

**РОЛЬ ЛАТЕНТНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ***Институт кардиологии, Национальный институт здравоохранения, Ереван, Армения*

*Рассматриваются вопросы участия воспалительных процессов в генезе фибрилляции предсердий, оценивается информативность таких маркеров воспаления как С-реактивный белок, интерлейкин, фактор некроза опухоли в качестве предикторов течения фибрилляции предсердий.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, воспаление, маркеры воспаления, С-реактивный белок, интерлейкин, фактор некроза опухоли.

*The problem of the role of inflammation in the atrial fibrillation development is considered, the predictive value of inflammation markers including C reactive protein, interleukin, and the tumor necrosis factor for the clinical course of atrial fibrillation is assessed.*

**Key words:** atrial fibrillation, inflammation, inflammation markers, C reactive protein, interleukin, tumor necrosis factor.

Фибрилляция предсердий (ФП) в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся нарушений ритма и составляет почти 30% среди всех аритмий. Однако следует признать, что ФП до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой для практических врачей и исследователей. В качестве патогенетических механизмов рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические процессы. Все указанные факторы способны привести к структурному ремоделированию предсердий, посредством которого развивается и прогрессирует ФП. В соответствии с современными концепциями предполагается, что одну из ведущих ролей в патогенезе ФП играет иммуновоспалительная активация (Кушаковский М.С. 2004; Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н., 2002.; Cheruku K.K. et al, 2004).

Известно, что динамика воспалительного процесса независимо от вызывающих его причин всегда достаточно стандартна, т.е. воспаление, по существу, является «монопатогенетическим» процессом (Литвицкий П.Ф., Войнов В.А. 1992; Караулов А.В. 1999; Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. 2007; Pepys M.V, Hirschfield G.M. 2003). Аритмии сердца являются серьезным, часто фатальным проявлением различных состояний и вызывают значительное напряжение нейро-гуморальных механизмов, ответственных за поддержание гомеостаза в организме. В свою очередь, изменение функциональной активности нервной и эндокринной систем приводит к вовлечению в процесс адаптации системы иммунитета, которая, по современным представлениям, является третьей регулирующей системой, способной активно влиять на нейрогуморальную сферу.

Поскольку существуют определенные маркеры электрической нестабильности миокарда, формируемые нервной и эндокринной системами, можно предположить, что таковые могут быть и со стороны иммунной системы. Это тем более вероятно, что существует мнение о возможности иммунологических факторов выступать в качестве первопричины развития аритмий

(Вахляев В.Д. с соавт. 2000; Гуревич М.А. 2001; Аникин В.В., Калинин М.Н., Вороная Ю.Л. 2001; Boss Ch.J, Lip G.Y.H 2005 ).

Среди широкого круга биологических и иммунологических маркеров, используемых в клинической практике для оценки активного воспаления, особая роль отводится С-реактивному белку (СРБ), который относится к семейству белков острой фазы воспаления (Steel D.M., Whitehead A.S. 1994; Gabay C, Kuchnuer I. 1999; Woods A. et al. 2000). В сыворотке крови здоровых людей СРБ выявляется в следовых концентрациях, находящихся за пределами чувствительности стандартных лабораторных тестов. На фоне воспаления, связанного с тканевым повреждением, инфекцией или аутоиммунными поражениями, концентрация СРБ может повыситься в 1000 раз и более.

Необходимо отметить, что при явном отсутствии указанных патологических состояний, даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический (low grade) воспалительный процесс в сосудистой стенке (Rafai N. et al., 1999; Roberts W.L. et al. 2000; Oskene I.S. 2001). Steel D.M., Alexander A.S. в 1994 году выявили, что повышение концентрации СРБ наблюдается уже спустя 4-6 часов после повреждения ткани и максимальный его уровень достигается через 24-96 часов. Синтез и секреция СРБ происходят в печени и регулируются провоспалительными цитокинами, в первую очередь интерлейкином-6 (ИЛ-6), а также ИЛ-1 и фактором некроза опухоли (ФНО). Период полужизни СРБ составляет примерно 19 часов и не зависит от его уровня в плазме. Повышение уровня СРБ при воспалительных заболеваниях связано только с активацией его синтеза, но не с нарушением клиренса (Vigushi D.M., Pepys M., Hawkins P.N. 1993).

В целом концентрация СРБ рассматривается как наиболее чувствительный и специфический лабораторный маркер воспаления и повреждения тканей и коррелирует с синтезом ИЛ-6, который, в свою очередь, играет важную роль в развитии воспаления (Bataile R., Klein B. 1992; Steel D.M., Alexander A.S. 1994; Toss H. et al., 1997; Haverkate F. et al. 1997; Biasucci L. et al.

1996, 1999; Linahl B. et al. 2000). Считается, что даже небольшое повышение СРБ может отражать субклинический процесс воспаления в сосудистой стенке (Насонов Е.Л., 1986, 1992; Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. 2002; Tracy R.P. 1998, 1999; Lagrand W.K. 1999; Rader D.G. 2000; Ridker P.M. 2000, 2001).

В пользу данного предположения говорят результаты нескольких проспективных популяционных исследований, которые были проведены как отдельными группами исследователей, так и в рамках исследований по доказательной медицине (Tracy R.P. 1999; Lagrand W.K. 1999; Rader D.G. 2000; Biasucci L. et al., 1999; Linahl B. et al., 2000). Так, Ridker P. et al. (1997, 1998, 2000) в проспективном исследовании кардиоваскулярных событий среди здоровых женщин и мужчин различных возрастов показали, что повышение уровня концентрации СРБ является фактором риска последующего развития сосудистых катастроф.

Повышенный уровень СРБ также ассоциируется с внезапной смертью и персистирующей ФП (Chung M.K. et al. 2001). Koenig W et al. (1999) в результате проспективного исследования MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease 1984-1992) выявили, что СРБ является чувствительным маркером и фактором риска будущей коронарной болезни сердца у здоровых мужчин среднего возраста. О роли субклинического воспаления в развитии коронарной болезни сердца было указано в проспективных исследованиях (Roivanen M. et al. 2000; Danesh J. et al. 2000).

Методом мета-анализа было выявлено, что среди 2557 случаев сосудистых осложнений, развившихся в течение 8 лет наблюдения, у пациентов с концентрацией СРБ более 2,4 мг/л наблюдалось в последующем двукратное увеличение риска развития сосудистых катастроф, по сравнению с пациентами, у которых концентрация СРБ была менее 1 мг/л ( $p < 0,001$ ). Более того, Mendall M.A. et al. в 2000 году; Strandberg T.E., Tilvis R.S. в 2000 году обнаружили, что повышение концентрации СРБ у пожилых людей сочетается со снижением продолжительности жизни в целом. Так, Strandberg T.E., Tilvis R.S. при оценке 10-летней выживаемости у лиц старше 75 лет показали, что у умерших концентрация СРБ была достоверно выше (5,22 мг/л), чем у продолжавших жить (3,16 мг/л). Более того, в этом исследовании была обнаружена также связь между повышением концентрации СРБ и развитием сердечной недостаточности (Agmon Y. et al. 2000). В исследовании NHAMES III Ford E.S., Giles W.H. в 2000 году при изучении проспективных данных 8850 мужчин и женщин старше 40 лет было установлено, что даже с учетом всех классических факторов риска повышение концентрации СРБ в крови (более 5,5 мг/л) ассоциируется с риском развития инсульта.

В рамках программы Caerphilly Prospective Heart Disease Study у 1395 мужчин в возрасте 45-59 лет была выявлена достоверная связь между повышением концентрации СРБ, развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и летальностью от сердечно-сосудистых осложнений с поправкой на факторы риска (Mendall M.A. et al. 2000). Такого же мнения придерживаются Ridker

P.M., Glynn R.J. Hennekens C.H. (1998); Ridker P.M. et al. (2000). Все эти наблюдения позволяют предполагать, что патогенетическое действие СРБ реализуется в сочетании с другими медиаторами воспаления, особенно с ИЛ-6, который является основным индуктором синтеза СРБ. Следует полагать, что СРБ обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным потенциалом. Таким образом, увеличение уровня СРБ, являющегося чувствительным и специфичным маркером системного воспаления, ассоциируется с риском развития, прогрессирования и рецидивирования атеротромбоза коронарных, мозговых и периферических сосудов (Serrano C.V. et al., 1997).

Американским центром по контролю и профилактике заболеваний совместно с Американской ассоциацией сердца при изучении множества маркеров воспаления в 2003 году было опубликовано сообщение с рекомендациями по использованию их в клинической практике как одного из направлений в общей оценке предикторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сформулировано следующее положение: прогностическая ценность СРБ выше, чем всех остальных маркеров воспаления (класс IIa, уровень доказательности B). Другие маркеры воспаления, включая САА, фибриноген и провоспалительные цитокины, имеют биологические, экономические и аналитические ограничения и не должны использоваться для оценки коронарного риска в дополнение к СРБ (класс III, уровень доказательности C) (Biasucci L.M. 2004; Pearson T.A. et al., 2003).

Определение роли СРБ нашло свое подтверждение при наблюдении за пациентами с ФП. Так, Chloe A. et al. (2003) на основании данных большого проспективного исследования считают, что повышение уровня СРБ является зависимым предиктором, характеризующим риск ФП среди пациентов, прошедших ангиографию. Предполагается, что патофизиология ФП включает в себя воспалительный механизм. Авторы оценивают СРБ как новый риск-маркер ФП и предлагают противовоспалительное лечение. Acevedo M. et al. (2006) в своей работе выявили эпизоды воспаления у больных с ФП. Наличие воспаления ассоциируется с хронической ФП, которую наблюдали в течение 1 года. В работе Hernandez A. (2006) показано, что СРБ не только является маркером воспаления у больных с ФП, но и играет активную патофизиологическую роль. Boss Ch.J., Lip G.Y.H. в 2005 году был выявлен повышенный уровень СРБ среди пациентов с ФП, по сравнению с пациентами с синусовым ритмом, причем у пациентов с персистирующей ФП СРБ был выше, чем при пароксизмальных формах, и в обеих группах больных с ФП выше, чем в контрольной группе.

При обследовании 30 пациентов перенесших кардиоверсию было выявлено, что малый уровень СРБ ассоциировался с успешной кардиоверсией. Ellinor P.T. et al. (2006) провели исследование 121 пациента с идиопатической (Ione) ФП, 52 пациентов с артериальной гипертензией и ФП, а также 75 пациентов контрольной группы. Выявлено, что уровень СРБ повышен в группе ФП+АГ и не повышен у пациентов с идиопатической ФП по сравнению с контролем. Авторы делают вывод

о том, что повышение маркеров системного воспаления не ассоциируется с самой ФП, а, возможно, зависит от исходного (базисного заболевания). Sanchez P.L. et al. в 2003 году было обследовано 498 пациентов с ФП. Показано, что СРБ строго ассоциируется с новыми эпизодами ФП у госпитализированных пациентов с ОКС, что указывает на возможную связь с провоспалительными факторами. Авторы считают, что низкий уровень СРБ у больных с ФП ассоциируется с низким процентом рецидивов ФП и отсутствием тяжести ФП. Эпидемиологические исследования, проведенные Engelman M.D.M., Svedsen J.H. (2005), демонстрируют корреляционную связь между уровнем СРБ, наличием ФП и риском её развития в дальнейшем. Причем увеличение СРБ более четко выражено при персистирующей ФП, чем при пароксизмальной ФП. Loricchio M.L., et al. в 2007 году в своей работе оценили роль СРБ при оценке риска отдаленных рецидивов ФП после электрической кардиоверсии. Уровень СРБ ассоциировался с наличием ФП и безуспешными попытками электрической или фармакологической кардиоверсии.

Aviles R.J. et al. в 2003 году провели исследование, в которое было вовлечено 5806 пациентов. Наблюдение длилось до 7,8 лет. Оценивалась роль СРБ как предиктора развития ФП. Выявлено, что пациенты, имеющие высокий уровень СРБ, более подвержены развитию ФП, чем пациенты с низким уровнем СРБ (7,4 против 3,7%). Следовательно, повышение уровня СРБ ассоциируется не только с наличием ФП, но и представляет высокий риск для дальнейшего развития ФП. Abdelhadi R.H., Chung M.K., Wagoner D.R. в 1997 году впервые показали соотношение между повышением уровня СРБ и частотой ФП, а также увеличением эпизодов ФП после хирургического вмешательства. Выявлено, что повышение пика концентрации СРБ наблюдается на 2-й день после операции и это совпадает с появлением ФП в последующие дни. В 2001 году авторы данной статьи докладывали, что вне зависимости от хирургии, низкий уровень СРБ наблюдается при пароксизмальной форме ФП и концентрация увеличивается при персистентных формах аритмии. Авторы заключили, что увеличение СРБ отражает процесс воспаления и способствует структурному ремоделированию предсердий, что более выражено при персистирующей ФП.

Вместе с тем в литературе встречается и другое мнение. Так, Dernellis J., Panareotou M. в 2001 году продемонстрировали, что уровень СРБ выше у пациентов с пароксизмальной тахикардией и он больше у пациентов с неуспешной кардиоверсией, чем у пациентов с успешной. В дальнейшем Dernellis J., Panareotou M. (2005) указывают на то, что СРБ может быть фактором риска при развитии ФП. Исследования по снижению уровня СРБ показывают уменьшение эпизодов возвратной персистентной ФП. Было высказано предположение о том, что снижение уровня СРБ улучшает электрическое ремоделирование возвратной ФП. Повышение в циркулирующей крови СРБ ассоциируется с активацией классических дополнительных проводящих путей, т.е. повреждается ткань миокарда.

Kallergis E.M. et al. в 2007 году в своей работе наблюдали 52 пациентов с персистирующей ФП. Ав-

торы считают, что высокий уровень СРБ сочетается с высоким риском возвратной ФП. Восстановление и сохранение синусового ритма - это результат снижения уровня СРБ и предполагается, что воспаление скорее следствие, чем причина ФП. Однако Wazni O. et al. (2005) считают, что концентрация СРБ является предиктором возвратной ФП после кардиоверсии у пациентов, принимающих антиаритмические препараты. Anderson J.L., Maycock C.A., Lappe D. (2004); Issac T.T., Dokanish H., Lakkis N.M. (2007) также считают, что воспаление играет важную роль в выявлении, поддержании и сохранении ФП. Концентрация таких маркеров воспаления, как СРБ и ИЛ-6 увеличена при ФП, коррелирует с длительностью течения, тромбогенезом и успешностью кардиоверсии.

Процесс воспаления может регулироваться такими препаратами как статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и стероиды. В последующих работах Dernellis J., Panareotou M (2004) показано, что пациенты, получающие метилпреднизолон, после первого эпизода персистирующей ФП были меньше расположены к развитию возвратной ФП и это коррелировало с достоверным снижением уровня СРБ в плазме. Предложена концепция противовоспалительного эффекта стероидов в уменьшении возврата ФП: при персистирующей ФП предсердия находятся в процессе электрического и структурного ремоделирования, что в дальнейшем способствует персистенции ФП. Авторы считают, что этот процесс может быть минимальным, так как стероиды помогают предотвратить случаи их развития. Sideris A.N., Letsas K (2006) также считают, что воспаление (повышение концентрации СРБ, ИЛ-6, ФНО) играет важную роль в развитии ФП. Следовательно, оно может быть новой терапевтической мишенью в лечении ФП и рекомендуют применение противовоспалительной терапии: глюкокортикостероиды, статины, ингибиторы АПФ и БАР-ы, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, аскорбиновая кислота.

Подобного мнения придерживаются Boss Ch.J, Lip G.Y.H. (2006). Считается, что статины достоверно снижают уровень СРБ, независимо от снижения уровня холестерина Nissen S.E. et al. (2004). Engelman M.D.M., Svedsen J.H. в 2005 году выявили, что так как СРБ продуцируется в печени и является белком острой фазы воспаления, то возможно он не является специфическим маркером воспаления для ФП. А ИЛ-6, который продуцируется в сердце, может быть более специфичным в этом отношении (чем СРБ) и может дать более важную информацию о пациентах с ФП. Такого же мнения придерживаются Psichary S.N. et al. (2005). Эти авторы считают, что оба маркера достоверно повышены при ФП и являются независимыми от размера левого предсердия. Более того, ИЛ-6 прямо коррелирует с течением ФП, что может указывать на роль воспаления в процессе предсердного ремоделирования.

Ключевым элементом иммунной системы в развитии острого и хронического воспаления являются цитокины. В основе большинства хронических воспалительных заболеваний, независимо от их органной принадлежности, лежит нарушение баланса между синтезом про- и противовоспалительных медиаторов. По-

этому в основе терапии любого воспалительного процесса лежит не подавление или не стимуляция чего-то, а попытка нормализовать этот баланс тем или иным способом. В настоящее время установлено, что не только лимфоциты и макрофаги, но и другие клетки способны синтезировать цитокины, и в этом отношении сердце является уникальным источником их синтеза. В ряде работ было убедительно показано, что при остром коронарном синдроме до 30% цитокинов синтезируется непосредственно в ткани сердца.

В 1996 году было доказано, что сами кардиомиоциты у больных с сердечной недостаточностью являются продуцентами ФНО- $\alpha$ , причем это происходит в сердце, даже если нет манифестированного воспалительного процесса. ФНО- $\alpha$  имеет фундаментальное значение при ремоделировании миокарда. Известно, что иммунная защита организма «срабатывает» не только при инфекционных агрессиях, но реагирует также на любое стрессовое воздействие, в том числе ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию и т.д., т.е. на те воздействия, которые являются причиной развития сердечной недостаточности.

В настоящее время существуют три гипотезы, объясняющие причины и механизм повышения уровня цитокинов (ФНО- $\alpha$  как ведущего из них) при сердечной недостаточности. Самой популярной является гипотеза миокардиальной продукции цитокинов. Так, экспериментальные исследования показывают, что кардиомиоциты способны продуцировать ФНО- $\alpha$ , причем, количество «производимого» цитокина находится в прямой зависимости от степени напряжения стенки миокарда («диастолического стресса») и уровня конечно-диастолического давления в левом желудочке (Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б., 2001; Lindahl B. et al., 2000).

Согласно другой гипотезе, важнейший источник провоспалительных цитокинов при сердечной недостаточности - это периферические ткани и скелетная мускулатура. Экстрамиокардиальная продукция цитокинов стимулируется тканевой гипоксией и избытком свободных радикалов, возникающим вслед за повреждением миокарда и падением сердечного выброса. Избыток цитокинов, в свою очередь, нарушает механизм эндотелий-зависимой релаксации периферических сосудов и в еще большей степени способствует усилению тканевой гипоксии и нарушению окислительных процессов: так замыкается очередной «порочный» круг патогенеза ХСН (Danesh J. et al., 2000; Muhlestein J.B. et al., 2000; Ridker P.M., 2000).

Согласно третьей гипотезе, причиной повышения уровня цитокинов являются бактериальные эндотоксины, проникновение которых в организм осуществляется через отечную стенку кишечника. Венозный застой в кишечнике, неизбежный при повреждении миокарда и падении сердечного выброса, способствует повышению проницаемости стенки для бактерий и/или их токсинов, которые, проникая в кровоток и взаимодействуя с рецепторами иммунокомпетентных клеток, запускают синтез ФНО- $\alpha$  и других цитокинов (Bustos C. et al., 1998; Corrado E. et al., 2006). В работе Lee K.W.J. et al. (2006) при изучении СРБ, ИЛ-6, САА, гомоцистеина

и липидных биомаркеров в качестве предикторов сердечно-сосудистой смерти только ИЛ-6 и гомоцистеин оказались ее прямыми и независимыми предикторами.

В исследовании Szodoray P. et al. (2006) у больных острым коронарным синдромом отмечалось достоверное повышение уровней ИЛ-1, ИЛ-4 и ИЛ-10 по сравнению со здоровыми лицами. В работе Martins T.V. et al. (2006) обнаружено существенное повышение уровней ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-18 у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами, причем уровень ИЛ-6 был выше у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). Сделано заключение о возможном значении профиля цитокинов в дифференциальной диагностике болей в груди. Определение уровней ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 играет немаловажную роль в диагностике застойной сердечной недостаточности Ridker P.M. et al. (2000); Rauchhaus M, et al. (2000). Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. (2001), Аникин В.В., Калинин М.Н., Вороная Ю.Л. (2001) считают, что активация системы цитокинов, главным образом ФНО- $\alpha$ , объясняется высокой активностью симпатoadреналовой системы.

Тесная связь между иммунными воспалительными реакциями и активностью симпатической нервной системы указывает на целесообразность применения бета-блокаторов у этих больных. Более того, ФНО- $\alpha$  индуцирует процесс запрограммированной гибели кардиомиоцитов (апоптоз), который в условиях патологии утрачивает свой компенсаторный характер. Так, на поверхности кардиомиоцитов взрослого человека экспрессируются так называемые рецепторы смерти и ФНО- $\alpha$  запускает процесс апоптоза при связывании с вышеуказанными рецепторами. Кроме того, ФНО- $\alpha$  усиливает процессы оксидативного стресса кардиомиоцитов.

Такого же мнения придерживаются Фрейдлин И.С. (2007), Muller-Werdan U., Werdan K. (2000). Заслуживает определенного внимания мнение о том, что влияние провоспалительных цитокинов или плеотропных медиаторов складывается, по крайней мере, из четырех ключевых составляющих: 1) отрицательного инотропного действия; 2) ремоделирования сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов (КМЦ); 3) нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол; 4) усиления процесса апоптоза КМЦ и клеток периферической мускулатуры (Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., 1999; Волков В.И., Саламех Х.Н., Серик С.А., 2007; Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Маредев В.Ю., 2000; Bozkurt V. et al., 1998; Vanderheyden M, Keresschot E, Paulus W., 1998). Как было показано в ряде исследований, данные изменения, лежащие в основе феномена ремоделирования сердца, носят необратимый характер и, наряду с цитокин-индуцированным усилением апоптоза кардиомиоцитов, способствуют возникновению и прогрессированию ХСН и ухудшению прогноза этих больных. Авторами также высказывается мнение о том, что активация иммунной системы может быть обусловлена хроническим повышением тонуса симпатической нервной системы.

Озова Е.М., Киякбаев Г.К., Кабалава Ж.Д. (2007); Rauchhaus M. et al. (2003); Schonbek U., Libby P. (2004)

считают, что с избыточным уровнем ФНО- $\alpha$  ассоциируются развитие левожелудочковой дисфункции, разобщение бета-рецепторов и аденилатциклазы, ремоделирование желудочков, увеличение апоптоза миоцитов, снижение кровотока в сердечной мышце. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. (2000) в своей работе показали, что ФНО- $\alpha$  проявляет многочисленные системные и локальные эффекты, многие из которых могут играть роль в развитии патологии сердца. В эксперименте было показано, что если отрицательный инотропный эффект полностью обратим, то признаки ремоделирования левого желудочка сохраняются и после прекращения введения ФНО- $\alpha$ .

Полагают, что действие ФНО- $\alpha$  на ремоделирование может быть связано с активацией металлопротеаз, индуцирующих разрушение коллагенового матрикса кардиомиоцитов, а также с синергической активностью ФНО- $\alpha$  в отношении экспрессии так называемой индуцируемой формы синтетазы оксида азота в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках микрососудов миокарда, который обладает способностью существенно снижать сократительную способность миокарда. Последнее обстоятельство связывают с ослаблением процессов дилатации на физиологические стимулы, снижением силы и выносливости и увеличением катаболизма скелетной мускулатуры. Кроме того, ФНО- $\alpha$  играет роль при стимулировании катаптоза кардиомиоцитов. Такого же мнения придерживаются (Bazzoni F., Beutier V. 1996; Zhang M., Tracey K.L. 1998).

Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н. (1999). Mann D.J., Young J.B. (1994); Wei C.M. et al. (1994), Azzawi M., Hasleton P. (1999) указывают на то, что провоспалительные цитокины ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, а также в некоторой степени и ИЛ-6 обладают также вазодепрессорными свойствами. Мнения исследователей о влиянии цитокинов на патогенез и течение ФП также противоречивы. Некоторые авторы (Тарасова О.А. 2005, 2007; Sata N. et al. 2004; Falk R.H. 2001.) предполагают, что увеличение уровня такого цитокина, как ФНО- $\alpha$ , вероятно, ассоциируется с пароксизмом ФП. Изменение содержания СРБ во время пароксизма ФП не выявлено.

Уровень СРБ обратно коррелирует с тяжестью ФП, т.е. при перманентной ФП показатели воспаления ниже, чем при персистирующей рецидивирующей ФП. ФНО- $\alpha$  существенно не отличался у больных ФП перманентной формы ( $14,81 \pm 1,77$  пкг/мл), при персистирующей рецидивирующей форме ФП вне пароксизма ( $14,21 \pm 6,61$  пкг/мл) и в группе больных без ФП ( $17,96 \pm 13,78$  пкг/мл) ( $p > 0,05$ ). Известно, что при ФП имеет место электрическое ремоделирование левого предсердия, что поддерживает постоянство аритмии (Watanabe T. et al. 2005). Возможно, значимость показателей воспаления играет определенную роль в трансформации синусового ритма в ФП. Не исключено, что гиперэкспрессия ФНО- $\alpha$  является маркером рецидива аритмии. Вероятно, длительное накопление структурно-функциональных и метаболических сдвигов в миокарде способствует увеличению концентрации цитокина при пароксизме ФП. Установленные взаимосвязи между показателями воспаления и эхокардиографии

при персистирующей рецидивирующей форме ФП подкрепляют теорию воспалительного ремоделирования миокарда.

Sideris A.N., Letsas K (2006); Conway D.S.G et al. (2003) также считают, что воспаление играет важную роль в развитии ФП. Следовательно, оно может быть новой терапевтической мишенью в лечении ФП. Авторами выявлены определенные взаимоотношения между маркерами воспаления (СРБ, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) и тромботическим статусом при ФП. Зотова И.В., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. (2007) также обращают внимание на повышение фибрина и фибриногена при пароксизмальной форме ФП.

Указывается на связь между повышенным содержанием СРБ и ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и активацией тромбоза у больных с ФП и ишемическим инсультом, а также снижением активности фибринолитической системы. Более того, установлено, что ряд воспалительных маркеров являются независимыми предикторами тромбоза ушка левого предсердия. Engelmann M.D.M., Svedsen J.H. (2005) считают, что так как СРБ продуцируется в печени и является белком острой фазы воспаления, то возможно он не является специфическим маркером воспаления для ФП. А ИЛ-6, который продуцируется в сердце, может быть более специфичным в этом отношении, чем СРБ, и может дать более важную информацию о пациентах с ФП. Такого же мнения придерживаются Psichary S.N. et al. (2005). Эти авторы считают, что оба маркера достоверно повышены при ФП и являются независимыми от размера левого предсердия. Более того, ИЛ-6 прямо коррелирует с течением ФП, что может указывать на роль воспаления в процессе предсердного ремоделирования. Интересно, что уровень ИЛ-6 не имеет независимого отношения к наличию ФП, что противоречит нашим данным у пациентов с персистирующей ФП, где ИЛ-6 является независимым предиктором ФП.

Вышеприведенные достаточно противоречивые мнения исследователей, по всей вероятности, являются результатом различий в отборе пациентов, т.е. выбора типа и течения ФП, количественного соотношения персистирующей и перманентной ФП, сопутствующих заболеваний и т.д. Одно только ясно, что несмотря на все, изучение множественных маркеров воспаления при ФП пока недостаточно и нужно продолжать их дальнейшее исследование. Идея о том, что воспаление может быть вовлечено в патогенез ФП не нова, и она подтверждается комбинированными клиническими, эпидемиологическими, фармакологическими и историческими наблюдениями:

1. Исторические исследования демонстрируют наличие воспалительных инфильтратов у пациентов и в экспериментальных моделях с ФП;
2. Эпидемиологические исследования показывают достаточно тесную связь между уровнем СРБ и наличием ФП или риском развития её в будущем;
3. В контролируемых исследованиях уровень СРБ достоверно увеличен у пациентов с ФП и ассоциируется с успешностью кардиоверсии. Более того, увеличение уровня СРБ более отчетливо выражено у пациентов с персистирующей ФП, чем с пароксизмом мерцания, т.е. можно сказать, что воспаление не только является

ответом на имеющийся аритмический процесс, но составляет его интегральную часть;

4. Лечение глюкокортикостероидами, статинами, ингибиторами АПФ и БАР-ами уменьшает возвратную ФП, т.е. часть антиаритмического эффекта составляет

антивоспалительная активность. Возможно, эти препараты только верхушка айсберга и поэтому необходимы рандомизированные плацебо контролируемые исследования, которые откроют новые горизонты для лечения аритмий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин В.В., Калинин М.Н., Вороная Ю.Л. Показатели иммунной системы у больных с нарушениями ритма сердца // Российский кардиологический журнал, 2001, 3, 22-27.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // «Сердечная недостаточность», 2000, 1, 4, 1-8.
3. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца // Росс. мед. журнал, 2000, 2, 54-56.
4. Волков В.И., Саламех Х.Н., Серик С.А. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности В сб: Научные труды Харьк. Гос. мед. ин-ститута, 2007, 2, 23-28.
5. Гуревич М.А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии // Кардиология, 2001, 7, 14-18.
6. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Предикторы внутрисердечного тромбоза у больных с мерцательной аритмией : факторы гемостаза, маркеры воспаления и генетические факторы // Кардиология, 2007, 11, 46-54.
7. Клиническая иммунология. / Под ред. Караулов А.В.- М., 1999, 600 с.
8. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей, СПб.: ИКФ «Фолиант» 2004, 672 с.
9. Литвицкий П.Ф., Войнов В.А. Патфизиология. Часть 1. М., 1992, с. 60-72.
10. Насонов Е.Л. Современные иммунологические концепции в кардиологии // Тер. арх. 1986, 10, 7-14.
11. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка // Кардиология, 1992, 2, 81-85.
12. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок - маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // Кардиология, 2002, 7, 53-62.
13. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология, 1999, 3, 66-73.
14. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // Мед. русс. журнал, 2000, 1, 4, 22-36.
15. Озова Е.М., Киякбаев Г.К., Кабалава Ж.Д. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов // Кардиология, 2007, 1, 52-62.
16. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность, 2001, 2, 3, 33-39.
17. Тарасова О.А. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий // Врач, 2007, 1 (16), 49-53.
18. Тарасова О.А. С-реактивный протеин и фактор некроза опухолей-альфа при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией, их прогностическая значимость // Сибирский медицинский журнал, Томск, 2007, 1(22), 29-34.
19. Тарасова О.А. СРП и ФНО-альфа при фибрилляции предсердий // Актуальные вопросы клинической медицины, Пермь, 2005, 146-150.
20. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противоинфекционной защите организма В Сб: Труды С-Пб мед. университета 2007, 3, 21-27.
21. Abdelhadi R.H., Chung M.K., Wagoner D.R. New hope for the prevention of recurrent atrial fibrillation // Circulation, 1997, 96, 3542-3548.
22. Acevedo M. et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia // Int. J. Cardiol. 2006, 14, 108 (3), 326-331.
23. Agmon Y., Khandheria B., Meissner I. et al. Serum C-reactive protein levels are associated with the presence and severity of atherosclerosis of the thoracic aorta; a population-based transesophageal echocardiographic study // Circulation 2000, 102, II, 43.
24. Anderson J.L., Maycock C.A., Lappe D. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. 2004, 94, 1255-1259.
25. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // Circulation 2003, 108 (24), 3006-3010.
26. Azzawi M., Hasleton P. Tumor necrosis factor alpha and cardiovascular system: its role in cardiac allograft and heart disease // Cardiovasc. Res. 1999, 850-859.
27. Bataile R., Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo // Arthritis Rheum 1992, 35, 982-984.
28. Bazzoni F., Beutier B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families // N. Engl. J. Med. 1996, 334, 1717-1725.
29. Biasucci L., Liuzzo G., Grillo R.L. et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability // Circulation 1999, 99, 855-860.
30. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina // Circulation, 1996, 94, 5, 874-877.
31. Biasucci LM. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease; application to clinical and public health practice; clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases; a background paper // Circulation 2004, 110, 560-567.
32. Boss Ch.J., Anderson R.A., Lip G.Y.H. Is atrial fibrillation an inflammatory disorders? // Eur. Heart J. 2006, 27, 136-149.
33. Boss Ch.J., Lip G.Y.H. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathology to clinical trials // J. Hum. Hypertens, 2005, 19, 855-859.
34. Boss Ch.J., Lip G.Y.H. Prevention of atrial fibrillation by

- angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers // *J. Am. Coll Cardiol* 2006, 47, 889-890.
35. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // *Circulation* 1998, 97, 1382-1391.
36. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis // *J Am Coll Cardiol* 1998, 32(7), 2057-2064.
37. Cheruku K.K., Ghani A., Ahmad F. et al. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary bypass graft surgery // *Prev Cardiol*, 2004, 7, 13-18.
38. Chloe A. et al. Is atrial fibrillation an inflammatory disease reflected by elevation C-reactive protein? // *Suppl to J. of the American College of Cardiology* 2003, March, 141, 6, Suppl. A absrt 1089-17/
39. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation // *Circulation* 2001, 104, 2886-2891.
40. Conway D.S.G. et al. Relationship of Interleukin-6 and C-Reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation // *J. of the American College of Cardiology*, 2003.
41. Corrado E, Rizzo M, Tantillo R, et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study // *Stroke* 2006, 37, 482-486.
42. Danesh J, Whincup P, Walker M et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis // *BMJ* 2000, 22, 321 (7255), 199-204.
43. Dernelis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation // *Amer. Heart J*, 2005, 12-14.
44. Dernelis J., Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation // *Acta Cardiol*, 2001, 56, 375-380.
45. Dernelis J., Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation // *Eur. Heart J*, 2004, 25, 1100-1107.
46. Ellinor P.T. et al. C-reactive protein in lone atrial fibrillation // *Am J Cardiol* 2006, 1, 98 (7), 991-992.
47. Engelmann M.D., Ogaard C.G., Niemann L et al. Increased levels of multiple markers of inflammation in patients with persistent atrial fibrillation // *Scan. Cardiovasc. J.* 2005, 39, 36.
48. Engelmann M.D., Svedsen J.H The emerging role of inflammation in atrial fibrillation and the potential of anti-inflammatory intervention: reply // *Eur.Heart J.*, 2005, 26 (20), 2208-2209.
49. Engelmann M.D.M., Svedsen J.H. Inflammation in the genesis of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* 2005, 20(26), 2083-2092.
50. Falk R.H. Atrial Fibrillation // *NEJM* 2001, 344, 14, 1067-1078.
51. Ford E.S., Giles W.H. Serum C-reactive protein and self-reported stroke. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1052-1056.
52. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // *N Engl J Med* 1999, 340, 448-454.
53. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D.M. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina // *Lancet* 1997, 349, 462-466.
54. Hernandez A. C-reactive protein and atrial fibrillation. An old marker looking for new target // *Rev. Esp. Cardiol.* 2006, 59, 94-98.
55. Issac T.T., Dokanish H., Lakkis N.M. *Amer. J. Cardiol.* 2007, 11, 443-445
56. Kallergis E.M. et al. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation // *Heart rhythm disorders and pacemakers*, 2007, 2, 443-446.
57. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort study, 1984 to 1992 // *Circulation* 1999, 99, 237-242.
58. Lagrand W.K., Visser C.A., Hermens W.T et al. C-reactive protein as cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon // *Circulation* 1999, 100, 96-102.
59. Lee KWJ, Hill JS, Walley KR et al. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort // *CMAJ* 2006, 174, 461-466.
60. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease // *N Engl J Med* 2000, 343 (16), 1139-1147.
61. Loricchio M.L., Cianfrocca C., Pasceri V et al. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion // *Am. J. Cardiol.* 2007, 99, 1421-1424.
62. Mann D.J., Young J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines // *Chest* 1994, 105, 897-904.
63. Martins TB, Anderson JL, Muhlestein JB et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patient with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay // *Am J Clin Pathol* 2006, 125, 906-913.
64. Mendall M.A., Strachman D.P., Butland B.K. et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular risk factors in man // *Eur Heart J* 2000, 21, 1584-1590.
65. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease // *Circulation*, 2000, 102, 1755-1760.
66. Muller-Werdan U, Werdan K. Immune modulation by catecholamines - a potential mechanism of cytokine release in Heart failure // *Herz* 2000, 25, 3, 1838-1842.
67. Nissen S.E, Tuzcu E.M., Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *JAMA*, 2004, 291, 1071-1080.
68. Ockene L.S., Mathews C.D., Rifai N. et al. Validity and classification accuracy of serial high-sensitive C-reactive protein

- tive protein measurements in healthy adults // *Clin Chem* 2001, 47, 444-450.
69. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association // *Circulation* 2003, 107, 499-551.
  70. Pepys M.B, Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update // *J.Clin. Invest* 2003, 111, 1805-1812.
  71. Psichary S.N. et al. Relation of elevated C-reactive protein and IL-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation // *Am.J.Cardiol.* 2005, 95, 764-767.
  72. Rader D.J. Inflammatory markers of coronary risk // *N Engl J Med* 2000, 343, 1179-1182.
  73. Rauchhaus M et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003, 42, 1933-1940.
  74. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure // *Circulation* 2000, 102, 3060-3067.
  75. Ridker P., Hennekens C., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *N Engl J Med* 2000, 836-843.
  76. Ridker P.M. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease // *Circulation* 2001, 103, 1813-1821.
  77. Ridker P.M., Buring J. E., Shin J et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women // *Circulation* 1998, 98, 731-733.
  78. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N Engl J Med* 1997, 336, 973-979.
  79. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction // *Circulation*, 1998, 97, 2007-2011.
  80. Ridker PM, Rifai N. Pfeffer MA et al. Inflammation, Pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *Circulation* 1998, 98, 839-844.
  81. Rifai N., Tracy R. P., Ridker P. M. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay // *Clin Chem* 1999; 45: 2136-2141.
  82. Roberts W.L., Moulton L., Law T. C. et al. Evaluation of nine automated high sensitive C-reactive protein methods; implications for clinical and epidemiological applications // *Clin Chem* 2000, 47, 418-423.
  83. Roberts W.L., Sedrick R., Moulton L. et al. Evaluation of four automated high-sensitive C-reactive protein methods; implications for clinical and epidemiological applications // *Clin Chem* 2000, 46, 461-468.
  84. Roivanen M., Viik-Kajander M., Palouso T. et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease // *Circulation* 2000, 10, 252-257.
  85. Sanchez P.L. et al. Do baseline C-reactive protein levels predict the new - onset of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome? // *Europ. Heart J.* 2003. Suppl August - September 24, abstr 509.
  86. Sata N., Hamada N. et al. C-Reactive Protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? // *Jpn Heart J* 2004, 45, 3, 441-445.
  87. Schonbek U, Libby P. Inflammation, Immunity, and HMG-C<sub>3</sub>A Reductase Inhibitors: Statins as Antiinflammatory Agents? // *Circulation* 2004, 109, 18-26.
  88. Serrano C.V., Ramires J.A.F., Venturini M. et al. Coronary angioplasty results in leukocytes and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty // *J Am Coll Cardiol* 1997, 29, 1276-1283.
  89. Sideris A.N., Letsas K. Inflammation and Atrial Fibrillation // *Hospital Chronicles* 2006, Suppl. 128-134.
  90. Steel D.M., Alexander A.S. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid protein A. // *Immunol Today* 1994, 74, 80-87.
  91. Stranberg T.E., Tilvis R.S. C-reactive protein. Cardiovascular risk factors, and mortality in the prospective study in the elderly // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol* 2000, 20, 1057-1060.
  92. Szodoray P, Timar O, et al. TH1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines - immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease // *Scand J Immunol* 2006, 64, 336-344.
  93. Toss H., Lindahl B., Siegbahn A. et al. For the FRISC Study Group. Prognostic influence of fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease // *Circulation* 1997, 96, 4204-4210.
  94. Tracy R.P. Inflammation in cardiovascular disease. Cart, Horse, or Both. // *Circulation* 1998, 97, 2000-2002.
  95. Tracy R.P. Inflammation markers and coronary heart disease. // *Curr Opin Lipidol* 1999, 10, 435-441.
  96. Vanderheyden M, Kersschot E, Paulus W. Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilatation in the forearm // *Eur.Heart J.* 1998, 19, 747-752.
  97. Vigushi D.M., Pepys M., Hawkins P.N. Metabolic and scintigraphic studies of radiolabeled human C-reactive protein in health and disease // *J Clin Invest* 1993, 91, 1351-1357.
  98. Watanabe T., Takeishi Y., Hirono O. et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation // *Heart Vessels* 2005, 20, 2, 45-49.
  99. Wazni O., Martin D.O., Marrouche N.F. et al. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion // *Heart* 2005, 91, 1303-1305.
  100. Wei C.M., Lerman A., Rodeheffer R.J. et al. Endothelin in human congestive heart failure // *Circulation* 1994, 89, 1580-1586.
  101. Woods A., Brull D. J., Humphries S. E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // *Eur Heart J* 2000, 21, 1574-1583.
  102. Zhang M., Tracey K.L. Tumor necrosis factor. In : Thompson A.W. *The cytokine handbook?* 3-rd ed. New York, Academic press, 1998, 515-548.