

УДК 616.12-008.313.2:616.151.5:616.12-002.2-008.334

## ЗНАЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ И СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

М.С. Дешко<sup>1</sup>; В.А. Снежицкий<sup>1</sup>, д.м.н., профессор; О.Е. Кузнецов<sup>2</sup>, к.м.н.

1 - УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 - УЗ «Гродненская областная клиническая больница»

*Приводятся результаты обследования и динамического наблюдения в течение года 111 пациентов с различными формами фибрилляции предсердий (ФП) и 29 пациентов без нарушения ритма. Показано отсутствие различий в уровне С-реактивного белка как маркера воспаления у пациентов с аритмией и без таковой. Выявлено повышение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) как характеристики артериальной жесткости при постоянной форме ФП относительно лиц с синусовым ритмом. Установлено прогностическое значение СРПВ в аспекте риска развития тромботических осложнений.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, воспаление, С-реактивный белок, артериальная жесткость, скорость распространения пульсовой волны, тромботические события.

*Examination results and one-year follow-up data of 111 patients with different types of atrial fibrillation (AF) and 29 patients without arrhythmia are presented. Lack of difference in C-reactive protein level as a marker of inflammation has been revealed in patients with and without AF. Increased pulse wave velocity (PWV) as an arterial stiffness characteristic has been found in patients with permanent AF as compared to those with sinus rhythm. Prognostic impact of PWV on the development of thrombotic complications has been detected.*

**Key words:** atrial fibrillation, inflammation, C-reactive protein, arterial stiffness, pulse wave velocity, thrombotic events.

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная в клинической практике аритмия. Значимость ФП определяется повышенным риском развития тромботических осложнений в различных сосудистых бассейнах (мозг, сердце, легкие, периферическое сосудистое русло). Гиперкоагуляция при ФП помимо гемодинамических факторов ассоциирована еще и с провоспалительным статусом организма. Последнее время внимание исследователей стал привлекать феномен артериальной жесткости, суть которого заключается в снижении упруго-эластических свойств сосудистой (артериальной) стенки. Установлена роль артериальной жесткости как независимого предиктора целого ряда неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в различных популяциях больных. Однако для пациентов с ФП такие данные отсутствуют.

**Целью** настоящего исследования было оценить уровень субклинического воспаления и артериальную жесткость, их прогностическое значение в развитии тромботических осложнений у пациентов с ФП.

### Материал и методы

Для решения поставленной цели на базе отделения нарушений ритма УЗ «Гродненский областной кардиологический диспансер» обследовано 140 человек, которые были разделены на 4 группы: группа 1 включала пациентов с пароксизмальной ФП, группа 2 – пациентов с персистирующей ФП, группа 3 – пациентов с постоянной ФП. Группа сравнения была сформирована из пациентов аналогичного половозрастного состава и нозологической структуры, но без анамнеза ФП.

Критериями включения служили наличие любой из вышеперечисленных форм ФП, развившейся на фоне артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), постмиокардитического кардиосклероза.

Критериями исключения из исследования явились наличие клапанной патологии сердца, выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) выше 1 стадии либо выше I функционального класса, нарушения

функции щитовидной железы, сахарного диабета, ожирения, острого коронарного синдрома на момент обследования, инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, активного воспалительного процесса любой локализации, другой значимой соматической патологии, предположительной связи между развитием ФП и алкогольными эксцессами.

Обследование включало сбор жалоб, анамнез, физикальное исследование, общеклинические анализы, биохимические органические профили, регистрацию электрокардиограммы, в т.ч. суточную, трансторакальную эхокардиографию.

Артериальную жесткость оценивали на основе измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) реоимпедансографическим методом по времени запаздывания периферической реовазограммы (на лучевой артерии) относительно центральной (на сонной артерии) (ИМПЕКАРД-М, Беларусь).

Субклиническое воспаление оценивали на основании значения С-реактивного белка (СРБ), который определяли количественно методом латексной турбидиметрии в сыворотке крови (CRP-ULTRA (SPINREACT, Испания), анализатор Architect C8000 (Abbott, США)).

Исходные клинико-анамнестические, лабораторные и эхокардиографические характеристики в группах пациентов представлены в таблице 1.

Как видно, пациенты группы сравнения были несколько моложе, также данная группа характеризовалась диспропорцией частоты АГ и ИБС относительно групп пациентов с ФП. Более выраженные структурно-функциональные изменения (эхокардиографические данные, ЧСС, наличие ХСН) у пациентов с ФП, особенно постоянной, закономерны. Различия в лечении обусловлены характером основной патологии и риском осложнений.

Следует отметить, что ряд пациентов до включения в протокол исследования получали гипотензивную (лизиноприл, эналаприл, бисопролол, метопролол и др.) и антиаритмическую терапию (амиодарон, соталол, этацинзин), однако лечение имело эпизодический характер.

Таблица 1 – Хаарактеристика групп пациентов

Параметры	Группа сравнения (n=29)	Группа 1 (n=37)	Группа 2 (n=28)	Группа 3 (n=46)	p
Возраст, лет	48 (41-53)	54 (46-60)	55 (49-59,5)	55 (50-59)	<0,01
Пол (м), n (%)	19 (65,5%)	27 (73,0%)	20 (71,4%)	39 (84,8%)	NS
АГ, n (%)	27 (93,1%)	29 (78,4%)	15 (53,6%)	37 (80,4%)	<0,01
ИБС, n (%)	5 (17,2%)	25 (67,6%)	16 (57,1%)	22 (47,8%)	<0,001
ХСН, n (%)	11 (37,9%)	27 (73,0%)	25 (89,3%)	43 (93,5%)	<0,001
ФПп	-	2 (1-17,5)	1 (1-2)	1 (1-2)	<0,01
ФП2, мес.	-	1 (1-2)	2,5 (2-4,5)	3 (2-6)	NS
ФП1, мес.	-	16,3 (0,7-40,9)	5,9 (1,8-17,5)	7,3 (2-28,1)	NS
ББ, n (%)	17 (58,6%)	9 (24,3%)	13 (46,4%)	31 (67,4%)	<0,01
Амиодарон, n (%)	0 (0%)	22 (59,5%)	17 (60,7%)	22 (47,8%)	<0,001
Соталол, n (%)	0 (0%)	5 (13,5%)	5 (17,9%)	4 (8,7%)	NS
Аспирин, n (%)	4 (13,8%)	16 (43,2%)	0 (0%)	3 (6,5%)	<0,001
Варфарин, n (%)	0 (0,0%)	11 (29,7%)	28 (100,0%)	43 (93,5%)	<0,001
Статины, n (%)	1 (3,4%)	7 (18,9%)	1 (3,6%)	4 (8,7%)	NS
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,7 (25,6-30,8)	28,4 (25,6-30,2)	27,7 (25,0-30,1)	29,5 (26,3-31,7)	NS
АДср, мм рт. ст.	94 (86-99)	92 (90-95)	92 (86-98)	96 (88-107)	NS
ЧССср., уд/мин	70 (64-76)	62 (59-72)	62 (58-69)	89 (71-96)	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,4 (4,9-6,3)	5,2 (4,5-5,7)	5,3 (4,6-6,3)	5,4 (4,7-6,0)	NS
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,4-1,9)	1,5 (1,3-1,9)	1,4 (1,1-1,6)	1,6 (1,3-2,0)	NS
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,1-1,2)	1,1 (1,0-1,5)	1,6 (1,1-1,6)	1,1 (0,9-1,3)	NS
ГЛ, ммоль/л	4,5 (4,3-4,9)	4,4 (4,2-4,6)	4,5 (4,2-5)	4,5 (4,1-5,1)	NS
КРЕАТ, мкмоль/л	87,9 (80,5-92,9)	91,4 (85,0-101,4)	91,0 (81,0-98,6)	95,5 (82-105)	NS
АСТ, Ед/л	23,5 (19-30)	23 (20,9-29)	26 (19-32)	26 (21,5-34,5)	NS
АЛТ, Ед/л	25,5 (17,5-34,9)	27 (20-41)	29 (22-41)	28 (22,6-37,5)	NS
ЛП, мм	35 (31-38)	37 (34-39)	40 (36-45)	42 (40-46)	<0,001
ФВ, %	64 (60-69)	69 (66-72)	63 (56-72)	57 (50-63)	<0,001
МР, n (%)	6 (20,7%)	15 (40,5%)	16 (57,1%)	30 (65,2%)	<0,05
ГЛЖ, n (%)	8 (27,6%)	15 (40,5%)	13 (46,4%)	33 (71,7%)	<0,01
АА, n (%)	9 (31,0%)	22 (59,5%)	20 (71,4%)	31 (67,4%)	<0,05

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФПп – общее количество срывов ритма на фибрилляцию предсердий в анамнезе, ФП2 – время от последнего срыва ритма до включения в исследование, ФП1 – общая длительность анамнеза ФП, ББ – бетаадреноблокаторы, АДс – среднее артериальное давление по суточному профилю, АДп – пульсовое артериальное давление, АДс – систолическое артериальное давление, АДд – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ГЛ – глюкоза, КРЕАТ – креатинин, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза, АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, ЛП – размер левого предсердия, ФВ – фракция выброса левого желудочка, МР – митральная регургитация, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, АА – атеросклероз аорты, NS – незначимые различия.

Исходно все исследования проводились на безмедикаментозном фоне. Во время пребывания в стационаре терапия пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП соответствовала стратегии контроля ритма с назначением антиаритмических препаратов III либо II классов. Пациентам группы 2 восставляли синусовый ритм методом электроимпульсной терапии. Лечение пациентов с постоянной ФП соответствовало стратегии контроля ЧСС. Все пациенты получали анти тромботическую терапию согласно величине риска по шкале CHADS2. Дополнительно независимо от наличия АГ, ИБС, ХСН при условии отсутствия противопоказаний назначали один из иАПФ (эналаприл, лизиноприл, рамиприл).

После выписки из стационара осуществлялся ежедневный контроль состояния пациентов с целью выявления тромботических осложнений и некоторых других событий в отдаленном периоде. Медиана длительности наблюдения составила 13 месяцев (от 1 недели до 20 месяцев).

Методы статистического анализа включили описательные статистики (медиана (Me) и интерквартильный

размах (НК, ВК), абсолютные и относительные частоты); проверке соответствия распределения данных закону нормального распределения (W-тест Шапиро-Уилка) однородности дисперсий (тест Левина), непараметрические тесты: ранговый дисперсионный анализ (ДА) Краскела-Уоллиса для сравнения нескольких групп, U-тест Манна-Уитни для попарного сравнения двух групп с учетом поправки Бонферрони ( $p < 0,0083$ ), многофакторный ДА с анализом эффектов первого порядка без взаимодействия факторов для согласования групп по полу, возрасту, нозологии; логистическую регрессию для выявления зависимости между изучаемыми параметрами и развитием вышеперечисленных событий. Сравнение частот выполнялось посредством точного теста Фишера для двух групп и теста Хи2 Пирсона в случае более чем 2 групп. Использовали следующие программы: Statistica 6.0 (Statsoft, US), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, US).

### Результаты

Получили следующие значения СРБ (мг/л): группа 1 – 1,96 (0,9-3,25); группа 2 – 2,8 (1,35-4,15); группа 3 – 2,1 (1,4-4,1); группа сравнения – 2,83 (1,05-3,77) ( $p > 0,05$ ). Различия между группами отсутствовали и после согласования по полу, возрасту, наличию АГ, ИБС, ХСН (см. рисунок 1).

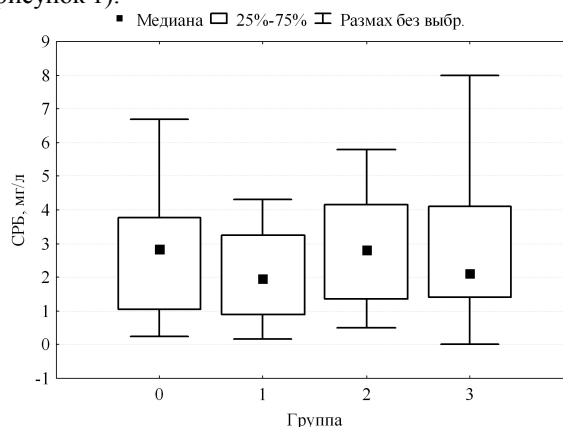


Рисунок 1 – Уровень СРБ в группах

СРПВ (м/с) у пациентов с пароксизмальной ФП составил 9,5 (8,8-11,6); персистирующей ФП 9,8 (8,8-10,7); постоянной ФП 10,5 (9,3-12,4); группе сравнения 8,9 (7,9-9,8) ( $p < 0,001$ ). Данные различия были обусловлены более выраженной артериальной жесткостью у пациентов с постоянной ФП относительно лиц без аритмии ( $p < 0,001$ ). Согласование групп по вышеперечисленным параметрам не повлияло на значимость ( $p < 0,001$ ) (см. рисунок 2).

За время наблюдения тромботические осложнения развились у 6 (4,3%) больных: у 2 (5,4%) в группе 1 и 4 (8,7%) в группе 3; из них тромбоэмболия легочной артерии у 1 (2,2%) в группе 3, инфаркт миокарда у 1 (2,7%) в группе 1 и 1 (2,2%) в группе 3, инсульт у 1 (2,7%) в группе 1 и 2 (4,3%) в группе 3. Инсульт в 1 случае привел к летальному исходу. Ввиду малого количества все тромботические события были объединены для последующего анализа в одну кумулятивную точку.

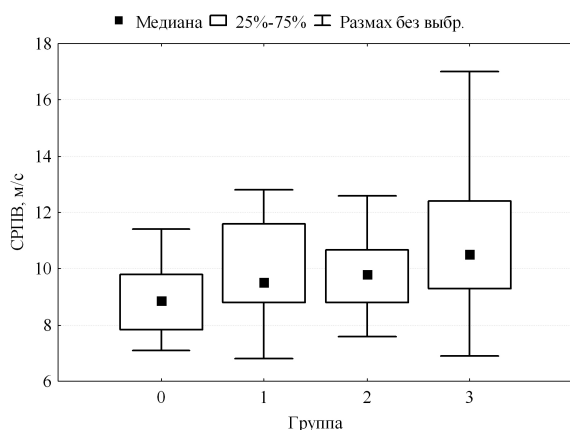


Рисунок 2 – Уровень СРПВ в группах

При однофакторной логистической регрессии наличие ХСН при включении в исследование (отношение шансов (ОШ) 3,42, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05-13,99,  $p < 0,05$ ), уровень СРБ (ОШ 1,19, 95% ДИ 1,07-1,48,  $p < 0,05$ ), величина СРПВ (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,01-2,02,  $p < 0,05$ ) были ассоциированы с развитием тромботических осложнений в течение изучаемого периода. При многофакторной логистической регрессии уровень СРБ (ОШ 1,32, 95% ДИ 1,01-1,76,  $p < 0,05$ ) и СРПВ (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,02-3,32,  $p < 0,05$ ) сохранили свое прогностическое значение (данные, согласованные по полу, возрасту, наличию ХСН) (см. рисунок 3).

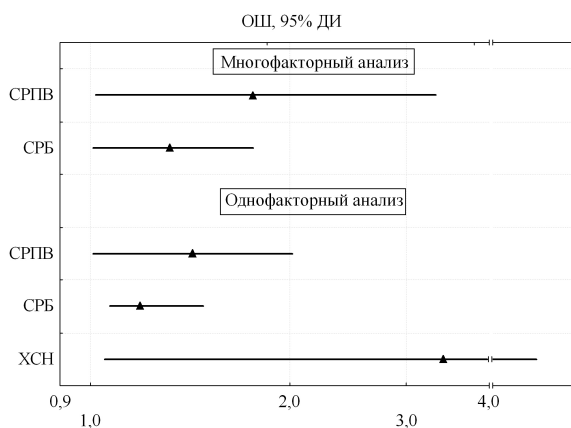


Рисунок 3 – Отношения шансов развития тромботических осложнений

При разделении на подгруппы на основании наличия (1) либо отсутствия (2) тромботических осложнений получили, что СРБ и СРПВ в подгруппе 1 составили, соответственно, 3,15 (1,8-9,2) мг/л и 12,2 (8,9-15,5) м/с, а в подгруппе 2 2,01 (1,16-3,60) мг/л и 10,2 (9,05-11,6) м/с (см. рисунки 4 и 5). Данные различия не были значимыми ( $p > 0,05$ ).

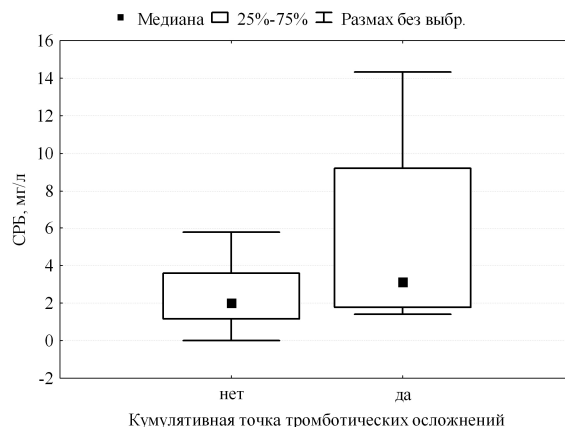


Рисунок 4 – Уровень СРБ у пациентов с тромботическими осложнениями и без таковых

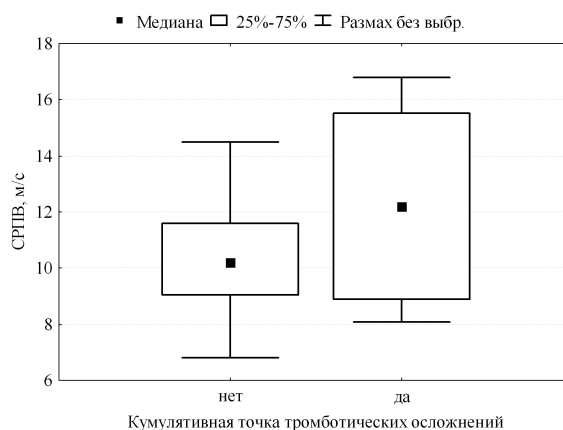


Рисунок 5 – Значения СРПВ у пациентов с тромботическими осложнениями и без таковых

### Обсуждение

Значение воспаления в патогенезе ФП уже длительное время привлекает внимание [5, 8, 29]. В пользу связи ФП и воспаления говорят частота развития ФП при мио(-пери)кардите, выявление воспалительных изменений при гистологическом исследовании миокарда предсердий [23, 25, 36], высокие значения воспалительных маркеров при исследовании у пациентов с ФП относительно таковых с синусовым ритмом [27, 28, 38], увеличение риска развития и рецидивирования аритмии после кардиоверсии с увеличением их уровня [10, 22, 24, 37], эффективность в отдельных ситуациях препаратов с противовоспалительными эффектами в снижении частоты развития ФП (статины, полиненасыщенные жирные кислоты, глюкокортикостероиды) [39]. При этом персистирование ФП per se проявляет провоспалительный эффект, что подтверждается снижением воспалительных маркеров после успешной кардиоверсии [9]. Согласно одной из последних гипотез, основным источником провоспалительных цитокинов, которые запускают данный каскад, служит коронарное русло с наличием в нем «активных» атеросклеротических бляшек [1].

С другой стороны, существуют и диаметрально противоположные данные, которые совпадают и с нашими результатами, об отсутствии различий в уровне маркеров воспаления, в частности СРБ, между больными с ФП и лицами с синусовым ритмом [20, 44]. Индукция системной воспалительной реакции путем введения липополисахарида также не привела к развитию ФП [7]. Противоречивость данных может быть объяснена разнородностью групп пациентов в различных исследованиях, реакцией теста на субклиническое воспаление, локализованное вне сердечно-сосудистой системы, которое не могло быть объективно выявлено.

Показано, что при ФП наряду с воспалительными маркерами и независимо от них повышаются и маркеры, отражающие высокую тромбогенность [3, 30, 35, 37, 43]. Воспалительный статус (повышение концентрации СРБ) ассоциирован с изменениями во всех звеньях системы гемостаза, сопровождающимися активацией эндотелия (увеличение экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), синтеза провоспалительных цитокинов, снижение транскрипции, дестабилизация мРНК и, соответственно, снижение базального и индуцируемого синтеза NO и его биодоступности) [14, 16, 18], повышением адгезивных свойств тромбоцитов [13], синтеза тканевого фактора (TF) [11], ингибитора активации плазминогена I (PAI-1) [19] и снижением содержания тканевого активатора плазминогена (t-PA) [42], что все вместе сопряжено с высоким риском тромбообразования [2, 21, 26]. Таким образом, становится понятным наличие связи между уровнем СРБ и тромботическими осложнениями в нашей группе больных, несмотря на отсутствие межгрупповых различий.

Повышение СРБ ассоциировано и со снижением упруго-эластических свойств артериальной стенки [6, 12, 31, 41]. Представляется, что это реализуется не напрямую, а как раз вследствие длительного существования дисфункции эндотелия, спровоцированной воспалительными белками, цитокинами и т.д. [15, 17, 32, 33]. В нашем исследовании артериальная жесткость была наиболее выраженной у пациентов с постоянной ФП, данное различие было значимым относительно группы сравнения, но корреляция между уровнем СРБ и СРПВ отсутствовала.

Артериальная жесткость является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с самой разнообразной патологией [45]. СРПВ считается золотым стандартом в ее оценке. В исследовании F. Yamasaki [et al.] СРПВ коррелировала с активацией тромбоцитов (выраженность активации определяли по экспрессии Р-селектина и образованию тромбоцитарно-нейтрофильных комплексов), что является одним из триггеров развития тромботических осложнений [4]. Связь между величиной СРПВ и тромботическими осложнениями у пациентов с ФП ранее не была продемонстрирована.

Вероятно, что и в данном случае ключевым звеном является дисфункция эндотелия. Однако в нашей когорте пациентов СРПВ была ассоциирована с тромботическими осложнениями, а эндотелий-зависимая вазодилатация (определяли по относительному изменению максимальной скорости кровенаполнения на 1 минуте реактивной гиперемии) нет (неопубликованные данные). Причиной этому может быть тот факт, что у пациентов с постоянной ФП функция эндотелия не определялась из-за методологических сложностей, тогда как у пациентов с пароксизмальной ФП было зарегистрировано недостаточно случаев для оценки прогностического значения.

## Выводы

Таким образом, уровень субклинического воспаления у пациентов с ФП не отличается от такового у пациентов без аритмии. При постоянной ФП артериальная жесткость более выражена, чем у пациентов без аритмии. СРПВ независимо от уровня СРБ ассоциирована с развитием тромботических осложнений у пациентов с ФП.

## Литература

1. A novel explanation for the cause of atrial fibrillation seen in atherosclerotic coronary artery disease: «downstream inflammation» hypothesis / T.S. Guvenç [et al.] // *Med. Hypotheses*. – 2010. – Vol. 74, № 4. – P. 665-667.
2. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans / R.J. Bisioendial [et al.] // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96. – P. 714-716
3. Activation of the endogenous coagulation system in patients with atrial flutter: Relationship to echocardiographic markers of thromboembolic risk / G.S. Kamath [et al.] // *Cardiol. J.* – 2010, Vol. 17, № 4, P. 390-396.
4. Association between arterial stiffness and platelet activation / F. Yamasaki [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2005. – Vol. 19, № 7. – P. 527-533.
5. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis / T. Liu [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 15. – P. 1642-1648.
6. Augmentation index and carotid intima-media thickness are differently related to age, C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein / P. Kampus [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 819-825.
7. Boos, C.J. Endotoxemia, inflammation, and atrial fibrillation / C.J. Boos, G.Y. Lip, B. Jilma // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100, № 6. – P. 986-988.
8. Boos, C.J. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? / C.J. Boos, R.A. Anderson, G.Y. Lip // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 136-149.
9. C-reactive protein and atrial fibrillation: «evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia» / M. Acevedo [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 108, № 3. – P. 326-331.
10. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion / O. Wazni [et al.] // *Heart.* – 2005. – Vol. 91, № 10. – P. 1303-1305.
11. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation / P. Cirillo [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 68. – P. 47-55.
12. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight / K. Kusche-Vihrog [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149827>. – Date of access: 10.01.2011.
13. C-reactive protein promotes platelet adhesion to endothelial cells: a potential pathway in atherothrombosis / G. Yaron [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 134. – P. 426-431.
14. C-reactive protein: interaction with the vascular endothelium and possible role in human atherosclerosis / C. Ferri [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1631-1645.
15. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 3722-3728.
16. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells / S.K. Venugopal [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1439-1441.
17. Deshko, M. Arterial stiffness and endothelial dysfunction: unidirectional changes in paroxysmal atrial fibrillation / M. Deshko / 5<sup>th</sup> International scientific conference of medical students and young doctors : Abstractbook, Bialystok, 20-21 May 2010 / Medical University of Bialystok ; ed. M. Jozwik – Bialystok: Koncept, 2010. – P. 55-56.

18. Devaraj, S. Binding and internalization of C-reactive protein by Fcγ receptors on human aortic endothelial cells mediates biological effects / S. Devaraj, T.W. Du Clos, I. Jialal // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1359-1363.
19. Devaraj, S. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis / S. Devaraj, D.Y. Xu, I. Jialal // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 398-404.
20. Ellinor P.T., Low A., Patton K.K., et al. C-Reactive protein in lone atrial fibrillation // *Am J Cardiol.* – 2006. – Vol. 97, № 9. – P. 1346-1350.
21. Fay, W.P. Linking inflammation and thrombosis: Role of C-reactive protein / W.P. Fay // *World J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 2, № 11. – P. 365-369.
22. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion / E. Watanabe [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 108, № 3. – P. 346-353.
23. Histological substrate of human atrial fibrillation / C. Chimenti [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 64, № 3. – P. 177-183.
24. Hypertension and paroxysmal atrial fibrillation: a novel predictive role of high sensitivity C-reactive protein in cardioversion and long-term recurrence / I. Rizos [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2010. – Vol. 24, № 7. – P. 447-457.
25. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation / M.C. Chen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 7. – P. 861-865.
26. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein transgenic mice / H.D. Danenberg [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 512-515.
27. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation / O. Gedikli [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 120, № 2. – P. 193-197.
28. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation / G.M. Marcus [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7, № 2. – P. 149-154.
29. Issac, T.T. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data / T.T. Issac, H. Dokainish, N.M. Lakkis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 21. – P. 2021-2028.
30. Krishnamoorthy, S. Assessment of endothelial (dys)function in atrial fibrillation / S. Krishnamoorthy, S.H. Lim, G.Y.H. Lip // *Ann. Med.* – 2009. – Vol. 41. – P. 576-590.
31. Mahmud, A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / A. Mahmud, J. Feely // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 1118-1122.
32. Malik, A. Forearm vascular reactivity and arterial stiffness in asymptomatic adults from the community / A. Malik, V. Kondragunta, I.J. Kullo // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1512-1518.
33. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo / I.B. Wilkinson [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 213-217.
34. Ozaydin, M. Atrial fibrillation and inflammation / M. Ozaydin // *World J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 2, № 8. – P. 243-250.
35. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function / F.L. Li-Saw-Hee [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1741-1747.
36. Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation / T. Yamashita [et al.] // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74, № 2. – P. 262-270.
37. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community / R.B. Schnabel [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, № 2. – P. 200-207.
38. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation / J. Li [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 438-444.
39. Savelieva, I. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches / I. Savelieva, J. Camm // *Europace.* – 2008. – Vol. 10, № 6. – P. 647-665.
40. Savelieva, I. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance / I. Savelieva, A. Kourliouros, J. Camm // *Naunyn. Schmiedeberg. Arch. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 381, № 3. – P. 1-13.
41. Significant association of C-reactive protein with arterial stiffness in treated non-diabetic hypertensive patients / J.S. Kim [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 192, № 2. – P. 401-406.
42. Singh, U. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant / U. Singh, S. Devaraj, I. Jialal // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 2216-2221.
43. Soluble E-selectin, von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and total body nitrate/nitrite product as indices of endothelial damage/dysfunction in paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation / B. Freestone [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – P. 1253-1258.
44. Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation / I. Liuba [et al.] // *Europace.* – 2008. – Vol. 10, № 7. – P. 848-853.
45. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. A systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 13. – P. 1318-1327.

Поступила 18.01.2011