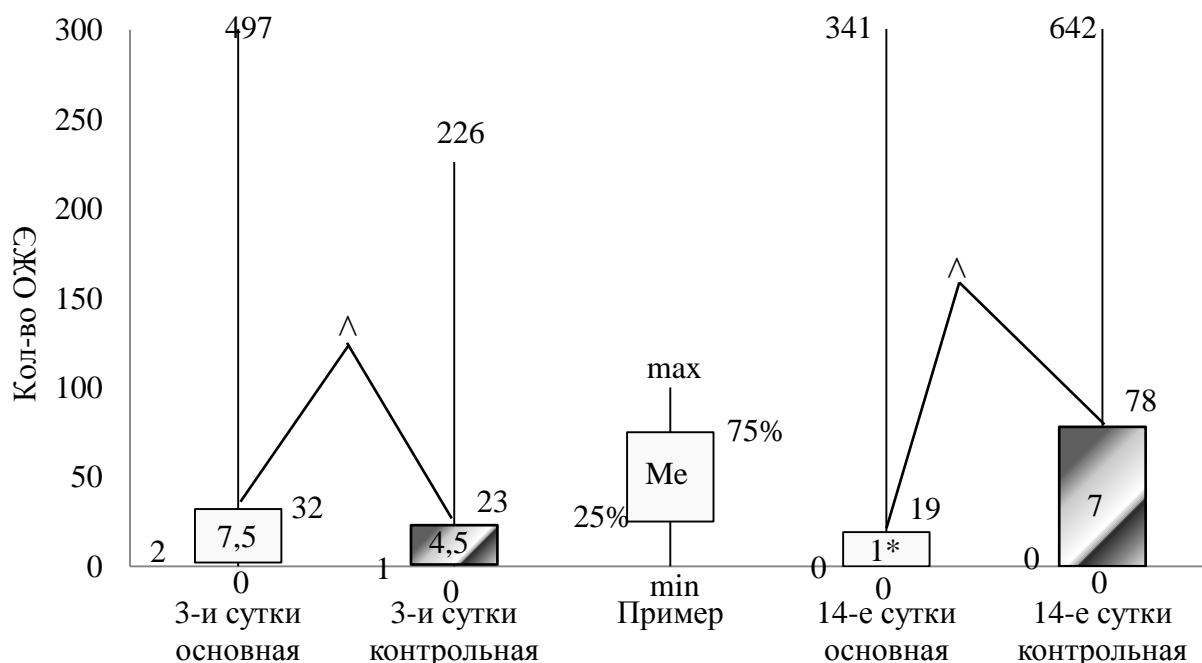


Рисунок 24 – Изменение количества ОЖЭ в исследуемых группах пациентов с НС (за сутки)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными данными: \* -  $p < 0,05$ ; различия достоверны между группами:  $\wedge$  -  $p < 0,05$ .

В период бодрствования у пациентов с НС были отмечены существенные исходные различия между контрольной и основной группами по значениям желудочковой и наджелудочковой экстрасистолической активности. В период сна разница между группами на 3-и сутки по этим показателям нивелируется. Число ОНЖЭ одинаково снизилось в обеих группах исследования. Количество ОЖЭ уменьшилось в основной группе с 4,5 (2; 22,5) на 3-и сутки исследования до 1 (0; 12) на 14-е сутки ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе уровень желудочковой экстрасистолической активности остался на прежнем уровне (рисунок 25). Различия между группами статистически значимы на 14-е сутки.



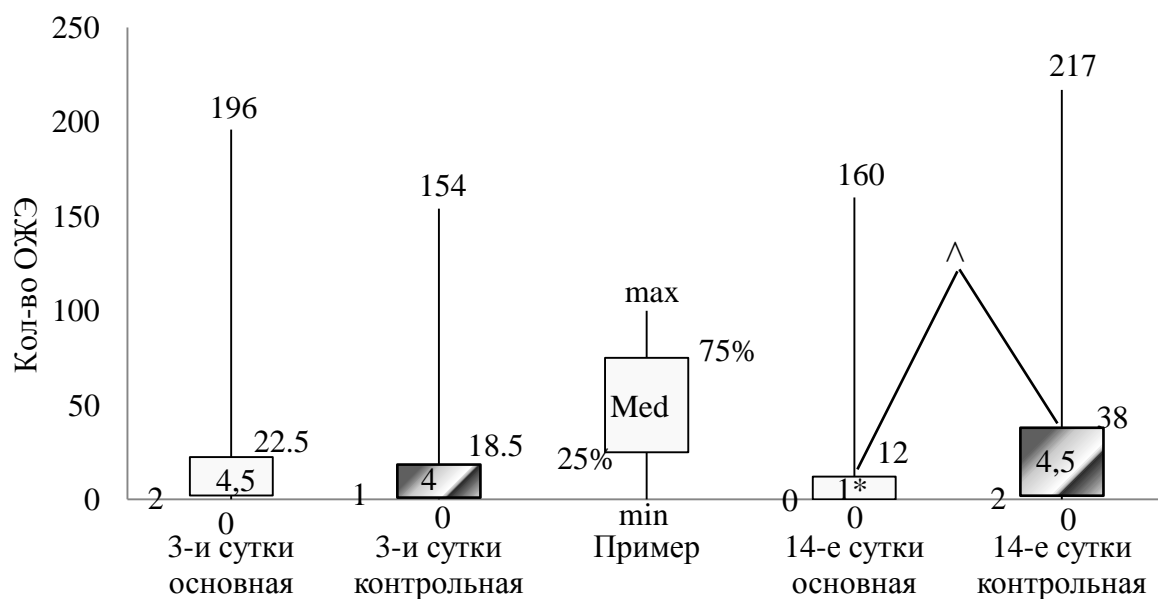


Рисунок 25 – Изменение количества ОЖЭ в исследуемых группах пациентов с НС (в период сна)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными данными: \* -  $p < 0,05$ ; различия достоверны между группами: ^ -  $p < 0,05$ .

Таким образом, имеет место статистически значимое уменьшение количества ОЖЭ у пациентов с НС к 14-м суткам исследования, в том числе выраженное в ночное время суток.

Параметры ВСР, рассматриваемые далее, также претерпевали значительные изменения у пациентов с НС.

### 3.3.2. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в нестабильную стенокардию на фоне лечения

Состояние основных параметров ВСР у пациентов с НС в течение суток, а также в периоды сна и бодрствования представлены в таблице 16.

При сравнении параметров ВСР в основной и контрольной группах за сутки, обращает на себя внимание достоверное повышение показателей в группе приема омега-3 ПНЖК к 14-м суткам исследования: SDNN – на 38%, при  $p < 0,001$ , HF – на 41,4% ( $p < 0,01$ ), pNN50 – на 92,2% ( $p < 0,05$ ) и VLF – на 28,7%, при  $p < 0,001$

(рисунок 26). Различия между группами достоверны по показателю SDNN, pNN50, HF ( $p < 0,05$ ).

Таблица 16 – Состояние параметров ВСР у обследованных пациентов с НС ( $M \pm SD$ ).

Периоды оценки	Показатели	Основная группа (n=24)			Контрольная группа (n=17)		
		Сроки наблюдения		p	Сроки наблюдения		p
		3-и сутки	14-е сутки		3-и сутки	14-е сутки	
Сутки	SDNN (мс)	100,9± 9,9	139,2± 21,2***	<0,001	104,1± 12,1	117,2± 13,5*	0,0297
	pNN50 (%)	3,44± 2,09	6,61± 1,37*	0,0133	4,14± 0,69	5,36± 1,34	>0,05
	LF(мс <sup>2</sup> )	493,3± 86,1	482,5± 81,2	>0,05	497,2± 50,0	501,0± 77,1	>0,05
	HF (мс <sup>2</sup> )	269,8± 55,8	381,5± 82,0**	0,0048	278,1± 51,5	313,2± 98,4	>0,05
	VLF (мс <sup>2</sup> )	1582,5± 152,0	2036,9± 191,3***	<0,001	1685,7± 112,7	1887,2± 191,5*	0,025
Бодрствование	SDNN (мс)	104,8± 14,3	147,5± 13,3***	<0,001	119,1± 10,9	128,9± 18,0	>0,05
	pNN50 (%)	3,58± 1,70	5,67± 1,07**	0,0088	4,00± 0,82	4,56± 1,17	>0,05
	LF(мс <sup>2</sup> )	516,3± 101,4	569,1± 143,2	>0,05	474,7± 48,2	536,8± 68,6	>0,05
	HF (мс <sup>2</sup> )	260,0± 54,5	351,3± 77,1*	0,0314	275,0± 48,4	305,1± 51,6	>0,05
	VLF (мс <sup>2</sup> )	1574,9± 234,1	1950,5± 213,8*	0,0182	1672,7± 114,9	1825,6± 211,1*	0,0256
Сон	SDNN (мс)	100,1± 12,7	112,2± 19,3*	0,0422	97,5± 10,4	115,3± 11,7*	0,0184
	pNN50 (%)	3,56± 1,92	6,17± 1,09*	0,0163	4,29± 0,49	5,14± 1,03	>0,05
	LF(мс <sup>2</sup> )	441,4± 94,3	476,7± 92,5	>0,05	502,3± 60,5	497,6± 83,8	>0,05
	HF (мс <sup>2</sup> )	278,6± 68,2	419,3± 44,9***	<0,001	283,3± 74,1	323,8± 48,2	>0,05
	VLF (мс <sup>2</sup> )	1778,2± 139,6	2229,3± 182,1***	<0,001	1726,6± 92,3	2092,1± 184,6***	<0,001

Примечание: достоверность различий по сравнению с исходными значениями: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

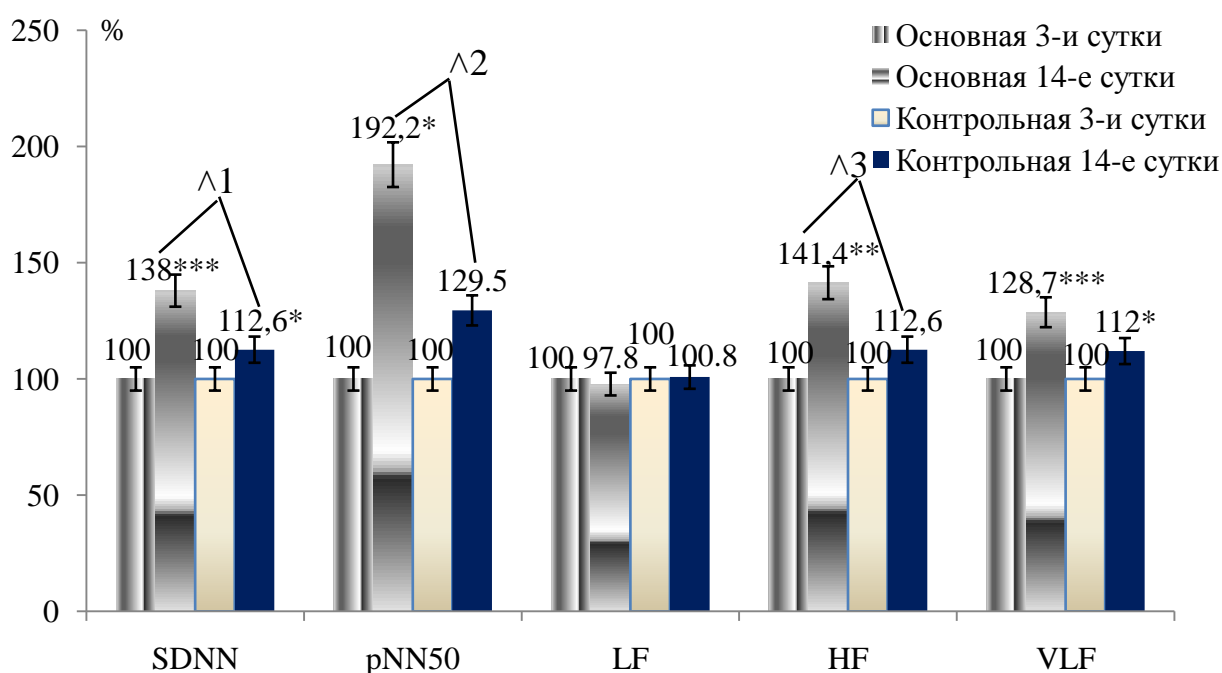


Рисунок 26 – Состояние параметров ВСП в исследуемых группах пациентов с НС, определяемых за сутки (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; различия достоверны между группами:  $\wedge 1$  –  $p = 0,0212$ ,  $\wedge 2$  –  $p = 0,0391$ ,  $\wedge 3$  –  $p = 0,0473$ .

В период бодрствования к 14-м суткам наблюдения из всех параметров ВСП значительно изменились значения SDNN в основной группе (повышение на 40,7%,  $p < 0,001$ ), pNN50 (увеличение на 58,4% при  $p < 0,01$ ). Различия по этим показателям также достоверны и между группами ( $p < 0,05$ ). Статистически значимо в основной группе увеличились параметры HF и VLF. Показатель LF существенно не изменялся в обеих группах исследования (рисунок 27).

В период сна значимо, причем в обеих группах пациентов с НС, изменился показатель VLF – отмечено повышение его значения на 25,4% в основной и на 21,2% в контрольной группах ( $p < 0,001$ , рисунок 28), HF – на 50,5% в основной ( $p < 0,001$ ) и на 14,3 % ( $p < 0,05$ ) в контрольной группах. Параметр pNN50 увеличился в основной группе на 73,3%, в контрольной группе достоверных различий по сравнению с исходными показателями выявлено не было.

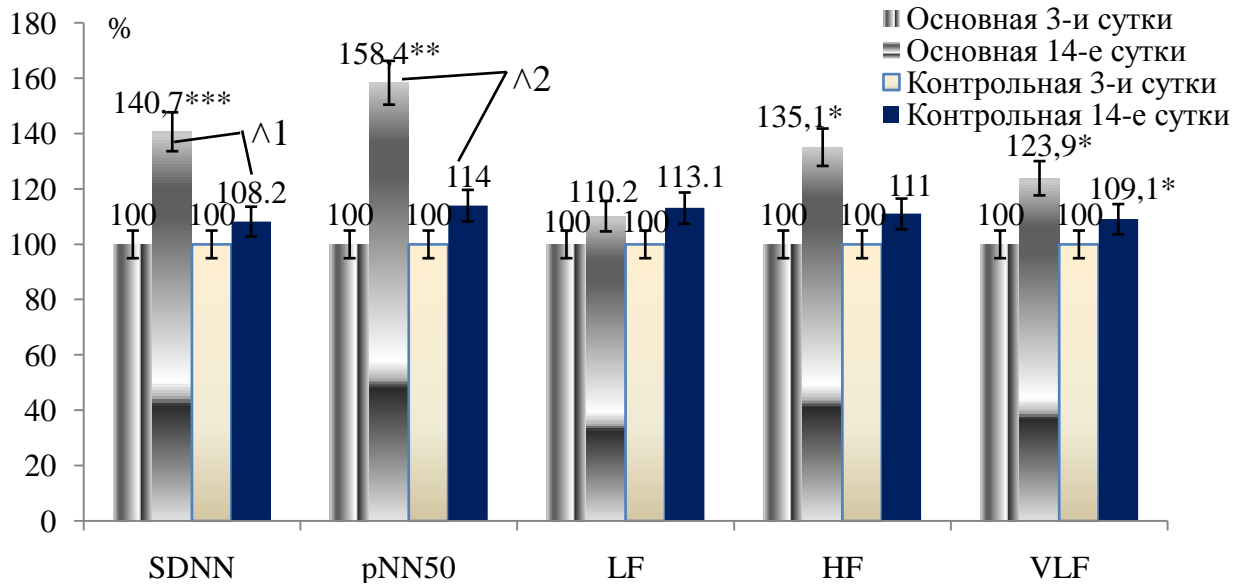


Рисунок 27 – Состояние параметров ВСП в исследуемых группах пациентов с НС, определяемых в период бодрствования (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; различия достоверны между группами: ^1 –  $p = 0,0291$ , ^2 –  $p = 0,031$ .

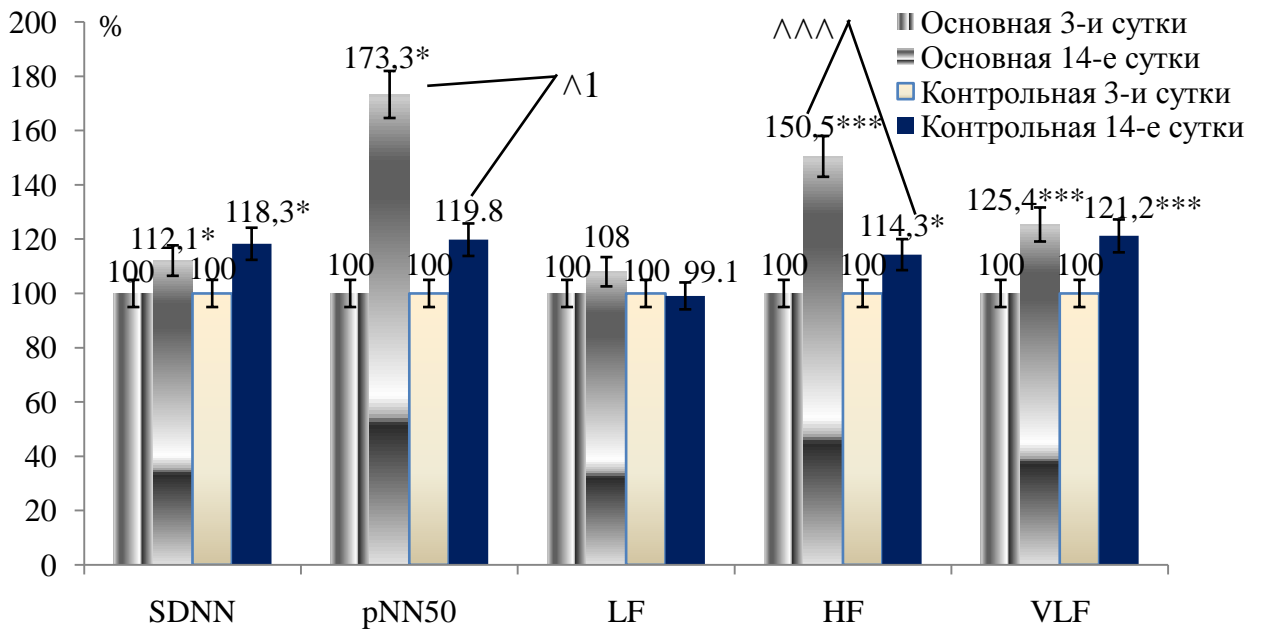


Рисунок 28 – Состояние параметров ВСП в исследуемых группах пациентов с НС, определяемых в период сна (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; различия достоверны между группами: ^1 –  $p = 0,0434$ , ^^^ –  $p < 0,001$ .

Различия между группами по показателям pNN50 и HF статистически значимы ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, во все периоды наблюдения у пациентов с НС отмечено повышение уровня временных показателей ВСП в группе приема омега-3 ПНЖК, а также увеличение значений парасимпатических модуляций, преимущественно за счет периода сна.

### 3.3.3. Состояние систолодиастолической функции левого желудочка у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в нестабильную стенокардию на фоне лечения

Основные параметры ДФ ЛЖ у пациентов с НС представлены в таблице 17. Как в основной, так и в контрольной группах отмечены изменения показателей ДФ ЛЖ различной степени достоверности.

Таблица 17 – Состояние ДФ ЛЖ у обследованных пациентов с НС – Ме (25-ый; 75-ый перцентили).

Группа	Показатель	Сроки наблюдения		Критерий различий
		1-е сутки	14-е сутки	
Основная (n=24)	пик E (м/с)	0,71 (0,68; 0,76)	0,78 (0,72; 0,81)	K3, p<0,01
	пик A (м/с)	0,79 (0,77; 0,81)	0,74 (0,61; 0,78)	K3, p<0,01
	E/A (отн.ед)	0,91 (0,86; 0,94)	1,07 (0,98; 1,19)	K3, p<0,01
	IVRT (мс)	82 (78; 111)	86 (78; 111,5)	p>0,05
	DTE (мс)	227 (214; 235,5)	222 (211,5; 232)	K3, p<0,05
Контрольная (n=17)	пик E (м/с)	0,69 (0,64; 0,77)	0,7 (0,64; 0,79)	p>0,05
	пик A (м/с)	0,71 (0,62; 0,76)	0,68 (0,64; 0,75)	K3, p<0,05
	E/A (отн.ед)	1,08 (0,92; 1,15)	1,06 (0,97; 1,13)	p>0,05
	IVRT (мс)	106 (78; 125)	109 (80,5; 122,5)	p>0,05
	DTE (мс)	234 (217; 245)	236 (212; 245,5)	p>0,05

Повышение значения пика E достоверно только в основной группе с 0,71 м/с (0,68; 0,76) до 0,78 м/с (0,72; 0,81) к 14-м суткам исследования (рисунок 29,

$p < 0,01$ ). В контрольной группе изменения показателя не было – 0,69 м/с (0,64; 0,77) на 1-е сутки, 0,7 м/с (0,64; 0,79) на 14-е сутки. Различия между группами на 14-е сутки статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

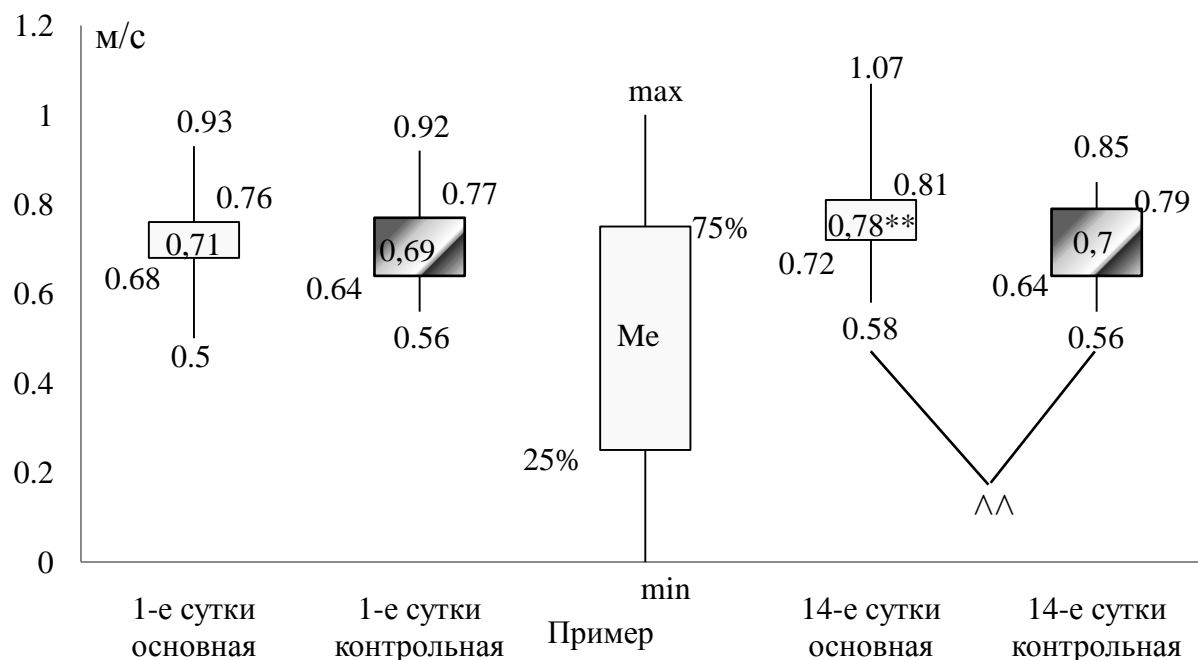


Рисунок 29 – Изменение величины высоты пика E (м/с) в исследуемых группах пациентов с НС

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*\* -  $p < 0,01$ ; различия достоверны между группами: ^^ -  $p < 0,01$ .

Величина пика A уменьшилась в обеих группах исследования – в основной с 0,79 м/с (0,77; 0,81) до 0,74 м/с (0,61; 0,78), в контрольной с 0,71 м/с (0,62; 0,76) до 0,68 м/с (0,64; 0,75), достоверность различий в основной группе –  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  в контрольной группе. Различия между группами на 1-е и 14-е сутки статистически значимы ( $p < 0,05$ , рисунок 30).

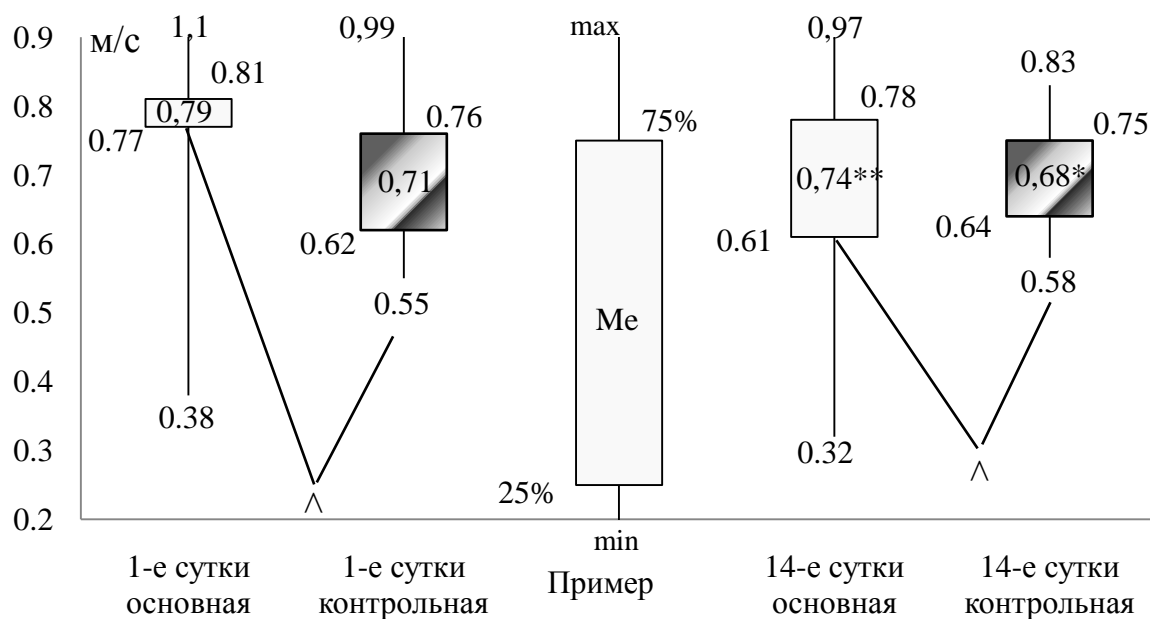


Рисунок 30 – Изменение величины высоты пика А (м/с) в исследуемых группах пациентов с НС

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ ; различия достоверны между группами: ^ -  $p < 0,05$ .

Соотношение E/A достоверно увеличилось к 14-м суткам в основной группе с 0,91 (0,86; 0,94) до 1,07 (0,98; 1,19) при  $p < 0,01$ . В контрольной группе различий не было. При этом были достоверны различия между группами на 1-е сутки (в основной группе меньшие значения), а на 14-е сутки различия отсутствуют, что свидетельствует о выравнивании показателей между группами (рисунок 31).

Параметр IVRT достоверно не изменился в обеих группах исследования (рисунок 32). Показатель DTE статистически значимо уменьшился в основной группе к 14-м суткам (рисунок 33,  $p < 0,05$ ), в то время как в контрольной – не изменился, при исходных различиях между группами.

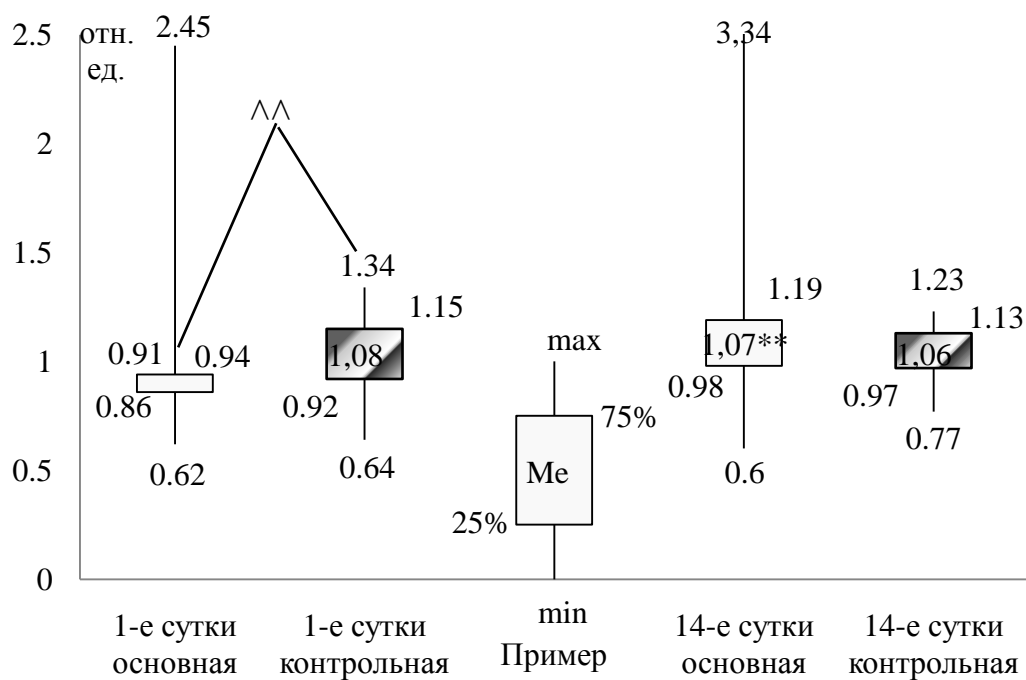


Рисунок 31 – Изменение величины соотношения Е/А в исследуемых группах пациентов с НС, относительные единицы

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*\* -  $p < 0,01$ ; различия достоверны между группами: ^^ -  $p < 0,01$ .

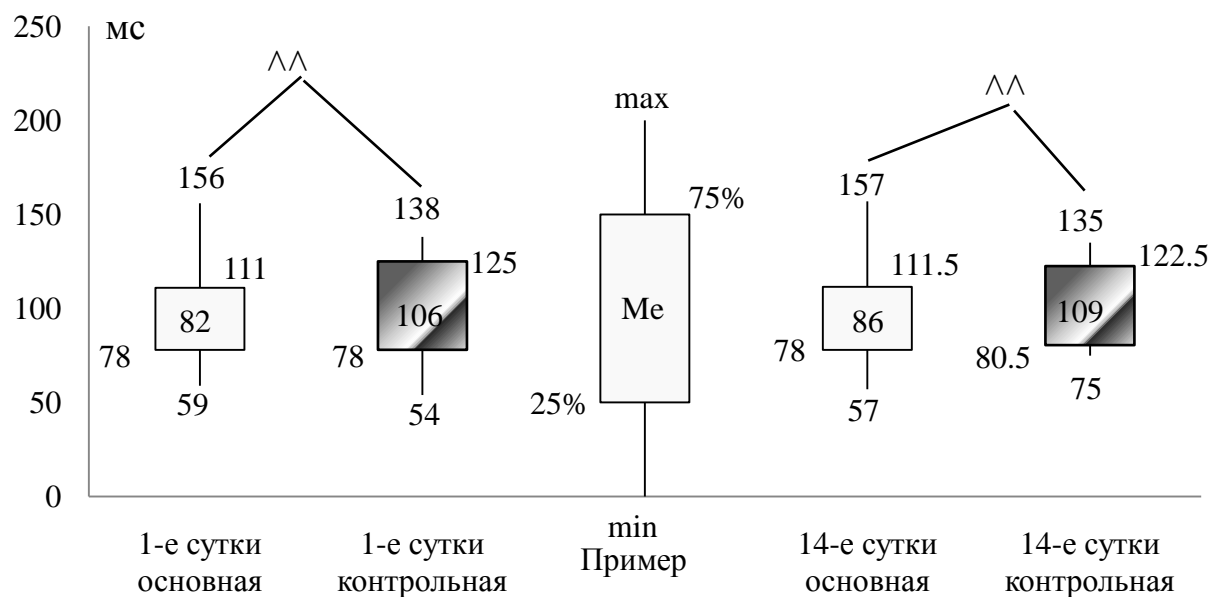


Рисунок 32 – Изменение величины IVRT (мс) в исследуемых группах пациентов с НС

Примечание: различия достоверны между группами: ^^ -  $p < 0,01$ .



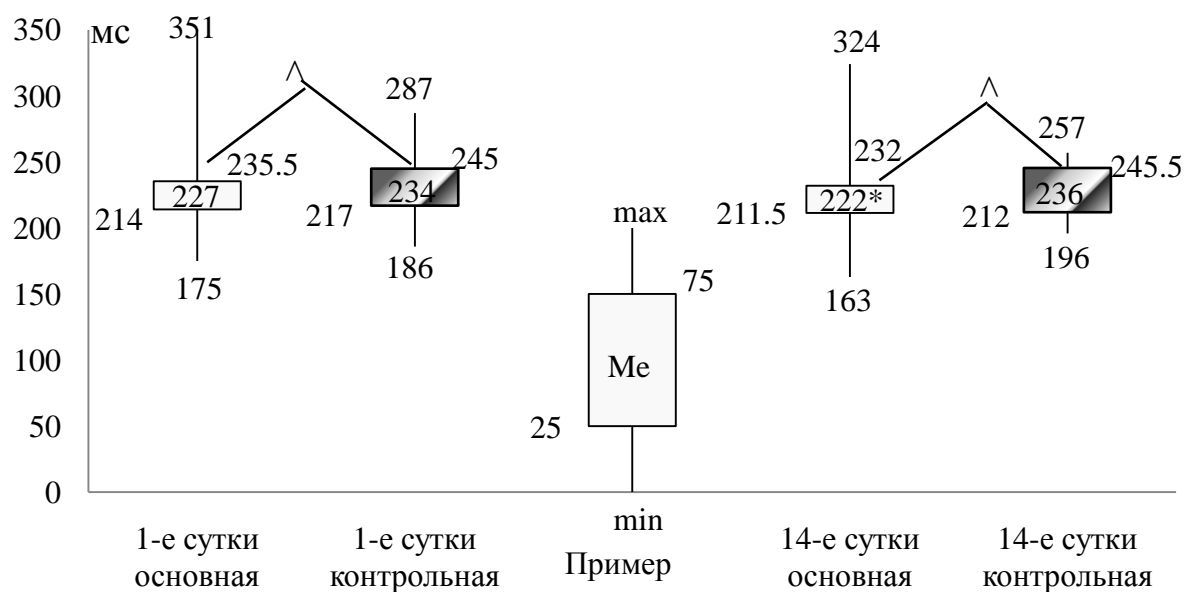


Рисунок 33 – Изменение величины DTE (мс) в исследуемых группах пациентов с НС

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*-  $p < 0,05$ ; различия достоверны между группами: ^ -  $p < 0,05$

Систолические показатели левого желудочка и ИЛС значимо не изменились за 14 суток исследования (таблица 18).

Таблица 18 – Состояние систолической функции ЛЖ и ИЛС у обследованных пациентов с НС ( $M \pm SD$ ).

Группы	Сутки	КДО (мл.)	КСО (мл.)	УО (мл.)	ФВ (%)	ИЛС
Основная (n=24)	1-е сутки	132,4±39,0	56,8±20,0	75,6±25,8	60,2±9,2	1,09±0,28
	14-е сутки	137,0±37,5	56,9±20,5	80,2±29,4	61,4±9,9	1,07±0,28
Контрольная (n=17)	1-е сутки	124,0±34,4	53,8±20,9	70,2±19,9	60,8±6,8	1,06±0,12
	14-е сутки	129,1±43,7	60,4±28,2	68,7±24,7	60,9±7,2	1,07±0,14

Учитывая существенные исходные различия между группами у пациентов с НС почти по всем параметрам ДФ ЛЖ, только повышение значения пика Е достоверно показывает улучшение ДФ ЛЖ у больных, принимавших омега-3 ПНЖК, к 14-м суткам исследования.

### **3.3.4. Состояние параметров свертывающей системы крови и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом с исходом в нестабильную стенокардию на фоне лечения**

Состояние показателей свертывающей системы крови и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у больных с НС представлено в таблицах 19, 20. Обращает на себя внимание статистически значимое изменение показателей в основной группе, в частности АЧТВ повысился к 14-м суткам на 33,6%, в то время как в контрольной группе наоборот снизился на 7,6%. Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,001$ , рисунок 34).

Уровень фибриногена А после первоначального повышения к 7-м суткам лечения в обеих группах, на 14-е сутки в основной группе резко снизился по отношению к цифрам на 1-е сутки – на 32,9%. Различия между группами достоверны при  $p < 0,001$  (рисунок 35).

Биохимические маркеры воспаления и агрегации тромбоцитов претерпевали существенные изменения в подгруппе пациентов с НС. Значения Pgl2 оставались на исходном уровне как в основной, так и в контрольной группах исследования, а уровень TxB2 уменьшался в обеих группах.

Таблица 19 – Динамика значений параметров коагулограммы, отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов, у обследованных пациентов с НС (M±SD).

Показатели	Основная группа (n=24)			Контрольная группа (n=17)		
	Сроки наблюдения			Сроки наблюдения		
	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
АЧТВ (с.)	29,2±4,9	33,8±3,1**	39,0±1,3*** ###	31,6±3,8	33,9±1,9	29,2±1,1*** #
МНО (у.е.)	1,27±0,21	1,10±0,10 *	1,11±0,05 #	1,16±0,23	1,06±0,05 *	1,18±0,08 **
Фибриноген А (г/л)	6,20±0,74	7,14±0,67 *	4,16±0,30 *** ###	4,82±1,38	7,43±0,70 ***	6,99±0,48 ###
Тромбиновое время (с.)	12,8±2,3	14,9±1,4 *	16,8±0,9 ** ###	14,5±1,9	15,7±1,6 *	17,3±0,7 * ###
Pg I2 (пг/мл)	349,8±46,0	346,4± 52,0	352,5± 97,5	316,4±50,8	300,8± 53,4	282,2± 57,2
Pg I3 (пг/мл)	2,84±0,95	6,36±2,14 ***	22,9±3,3 *** ###	2,95±0,19	2,90±0,36	2,75±0,5
ТхВ2 (пг/мл)	325,9±32,5	203,1±21,1 ***	217,4±24,1 ###	339,9±24,8	224,3±15,8 ***	218,1±19,6 ###
ТхВ3 (пг/мл)	1,75±0,56	21,8±3,6 ***	23,8±2,3 ###	2,44±0,93	2,12±0,08	3,10±1,40
Эндотелин-1 (пг/мл)	22,2±2,3	18,3±1,5 ***	16,0±2,5 * ###	18,9±3,4	18,1±2,3	19,4±2,1
РАI-1 (пг/мл)	140,1±29,3	120,4±25,8	102,6±29,3 #	119,5±8,3	129,1±20,3	132,6±21,4
P-селектин (пг/мл)	378,3±37,0	265,2±49,4***	253,0±48,5 ###	354,2±22,6	264,3±33,1***	241,9±31,9 ###
МДА (мкмоль/л)	36,1±4,1	24,3±3,0***	17,6±3,8*** ###	29,8±2,0	19,5±1,3***	13,9±1,9*** ###

Примечание: достоверность различий – \* - различия на 1-е и 7-е; 7-е и 14-е сутки: \*-p<0,05, \*\*-p<0,01, \*\*\*- p<0,001; # - различия между 1-ми и 14-ми сутками: #-p<0,05, ## - p<0,01, ### - p<0,001.

Таблица 20 – Значения p в исследуемых группах в таблице 19

Группы	Основная группа (n=50)			Контрольная группа (n=50)		
	P <sub>1,7</sub>	P <sub>7,14</sub>	P <sub>1,14</sub>	P <sub>1,7</sub>	P <sub>7,14</sub>	P <sub>1,14</sub>
АЧТВ (с.)	0,0035	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	0,0422
МНО (у.е.)	0,0352	>0,05	0,0378	0,0493	0,0012	>0,05
Фибриноген А (г/л)	0,0304	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
Тромбиновое время (с.)	0,0338	0,0027	<0,001	0,0486	0,0469	<0,001
Pg I2 (пг/мл)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pg I3 (пг/мл)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
ТхВ2 (пг/мл)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
ТхВ3 (пг/мл)	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
Эндотелин-1 (пг/мл)	<0,001	0,0428	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
РАI-1 (пг/мл)	>0,05	>0,05	0,0233	>0,05	>0,05	>0,05
P-селектин (пг/мл)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
МДА (мкмоль/л)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: P<sub>1,7</sub> – различия между 1-ми и 7-ми сутками, P<sub>7,14</sub> – различия между 7-ми и 14-ми сутками, P<sub>1,14</sub> – различия между 1-ми и 14-ми сутками.

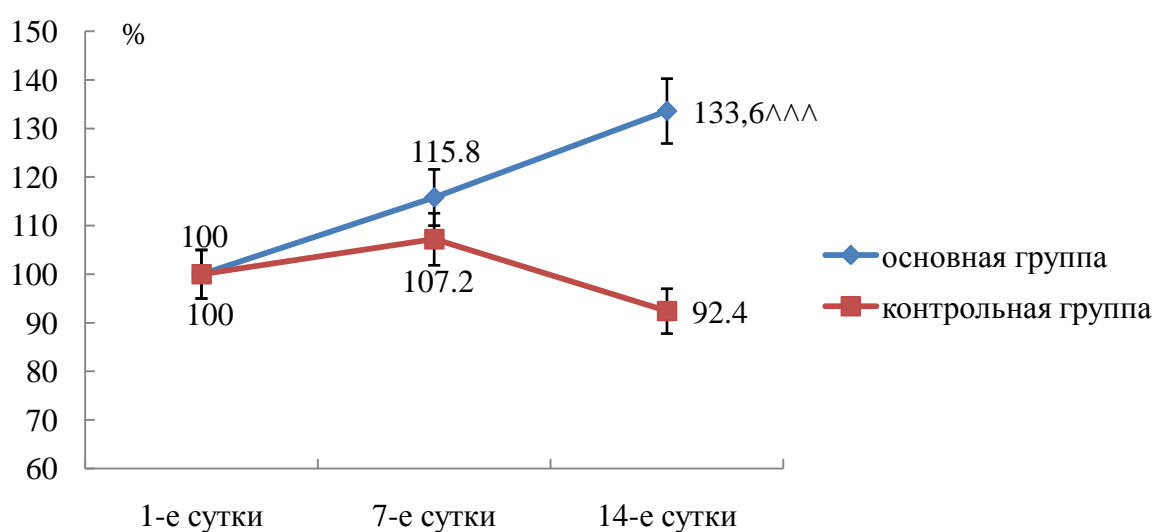


Рисунок 34 – Изменение уровня АЧТВ в исследуемых группах пациентов с НС (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^^^</sup> - p<0,001.

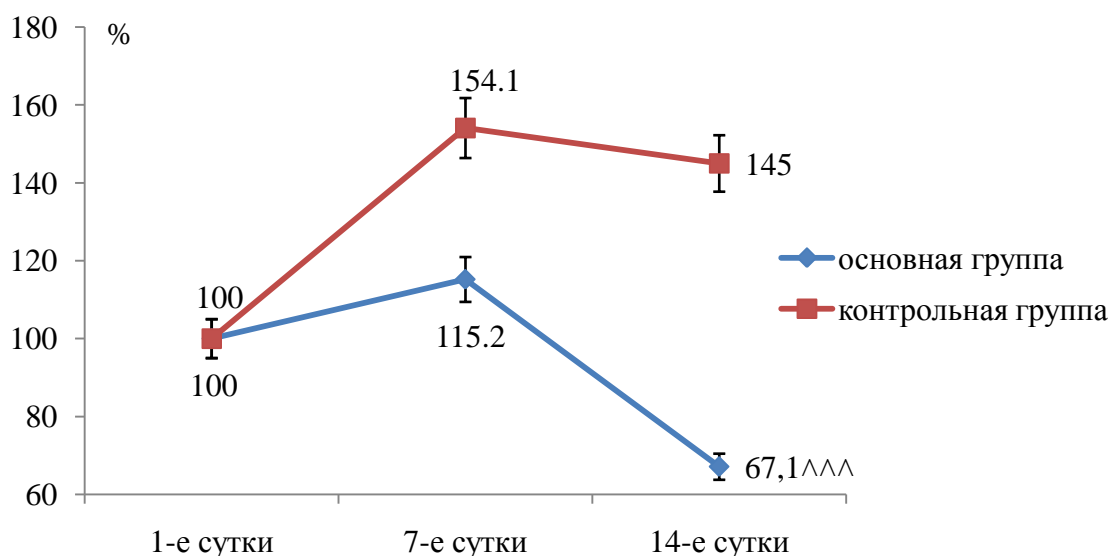


Рисунок 35 – Изменение уровня фибриногена А в исследуемых группах пациентов с НС (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^^^</sup> -  $p < 0,001$ .

У пациентов с НС отмечалось повышение значения P<sub>g</sub>I3 в основной группе в 2,2 раза к 7-м суткам и в 8,1 раза к 14-му дню, в отличие от контрольной группы, где его уровень не изменился. Различия между группами статистически значимы на 7-е и 14-е сутки ( $p < 0,001$ , рисунок 36).

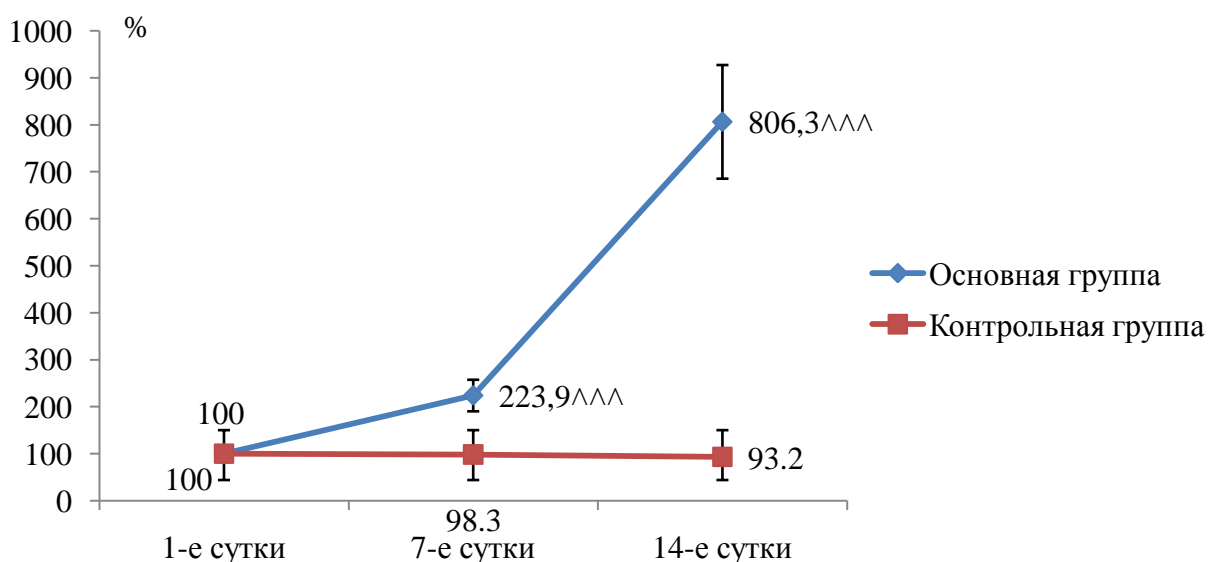


Рисунок 36 – Изменение уровня P<sub>g</sub>I3 в исследуемых группах пациентов с НС (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^^^</sup> -  $p < 0,001$ .

Концентрация ТхВЗ также значительно увеличилась в основной группе (в 12,5 раз к 7-м суткам, в 13,6 раз – к 14-м суткам) по сравнению с исходным значением, в контрольной группе изменений величины ТхВЗ не отмечено. Различия между группами статистически значимы на 7-е и 14-е сутки ( $p < 0,001$ , рисунок 37).

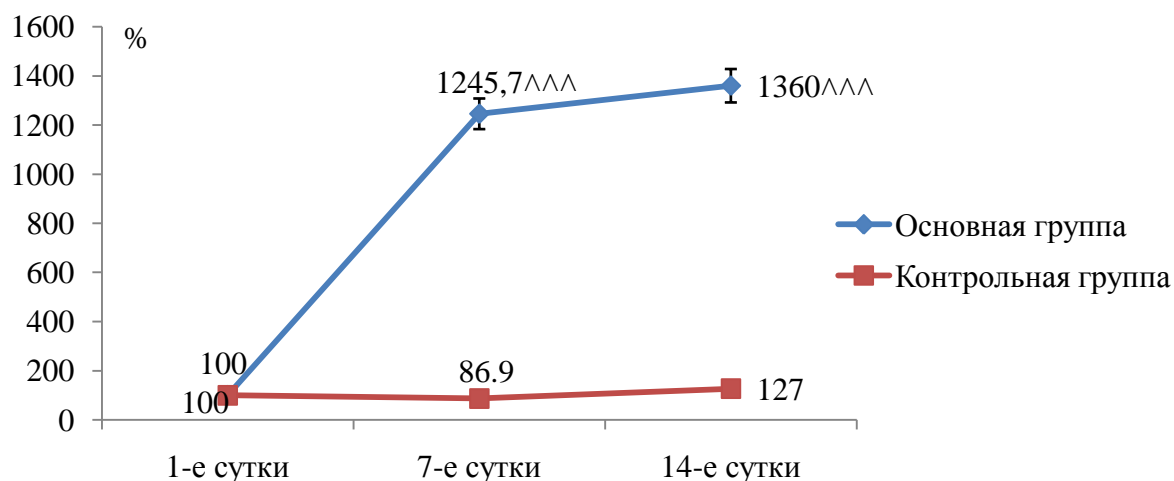


Рисунок 37 – Изменение уровня ТхВЗ в исследуемых группах пациентов с НС (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^^^</sup> -  $p < 0,001$ .

Концентрация эндотелина-1 уменьшилась в группе приема омега-3 ПНЖК у пациентов с НС на 17,6% к 7-м, и на 27,9% к 14-м суткам исследования. В контрольной группе его значение оставалось на прежнем уровне. Различия между группами статистически значимы на 14-е сутки исследования ( $p < 0,05$ , рисунок 38).

Показатель РАИ-1 также достоверно снизился в основной группе к 14-м суткам исследования на 26,8%, в то время как в контрольной группе его уровень значительно не изменился. Различия между группами статистически значимы на 14-е сутки ( $p < 0,05$ , рисунок 39).

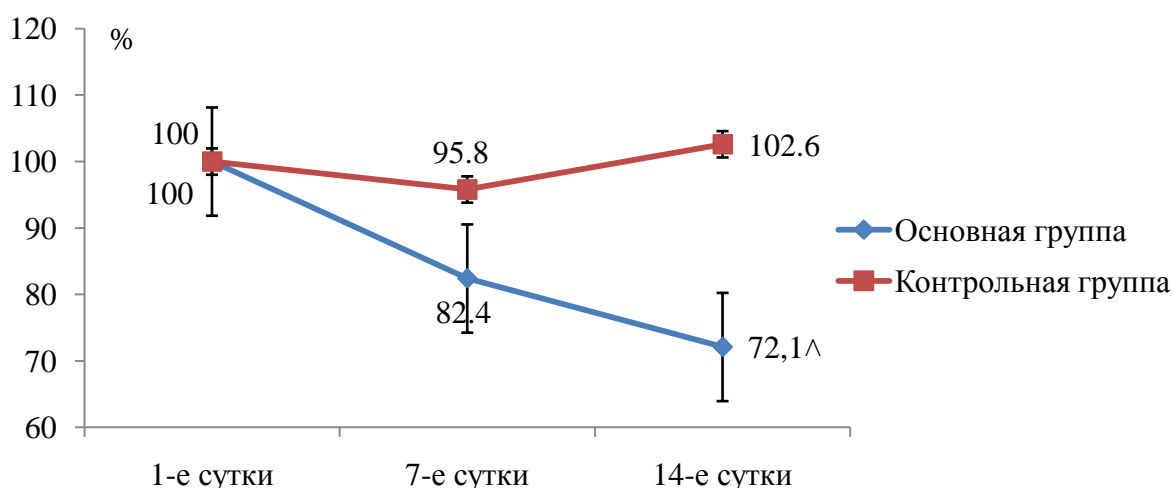


Рисунок 38 – Изменение уровня эндотелина-1 в исследуемых группах пациентов с НС (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^</sup> -  $p=0,0214$ .

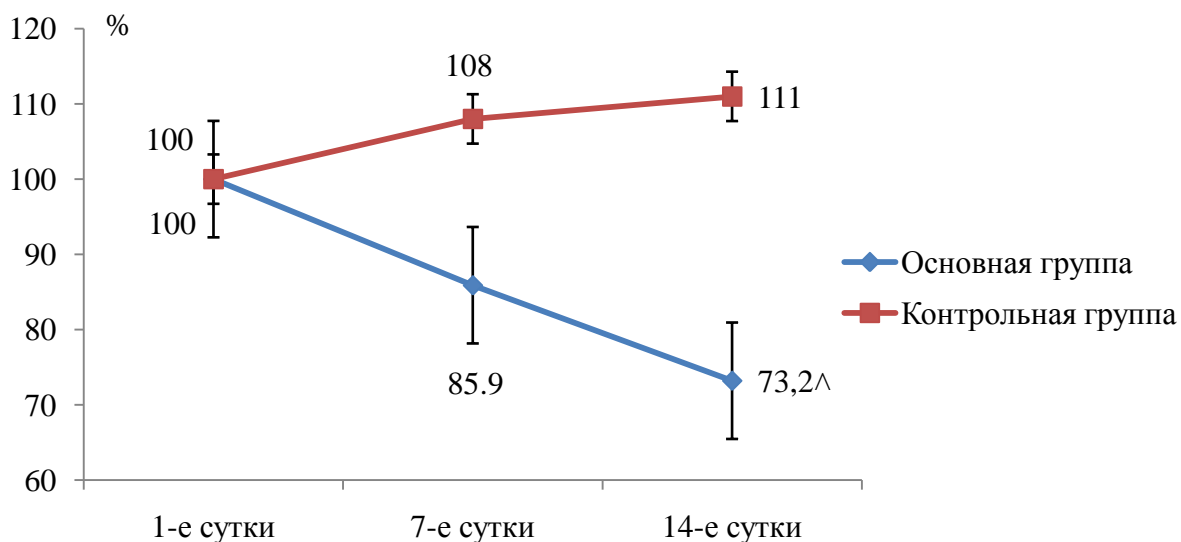


Рисунок 39 – Изменение уровня PAI-1 в исследуемых группах пациентов с НС (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^</sup> -  $p=0,0288$ .

Таким образом, выявлена антикоагулянтная и относительная антиагрегантная активность омега-3 ПНЖК у пациентов с НС, реализующаяся в виде повышения уровня АЧТВ, снижения значений фибриногена А, а также изменения уровней метаболитов арахидоновой кислоты и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов.

**3.4. Состояние аритмической активности миокарда, параметров variability сердечного ритма, систолодиастолической функции левого желудочка, показателей свертывающей системы крови и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в острый инфаркт миокарда на фоне лечения**

**3.4.1. Состояние аритмической активности миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в острый инфаркт миокарда на фоне лечения**

Аритмическая активность миокарда за сутки у пациентов с ОИМ в исследуемых группах представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Состояние аритмической активности миокарда у обследованных пациентов с ОИМ – Ме (25-ый; 75-ый перцентили), ед.

Группа	Показатель	Сроки наблюдения		Критерий различий
		3-и сутки	14-е сутки	
Основная (n=26)	ОНЖЭ	19 (6; 48)	8 (1; 25)	K3, p<0,05
	ПНЖЭ	0,5 (0; 2)	0 (0; 0)	p>0,05
	ГНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ОЖЭ	3,5 (0; 11)	0 (0; 2)	K3, p<0,05
	ПЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ГЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
Контрольная (n=33)	ОНЖЭ	52 (25; 92)	11 (0; 48)	K3, p<0,05
	ПНЖЭ	0 (0; 2)	0 (0; 1)	p>0,05
	ГНЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗНЖЭ	0 (0; 0,5)	0 (0; 0)	p>0,05
	ОЖЭ	10,5 (2,5;46)	2 (0; 24)	K3, p<0,05
	ПЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ГЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05
	ЗЖЭ	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p>0,05

Как в основной, так и в контрольной группах обратило на себя внимание снижение (p<0,05) эктопической одиночной наджелудочковой и желудочковой активности. Имеет место существенная разница между группами исходно как за сутки, так и в периоды бодрствования и сна.



### 3.4.2. Динамика показателей variability сердечного ритма у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в острый инфаркт миокарда на фоне лечения

Состояние основных параметров ВСР у пациентов с ОИМ в течение суток, а также в периоды сна и бодрствования представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Состояние параметров ВСР у обследованных пациентов с ОИМ (M±SD)

Периоды оценки	Показатели	Основная группа (n=26)			Контрольная группа (n=33)		
		Сроки наблюдения		p	Сроки наблюдения		p
		3-и сутки	14-е сутки		3-и сутки	14-е сутки	
Сутки	SDNN (мс)	106,4±14,3	138,3±14,2***	<0,001	108,7±10,6	129,7±10,5**	0,0012
	pNN50 (%)	3,20±1,43	5,67±1,77*	0,0169	4,22±0,95	5,34±1,39	>0,05
	LF(мс <sup>2</sup> )	431,2±95,6	470,0±81,2	>0,05	442,3±89,7	457,3±81,1	>0,05
	HF (мс <sup>2</sup> )	243,8±63,8	319,6±62,0*	0,0254	262,0±65,4	308,5±81,7	>0,05
	VLF (мс <sup>2</sup> )	1543,6±163,2	1929,9±131,3***	<0,001	1649,7±94,9	1791,9±141,9*	0,0301
Бодрствование	SDNN (мс)	110,8±14,3	144,2±12,3***	<0,001	113,7±14,2	126,1±14,7*	0,0267
	pNN50 (%)	2,86±1,65	5,70±1,32**	0,0013	3,33±1,23	4,47±1,35	>0,05
	LF(мс <sup>2</sup> )	471,0±96,7	500,7±104,4	>0,05	482,2±65,8	495,7±93,3	>0,05
	HF (мс <sup>2</sup> )	228,1±48,3	309,8±67,1*	0,0218	258,5±73,2	305,9±79,6	>0,05
	VLF (мс <sup>2</sup> )	1513,2±204,1	1887,4±195,9*	0,0112	1574,2±169,0	1767,8±144,6*	0,017
Сон	SDNN (мс)	92,6±17,4	101,8±17,1	>0,05	95,5±14,8	111,6±19,8	>0,05
	pNN50 (%)	3,33±1,52	4,91±2,39	>0,05	3,67±1,44	4,50±1,95	>0,05
	LF(мс <sup>2</sup> )	422,6±93,8	420,2±89,3	>0,05	420,0±84,7	424,2±80,8	>0,05
	HF (мс <sup>2</sup> )	300,5±56,9	366,0±61,9*	0,0282	267,1±77,7	315,2±84,3	>0,05
	VLF (мс <sup>2</sup> )	1668,4±248,3	2194,6±186,3***	<0,001	1734,0±105,1	2045,3±162,2***	<0,001

Примечание: достоверность различий по сравнению с исходными значениями: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

У пациентов с ОИМ к 14-м суткам исследования в основной группе отмечалось статистически значимое повышение уровня показателя VLF на 25% ( $p < 0,001$ ), в то время как в контрольной группе – повышение на 8,6% (рисунок 40,  $p < 0,05$ ). По остальным показателям, существенных различий между группами выявлено не было.

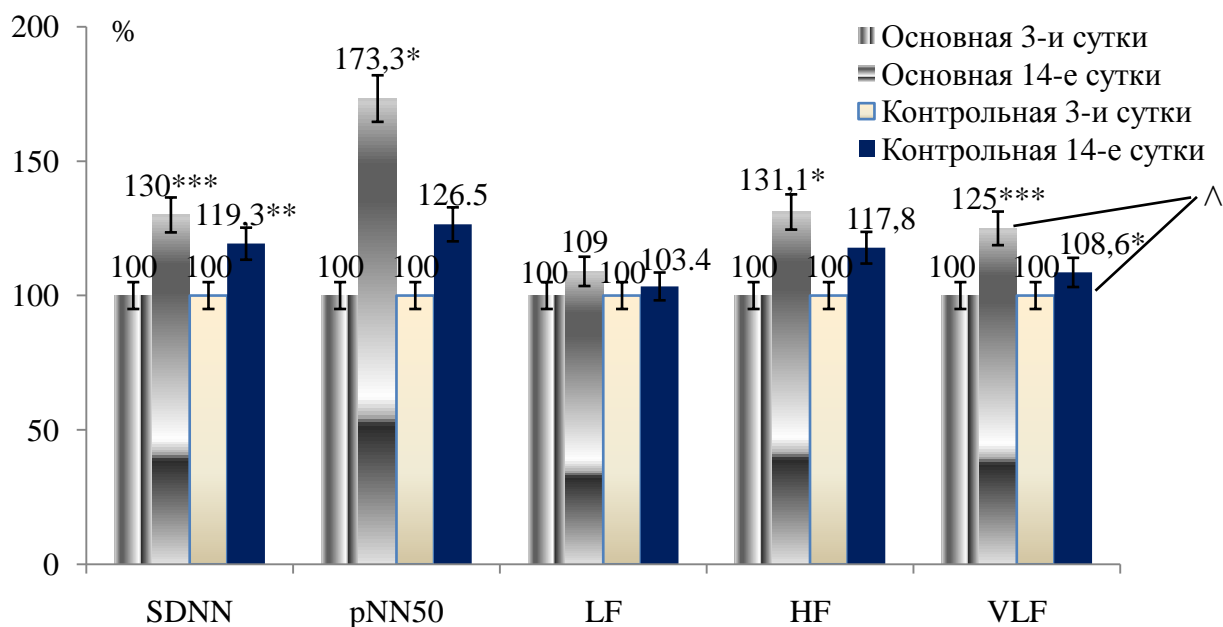


Рисунок 40 – Состояние параметров ВСП в исследуемых группах пациентов с ОИМ, определяемых за сутки (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; различия достоверны между группами: ^ –  $p = 0,0366$ .

В период бодрствования у пациентов с ОИМ отмечалось повышение значения SDNN к 14-м суткам – на 30,1% ( $p < 0,001$ ), в то время как в контрольной группе увеличение только на 10,9% (рисунок 41,  $p < 0,05$ ). Показатель pNN50 достоверно увеличился почти в два раза (на 99,3%) в основной группе ( $p < 0,01$ ), в контрольной группе – на 34,2%. Остальные параметры не имели различий между собой.

В период сна достоверных различий между группами выявлено не было. Следует отметить существенное, по сравнению с исходными значениями изменение показателя VLF в обеих группах (рисунок 42,  $p < 0,001$ ).

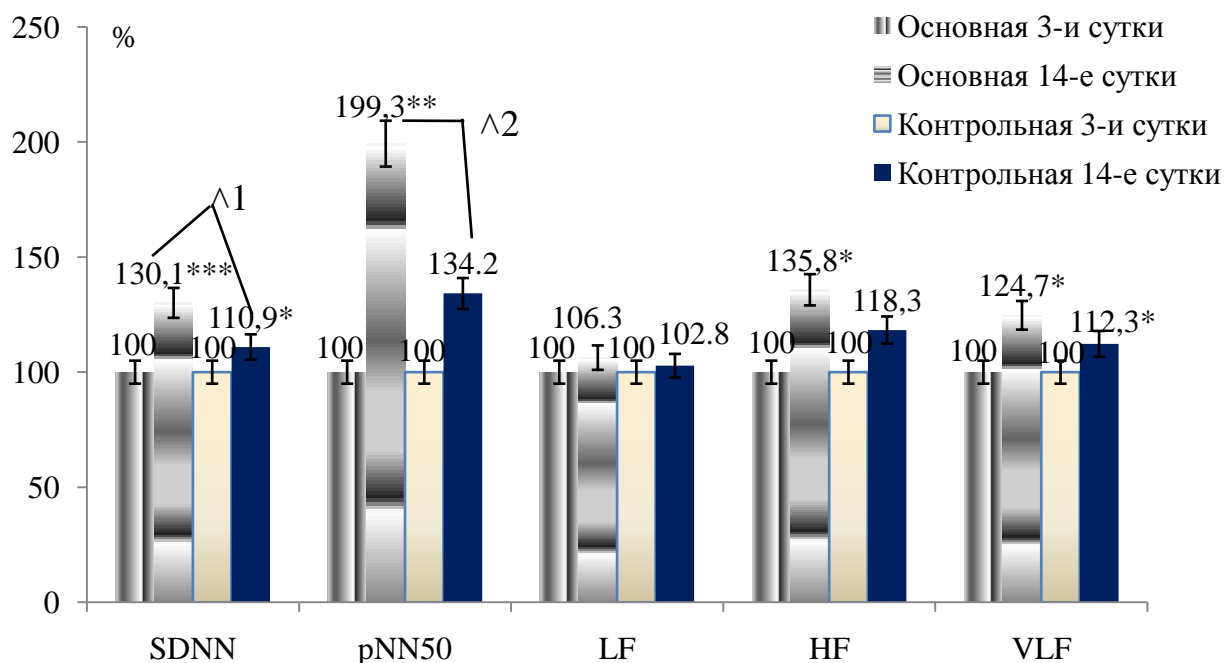


Рисунок 41 – Состояние параметров ВСП в исследуемых группах пациентов с ОИМ, определяемых в период бодрствования (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; различия достоверны между группами: ^1 –  $p = 0,021$ , ^2 –  $p = 0,0373$ .

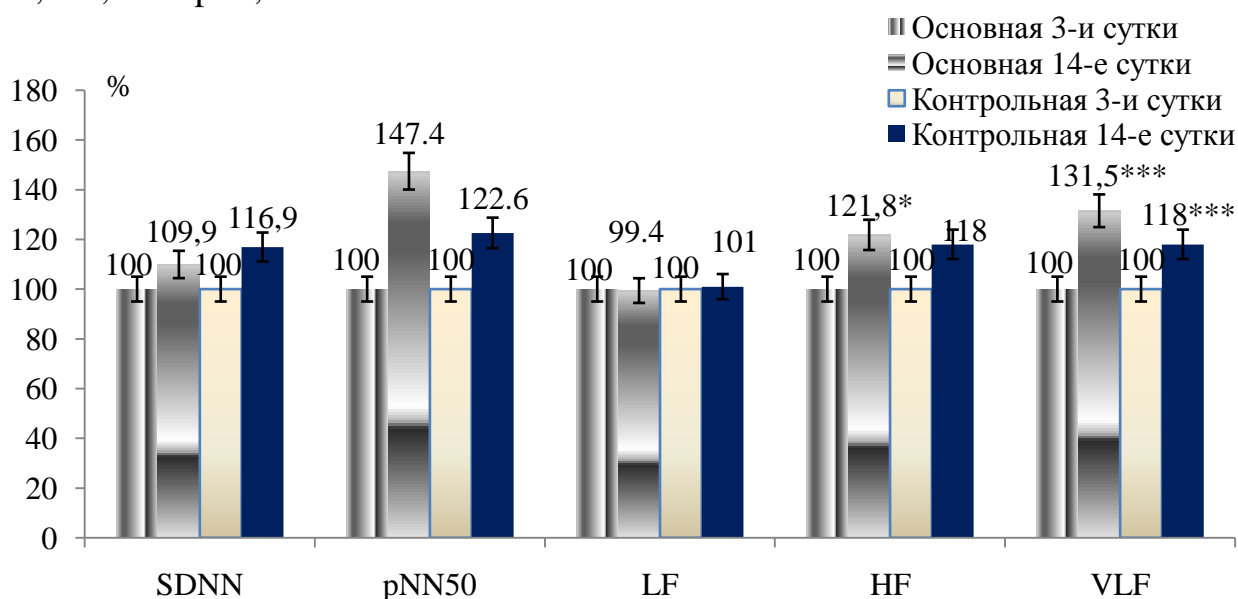


Рисунок 42 – Состояние параметров ВСП в исследуемых группах пациентов с ОИМ, определяемых в период сна (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \* -  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Таким образом, у пациентов с ОИМ в группе приема омега-3 ПНЖК отмечено увеличение уровня гуморальной регуляции за сутки в виде повышения

показателя VLF, а также в период бодрствования – увеличение временных показателей SDNN и pNN50.

### 3.4.3. Состояние систолодиастолической функции левого желудочка у пациентов с острым коронарным синдромом с исходом в острый инфаркт миокарда на фоне лечения

Состояние показателей ДФ ЛЖ у пациентов с ОИМ представлено в таблице 23.

Как в основной, так и в контрольной группе имеется положительная динамика по исследуемым параметрам.

Таблица 23 – Состояние ДФ ЛЖ у обследованных пациентов с ОИМ – Ме (25-ый; 75-ый перцентили).

Группа	Показатель	Сроки наблюдения		Критерий различий
		1-е сутки	14-е сутки	
Основная (n=26)	пик E (м/с)	0,71 (0,68; 0,76)	0,78 (0,69; 0,81)	K3, p<0,05
	пик A (м/с)	0,79 (0,74; 0,82)	0,74 (0,65; 0,81)	K3, p<0,05
	E/A (отн. ед)	0,89 (0,83; 0,94)	0,98 (0,93; 1,23)	K3, p<0,01
	IVRT (мс)	115 (74; 123,5)	111 (72; 121)	K3, p<0,05
	DTE (мс)	226 (215,5; 246,5)	222 (214; 241)	K3, p<0,05
Контрольная (n=33)	пик E (м/с)	0,72 (0,68; 0,76)	0,75 (0,69; 0,85)	K3, p<0,05
	пик A (м/с)	0,81 (0,75; 0,86)	0,79 (0,71; 0,81)	K3, p<0,05
	E/A (отн. ед)	0,89 (0,84; 1,02)	0,99 (0,91; 1,05)	K3, p<0,01
	IVRT (мс)	107 (92; 121)	111 (85; 119)	p>0,05
	DTE (мс)	225 (214,5; 244,5)	221 (218; 233,5)	K3, p<0,05

При анализе динамики высоты пика E, обращает на себя внимание достоверное повышение его значения к 14-м суткам как в основной – с 0,71 м/с

(0,68; 0,76) до 0,78 м/с (0,69; 0,81) –  $p < 0,05$ , так и в контрольной группе повышение с 0,72 м/с (0,68; 0,76) до 0,75 м/с (0,69; 0,85) – различия достоверны при  $p < 0,05$  (рисунок 43).

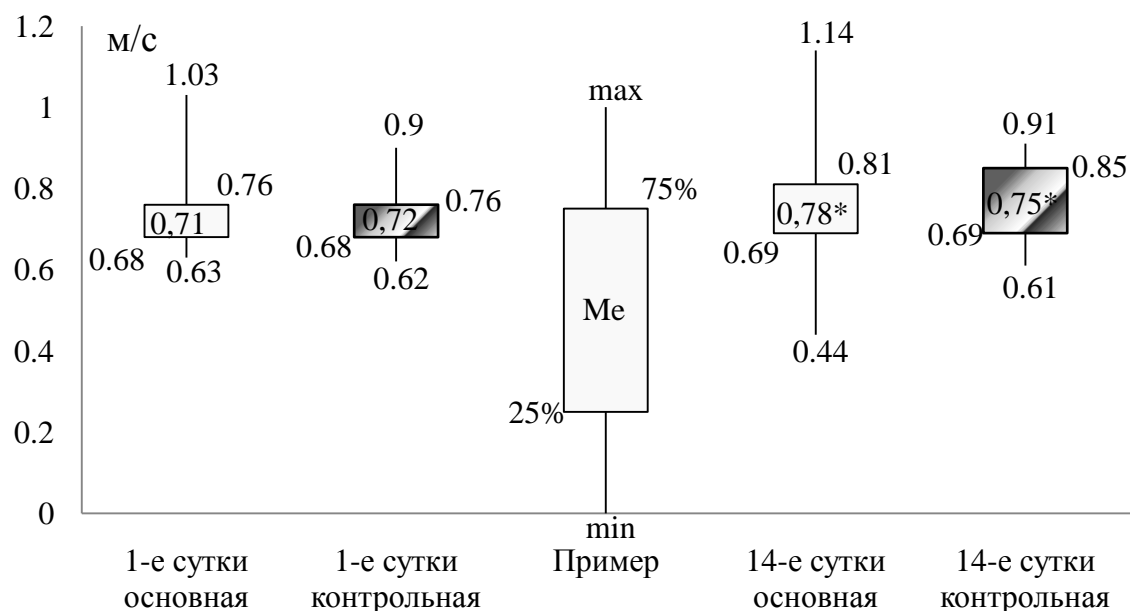


Рисунок 43 – Изменение величины высоты пика E (м/с) в исследуемых группах пациентов с ОИМ

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*-  $p < 0,05$ .

Высота пика A снизилась, а величина отношения E/A повысилась как в основной, так и в контрольной группах (рисунок 44, рисунок 45,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ , соответственно).

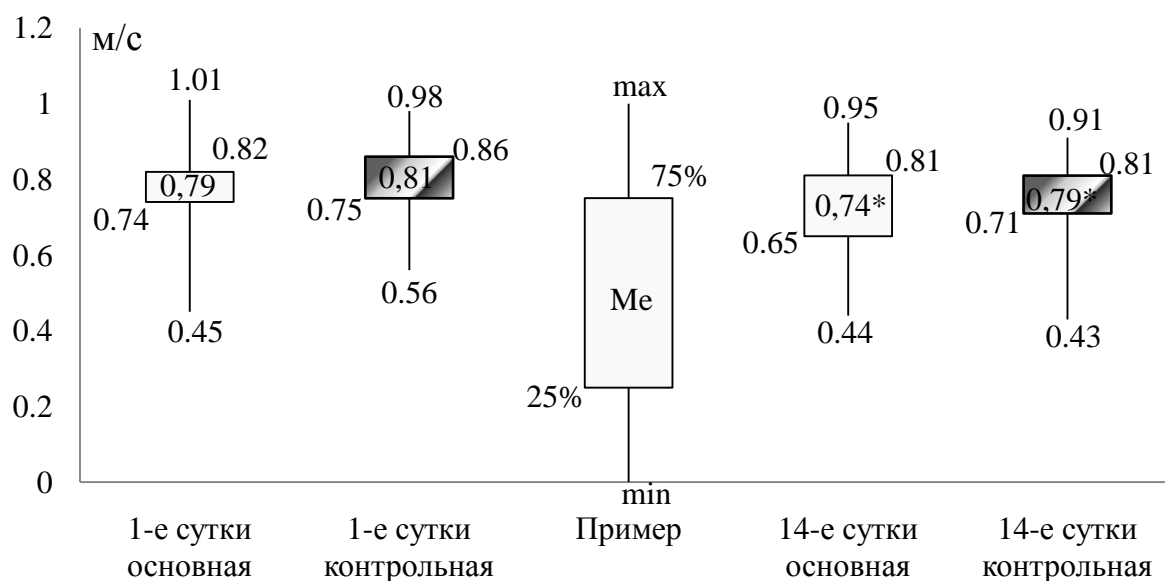


Рисунок 44 – Изменение величины высоты пика А (м/с) в исследуемых группах пациентов с ОИМ

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*-  $p < 0,05$ .

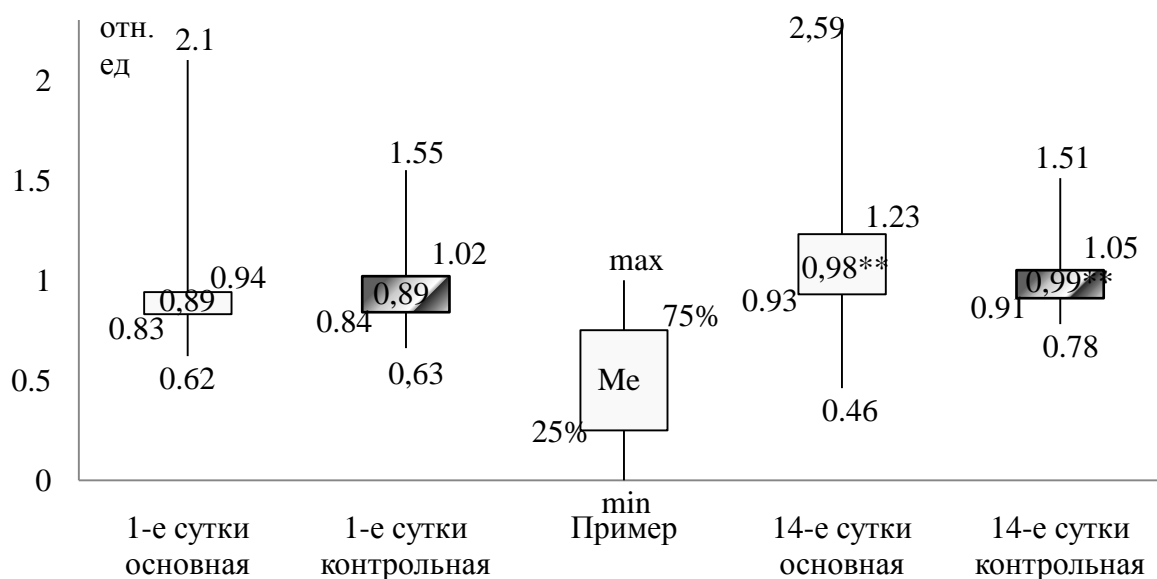


Рисунок 45 – Изменение величины соотношения E/A в исследуемых группах пациентов с ОИМ, относительные единицы

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*\* -  $p < 0,01$ .

Величина показателя IVRT уменьшилась только в основной группе (со 115 мс (74; 123,5) до 111 мс (72; 121),  $p < 0,05$ ), в то время как в контрольной группе значимых изменений не выявлено (рисунок 46).

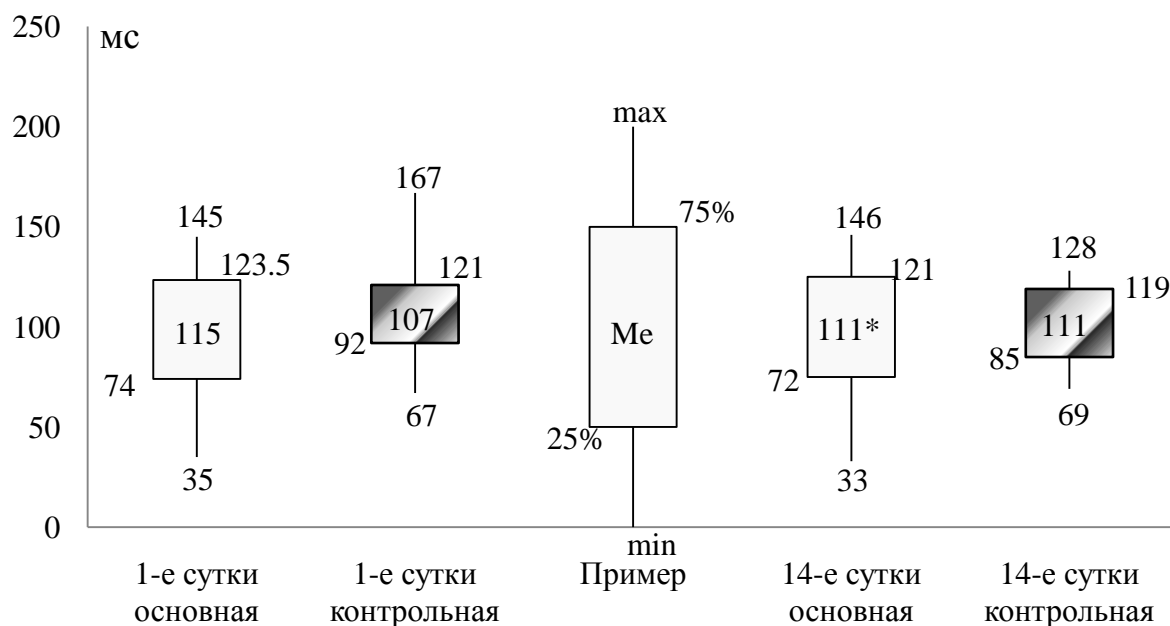


Рисунок 46 – Изменение величины IVRT (мс) в исследуемых группах пациентов с ОИМ

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*-  $p < 0,05$ .

Показатель DTE статистически значимо уменьшился как в основной, так и в контрольной группе (рисунок 47).

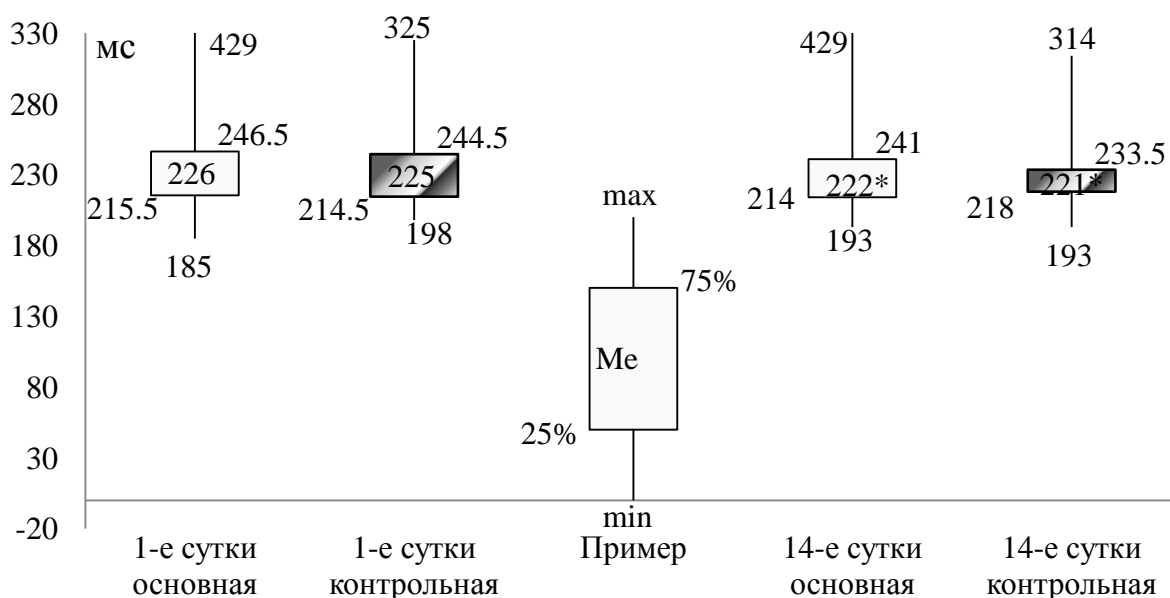


Рисунок 47 – Изменение величины DTE (мс) в исследуемых группах пациентов с ОИМ

Примечание: различия достоверны по сравнению с исходными значениями: \*-  $p < 0,05$ .

Показатели систолической функции миокарда не претерпели существенной динамики за 14 суток лечения в обеих группах (таблица 24).

Таблица 24 – Состояние систолической функции ЛЖ и ИЛС у обследованных пациентов с ОИМ (M±SD).

Группы	Сутки	КДО (мл)	КСО (мл)	УО (мл)	ФВ (%)	ИЛС
Основ- ная (n=26)	1-е сутки	134,5± 40,4	62,9± 32,6	72,6± 21,1	58,6± 9,2	1,34± 0,28
	14-е сутки	129,5± 27,5	65,1± 47,0	64,5± 39,4	57,4± 9,9	1,34± 0,28
Конт- роль- ная (n=33)	1-е сутки	129,9± 35,6	55,4± 18,8	74,6± 25,2	58,9± 7,0	1,14± 0,26
	14-е сутки	125,1± 35,0	54,0± 17,9	71,1± 26,8	59,1± 8,0	1,13± 0,26

ИЛС был изначально повышен как в основной, так и в контрольной группах, и к 14 суткам не изменился.

Таким образом, в основной группе пациентов с ОИМ к 14-м суткам исследования выявлено уменьшение значения показателя IVRT. По остальным показателям существенной разницы между группами не обнаружено.

#### **3.4.4. Состояние параметров свертывающей системы крови и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом с исходом в острый инфаркт миокарда на фоне лечения**

Состояние показателей свертывающей системы крови у обследованных больных с острым инфарктом миокарда представлено в таблицах 25, 26. В целом, у пациентов основной и контрольной групп на 1-е сутки заболевания отмечалось снижение уровня антикоагулянтной активности плазмы крови. Уровень МНО в обеих группах колебался в пределах нормы.



Таблица 25 – Динамика значений параметров коагулограммы, отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов, у обследованных пациентов с ОИМ (M±SD).

Группы и дни взятия крови Показатели	Основная группа (n=26)			Контрольная группа (n=33)		
	Сроки наблюдения			Сроки наблюдения		
	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
АЧТВ (с.)	31,0±4,1	35,0±4,1**	40,0±4,1** ###	31,5±4,3	32,5±2,3	28,8±2,2** #
МНО (у.е.)	1,22±0,30	1,16±0,28	1,17±0,35	1,28±0,19	1,07±0,07 **	1,15±0,08 * #
Фибриноген А (г/л)	5,62±1,56	7,33±1,97 *	5,09±1,09 ***	5,46±1,46	7,16±0,59 **	7,10±0,41 ##
Тромбиновое время (с.)	12,3±1,6	13,7±1,9	15,7±1,9 * ##	12,1±1,8	14,3±3,1 *	16,9±0,8** ###
Pg I2 (пг/мл)	365,9±63,5	346,6±67,0	332,4±67,9	334,9±32,6	322,8±35,9	317,5±33,9
Pg I3 (пг/мл)	2,53±0,84	7,42±1,35 ***	25,4±3,8 *** ###	2,67±1,11	2,80±0,97	2,61±1,06
ТхВ2 (пг/мл)	371,9±37,0	220,2±25,7***	215,2±27,4 ###	365,4±57,5	243,6±28,9***	243,4±44,8 ###
ТхВ3 (пг/мл)	1,51±0,88	18,9±4,8 ***	24,0±2,8** ###	1,58±0,64	1,28±0,53	1,09±0,47
Эндотелин-1 (пг/мл)	21,3±2,2	17,7±2,1 **	16,0±2,5 * ###	18,9±2,7	18,5±2,5	18,1±2,2
РАI-1 (пг/мл)	118,1±12,1	110,4±12,8	108,1±9,0 #	116,7±9,4	121,1±7,2	130,4±6,7 ##
P-селектин (пг/мл)	378,8±43,3	253,8±31,5***	234,4±27,4 ###	367,6±30,1	261,8±16,8***	239,6±12,8* ###
МДА (мкмоль/л)	36,0±3,2	22,0±1,7***	16,5±1,6*** ###	37,5±5,5	22,5±3,5***	17,8±2,7** ###

Примечание: достоверность различий – \* - различия на 1-е и 7-е; 7-е и 14-е сутки: \*-p<0,05, \*\*-p<0,01, \*\*\*- p<0,001; # - различия между 1-ми и 14-ми сутками: #-p<0,05, ## - p<0,01, ### - p<0,001.

Таблица 26 – Значения p в исследуемых группах в таблице 25.

Группы	Основная группа (n=26)			Контрольная группа (n=33)		
	P <sub>1,7</sub>	P <sub>7,14</sub>	P <sub>1,14</sub>	P <sub>1,7</sub>	P <sub>7,14</sub>	P <sub>1,14</sub>
АЧТВ (с.)	0,0089	0,0087	<0,001	>0,05	0,0044	0,0457
МНО (у.е.)	>0,05	>0,05	>0,05	0,0078	0,0396	0,0423
Фибриноген А (г/л)	0,0469	<0,001	>0,05	0,0085	>0,05	0,0091
Тромбиновое время (с.)	>0,05	0,0151	0,0012	0,0292	0,0057	<0,001
Pg I2 (пг/мл)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pg I3 (пг/мл)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
ТхВ2 (пг/мл)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
ТхВ3 (пг/мл)	<0,001	0,0023	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
Эндотелин-1 (пг/мл)	0,0044	0,0496	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
РАІ-1 (пг/мл)	>0,05	>0,05	0,0424	>0,05	0,0161	0,0021
P-селектин (пг/мл)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	0,0122	<0,001
МДА (мкмоль/л)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,0031	<0,001

Примечание: P<sub>1,7</sub> – различия между 1-ми и 7-ми сутками, P<sub>7,14</sub> – различия между 7-ми и 14-ми сутками, P<sub>1,14</sub> – различия между 1-ми и 14-ми сутками.

При динамическом наблюдении к 14-м суткам отмечено повышение уровня АЧТВ в основной группе на 29% по сравнению с исходным (p<0,001), при этом в контрольной группе указанный показатель снизился на 8,6% (p<0,05, рисунок 48). Различия между группами статистически значимы к 14-м суткам (p<0,001).

Концентрация фибриногена А повышалась к 7-м суткам как в основной (на 30,4%, p<0,05), так и в контрольной (на 31,1%, p<0,01) группах, однако возвращение его уровня к норме к 14-м суткам статистически значимо зарегистрировано лишь в основной группе – снижение уровня на 9,4 % от исходного, а в контрольной группе уровень фибриногена А был повышен на 30%

(рисунок 49;  $p < 0,001$ ). Различия между группами статистически значимы к 14-м суткам ( $p < 0,001$ ).

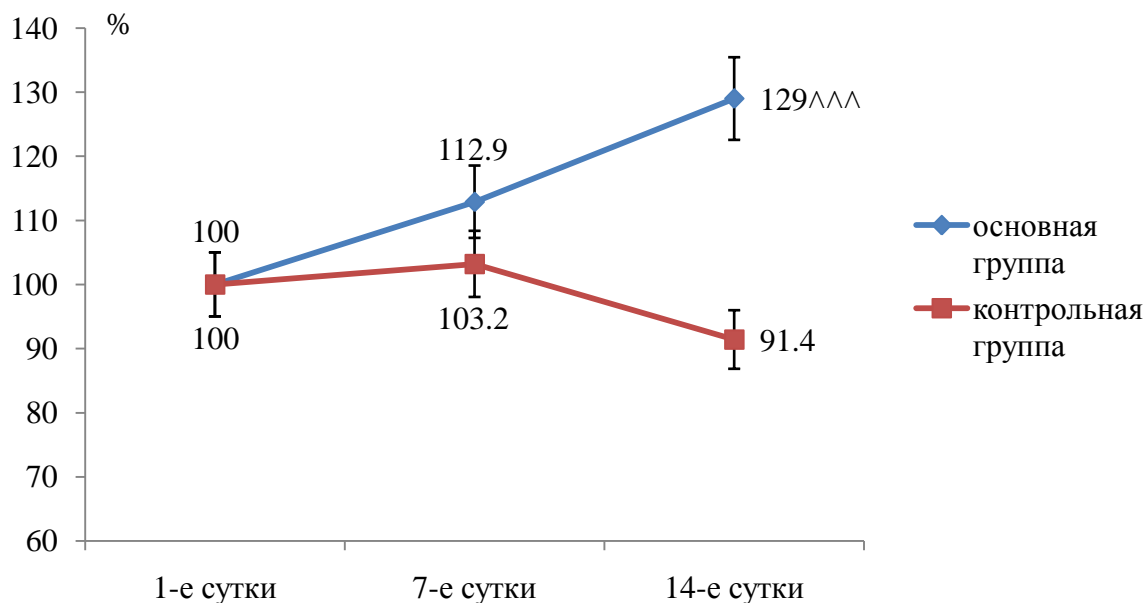


Рисунок 48 – Изменение уровня АЧТВ в исследуемых группах пациентов с ОИМ (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^^^</sup> -  $p < 0,001$ .

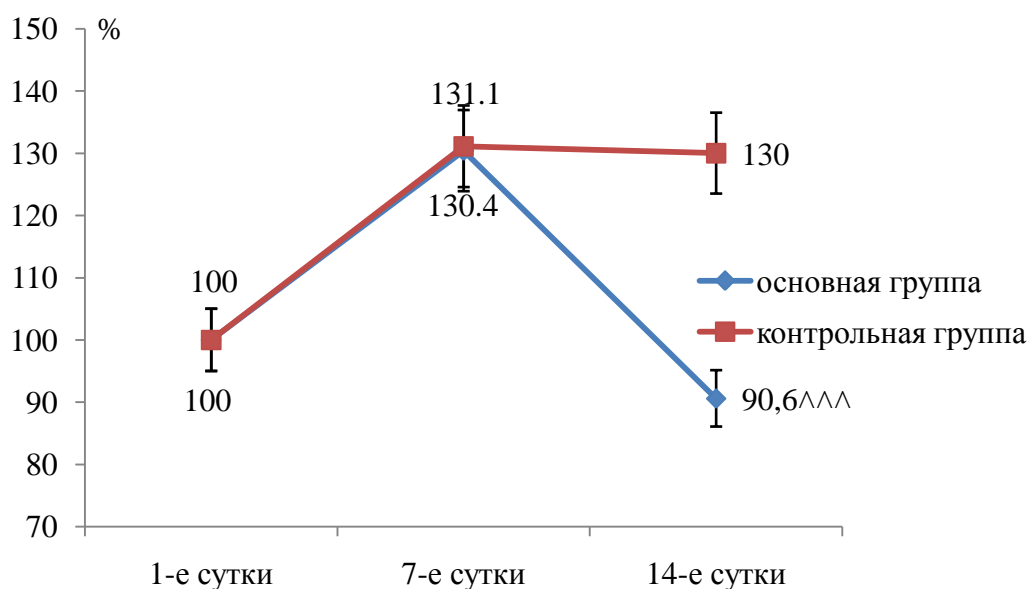


Рисунок 49 – Изменение уровня фибриногена А в исследуемых группах пациентов с ОИМ (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^^^</sup> -  $p < 0,001$ .

Стоит отметить и влияние терапии на конечный этап гемостаза путем удлинения тромбинового времени в обеих группах исследования.

Увеличение уровня P<sub>g</sub>I<sub>3</sub>, TxB<sub>3</sub>, уменьшение значений эндотелина-1, PAI-1 наблюдалось в группе приема омега-3 ПНЖК в подгруппе пациентов с ОИМ.

У пациентов с ОИМ к 14 суткам исследования было отмечено существенное повышение уровня P<sub>g</sub>I<sub>3</sub> в 2,9 раза к 7-м, и в 10 раз к 14-м суткам исследования в группе приема омега-3 ПНЖК, при отсутствии изменений в контрольной группе. Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,001$ , рисунок 50).

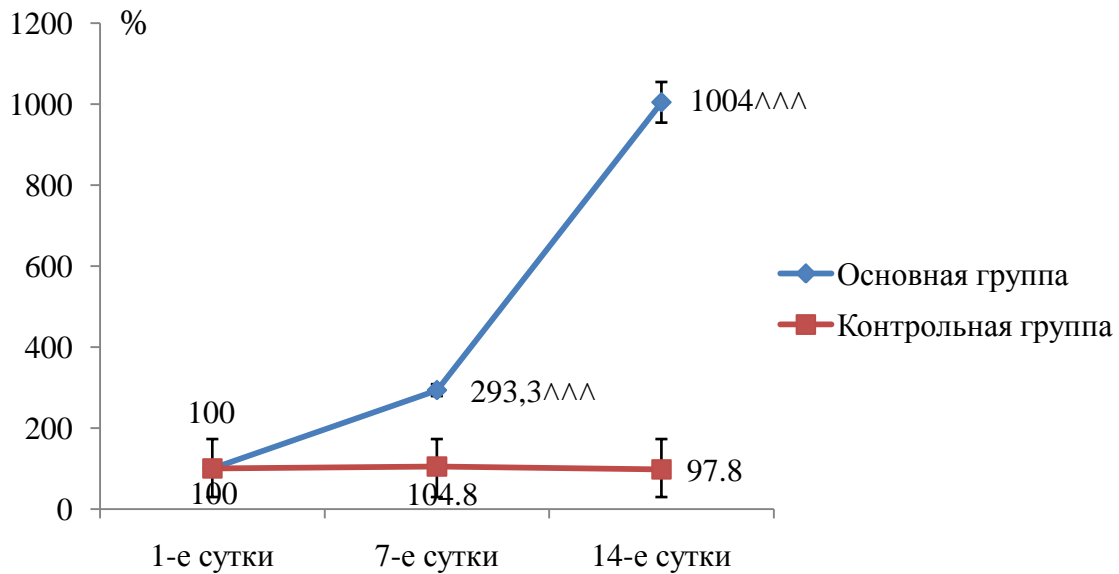


Рисунок 50 – Изменение уровня P<sub>g</sub>I<sub>3</sub> в исследуемых группах пациентов с ОИМ (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^^^</sup> -  $p < 0,001$ .

Уровень TxB<sub>3</sub> увеличился к 7-м суткам в 12,5 раз, а к 14-м суткам – в 15,9 раз в основной группе. В контрольной группе его уровень не изменился. Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,001$ , рисунок 51).

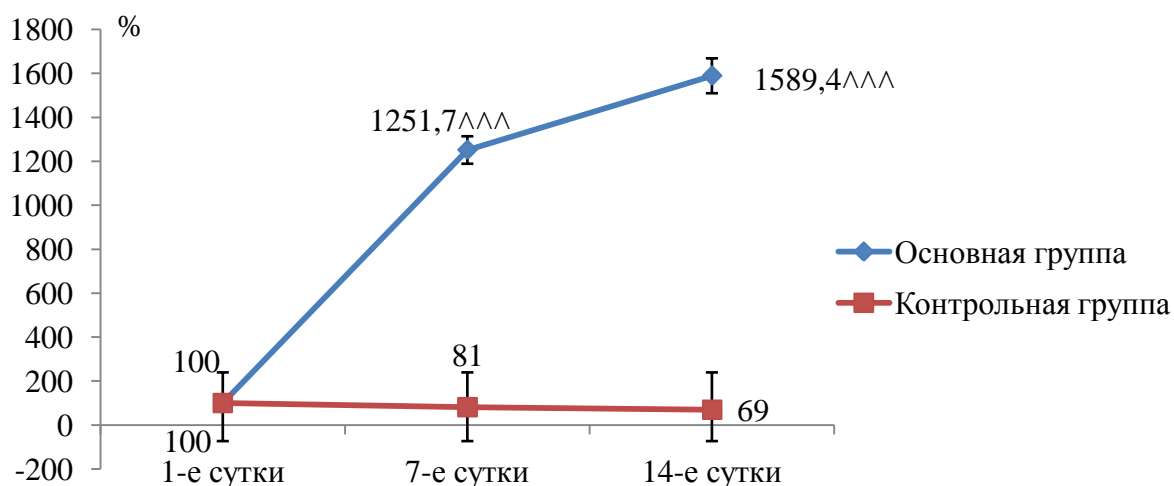


Рисунок 51 – Изменение уровня ТхВЗ в исследуемых группах пациентов с ОИМ (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^^^</sup> -  $p < 0,001$ .

Концентрация эндотелина-1 в основной группе пациентов с ОИМ к 7-м суткам уменьшилось на 16,9% ( $p < 0,01$ ), к 14-м суткам исследования – на 24,9% ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе его уровень оставался неизменным. Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ , рисунок 52).

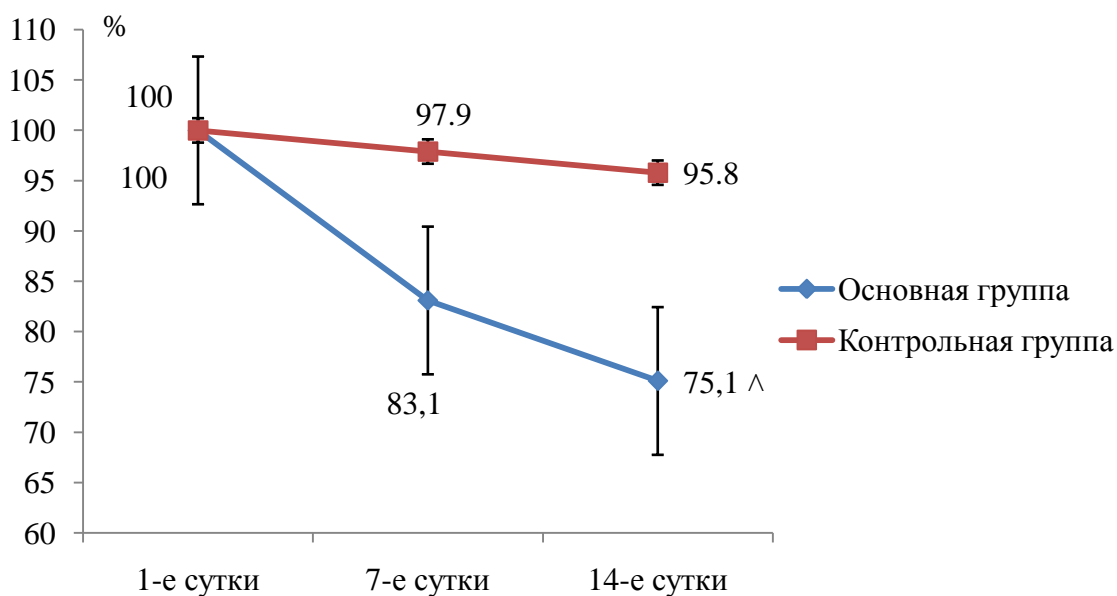


Рисунок 52 – Изменение уровня эндотелина-1 в исследуемых группах пациентов с ОИМ (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: <sup>^</sup> -  $p = 0,0334$ .

Концентрация РАІ-1 снижалась в основной группе уже к 7-м суткам обследования (на 6,5%), к 14-м суткам – на 8,5%. В контрольной его количество увеличилось на 11,7% к 14-м суткам. Различия между группами статистически значимы к 7-м и 14-м суткам ( $p < 0,001$ , рисунок 53).

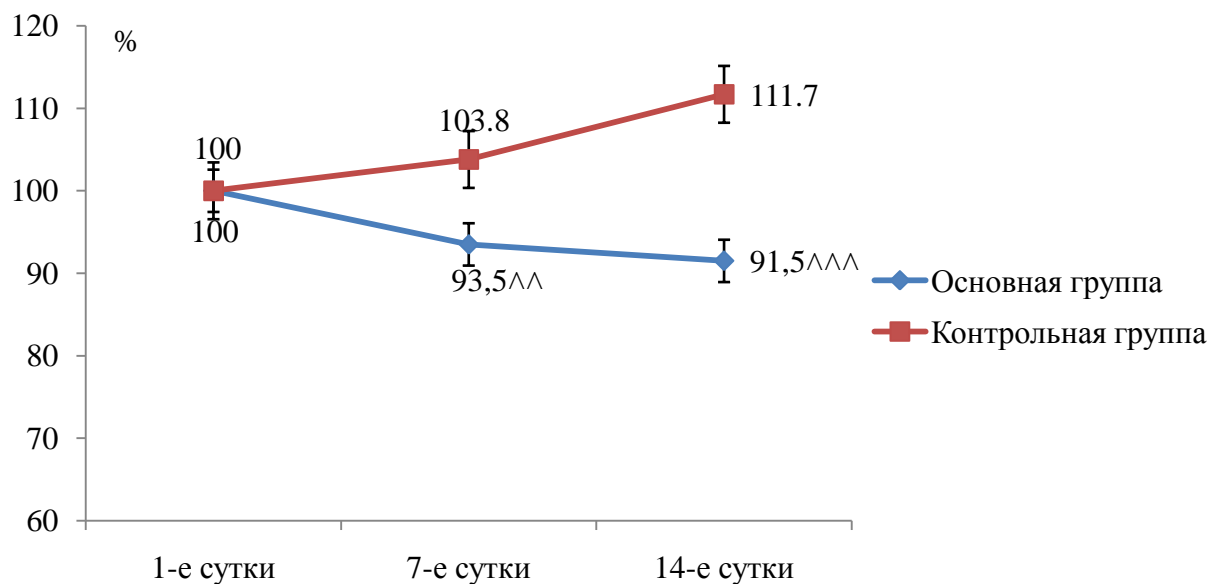


Рисунок 53 – Изменение уровня РАІ-1 в исследуемых группах пациентов с ОИМ (% от исходного уровня)

Примечание: различия достоверны между группами: ^^ -  $p = 0,0086$ , ^^^ -  $p < 0,001$ .

Таким образом, выявлена антикоагулянтная и антиагрегантная активность омега-3 ПНЖК у пациентов с ОКС, реализующаяся в виде повышения уровня АЧТВ, снижения значений фибриногена А, а также изменения уровней метаболитов арахидоновой кислоты и отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов.

### ***3.5. Корреляционные взаимосвязи между параметрами аритмической активности миокарда, вариабельности сердечного ритма, диастолической функции левого желудочка, коагулограммы, отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне лечения***

Корреляционные взаимосвязи между исследуемыми показателями у пациентов с ОИМ и НС основной и контрольной групп в начале и в конце наблюдения представлены на рисунке 54 и в таблицах 1-4 приложения А.

У пациентов с ОКС в основной группе в начале исследования выявлена корреляционная связь средней силы между уровнем HF и величиной ТхВ3 ( $r_s = 0,57$ ), а также обратная связь между значениями фибриногена А и SDNN ( $r_s = -0,52$ ).

К 14-м суткам наблюдения у пациентов, применявших омега-3 ПНЖК зафиксировано наличие прямой корреляционной связи между показателями ОНЖЭ и ОЖЭ ( $r_s = 0,64$ ), величиной DTE и концентрацией эндотелина-1 ( $r_s = 0,56$ ), отрицательная связь между значениями DTE и АЧТВ ( $r_s = -0,58$ ), АЧТВ и содержанием эндотелина-1 ( $r_s = -0,63$ ). Все представленные корреляционные связи – средней силы.

В контрольной группе в начале исследования сильные положительные корреляционные связи зарегистрированы между значениями SDNN и PgI2 ( $r_s = 0,75$ ), АЧТВ и ТхВ3 ( $r_s = 0,72$ ). Корреляционные связи средней силы выявлены между параметрами DTE и ТхВ2 – положительная ( $r_s = 0,58$ ), отрицательные – между DTE и PgI3 ( $r_s = -0,60$ ), фибриногеном А и PgI2 ( $r_s = -0,51$ ), PgI3 и ТхВ2 ( $r_s = -0,54$ ).

На 14-е сутки исследования в контрольной группе выявлена сильная обратная корреляционная связь между уровнями IVRT и PgI3 ( $r_s = -0,72$ ). Положительные корреляционные связи средней силы зафиксированы между показателями SDNN и PgI3 ( $r_s = 0,69$ ), Е/А и ТхВ3 ( $r_s = 0,62$ ), DTE и ТхВ2 ( $r_s = 0,63$ ), DTE и значением эндотелина-1 ( $r_s = 0,67$ ); отрицательные – между SDNN и концентрацией эндотелина-1 ( $r_s = -0,62$ ), SDNN и IVRT ( $r_s = -0,53$ ), HF и ТхВ2 ( $r_s = -0,63$ ), уровнями PgI2 и ТхВ3 ( $r_s = -0,50$ ).

Таким образом, выявлена однотипность корреляционных связей, как в основной, так и в контрольной группах между показателями аритмической активности, ДФ ЛЖ, ВСР, коагулограммы, отдельных маркеров воспаления и агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о незначительном влиянии омега-3 ПНЖК на характер взаимодействия исследуемых параметров.

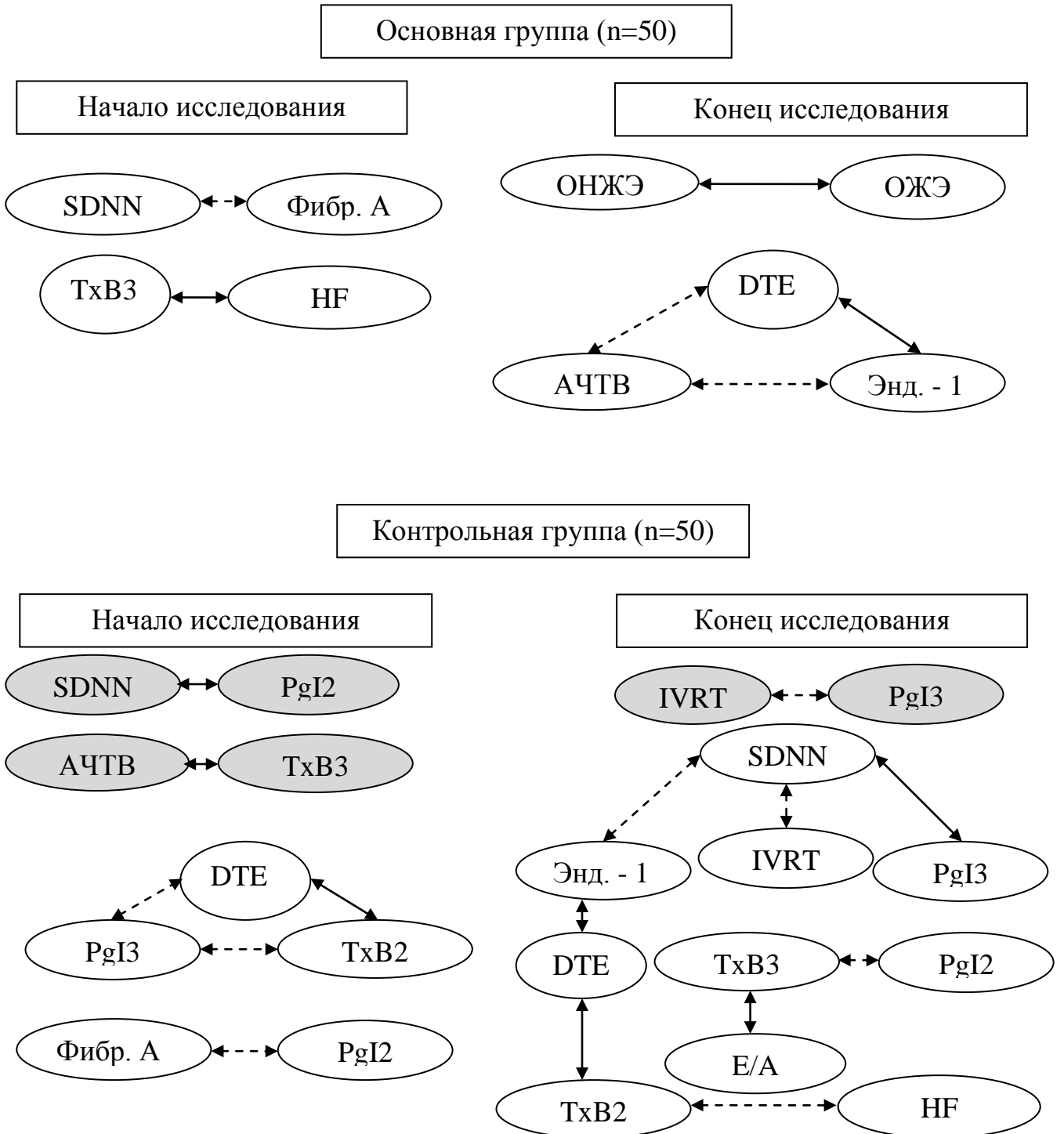


Рисунок 54 – Корреляционные связи у пациентов с ОКС

Примечание: сплошная стрелка – положительная связь, пунктирная стрелка – отрицательная связь. С заливкой – параметры с сильной связью, без заливки – связи средней силы.



## Заключение

ИБС – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности в Российской Федерации [3]. ОИМ и НС, являются состояниями, вносящими наибольший вклад в структуру летальности. Поэтому остается актуальным поиск более совершенных препаратов, способных оказывать влияние на наибольшее число звеньев патогенеза заболевания в кратчайшие сроки, что позволит уменьшить смертность от вышеуказанных нозологических форм, а также улучшить качество госпитальной реабилитации.

Ранее проводимые исследования доказали положительное влияние омега-3 ПНЖК на ряд патогенетических механизмов ИБС в виде усиления антикоагулянтных и антиагрегантных влияний, снижения аритмической активности миокарда, улучшения эндотелиальной функции, снижения уровня некоторых фракций холестерина крови (триглицериды), увеличения уровня показателей ВСР у различных категорий пациентов [2, 23, 55, 159]. При этом работы, посвященные оценке антикоагулянтной и антиаритмогенной активности омега-3 ПНЖК, а также их воздействия на показатели ДФ ЛЖ, в условиях острой коронарной патологии носят предварительный характер или проведены в эксперименте [26, 44, 46, 149, 151]. В этой связи представляется актуальным оценить эффекты омега-3 ПНЖК (в виде единственного, официально зарегистрированного лекарственного средства Омакора) у пациентов с ОКС с исходами в ОИМ и НС в период госпитальной реабилитации и лечения.

Результаты проведенного исследования позволили сформулировать предложение о целесообразности применения препарата омега-3 ПНЖК Омакора в составе комплексной терапии у больных с ОКС с исходами в ОИМ или НС в качестве средства с антиагрегантными, антикоагулянтными и антиаритмогенными свойствами, а также препарата, улучшающего показатели ВСР и ДФ ЛЖ.

В настоящее исследование были включены пациенты с предварительным диагнозом ИБС, ОКС, при этом в дальнейшем, в течение 1-2-х суток проводилось его верификация до ИБС, НС или ИБС, ОИМ. Вследствие остроты и тяжести

возникшего состояния обращали на себя внимание достаточно высокие исходные показатели желудочковой аритмической активности, в частности, более 20% пациентов имели градации желудочковых аритмий по Lown 3-го и более класса, и лишь 20 пациентов не имели желудочковых нарушений ритма вообще, хотя по данным литературы даже единичные экстрасистолы в поврежденном миокарде способны спровоцировать гемодинамически значимые нарушения ритма [54]. Наджелудочковая аритмическая активность исходно также находилась на высоком уровне в обеих группах исследования. Встречались как залповые, так и групповые экстрасистолы, что является прогностически неблагоприятным фактором. Целевые значения ЧСС были достигнуты у всех пациентов при использовании стандартной терапии и значимо не изменялись на протяжении всего периода наблюдения.

Учитывая, что основным звеном патогенеза нарушений ритма при ОКС является быстрое изменение режима функционирования миокарда, возникающее в результате интенсивно нарастающего ишемического повреждения кардиомиоцитов – это приводит к дестабилизации процессов де- и реполяризации [11, 28]. Нарушение работы ионных каналов приводит к прогрессированию дальнейшей электрической нестабильности миокарда, что повышает вероятность развития фатальных желудочковых и наджелудочковых аритмий [67].

Включение омега-3 ПНЖК в комплексную терапию пациентов с ОКС (n=50) позволило достоверно снизить общее количество ОЖЭ. Число ОНЖЭ и ПНЖЭ уменьшилось в обеих группах исследования к 14-м суткам, что свидетельствует об эффективности антиаритмической терапии в целом.

В периоды бодрствования и сна у пациентов с ОКС, обратило на себя внимание снижение одиночной и парной наджелудочковой и одиночной желудочковой экстрасистолии в основной группе в период бодрствования, в то время как в контрольной группе наблюдалось снижение только количества ОНЖЭ. При этом имели место исходные различия между группами по количеству ОЖЭ. Однако в период сна различия между группами нивелировались, и количество ОЖЭ снизилось в основной группе, в то время как в контрольной их

число увеличилось. Описанную динамику можно объяснить как с позиции мембраностабилизирующего действия омега-3 ПНЖК, так и с точки зрения усиления парасимпатических влияний на сердце в ночное время суток.

При оценке аритмической активности миокарда за сутки у пациентов с диагнозом НС (n=41), обращало на себя внимание снижение как желудочковой, так и наджелудочковой одиночной и парной экстрасистолии в основной группе, в то время как в контрольной группе снизилось только количество ОНЖЭ. При оценке динамики числа ОЖЭ в период сна выявлено снижение их количества только в основной группе к 14 суткам исследования. Таким образом, большую долю эффективности омега-3 ПНЖК в отношении желудочковой эктопической активности среди больных с ОКС вносят пациенты с НС. Механизм действия омега-3-ПНЖК в данной ситуации схож с таковым у пациентов с хронической ИБС, изученным в многочисленных исследованиях [39, 40, 89].

При анализе суточной аритмической активности миокарда у пациентов с диагнозом ОИМ (n=59), отмечалась схожая динамика как в основной, так и в контрольной группах исследования – уменьшалось количество ОНЖЭ и ОЖЭ. Положительный эффект в обеих группах обусловлен антиаритмическим эффектом бета-адреноблокаторов, которые применялись у всех больных, включенных в исследование, а также, вероятно, сужением эффективности препарата в поврежденном миокарде. Полученные нами данные об отсутствии значимого антиаритмогенного эффекта омега-3 ПНЖК при ОИМ, вероятно, обусловлены тем, что антиаритмогенные эффекты препарата реализуются за счет встраивания его в мембраны кардиомиоцитов [44], которые в зоне глубокой ишемии имеют существенные структурно-функциональные нарушения, в связи с чем эффекты омега-3 ПНЖК в поврежденных структурах не могут реализоваться, хотя, последние и являются одним из ведущих источников электрической нестабильности миокарда у таких больных [40].

Параметры ВСР играют важную роль в прогнозе ИБС, особенно в крайнем ее проявлении – ОКС. Нами получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии омега-3 ПНЖК в суточном периоде на частотный

показатель VCP – HF, характеризующий парасимпатические модуляции – в основной группе отмечалось его повышение на 48,1%, при  $p < 0,001$ . Показатели SDNN и pNN50 также увеличились в основной группе (33%, 93,8% при  $p < 0,001$ ). В контрольной группе изменения к 14-м суткам коснулись лишь параметров SDNN и VLF, что явилось следствием проводимой комплексной терапии. Показатель LF, свидетельствующий об уровне симпатических модуляций, значимо не изменился ни в одной из групп, что явилось логичным следствием применения бета-адреноблокаторов.

Влияние омега-3-ПНЖК на центральную и вегетативную нервную систему было показано в ряде исследований [96, 126, 135], в которых доказан положительный эффект применения указанной группы препаратов при функциональных расстройствах нервной системы. Поэтому, наблюдаемый нами эффект усиления парасимпатической модуляции может быть объясним с этой позиции.

В период бодрствования только в основной группе наблюдалась статистически значимая положительная динамика показателей VCP: SDNN, pNN50, HF, которые увеличились, соответственно, на 32,5%, 81,5%, 39,2%. Особенно ценным в этой ситуации видится увеличение показателя HF, свидетельствующее об усилении парасимпатической модуляции днем – в период физиологического преобладания влияния симпатической нервной системы. Такая динамика создает благоприятные условия для сохранения резервов сердечно-сосудистой системы и способствует ускорению восстановления ее функции [122].

В период сна отмечалась положительная динамика VLF в обеих группах исследования ( $p < 0,001$ ), что указывает на усиление нейрогуморальной регуляции в ночное время суток. Но только в основной группе увеличился параметр HF, что свидетельствует о сохраняющемся и в ночное время влиянии омега-3 ПНЖК на парасимпатические модуляции.

При оценке параметров VCP у пациентов с НС, обратила на себя внимание значительная положительная динамика показателей SDNN, PNN50, HF в основной группе, что свидетельствует о более стабильном состоянии нервной

регуляции сердечно-сосудистой системы у больных с НС – сравнительно более легкой формой ОКС, чем ОИМ.

В период бодрствования у пациентов с НС в основной группе отмечалась более выраженная динамика показателей SDNN, pNN50 (повышение на 40,7% и 58,4% соответственно при  $p < 0,001$  и  $p < 0,01$ ), в то время как в контрольной группе статистически значимых изменений этих параметров отмечено не было. Частотные показатели (HF, VLF) улучшились одинаково в обеих группах исследования, что свидетельствует об общей эффективности проводимого лечения.

В период сна наблюдалась та же картина, что и в предыдущие оцениваемые отрезки времени – увеличение в основной группе параметров общей ВСР (в частности pNN50), и равная положительная динамика частотных показателей, кроме показателя HF, значимо увеличивавшегося основной группе ( $p < 0,001$ ). Таким образом, у пациентов с НС преобладающее влияние омега-3 ПНЖК оказывают на параметры общей ВСР, что указывает на улучшение и стабилизацию всей системы нервной регуляции сердечного ритма в целом. Имеет место и влияние на частотные параметры ВСР, преобладавшее в период сна и усиливавшее физиологическое преобладание парасимпатической нервной системы в ночное время суток.

При ОИМ за 24-часовой период наблюдения каких-либо значимых различий между группами по основным параметрам ВСР к 14-м суткам выявлено не было, лишь в основной группе отмечалась достоверная положительная динамика VLF ( $p < 0,001$ ) в отличие от контрольной группы. Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ). В период бодрствования выявлено повышение временных показателей SDNN и pNN50, свидетельствующее об увеличении общей ВСР, что играет позитивную роль в стабилизации баланса вегетативной нервной системы в пользу сохранения резервов миокарда. В ночное время суток статистически значимых различий между группами ни по одному показателю у пациентов с ОИМ выявлено не было.

При анализе влияния омега-3 ПНЖК на параметры ДФ ЛЖ, оцениваемые с помощью доплерэхокардиографии был выявлен ряд особенностей. У пациентов с ОКС статистически значимых различий между основной и контрольной группами по показателям трансмитральных потоков, и соотношению E/A выявлено не было. Однако обратило на себя внимание достоверное укорочение IVRT и DTE – в основной группе медиана IVRT – 108 мс (78;121,5) на первые сутки, на четырнадцатые – 103 мс (78;121,  $p < 0,05$ ), DTE – с 226 мс (215,5; 241,5) на первые, до 222 мс (212; 241,5,  $p < 0,01$ ) на 14-е сутки.

У пациентов с НС наблюдалась несколько иная динамика эхокардиографических показателей. Стоит отметить положительную динамику значения пика E – повышение в основной группе с 0,71 (0,68; 0,76) до 0,78 (0,72; 0,81) к 14-м суткам исследования ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе изменения показателя не было – 0,69 (0,64; 0,77) на 1-е сутки, 0,7 (0,64; 0,79) на 14-е сутки. Различия между группами на 14-е сутки статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

При оценке влияния омега-3 ПНЖК на показатели IVRT и DTE выявлено отсутствие изменений показателя IVRT и уменьшение значения DTE в основной группе к 14-м суткам наблюдения.

При оценке показателей ДФ ЛЖ у пациентов с ОИМ обратило на себя внимание отсутствие разницы между группами по показателям пика E, пика A, соотношения E/A – все показатели изменялись в одинаковой степени в основной и контрольной группах. Статистически значимым различием между выборками было только уменьшение показателя IVRT в основной группе – со 115 мс (73,8; 123,5) до 111 мс (72; 121) при  $p < 0,05$  к 14-м суткам исследования, в то время как в контрольной группе изменений отмечено не было. Показатель DTE снизился как в основной, так и в контрольной группах.

Положительное действие омега-3 ПНЖК на параметры ДФ ЛЖ можно объяснить его мембраностабилизирующим действием, за счет которого функция кардиомиоцитов стремится к нормальной, а также положительным влиянием на свертывающую систему крови, что приводит к улучшению ее реологических свойств. В общей группе пациентов с ОКС отмечен лучший ответ параметров ДФ

ЛЖ на проводимую терапию омега-3-ПНЖК, что, вероятно, обусловлено меньшим изначальным суммационным морфологическим и функциональным дефицитом миокарда. В группе только с ОИМ практически в равной степени изменялись показатели ДФ ЛЖ в обеих группах (кроме IVRT), что указывает на эффективность проводимой комплексной терапии. В целом, полученные закономерности имеют не столь выраженный характер, что связано с коротким периодом наблюдения пациентов, однако выявленные изменения позволяют предполагать дальнейшую положительную динамику параметров ДФ ЛЖ в период амбулаторной реабилитации и лечения при сохраняющемся приеме омега-3 ПНЖК.

В исследовании также оценивалось состояние систолической функции ЛЖ – систолические показатели миокарда (КДО, КСО, УО, ФВ), а также ИЛС, однако существенных изменений в динамике этих показателей к 14-м суткам в обеих группах исследования выявлено не было, что также, вероятно, обусловлено малым сроком наблюдения, недостаточным для изменения столь многофакторных параметров.

Коррекция показателей свертывающей системы крови является краеугольным камнем медикаментозной терапии ОКС. Дисбаланс именно на этом уровне приводит к возникновению острых осложнений ИБС. В стандартной терапии имеются значимые антиагрегантный и антикоагулянтный блоки, однако некоторые механизмы патогенеза тромбообразования остаются незадействованными [101, 158].

При анализе динамики показателей стандартной коагулограммы у пациентов с ОКС, в основной группе отмечалось изменение некоторых показателей. Существенна к 14-м суткам динамика параметров АЧТВ (повышение на 27,3%) и фибриногена А (снижение на 20% от исходного). При этом к 7-м суткам терапии уровень фибриногена А как в основной, так и в контрольной группах значительно вырос, что делает еще более значимой вышеуказанную динамику. В основной и контрольной группах достоверно ( $p < 0,01$ ) увеличился

показатель тромбинового времени. Изменение этого параметра можно оценивать как индикатор общей эффективности антикоагулянтной терапии.

Повышение АЧТВ и снижение уровня фибриногена А свидетельствуют об антикоагулянтной активности собственно омега-3 ПНЖК, что описано в других исследованиях, но при несколько иных условиях наблюдения [100]. Вероятнее всего в этой ситуации велико значение воздействия омега-3-ПНЖК на звенья агрегантной системы крови (блокада рецепторов GrII-III, воздействие на уровни тромбосана и простациклина, рассматриваемые далее). Небольшое снижение уровня АЧТВ в контрольной группе в большей степени обусловлено уменьшением дозы антикоагулянтов к концу стандартной терапии.

У пациентов с НС отмечалась идентичная динамика параметров коагулограммы – улучшение показателей в основной группе, в особенности АЧТВ (повышение на 33,6%) и фибриногена А (снижение на 33,9%). В контрольной группе статистически значимо увеличилось тромбиновое время. Механизмы патогенеза в данной ситуации аналогичны вышеописанным.

При оценке показателей коагулограммы у пациентов с ОИМ, также отмечалась существенная положительная динамика показателя АЧТВ (повышение на 29% в основной группе). В отличие от предыдущих выборок уровень фибриногена А в основной группе достоверно не уменьшился, однако в контрольной группе он статистически значимо увеличился. По всей видимости, при ОИМ имеет место более выраженный дисбаланс свертывающей системы крови, чем при НС и ОКС в целом. В такой ситуации позитивным результатом терапии можно считать сохранение уровня фибриногена на одном и том же уровне в течение госпитального периода лечения. Тромбиновое время статистически значимо ( $p < 0,01$ ) увеличилось в обеих группах исследования также как и у пациентов с НС и ОКС в целом.

Указанные результаты согласуются с описанными в литературе данными о наличии у омега-3 ПНЖК антиагрегантной и антикоагулянтной активности, которая возникает прежде всего за счет их влияния на уровни метаболитов цикла арахидоновой кислоты, рассматриваемые далее.



Процесс воспаления сопутствует ОИМ и НС с момента начала их развития. Повреждение атеросклеротической бляшки, индукция процесса агрегации тромбоцитов, и дальнейшая обструкция коронарных сосудов сопровождается повышением содержания отдельных маркеров воспаления в крови, некоторые из которых служат также диагностическими маркерами усиления процессов агрегации.

Механизм действия омега-3 ПНЖК предусматривает влияние на цикл арахидоновой кислоты, путем ее замещения на эйкозапентаеновую кислоту, в результате чего начинают образовываться качественно новые метаболиты – ТхА3 (обладающий меньшим влиянием на агрегацию, чем ТхА2) и P<sub>g</sub>I3 (со сходным влиянием с P<sub>g</sub>I2) [134]. При этом, учитывая описанное влияние омега-3-ПНЖК на коагулянтную активность крови, представлялось интересным оценить не только параметры коагулограммы, но также и отдельные маркеры, прямым или косвенным образом влияющие на гемостаз (эндотелин-1, PAI-1).

У пациентов с ОКС и в подгруппах пациентов с НС и ОИМ уровень P<sub>g</sub>I2 не изменился на 14-е сутки исследования как в контрольной, так и в основной группах исследования. Уровень ТхВ2, который, как и ТхВ3 косвенно свидетельствует о концентрации в крови соответствующих тромбоксанов А класса, снизился в обеих группах исследования. В тоже время наблюдалось выраженное повышение показателей ТхВ3 и P<sub>g</sub>I3 в основной группе уже к 7-м суткам исследования, что указывает на эффективность фармакологического действия омега-3 ПНЖК у пациентов с ОКС на ранних стадиях заболевания. В литературе имеются сведения о фармакокинетических характеристиках омега-3 ПНЖК, свидетельствующих о начале их влияния уже на 3-и сутки, что и подтверждается нашим исследованием [130].

У всех пациентов, как в общей группе, так и в подгруппах с НС и ОИМ отмечалось снижение к 14-м суткам содержания эндотелина-1 в группе приема омега-3 ПНЖК, что свидетельствует об их влиянии на функцию эндотелия. Учитывая, что эндотелин-1 является важным предиктором тяжести и исхода

острых форм ИБС, его снижение по данным ряда исследований снижает риск фатальных осложнений и повторных коронарных событий [91].

В нашем исследовании показано снижение уровня PAI-1, являющегося белком острой фазы и ограничивающего фибринолитическую активность в группе приема омега-3 ПНЖК как у пациентов с ОКС в общем, так и с ОИМ и НС. Это дополняет имеющееся антикоагулянтное действие омега-3-ПНЖК. В контрольной группе у пациентов в общей группе с ОКС и в подгруппе с ОИМ уровень PAI-1 даже несколько повысился, что представляет характерную его динамику на фоне тромбоза коронарной артерии [140].

Уровень Р-селектина в крови снизился в обеих группах исследования, что свидетельствует о достаточной эффективности проводимой двойной антиагрегантной терапии.

Переокисление липидов при острой коронарной патологии также имеет существенное значение, так как окислительный стресс является одним из патогенетических звеньев любого повреждающего процесса в организме. Для оценки состояния активности процессов перекисного окисления липидов в исследовании использовался показатель МДА (продукт деградации липопероксидов), уровень которого значительно снизился к 14-м суткам исследования в обеих группах, как в общем у пациентов с ОКС, так и у пациентов с НС и ОИМ, что свидетельствует об отсутствии значимого влияния омега-3 ПНЖК на процессы свободнорадикального окисления.

Анализ наличия характера и выраженности корреляционных связей между показателями, отражающими состояние свертывающей системы крови, аритмической активности миокарда, ДФ ЛЖ, ВСР и параметрами цикла арахидоновой кислоты показал, что как в контрольной, так и в основной группе отмечается однотипность и сходная направленность взаимосвязей указанных параметров. В то же время обращает на себя внимание появление в основной группе, в отличие от контрольной, новых взаимосвязей, в частности между значениями АЧТВ и эндотелина-1, наличие которых возможно обусловлено действием препарата омега-3 ПНЖК.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения омега-3 ПНЖК у больных с ОКС как с исходом в ОИМ, так и в НС с целью дальнейшего повышения эффективности традиционной терапии и позволит уменьшить желудочковую аритмическую активность миокарда, улучшить состояние параметров ВСП и ДФ ЛЖ, а также снизить проагрегантную и прокоагулянтную активность крови.

### **Выводы**

1. Применение омега-3 ПНЖК (1 г/сут) в течение 14-ти суток в составе комплексной терапии пациентов с ОКС с исходом в НС сопровождается снижением желудочковой эктопической активности. При исходе ОКС в ОИМ изменений аритмической активности на фоне приема омега-3 ПНЖК не зафиксировано.
2. Омега-3 ПНЖК (1 г/сут) в составе комплексной терапии пациентов с ОИМ или НС в период госпитальной реабилитации улучшают показатели ВСР к 14-м суткам, что проявляется повышением временной (SDNN, рNN50) и частотной компоненты (HF), отражающей усиление парасимпатических модуляций. Изменения параметров ВСР у больных с НС на фоне терапии омега-3 ПНЖК имели более выраженный характер.
3. Использование омега-3 ПНЖК (1 г/сут) в составе комплексной терапии пациентов с ОИМ или НС в течение первых 2-х недель периода госпитальной реабилитации ускоряет восстановление ДФ ЛЖ, что проявляется более выраженным укорочением IVRT и DTE, а у больных с НС – увеличением значения пика E транзитрального потока.
4. Применение омега-3 ПНЖК (1 г/сут) в составе комплексной терапии у пациентов с ОИМ или НС в госпитальный период лечения приводит к повышению содержания Pgl3, TxV3 к 7-м суткам лечения, удлинению АЧТВ, снижению в крови уровня фибриногена А, эндотелина-1 и PAI-1 к 14-м суткам.

### **Практические рекомендации**

У больных с ОИМ или НС целесообразно включение в комплексную терапию препарата омега-3 ПНЖК (1 г/сут) с начала госпитального периода лечения и реабилитации в течение первых 14 дней, что позволит уменьшить частоту желудочковых аритмических эпизодов, улучшить параметры ВСР (путем увеличения значений SDNN, рNN50, HF), ускорить восстановление ДФ ЛЖ за счет укорочения IVRT, DTE, снизить прокоагулянтную и проагрегантную активность плазмы крови (за счет удлинения АЧТВ, снижения уровня

фибриногена А, РАІ-1, эндотелина-1, повышения содержания P<sub>g</sub>I<sub>3</sub>, TxB<sub>3</sub>). Применение препарата у этой категории больных позволит повысить эффективность их лечения и реабилитации на госпитальном этапе.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Полученные нами данные свидетельствуют о способности омега-3 ПНЖК модифицировать синтез метаболитов цикла арахидоновой кислоты в виде увеличения уровня TxB<sub>3</sub>, P<sub>g</sub>I<sub>3</sub>, что свидетельствует о снижении агрегационных свойств тромбоцитов. В этой связи, представляется целесообразным изучить в дальнейшем влияние омега-3 ПНЖК на агрегацию тромбоцитов с помощью различного рода индукторов (АДФ, коллаген), а также на более объемных выборках оценить влияние препарата на частоту осложнений в госпитальный и постгоспитальный период лечения и реабилитации исследуемых пациентов, а также определить значения конечных точек (смерть, фатальные осложнения) в годичный период. Описанные результаты наблюдений позволят подтвердить влияние препарата у пациентов с ОИМ или НС на отдаленные исходы указанной патологии. С другой стороны представляется оправданной дальнейшая оценка антиагрегантного эффекта курсового приема омега-3 ПНЖК у больных с ОИМ или НС до 2-3 месяцев периода постгоспитальной реабилитации.

### Список литературы

1. Амиров, Н.Б. Вариабельность сердечного ритма у лиц с постинфарктным кардиосклерозом / Н.Б. Амиров, Е.В. Чухнин // Современ. проблемы науки и образования. – 2008. – № 2. – С. 7-11.
2. Антиаритмическая эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных стабильной ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма / Е.М. Нифонтов [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 12. – С. 41-46.
3. Бойцов, С. А. Годы жизни, потерянные в результате преждевременной смертности в РФ в 2012 г. [Электронный ресурс] / С. А. Бойцов, И. В. Самородская // Бюллетень 2012 г. / Нац. мед. исследов. центр профилактик. медицины. – М., 2012. – 18 с. – Режим доступа: [https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Poterjannye\\_gody\\_zhizni.pdf](https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Poterjannye_gody_zhizni.pdf), свободный.
4. Бокерия, Л.А. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы: профилактика внезапной сердечной смерти / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревшвили, Н.М. Неминуций // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 2. – С. 84-89.
5. Взаимосвязь омега-3-индекса эритроцитов с предикторами внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями / Е.М. Гавва [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2012. – № 11. – С. 16-22.
6. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на развитие фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда / О.А. Рубаненко [и др.] // Клинич. медицина. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 693-699.
7. Возможности препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении больных с желудочковыми нарушениями ритма и инфарктом миокарда в анамнезе / Н.Г. Гоголашвили [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 8. – С. 28-31.
8. Высокоочищенные и высококонцентрированные омега-3 жирные кислоты у больных хронической ИБС и постинфарктным кардиосклерозом / Н.В.

- Перова [и др.] // Клинич. фармакология и терапия. – 2007. – Т. 16, № 4. – С. 36-41.
9. Галяутдинов, Г.С. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / Г.С. Галяутдинов, Е.А. Чудакова // Казан. мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 1. – С. 3-7.
  10. Гиляров, М.Ю. Амиодарон как средство неотложного лечения нарушений ритма сердца / М.Ю. Гиляров // Рус. мед. журн. – 2009. – № 8. – С. 540-541.
  11. Глазунов, А.Б. Оценка риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий / А.Б. Глазунов, А.В. Струтынский // Лечеб. дело. – 2006. – № 3. – С. 55-61.
  12. Глобальное бремя болезней (Global Burden of Disease): порождение доказательств направление политики : регион. изд. для Европы и Центр. Азии / Ин-т по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation), Сеть человеческого развития (Human Development Network), Всемирный банк (The World Bank). – Seattle, WA: IHME, 2013. – 65 с.
  13. Говорин, А.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.В. Говорин, А.П. Филев // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8 (1). – С. 95-102.
  14. Грацианский, Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения / Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 4-21.
  15. Громова, О.А. О возможности использования стандартизированных форм омега-3-ПНЖК в терапии и профилактике тромбофилий. Биоинформационный анализ данных молекулярной физиологии и доказательной медицины / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.В. Керимкулова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 32-40.
  16. Елтищева, В.В. Пути медикаментозной коррекции нарушений систолической и диастолической функции левого желудочка и метаболических процессов у больных инфарктом миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Елтищева ; Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – СПб., 2007. – 24 с.

17. Жизнеопасные аритмии риск развития повторного инфаркта миокарда у больных постинфарктным кардиосклерозом с безболевым формой ишемии миокарда / Н.Х. Олимов [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – № 3 (326). – С. 38-42.
18. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции / А.А. Гарганеева [и др.] // Клинич. медицина. – 2016. – Т. 94, № 6. – С. 463-466.
19. Использование Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при лечении пароксизмальных форм фибрилляции предсердий / И.В. Антонченко [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2009. – № 53. – С. 5-11.
20. Карпов, Ю.А.  $\omega$ -3-полиненасыщенные жирные кислоты: применение сегодня и перспективы использования в клинической практике / Ю.А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2014. – № 2. – С. 43-50.
21. Котовщикова, Е.Ф. Эндотелиальная дисфункция и гемостаз при остром инфаркте миокарда до и на фоне лечения тромбовазимом / Е.Ф. Котовщикова [и др.] // Бюл. сиб. медицины. – 2011. – № 1. – С. 150-156.
22. Малыгин, А.О. Применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот для лечения больных с аритмиями сердца. / А.О. Малыгин, В.Л. Дощицин // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 56-61.
23. Мартынов, А.И. Новые доказательства возможности применения омега-3 кислот с целью вторичной профилактики инфаркта миокарда / А.И. Мартынов, В.Л. Хоменко // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – № 3. – С. 65-68.
24. Мартынов, А.И. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологической практике. Фармакологические эффекты и терапевтическое применение : метод. рекомендации / А.И. Мартынов, В.В. Чельцов. – М., 2007. – С. 10-14.
25. Минакова, И.В. Показатели спектрального анализа и традиционных параметров вариабельности ритма сердца у больных послереконструктивных



- кардиовмешательств / И.В. Минакова, Н.Э. Минакова, А.А. Дубачев // Вестн. новых мед. технологий. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 133-136.
26. Михин, В.П. Влияние омакора на вариабельность сердечного ритма и ишемические изменения в миокарде у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. / В.П. Михин, Л.С. Мальцева // Арх. внутр. медицины. – 2013. – № 1 (9). – С. 25-32.
27. Михин, В.П. Изменение аритмической активности у больных ИБС с нарушением ритма в сочетании с сахарным диабетом на фоне комплексной терапии Омакором / В.П. Михин, Л.С. Мальцева, Н.И. Громнацкий // Курский науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье". – 2012. – № 1. – С. 108-112.
28. Моисеев, С.В. N-3 полиненасыщенные жирные кислоты – новый подход к лечению аритмий / С.В. Моисеев // Клин. фармакология и терапия. – 2011. – Т 20, № 1. – С. 30-36.
29. Моисеев, С.В. n-3 Полиненасыщенные жирные кислоты: о чем свидетельствуют результаты последних мета-анализов? / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 23-28.
30. Обзор рекомендаций ESC 2015 года по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Часть I / Н.Т. Ватутин [и др.] // Арх. внутр. медицины. – 2016. – № 2 (28). – С. 3-15.
31. Обзор рекомендаций ESC 2015 года по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Часть II. / Н.Т. Ватутин [и др.] // Арх. внутр. медицины. – 2016. – № 3 (29). – С. 3-7.
32. Острый коронарный синдром на догоспитальном этапе : практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике для врачей первичного звена здравоохранения. – М., 2009. – 38 с.
33. Пармон, Е.В. Оценка состояния метаболизма и перфузии миокарда при некоронарогенных желудочковых нарушениях ритма / Е.В. Пармон, Д.В. Рыжкова // Артериал. гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 189-200.

34. Пароксизмальные наджелудочковые аритмии у больных острым инфарктом миокарда / М.С. Сорокинский [и др.] // Сердце и сосуды. – 2006. – № 2. – С. 88-94.
35. Патогенез желудочковых нарушений ритма при остром инфаркте миокарда / А. И. Дядык [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2002. – Т. 29, № 3. – С. 92-97.
36. Пелипецкая, Е.Ю. Желудочковые аритмии при инфаркте миокарда (распространенность, прогноз, лечение) / Е.Ю. Пелипецкая, В.А. Шульман, С.В. Головенкин // Сиб. мед. обозрение. – 2012. – Т. 76, № 4. – С. 35-52.
37. Перепеч, Н.Б. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение, реабилитация (часть 1) / Н.Б. Перепеч // Кардиосоматика. 2016. – № 1. – С. 70-81.
38. Периоперационное ведение больных, получающих длительную анти тромботическую терапию : клинич. рекомендации / И.Б. Заболотских [и др.]. – М., 2014. – 25 с.
39. Перова, Н.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии / Н.В. Перова // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2005. – № 4. – С. 101-107.
40. Перова, Н.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении ишемической болезни сердца / Н.В. Перова. – М., 2006. – 61 с.
41. Популяционные особенности острого коронарного синдрома среди населения среднеурбанизированного города Западной Сибири / С.А. Округин [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2012. – № 3. – С. 25-29.
42. Препараты омега-3 жирных кислот и их применение в медицине / Е.В. Васьковский [и др.] // Тихоокеан. мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 15-19.
43. Рождественский, Д.А. Клиническая фармакология омега-3-полиненасыщенных жирных кислот / Д.А. Рождественский, В.А. Бокий // Лечебное дело. – 2013. – № 2. – С. 15-23.
44. Сачек, М.М. Место омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в кардиологии / М.М. Сачек, А.И. Малаш // Вестн. фармации. – 2009. – № 2 (44). – С. 91-97.

45. Смирнов, К.В. Использование омега-3-полиненасыщенных жирных кислот с целью коррекции стресса у больных атопическим дерматитом / К.В. Смирнов // Вестн. Рос. мед. акад. – 2009. – № 2. – С. 80-84.
46. Собирова, М.М. Оценка эффективности препарата Омакор в терапии больных острым коронарным синдромом, осложнившимся желудочковыми аритмиями / М.М. Собирова, Н.Х. Олимов, М.Д. Элтаназаров // Докл. Акад. наук Респ. Таджикистан. – 2015. – Т. 58, № 4. – С. 342-346.
47. Сорокин, А.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и аспирин как источники нового класса биологически активных веществ: теория и практика / А.В. Сорокин, В.А. Лазаренко, С.А. Прибылов // Курский науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье". – 2013. – № 3. – С. 114-123.
48. Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов / под ред. Г. П. Арутюнова – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 608 с.
49. Царегородцев, Д.А. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы / Д.А. Царегородцев, Е.М. Гавва, В.А. Сулимов // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 56-62.
50. Чудакова, Е.А. Диастолическая дисфункция миокарда, особенности ремоделирования сердца у больных с острым коронарным синдромом и постинфарктным кардиосклерозом / Е.А. Чудакова, Г.С. Галяутдинов // Практич. медицина. – 2011. – № 4. – С. 38-43.
51. Чухнин, Е.В. Вариабельность сердечного ритма. Метод и клиническое применение / Е.В. Чухнин, Н.Б. Амиров // Вестн. соврем. клинич. медицины. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 72-78.
52. Шляхто, Е. В. Полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты и их роль в первичной и вторичной профилактике атеросклероза / Е.В. Шляхто, Е.И. Красильникова, Е.Г. Сергеева // Обзоры клинич. кардиологии. – 2006. – № 7. – С. 2-12.
53. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / M. Roffi [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 37, Iss. 3. – P. 267-315.

54. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 29. – P. 2315–2381.
55. A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic longchain omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk / D.D. Alexander // *Mayo Clin. Proc.* – 2017. – Vol. 92, Iss. 1. – P. 15–29.
56. A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis / P. Salary [et al.] // *Med. Sci. Monitor.* – 2008. – Vol. 14, Iss. 3. – P. RA37-RA44.
57. Acute left ventricular remodeling following myocardial infarction: coupling of regional healing with remote extracellular matrix expansion / W. Chan [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 5, Iss. 9. – P. 884-893.
58. Antiarrhythmic effects of eicosapentaenoic acid during myocardial infarction-enhanced cardiac micro-somal (Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>)-ATPase activity / I. Kinoshita [et al.] // *Jpn. J. Circ.* – 1994. – Vol. 58, Iss. 12. – P. 903–912.
59. Anticoagulant therapy for ischemic stroke: A review of literature / M.M. Shahpouri [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 17, Iss. 4. – P. 396-401.
60. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines / C. Kearon [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 141 (2 Suppl.). – P.e419S-e496S.
61. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines / P. Alonso-Coello [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 141, Iss. 2 (Suppl.). – P. e669S-e690S.

62. Association between n-3 fatty acid consumption and ventricular ectopy after myocardial infarction / P.J. Smith [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89, Iss. 5. – P. 1315-1320.
63. Bang, H.O. The composition of food consumed by Greenland Eskimoes / H.O. Bang, J. Dyerberg, N. Hjerne // *Acta Med. Scand.* – 1976. – Vol. 200, Iss. 1-2. – P. 69-73.
64. Becker, D.E. Antithrombotic Drugs: Pharmacology and Implications for Dental Practice / D.E. Becker // *Anesth. Prog.* – 2013. – Vol. 60, Iss. 2. – P. 72-79.
65. Berguin, I.M. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids / I.M. Berguin, I.J. Edwards, Y.Q. Chen // *Cancer Lett.* – 2008. – Vol. 269, Iss. 2. – P. 363-377.
66. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death / C.M. Albert [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, Iss. 5. – P. 1113-1118.
67. Boland, L. Polyunsaturated fatty acid modulation of voltage-gated ion channels / L. Boland, M. Drzewiecki // *Cell Biochem. Biophys.* – 2008. – Vol. 52, Iss. 2. – P. 59–84.
68. Burke, M.F. Review of cardiometabolic effects of prescription omega-3 fatty acids / M.F. Burke, F.M. Burke, D.E. Soffer // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2017. – Vol. 19, Iss. 12. – P. 60.
69. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study / D. Mozaffarian [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, Iss. 10. – P. 1327-72.
70. Cardiac mortality is associated with low levels of omega-3 and omega-6 fatty acids in the heart of cadavers with a history of coronary heart disease / N. Chattipakorn [et al.] // *Nutr Res.* – 2009. – Vol. 29, Iss. 10. – P. 696-704.
71. Classification and prognostic evaluation of left ventricular remodeling in patients with asymptomatic heart failure / N.R. Pugliese [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 119, Iss. 1. – P. 71-77.

72. Clinical correlates and heritability of erythrocyte eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid content in the Framingham Heart Study / W.S. Harris [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 225, Iss. 2. – P. 425–431.
73. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils / A. Leaf [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, Iss. 21. – P. 2646-2652.
74. Coronel, R. The pro- or antiarrhythmic actions of polyunsaturated fatty acids and of cholesterol / R. Coronel // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2017. – Vol. 176. – P. 40-47.
75. Dargie, H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial / H.J. Dargie // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357, N 9266. – P. 1385–1390.
76. De Caterina, R. Effects of omega-3 fatty acids on cytokines and adhesion molecules / R. De Caterina, R. Madonna, M. Massaro // *Cur. Atherosc. Rep.* – 2004. – Vol. 6, Iss. 6. – P. 485-491.
77. De Caterina, R. N-3 fatty acids and the inflammatory response-biological background / R. De Caterina, G. Basta // *Eur. Heart J. Suppl.* – 2001. – Vol. 3 (suppl.). – P. 42-49.
78. De Caterina, R. N-3 fatty acids in cardiovascular disease / R. de Caterina // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, Iss. 25. – P. 2439–2450.
79. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354, N 9177. – P. 447-455.
80. Dietary  $\alpha$ -linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease / C.M. Albert [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, Iss. 21. – P. 3232-3238.
81. Din, J.N. Effect of  $\omega$ -3 fatty acid supplementation on endothelial function, endogenous fibrinolysis and platelet activation in male cigarette smokers / J.N. Din, R.M. Archer, S.A. Harding // *Heart*. – 2013. – Vol. 99, Iss. 3. – P. 168-174.

82. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias? A meta-analysis of randomized trials / G. Khoueir [et al.] // *Heart & Lung*. – 2013. – Vol. 42, Iss. 4. – P. 251-256.
83. Docosahexaenoic acid changes lipid composition and interleukin-2 receptor signaling in membrane rats / Q. Li [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2005. – Vol. 46, Iss. 9. – P. 1904-1913.
84. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction / R. Marchioli [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, Iss. 16. – P. 1897-1903.
85. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes / J.O. Younge [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, Iss. 4. – P. 506–510.
86. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review / H. Leon [et al.] // *BMJ*. – 2008. – Vol. 337. – P. 29-31.
87. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: The Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) Randomized Trial / I.A. Brouwer [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295, Iss. 22. – P. 2613–2619.
88. Effect of long-chain  $\omega$ -3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: results of the age-related eye disease study 2 (AREDS2) randomized clinical trial / D.E. Bonds [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2014. – Vol. 174, Iss. 5. – P.763–771.
89. Effect of low doses of n-3 fatty acids on cardiovascular diseases in 4,837 post-myocardial infarction patients: design and baseline characteristics of the Alpha Omega Trial / J.M. Geleijnse [et al.] // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 539, Iss. 4. – P. 159.
90. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the OMEGA-REMODEL randomized clinical trial / B. Heydari [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, Iss. 5. – P. 378-391.

91. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials / Q. Wang [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 221, Iss. 2. – P. 536-543.
92. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: A randomised placebo controlled trial / P. Galan [et al.] // *BMJ*. – 2010. – Vol. 341. – P. 62-73.
93. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART) / M.L. Burr [et al.] // *Lancet*. – 1989. – Vol. 2, N 8666. – P. 757-761.
94. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis / M. Yokoyama [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369, N 9567. – P. 1090-1098.
95. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients / M.J. Landray [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, Iss. 3. – P. 203–212.
96. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on depressive symptoms, anxiety and emotional state in patients with acute myocardial infarction / M. Haberka [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2013. – Vol. 65, Iss. 1. – P. 59-68.
97. Effects of omega 3 supplementation in elderly patients with acute myocardial infarction: design of a prospective randomized placebo controlled study / K. Laake [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2014. – Vol. 14. – P. 68-74.
98. Effects of polyunsaturated fatty acid treatment on postdischarge outcomes after acute myocardial infarction / S.J. Greene [et al.] // *Am. J. Med.* – 2016. – Vol. 117, Iss. 3. – P. 340-346.
99. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial / P. Kowey [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304, Iss. 21. – P. 2363-2372.
100. Eicosapolyenoic acid and platelet function in Japanese / A. Hurai [et al.] // *Lancet*. – 1980. – Vol. 2, N 8204. – P. 1132-1133.



101. Elevation of thromboxane B2 levels in patients with classic and variant angina pectoris / M. Tada [et al.] // *Circulation*. – 1981. – Vol. 64, Iss. 6. – P. 1107–1109.
102. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, Iss. 13. – P. 1635–1701.
103. Fareed, J. Antithrombotic therapy in 2014: Making headway in anticoagulant and antiplatelet therapy / J. Fareed // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 12, Iss. 2. – P. 70-71.
104. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the omega-3 fatty acids for prevention of post-operative atrial fibrillation (OPERA) randomized trial / D. Mozaffarian [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308, Iss. 19. – P. 2001–2011.
105. Fish oil omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate oxidative stress-induced DNA damage in vascular endothelial cells / C Sakai [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, Iss. 11. – P. 365-368.
106. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial / M.H. Raitt [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293, Iss. 23. – P. 2884-2891.
107. Gale, A.J. Current understanding of hemostasis / A.J. Gale // *Toxicol. Pathol.* – 2011. – Vol. 39, Iss. 1. – P. 273-280.
108. Garrat, J.C. Blocade of two voltage-dependent potassium channels, mKv 1.1 and mKv 1.2, by docosahexanoic acid / J.C. Garrat, M.P. McEnvoy, D.G. Owen // *Eur. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 314, Iss. 3. – P. 393-396.
109. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372, N 9645. – P. 1123-1130.
110. Hamm, C.W. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines / C.W. Hamm, M. Bertrand, E. Braunwald // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358, N 9292. – P. 1533-1538.

111. Harris, W.S. Omega-3 fatty acids, acute coronary syndrome, and sudden death / W.S. Harris, C. von Schacky // *Curr. Cardiovasc. Risk Reports.* – 2008. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 161-166.
112. Harris, W.S. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? / W.S. Harris, C. von Schacky // *Prev. Med.* – 2004. – Vol. 39, Iss. 1. – P. 212-220.
113. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes / G. Colussi [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2017. – Vol. 27, Iss. 3. – P. 191-200.
114. Infarct size as predictor of systolic functional recovery after myocardial infarction / M.F. Minicucci [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2014. – Vol. 102, Iss. 6. – P. 549-556.
115. Intake of total omega-3 fatty acids, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC cohort study / P. Amiano [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 24, Iss. 3. – P. 321-327.
116. Kaszmarzyk-Radka, A. Dysfunction of coagulation processes in patients after acute coronary syndrome – therapeutic implications / A. Kaszmarzyk-Radka, L. Lenartowska, J. Lewczuk // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2010. – Vol. 28, Iss. 166. – P. 293-296.
117. Kuda, O. Bioactive metabolites of docosahexaenoic acid / O. Kuda // *Biochimie.* – 2017. – Vol. 136. – P.12-20.
118. Lasne, D. From normal to pathological hemostasis / D. Lasne, B. Jude, S. Susen // *Can. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 53, 6 Suppl. – P. 2-11.
119. Leinveber, P. Ambulatory monitoring of myocardial ischemia in the 21st century – an opportunity for High Frequency QRS analysis / P. Leinveber, J. Halamek, P. Jurak // *J. Electrocardiol.* – 2016. – Vol. 49, Iss. 6. – P. 902-906.
120. Li, J.J. Anti-obesity effects of conjugated linoleic acid, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid / J.J. Li, C.J. Huang, D. Xie // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2008. – Vol. 52, Iss. 6. – P. 631-645.

121. Lippi, G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease / G. Lippi, M. Franchini, G. Targher // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2011. – Vol. 8, Iss. 9. – P. 502-512.
122. Low Levels of the Omega-3 Index are Associated with Sudden Cardiac Arrest and Remain Stable in Survivors in the Subacute Phase / H. Aarsetoy [et al.] // *Lipids.* – 2011. – Vol. 46, Iss. 2. – P. 151-161.
123. Lown, B. Approaches to sudden death from coronary heart disease / B. Lown, M. Wolf // *Circulation.* – 1971. – Vol. 44, Iss. 1. – P. 130-142.
124. Milestones and perspectives in coagulation and hemostasis / G. Lippi [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2009. – Vol. 35, Iss. 1. – P. 9-22.
125. Miller, P.E. Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid and Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / P.E. Miller, M. Van Elswyk, D.D. Alexander // *Am. J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 27, Iss. 7. – P. 885-896.
126. Milte, C.M. Polyunsaturated fatty acid status in attention deficit hyperactivity disorder, depression and Alzheimer's disease: towards an omega-3 index for mental health / C.M. Milte, N. Sinn, P.R.C. Howe // *Nutrit. Rev.* – 2009. – Vol. 67, Iss. 10. – P. 573-590.
127. Myocardial function, ischaemia and n-3 polyunsaturated fatty acids: a membrane basis / P.L. McLennan // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2007. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. 15-18.
128. N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction / D. Kromhout [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, Iss. 21. – P. 2015-2026.
129. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors / M.C. Roncaglioni [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, Iss. 19. – P. 1800–1808.
130. N-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study / L. Bianconi [et al.] // *Europace.* – 2011. – Vol. 13, Iss. 2. – P. 174-181.

131. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction / B. Rauch [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, Iss. 23. – P. 2152–2159.
132. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (randomized trial to assess efficacy of PUFA for the maintenance of sinus rhythm in persistent atrial fibrillation) trial / A. Macchia [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, Iss. 4. – P. 463-468.
133. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation / W.S. Harris [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, Iss. 12. – P. 1645-1649.
134. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases / C.J. Lavie [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, Iss. 7. – P. 585-594.
135. Osher, Y. Omega-3 fatty acids in depression: A review of three studies / Y. Osher, R.H. Belmaker // *CNS Neurosci. Therap.* – 2009. – Vol. 15, Iss. 2. – P. 128-133.
136. Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin / D.B. Blossom [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, Iss. 11. – P. 2674-2684.
137. Palta, S. Overview of the coagulation system / S. Palta, R. Saroa, A. Palta // *Indian J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 58, Iss. 5. – P. 515-523
138. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface / H.E. Achneck [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, Iss. 20. – P. 2068-2077.
139. Patrignani, P. Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs / P. Patrignani, C. Patrono // *Biochim Biophys Acta.* – 2015. – Vol. 1851, Iss. 4. – P. 422–432.
140. Patrono, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart / C. Patrono, C. Baigent // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, Iss. 8. – P. 907–916.
141. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acids intake / A. Leaf [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, Iss. 18. – P. 2762-2768.

142. Prognosis after acute coronary syndrome in relation with ventricular-arterial coupling and left ventricular strain / A. Milewska [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 220. – P. 343-348.
143. Relationship between venous and arterial thrombosis: a review of the literature from a causal perspective / W.M. Lijfering [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2011. – Vol. 37, Iss. 8. – P. 885.
144. Residual platelet thromboxane A<sub>2</sub> and prothrombotic effects of erythrocytes are important determinants of aspirin resistance in patients with vascular disease / M. Santos [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 6, Iss. 4. – P. 615-621.
145. Risk stratification by the "EPA+DHA level" and the "EPA/AA ratio" focus on anti-inflammatory and antiarrhythmogenic effects of long-chain omega-3 fatty acids / H. Rupp [et al.] // *Herz.* – 2004. – Vol. 29, Iss. 7. – P. 673-685.
146. Rizos, E.C. Does supplementation with omega-3-PUFAs add to the prevention of cardiovascular disease? / E.C. Rizos, M.S. Elisaf // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2017. – Vol. 19, Iss. 6. – P.46-54.
147. Rizos, E.C.  $\omega$ -3 fatty acids and lutein + Zeaxanthin supplementation for the prevention of cardiovascular disease / E.C. Rizos, E.E. Ntzani // *JAMA Intern. Med.* – 2014. – Vol. 174, Iss. 5. – P. 771–772.
148. Similarities, differences and agonisms of pleiotropic effects of statins and omega-3 fatty acids / M.E. Villalobos [et al.] // *Nutr. Hosp.* – 2010. – Vol. 25, Iss. 6. – P. 889-909.
149. Simopoulos, A.P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases / A.P. Simopoulos // *Exp. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 233, Iss. 6. – P. 674-688.
150. Sinclair, H.M. The diet of Canadian Indians and Eskimos / H.M. Sinclair // *Proc. Nutr. Soc.* – 1953. – Vol. 12, Iss. 1. – P. 69-82.
151. Singer, P. Can omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce cardiac arrhythmias? Result of a clinical trial / P. Singer, M. Wirth // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* – 2004. – Vol. 71. – P. 153-159.

152. The role of fish oil in arrhythmia prevention / R.G. Anand, M. Alkadri, C.J. Lavie, R.V. Milani // *J. Cardiopulm. Rehabil.* – 2008. – Vol. 28, Iss. 2. – P. 92–98.
153. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, Iss. 20. – P. 2551-2567.
154. Thromboxane A2 in acute myocardial infarction / P. Walinsky [et al.] // *Am. Heart J.* – 1984. – Vol. 108, Iss. 4, Part 1. – P. 868-872.
155. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction / V.L. Roger [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, Iss. 7. – P. 863-869.
156. Van Ommen, C.H. Clinical practice: The bleeding child. Part I: primary hemostatic disorders / C.H. van Ommen, M. Peters // *Eur. J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 171, Iss. 1. – P. 1-10.
157. Warkentin, T.E. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia / T.E. Warkentin, J.G. Kelton // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344, Iss. 17. – P. 1286-1292.
158. Weitz, J.I. New antithrombotic drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines / J.I. Weitz, J.W. Eikelboom, M.M. Samama // *Chest.* – 2012. – Vol. 141, Iss. 2 (Suppl.). – P. e120S-e151S.
159. Wen, Y.T. Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials / Y.T. Wen, J.H. Dai, Q. Gao // *Nutrition, metabolism & Cardiovascular Diseases.* – 2014. – Vol. 24, Iss. 5. – P. 470-475.

## Приложение

Таблица 1 – Значения коэффициентов корреляции ( $r_s$ ) между некоторыми показателями у пациентов с ОКС в основной группе в начале исследования.

Показатели	ОНЖЭ	ОЖЭ	SDNN	HF	Е/А	IVRT	DTE	АЧТВ	Фибриноген А	Pg I2	Pg I3	Tx B2	Tx B3	Эндотелин-1	РАI-1
ОНЖЭ	1,00	0,11	0,23	-0,03	0,18	-0,19	0,15	-0,24	0,20	0,26	0,12	0,11	-0,01	0,08	-0,46
ОЖЭ	0,11	1,00	0,07	0,00	-0,23	-0,17	-0,08	-0,25	0,33	-0,29	-0,15	0,14	0,22	0,07	-0,05
SDNN	0,23	0,07	1,00	0,29	-0,22	-0,18	-0,28	0,02	<b>-0,52</b>	0,13	-0,07	0,29	-0,15	-0,24	-0,20
HF	-0,03	0,00	0,29	1,00	-0,20	-0,06	-0,31	0,23	0,43	0,21	0,06	0,49	<b>0,57</b>	-0,16	-0,17
Е/А	0,18	-0,23	-0,22	-0,20	1,00	-0,15	0,48	0,03	0,03	-0,17	0,28	-0,02	-0,23	0,28	-0,47
IVRT	-0,19	-0,17	-0,18	-0,06	-0,15	1,00	0,18	0,03	-0,01	0,11	-0,34	0,19	0,22	-0,23	0,40
DTE	0,15	-0,08	-0,28	-0,31	0,48	0,18	1,00	0,05	-0,10	-0,21	-0,27	0,28	-0,19	0,33	-0,10
АЧТВ	-0,24	-0,25	0,02	0,23	0,03	0,03	0,05	1,00	-0,29	-0,23	-0,24	0,44	0,14	-0,02	0,17
Фибриноген А	0,20	0,33	<b>-0,52</b>	0,43	0,03	-0,01	-0,10	-0,29	1,00	0,36	-0,03	-0,10	0,47	0,26	-0,15
PgI2	0,26	-0,29	0,13	0,21	-0,17	0,11	-0,21	-0,23	0,36	1,00	-0,01	-0,06	0,24	-0,09	0,00
Pg I3	0,12	-0,15	-0,07	0,06	0,28	-0,34	-0,27	-0,24	-0,03	-0,01	1,00	-0,12	0,17	-0,31	0,01
Tx B2	0,11	0,14	0,29	0,49	-0,02	0,19	0,28	0,44	-0,10	-0,06	-0,12	1,00	0,00	0,03	-0,41
Tx B3	-0,01	0,22	-0,15	<b>0,57</b>	-0,23	0,22	-0,19	0,14	0,47	0,24	0,17	0,00	1,00	0,11	0,15
Эндотелин-1	0,08	0,07	-0,24	-0,16	0,28	-0,23	0,33	-0,02	0,26	-0,09	-0,31	0,03	0,11	1,00	-0,02
РАI-1	-0,46	-0,05	-0,20	-0,17	-0,47	0,40	-0,10	0,17	-0,15	0,00	0,01	-0,41	0,15	-0,02	1,00

Примечание: жирным шрифтом выделены корреляционные связи средней силы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2 – Значения коэффициентов корреляции ( $r_s$ ) между некоторыми показателями у пациентов с ОКС в основной группе к 14 суткам исследования.

Показатели	ОНЖЭ	ОЖЭ	SDNN	HF	Е/А	IVRT	DTE	АЧТВ	Фибриноген А	Pg I2	Pg I3	Тх В2	Тх В3	Эндотелин-1	РАI-1
ОНЖЭ	1,00	<b>0,64</b>	0,25	-0,05	-0,11	-0,09	0,01	-0,17	-0,09	0,22	-0,20	-0,19	0,38	0,19	0,49
ОЖЭ	<b>0,64</b>	1,00	0,21	0,12	-0,23	-0,39	-0,16	-0,13	-0,23	-0,43	-0,14	-0,26	-0,12	-0,22	0,06
SDNN	0,25	0,21	1,00	0,37	-0,08	-0,21	-0,28	0,02	-0,42	0,39	0,37	0,18	-0,37	-0,01	-0,38
HF	-0,05	0,12	0,37	1,00	-0,04	-0,26	-0,26	0,09	-0,22	0,41	0,37	0,34	-0,02	0,49	0,02
Е/А	-0,11	-0,23	-0,08	-0,04	1,00	-0,29	0,30	0,19	0,07	-0,19	0,09	-0,06	0,22	-0,08	0,08
IVRT	-0,09	-0,39	-0,21	-0,26	-0,29	1,00	0,31	-0,08	0,35	0,18	0,01	0,08	0,23	0,35	-0,01
DTE	0,01	-0,16	-0,28	-0,26	0,30	0,31	1,00	<b>-0,58</b>	0,41	-0,34	-0,21	0,17	0,36	<b>0,56</b>	0,18
АЧТВ	-0,17	-0,13	0,02	0,09	0,19	-0,08	<b>-0,58</b>	1,00	-0,15	-0,03	0,29	-0,46	-0,47	<b>-0,63</b>	-0,32
Фибриноген А	-0,09	-0,23	-0,42	-0,22	0,07	0,35	0,41	-0,15	1,00	-0,10	-0,10	0,11	0,21	0,23	0,24
PgI2	0,22	-0,43	0,39	0,41	-0,19	0,18	-0,34	-0,03	-0,10	1,00	0,13	0,06	-0,09	-0,06	-0,41
Pg I3	-0,20	-0,14	0,37	0,37	0,09	0,01	-0,21	0,29	-0,10	0,13	1,00	0,37	-0,15	0,09	-0,18
Тх В2	-0,19	-0,26	0,18	0,34	-0,06	0,08	0,17	-0,46	0,11	0,06	0,37	1,00	-0,11	0,31	-0,28
Тх В3	0,38	-0,12	-0,37	-0,02	0,22	0,23	0,36	-0,47	0,21	-0,09	-0,15	-0,11	1,00	0,09	0,38
Эндотелин-1	0,19	-0,22	-0,01	0,49	-0,08	0,35	<b>0,56</b>	<b>-0,63</b>	0,23	-0,06	0,09	0,31	0,09	1,00	-0,02
РАI-1	0,49	0,06	-0,38	0,02	0,08	-0,01	0,18	-0,32	0,24	-0,41	-0,18	-0,28	0,38	-0,02	1,00

Примечание: жирным шрифтом выделены корреляционные связи средней силы ( $p < 0,05$ ).



Таблица 3 – Значения коэффициентов корреляции ( $r_s$ ) между некоторыми показателями у пациентов с ОКС в контрольной группе в начале исследования.

Показатели	ОНЖЭ	ОЖЭ	SDNN	HF	Е/А	IVRT	DTE	АЧТВ	Фибриноген А	Pg I2	Pg I3	Тх В2	Тх В3	Эндотелин-1	РАI-1
ОНЖЭ	1,00	-0,08	-0,16	0,33	0,25	0,07	-0,19	0,17	0,21	-0,40	0,06	-0,20	-0,05	0,17	0,04
ОЖЭ	-0,08	1,00	0,42	-0,40	-0,16	-0,01	-0,25	0,21	-0,36	0,41	-0,38	0,43	0,03	-0,09	0,48
SDNN	-0,16	0,42	1,00	-0,21	0,36	-0,35	-0,08	0,47	-0,22	<b><u>0,75</u></b>	-0,14	0,02	-0,36	-0,13	0,09
HF	0,33	-0,40	-0,21	1,00	0,12	-0,13	0,11	0,07	0,16	0,05	-0,08	-0,49	0,01	0,24	-0,42
Е/А	0,25	-0,16	0,36	0,12	1,00	0,21	0,11	0,39	0,26	-0,41	0,20	0,08	0,33	0,37	-0,02
IVRT	0,07	-0,01	-0,35	-0,13	0,21	1,00	0,18	0,10	0,15	0,04	-0,35	0,33	0,03	-0,28	-0,17
DTE	-0,19	-0,25	-0,08	0,11	0,11	0,18	1,00	-0,16	-0,27	0,15	<b>-0,60</b>	<b>0,58</b>	0,17	0,26	0,24
АЧТВ	0,17	0,21	0,47	0,07	0,39	0,10	-0,16	1,00	0,18	0,28	0,20	0,05	<b><u>0,72</u></b>	-0,06	-0,13
Фибриноген А	0,21	-0,36	-0,22	0,16	0,26	0,15	-0,27	0,18	1,00	<b>-0,51</b>	0,26	-0,19	-0,21	-0,11	-0,42
PgI2	-0,40	0,41	<b><u>0,75</u></b>	0,05	-0,41	0,04	0,15	0,28	<b>-0,51</b>	1,00	-0,12	0,04	0,03	-0,20	0,28
Pg I3	0,06	-0,38	-0,14	-0,08	0,20	-0,35	<b>-0,60</b>	0,20	0,26	-0,12	1,00	<b>-0,54</b>	0,16	-0,28	-0,07
Тх В2	-0,20	0,43	0,02	-0,49	0,08	0,33	<b>0,58</b>	0,05	-0,19	0,04	<b>-0,54</b>	1,00	0,20	0,28	0,35
Тх В3	-0,05	0,03	-0,36	0,01	0,33	0,03	0,17	<b><u>0,72</u></b>	-0,21	0,03	0,16	0,20	1,00	0,08	-0,04
Эндотелин-1	0,17	-0,09	-0,13	0,24	0,37	-0,28	0,26	-0,06	-0,11	-0,20	-0,28	0,28	0,08	1,00	0,06
РАI-1	0,04	0,48	0,09	-0,42	-0,02	-0,17	0,24	-0,13	-0,42	0,28	-0,07	0,35	-0,04	0,06	1,00

Примечание: жирным шрифтом выделены корреляционные связи средней силы, курсивом и подчеркнуты – сильные корреляционные связи ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4 – Значения коэффициентов корреляции ( $r_s$ ) между некоторыми показателями у пациентов с ОКС в контрольной группе к 14 суткам исследования.

Показатели	ОНЖЭ	ОЖЭ	SDNN	HF	Е/А	IVRT	DTE	АЧТВ	Фибриноген А	Pg I2	Pg I3	Тх В2	Тх В3	Эндотелин-1	РАI-1
ОНЖЭ	1,00	0,00	-0,16	-0,25	-0,19	0,20	0,13	-0,06	0,04	-0,03	0,16	-0,19	-0,04	0,25	-0,34
ОЖЭ	0,00	1,00	0,09	-0,13	-0,44	-0,04	-0,37	0,06	-0,40	0,20	-0,29	0,19	-0,12	0,29	-0,41
SDNN	-0,16	0,09	1,00	0,22	0,16	<b>-0,53</b>	-0,11	-0,18	-0,08	0,40	<b>0,69</b>	0,05	-0,18	<b>-0,62</b>	0,37
HF	-0,25	-0,13	0,22	1,00	0,17	-0,29	-0,08	-0,05	-0,11	-0,04	-0,33	<b>-0,63</b>	0,20	0,26	0,01
Е/А	-0,19	-0,44	0,16	0,17	1,00	-0,25	-0,04	-0,21	0,04	0,42	0,15	-0,03	<b>0,62</b>	0,44	0,00
IVRT	0,20	-0,04	<b>-0,53</b>	-0,29	-0,25	1,00	0,30	0,23	-0,07	0,23	<u><b>-0,72</b></u>	-0,02	-0,05	-0,18	0,17
DTE	0,13	-0,37	-0,11	-0,08	-0,04	0,30	1,00	0,02	-0,07	0,03	-0,33	<b>0,63</b>	0,08	<b>0,67</b>	-0,30
АЧТВ	-0,06	0,06	-0,18	-0,05	-0,21	0,23	0,02	1,00	-0,17	0,04	-0,27	-0,13	0,22	0,18	-0,27
Фибриноген А	0,04	-0,40	-0,08	-0,11	0,04	-0,07	-0,07	-0,17	1,00	-0,07	0,10	0,21	0,25	-0,20	0,05
PgI2	-0,03	0,20	0,40	-0,04	0,42	0,23	0,03	0,04	-0,07	1,00	-0,14	0,06	<b>-0,50</b>	-0,38	0,31
Pg I3	0,16	-0,29	<b>0,69</b>	-0,33	0,15	<u><b>-0,72</b></u>	-0,33	-0,27	0,10	-0,14	1,00	-0,04	-0,01	-0,15	0,02
Тх В2	-0,19	0,19	0,05	<b>-0,63</b>	-0,03	-0,02	<b>0,63</b>	-0,13	0,21	0,06	-0,04	1,00	0,13	0,36	-0,08
Тх В3	-0,04	-0,12	-0,18	0,20	<b>0,62</b>	-0,05	0,08	0,22	0,25	<b>-0,50</b>	-0,01	0,13	1,00	0,38	-0,01
Эндотелин-1	0,25	0,29	<b>-0,62</b>	0,26	0,44	-0,18	<b>0,67</b>	0,18	-0,20	-0,38	-0,15	0,36	0,38	1,00	-0,47
РАI-1	-0,34	-0,41	0,37	0,01	0,00	0,17	-0,30	-0,27	0,05	0,31	0,02	-0,08	-0,01	-0,47	1,00

Примечание: жирным шрифтом выделены корреляционные связи средней силы, курсивом и подчеркнуты – сильные корреляционные связи ( $p < 0,05$ ).