

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ  
СЕРДЦА В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ**

**Н.В. Демихова, И.В. Вильховая\*, М.А. Тучинская\*\*, О.А. Власенко\*\*\*,  
Л.Б. Винниченко, Н.Н. Кириченко, В.Г. Псарева**

*Медицинский институт Сумского государственного университета,  
г. Сумы*

*\*Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого,  
г. Львов*

*\*\*Харьковский государственный медицинский университет, г. Харьков*

*\*\*\* Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина,  
г. Харьков*

*В работе проведена оценка параметров внутрисердечной гемодинамики и взаимосвязи между факторами иммунного воспаления (по уровню IgA, IgG и IgM) и клинической манифестацией персистирующей формы фибрилляции предсердий. В статье представлено влияние длительной комбинированной терапии амиодароном с  $\beta$ -адреноблокаторами на поддержание синусового ритма и динамику параметров систолической и диастолической функции миокарда у 43 пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий при ишемической болезни сердца: у 21 больного со стабильным ее течением и у 22 пациентов с острым коронарным синдромом.*

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частой и устойчивой аритмией, с которой приходится сталкиваться клиницистам. ФП встречается примерно в 10 раз чаще, чем остальные виды наджелудочковых тахикардий, и ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием сердечной недостаточности (СН) [1].

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) гемодинамические эффекты ФП связаны с уменьшением коронарного кровотока вследствие тахисистолии и укорочения диастолы, электрическим и структурным ремоделированием миокарда, что приводит к увеличению функционального класса (ФК) СН, ухудшению прогноза и качества жизни таких больных.

Контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) позволяет значительно уменьшить выраженность нарушений гемодинамики, однако при этом сохраняется повышенный риск тромбоэмболий – примерно 5% в год. Полностью симптомы аритмии и риск тромбоэмболий при ФП исчезают только после восстановления синусового ритма [2, 3].

На сегодняшний день антиаритмическая терапия, применяемая у пациентов с ИБС и направленная на предупреждение внезапной смерти, ограничена применением  $\beta$ -блокаторов и амиодарона. Подобная комбинация потенциально способна повысить антиаритмический эффект и усилить антифибрилляторное действие при минимизации риска развития проаритмических осложнений. Всегда считалось, что такое сочетание препаратов необходимо применять с осторожностью. Однако результаты исследований CIBIS и CIBIS II продемонстрировали, что сочетанное применение амиодарона с  $\beta$ -блокаторами в лечении ХСН эффективнее, чем использование каждого из этих препаратов в

отдельности, не сопровождается ростом побочных реакций и приводит к регрессу признаков СН [4, 5].

На современном этапе многочисленными исследованиями доказана причастность иммунной системы к патогенезу СН [6, 7]. Иммунная активация реагирует на любое стрессовое воздействие, в том числе ишемию и гемодинамическую перегрузку, то есть факторы, которые являются причиной развития СН [8]. Учитывая большую клиническую и гемодинамическую значимость пароксизмальной и персистирующей ФП в развитии СН у пациентов с ИБС, важным вопросом патогенеза является заинтересованность иммунной системы в развитии пароксизмов и прогрессировании аритмии у данного контингента больных.

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, а также влияния комбинированной терапии амиодароном и  $\beta$ -адреноблокаторами на длительность сохранения синусового ритма и параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов с пароксизмами фибрилляции предсердий при ИБС.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 43 пациента – 23 (53%) мужчин и 20 (47%) женщин, с пароксизмальной и персистирующей формами ФП при ИБС и признаками СН I-IV функциональных классов (ФК) по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Средний возраст больных составил  $58,4 \pm 3,8$  лет, длительность ИБС –  $7,8 \pm 1,6$  лет.

Диагноз ИБС устанавливали на основании данных анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Верификацию пароксизмальной и персистирующей форм ФП проводили в соответствии с рекомендациями Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов [9].

Обследуемые пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошел 21 больной с диффузным, постинфарктным (3 человека) кардиосклерозом и стабильной стенокардией II-III ФК по Канадской классификации; во 2-ю группу – 22 пациента с прогрессирующей стенокардией (12 чел.) и острым инфарктом миокарда (10 чел.). Сочетание ИБС с артериальной гипертензией выявлялось у 20 (95,2%) больных 1-й группы и у 20 (90,9%) пациентов – 2-й.

Необходимость в восстановлении синусового ритма у пациентов с пароксизмами ФП была продиктована наличием приступов стенокардии, расстройствами гемодинамики, острой левожелудочковой недостаточностью и тахикардией, осложняющими течение как стабильных форм ИБС, так и острого коронарного синдрома (ОКС).

Все обследуемые больные получали терапию, включающую  $\beta$ -адреноблокаторы, антикоагулянты, дезагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), при необходимости – антиангинальные средства. С целью повышения антиаритмического эффекта использовали амиодарон в дозах, оговоренных Рабочей группой по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов, с одновременным титрованием доз  $\beta$ -адреноблокаторов. Стационарный этап лечения –  $16 \pm 2,8$  суток.

В контрольную группу вошли 20 больных ИБС без нарушений сердечного ритма, сопоставимые по возрасту, полу и длительности ИБС.

Пациентов с активным воспалительным процессом, онкологическими заболеваниями, нарушениями иммунного статуса и со сниженной фракцией выброса (менее 45%) в исследование не включали.

Концентрацию IgA, IgM и IgG определяли в сыворотке крови пациентов в момент развития пароксизма ФП и после восстановления СР

с помощью количественного определения иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии в геле.

Показатели внутрисердечной гемодинамики измеряли на аппарате Envisor HD фирмы Phillips. Оценивали следующие эхокардиографические параметры: диаметр левого предсердия (ЛП), конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размеры (КСР). По методике Simpson вычисляли конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объемы, ударный объем и фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью доплеровского исследования трансмитрального кровотока (ТМК) с определением максимальных скоростей пиков Е и А, соотношения Е/А, времени замедления скорости раннего диастолического наполнения и времени изоволюмического расслабления. Эхокардиоскопию проводили после купирования пароксизма ФП во время лечения в стационаре и через 5,5-6,5 месяцев.

Полученные результаты обрабатывались на персональном компьютере методом вариационной статистики. Для оценки достоверности использовали  $t$  – критерий Стьюдента и показатель достоверности  $p$  ( $<0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, характеризующие иммунный статус обследуемых пациентов, приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови больных с пароксизмами ФП при ИБС ( $M \pm t$ )

Ig, мг/Мл	Группа контроля, n=20	Стабильные формы ИБС, n=21		ОКС, n=22	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgA	2,96±0,2	3,98±0,19*	3,1±0,21^	4,97±0,16*	4,04±0,2^*
IgG	11,8±0,04	12,9±0,9*	12,1±0,2^	14,05±0,3*	13,2±0,1^*
IgM	1,37±0,1	1,59±0,17	1,39±0,21	1,78±0,21*	1,43±0,1^

Показатели достоверны: \*- по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ); ^- в группах после восстановления ритма в процессе лечения ( $p < 0,05$ )

Полученные данные свидетельствуют о достоверном повышении концентрации IgA и IgG в общей группе обследуемых больных по сравнению с контролем. После восстановления синусового ритма уровни IgA и IgG снижались как в 1-й, так и во 2-й группах, причем у пациентов со стабильным течением ИБС различий с контролем не выявлялось, что указывает на депрессию иммунных факторов после купирования пароксизма. Статистически достоверная разница в показателях уровня IgA и IgG между двумя обследуемыми группами во время пароксизма и между 2-й группой и контролем после восстановления синусового ритма свидетельствует о важной роли воспаления при ОКС, что перекликается с рядом научных исследований [10, 11]. Достоверные изменения концентрации IgM при сравнении с контролем и в динамике лечения наблюдались у пациентов с пароксизмами ФП при ОКС.

Структурно-функциональные показатели левого желудочка после купирования пароксизма характеризовались достоверным увеличением КДР, КСР, КДО и КСО в обеих группах обследуемых по сравнению с контролем. Диастолическая дисфункция миокарда выявлялась у всех пациентов, причем нарушение релаксации определялось у 17 (81%) больных 1-й группы и у 17(77,3%)-2-й. Псевдонормальный тип ТМК как эквивалент более тяжелого прогноза регистрировался у 4 (19%) пациентов 1-й группы и у 5 (22,7%) – 2-й. Диастолической дисфункции миокарда сопутствовали гипертрофия ЛЖ и постинфарктное ремоделирование, сопровождающиеся гипертрофией межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, увеличением камер сердца (табл. 2).

*Таблица 2 – Показатели внутрисердечной гемодинамики пациентов с ФП при ИБС в динамике лечения амиодароном с  $\beta$ -адреноблокаторами ( $M \pm m$ )*

Показатель	Группа контроля, n=20	Стабильные формы ИБС, n=21		ОКС, n=22	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЛП, см	3,82±1,1	4,56±0,13	4,28±0,14	4,62±0,11	4,34±0,09
КСР, см	3,21±0,1	3,69±0,12*	3,35±0,1^	4,06±0,1*	3,7±0,07^
КДР, см	4,98±0,1	5,63±0,14*	5,28±0,1^	5,73±0,12*	5,36±0,1^
КДО, мл	142±4,2	156,2±1,6*	150±1,84^	162,7±2,3*	156±1,9*^
КСО, мл	60,6±3,1	67,07±1,68	60,2±1,9^	73,5±1,1*	67,2±2,1^
ФВ, %	58,9±1,3	56,7±1,25	59,8±1,38	54,94±1,13	57,2±1,1

*Показатели достоверны: \* - по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ); ^ - в группах после восстановления ритма в процессе лечения ( $p < 0,05$ )*

Под влиянием проведенной терапии, включающей комбинацию  $\beta$ -блокаторов с амиодароном, длительность сохранения синусового ритма составила 4,5±0,9 мес. Вследствие уменьшения числа пароксизмов и нормализации частоты сердечных сокращений повышается коронарный резерв миокарда, удлиняется фаза диастолы и улучшается сократительная активность левого желудочка, что приводит к улучшению параметров внутрисердечной гемодинамики, уменьшению выраженности признаков СН, что нашло подтверждение в нашем исследовании [12].

По завершению периода наблюдения структурно-функциональные показатели сердца характеризовались статистически значимой положительной динамикой, заключающейся в уменьшении КСР ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,01$ ), КДР ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,01$ ), КСО ( $p_1 < 0,01$ ;  $p_2 < 0,05$ ), КДО ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,05$ ) и увеличении ФВ на 5,7% в 1-й группе и на 4,1% - во 2-й (табл. 2).

При анализе показателей трансмитрального кровотока под влиянием проводимой терапии произошло улучшение параметров диастолической функции левого желудочка, что проявлялось в достоверном увеличении пика Е ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,05$ ) и уменьшении пика А ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,05$ ) при гипертрофическом типе. У пациентов с псевдонормальным типом диастолической дисфункции миокарда ЛЖ отмечались статистически значимое уменьшение пика Е ( $p < 0,001$ ) и увеличение предсердной фракции – пика А ( $p < 0,05$ ), что можно расценить как положительную динамику – тенденцию к переходу к гипертрофическому типу (табл. 3).

Таблица 3 – Динамика показателей диастолической функции левого желудочка в процессе лечения ( $M \pm t$ )

Показатель		Стабильные формы ИБС		ОКС	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гипертрофический тип		n=17	n=17	n=17	n=17
	Emax, см/с	55,9±1,35	59,8±1,1 <sup>^</sup>	56,5±1,28	60,2±1,19 <sup>^</sup>
	Amax, см/с	59,8±1,39	54,4±2,2 <sup>^</sup>	62,7±1,35	57,9±1,24 <sup>^</sup>
	E/A	0,93±0,16	1,09±1,6	0,9±0,19	1,03±1,1
Рестриктивный тип		N=4	n=4	n=5	n=5
	Emax, см/с	67,1±0,2	65,3±0,2 <sup>^</sup>	68,4±0,4	66,8±0,3 <sup>^</sup>
	Amax, см/с	28,7±0,3	34,2±0,26 <sup>^</sup>	27,6±0,5	31,9±0,4 <sup>^</sup>
	E/A	2,36±0,6	2,01±0,4	2,47±0,3	2,09±0,5

<sup>^</sup>достоверность между показателями в динамике лечения,  $p < 0,05$

#### ВЫВОДЫ

1 У больных со стабильными формами ИБС и при остром коронарном синдроме наблюдаются повышение уровней IgA и IgG в момент развития пароксизма и достоверное снижение их концентраций после восстановления синусового ритма.

2 У пациентов с острым коронарным синдромом наблюдается экспрессия IgM при развитии пароксизма ФП с достоверным снижением концентрации в процессе восстановления ритма и стабилизации течения ИБС.

3 Структурно-функциональные показатели миокарда у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП при ИБС характеризуются нарушением диастолической и систолической функций ЛЖ.

4 Под влиянием проводимой терапии комбинацией  $\beta$ -блокаторов и амиодарона выявлена отчетливая, статистически значимая положительная динамика систолической и диастолической функций левого желудочка.

Доказанная в исследовании эффективность сочетанного действия антиаритмиков позволит оптимизировать лечение больных с пароксизмами фибрилляции предсердий при ИБС.

#### SUMMARY

##### IMMUNOLOGICAL AND HAEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH ATRIUM FIBRILLATION AND ISCHEMIC HEART DISEASE IN DYNAMIC OF TREATMENT

*Demikhova N.V., Vilkhova I.V., Tuchinska M.A., Vlasenko O.A., Vinnichenko L.B., Kirichenko N.N., Psaryova V.G.*

The aim of the study was to estimate the intracardiac hemodynamic parameters and relationship between system inflammatory activity (the level of IgA, IgG and IgM) and clinical manifestation of persistent form of atrium fibrillation in 43 patients with ischemic heart disease. The paper presents the effect of long-term treatment with combination of amiodaron and  $\beta$ -adrenoblockers for maintaining sinus rhythm, influence of the drugs upon diastolic and systolic heart functions of persistent form of atrium fibrillation in 43 patients with ischemic

*heart disease – 21 patients with stable angina and 22 patients with unstable coronary artery disease.*

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Wolf P.A., Abbot R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study // *Stroke*.-1991.-Vol.22.-P. 983-988.
2. Belknap S. Rate and rhythm control showed similar symptom improvement in atrial fibrillation // *Evid. Based Med.*-2001.-Vol.6.-P. 113.
3. Стратегія лікування персистуючої фібриляції передсердь. За матеріалами 24-го конгресу Європейського кардіологічного товариства. – Берлін, 2002 // Український кардіологічний журнал. – 2003. – №1. – С. 144-146.
4. Беленков Ю.И., Мареев В.Ю. Хроническая сердечная недостаточность. – М.: Media Medica, 2000. – 240с.
5. Ягенський А.В. Фармакотерапія аритмій // Лікування і діагностика. – 2003. – №5. – С. 46-54.
6. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // *Consilium medicum* – 2000. – Том 1, №4. – С. 1-8.
7. Michael Erren, Holder Reinecke, Ralf Junker et al. Systemic inflammatory parameters with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*.-1999.-Vol.19.-P. 2355-2363.
8. Abdelhadi R.H., Chung M.K., Van Wagoner D.R. New hope for the prevention of recurrent atrial fibrillation // *Eur. Heart J.*-2004.-Jul., Vol. 25(13).-P. 1100-1107.
9. Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь / Український кардіологічний журнал. – 2003, додаток 2. – С. 4-23.
10. Dwayne S.G. Conway, Peter Buggins, Elisabeth Haghes et al. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation // *Am. Heart J.*-2004.-Vol. 148(3).-P. 462-466.
11. Sata N., Hamada N., Horinouchi T. et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a course of atrial fibrillation? // *Jpn. Heart J.*- 2004. – May, Vol. 45(3).-P. 441-445.
12. Ratika Parkash, Martin S. Green et al. The association of left atrial size and occurrence of atrial fibrillation: a prospective cohort study from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation // *Am. Heart J.*-2004.-Vol. 147(4).-P. 649-654.

**Демикова Н.В.**, Медичинський інститут СумГУ, г. Суми;  
**Вильховая И.В.**, ЛНМУ ім. Д.Галицького, г. Львов;  
**Тучинская М.А.**, ХНМУ, г. Харків;  
**Власенко О.А.**, ХНУ ім. В.Н. Каразіна, г. Харків;  
**Винниченко Л.Б.**, Медичинський інститут СумГУ,  
г. Суми;  
**Кириченко Н.Н.**, Медичинський інститут СумГУ,  
г. Суми;  
**Псарєва В.Г.**, Медичинський інститут СумГУ, г. Суми.

*Поступила в редакцію 8 фебруля 2008 г.*