

Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий (обзор)

Григорян С. В.^{1,2*}, Адамян К. Г.^{1,2}, Азарапетян Л. Г.²

¹НИИ кардиологии; ²ЕГМУ им. М.Гераци. Ереван, Армения

В обзоре обсуждается роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий (ФП). Представлены современные работы и суждения по поводу влияния уровней концентрации маркеров воспаления на возникновение и возможные рецидивы ФП. Обсуждается подготовка базиса для использования плеiotропных эффектов препаратов при лечении и профилактике ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, маркеры воспаления, воспаление, рецидив фибрилляции предсердий.

Поступила 07/08-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 74-78

The role of inflammatory markers in atrial fibrillation: a review

Grigoryan S. V.^{1,2*}, Adamyan K. G.^{1,2}, Azarapetyan L. G.²

¹Research Institute of Cardiology; ²M. Geratsi Yerevan State Medical University. Yerevan, Armenia

This review is focused on the role of latent inflammation in atrial fibrillation (AF) pathogenesis. The modern views and available evidence on the association between the levels of inflammatory markers and AF development and recurrence are presented. The justification for the use of pleiotropic effects of pharmacological therapy in AF prevention and treatment is discussed.

Key words: atrial fibrillation, inflammatory markers, inflammation, recurrent atrial fibrillation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 74-78

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее часто встречающихся нарушений ритма и составляет ~ 30% среди всех аритмий. Однако следует признать, что ФП до сих пор остается серьезной, нерешенной проблемой для практических врачей и исследователей.

В качестве патогенетических механизмов ФП рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические нарушения сердечной-сосудистой системы. Все эти факторы способны привести к структурному ремоделированию предсердий, вследствие чего развивается и прогрессирует ФП. Однако в соответствии с современными концепциями, иммуноспалительная активация в организме играет одну из ведущих ролей в патогенезе ФП [1, 2, 6-8, 12, 14]. Отмечено, что динамика воспалительного процесса независимо от его причин всегда достаточно стандартна, т. е. воспаление, по существу, является «монопатогенетическим» процессом [41]. Аритмии сердца являются серьезным, часто фатальным проявлением различных состояний и вызывают значительное напряжение нейрогуморальных механизмов, ответственных за поддержание гомеостаза в организме. В свою очередь, изменение функциональной активности нервной и эндокринной систем вовлекает в процесс адаптации систему 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, т.к. существует мнение о возможности иммунологических факторов выступать в качестве перво-причины развития аритмий [3, 4, 7, 16, 23].

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 [7, 30]. Известно, что повышение концентрации СРБ наблюдается уже спустя 4-6 ч после повреждения ткани, причем максимальный его уровень достигается через 24-96 ч. Синтез и секреция СРБ происходят в печени и регулируются провоспалительными цитокинами, в первую очередь интерлейкином (ИЛ)-6, а также ИЛ-1 и фактором некроза опухоли (ФНО) α . Период полужизни СРБ составляет приблизительно 19 ч и не зависит от его уровня в плазме. Повышение содержания СРБ при воспалительных заболеваниях связано только с активацией его синтеза, а не с нарушением клиренса. В целом концентрация СРБ рассматривается как наиболее чувствительный и специфический лабораторный маркер воспаления и повреждения тканей. Он достаточно четко коррелируется с синтезом ИЛ-6, который как провоспалительный цитокин в свою очередь играет ведущую роль в развитии воспаления. Доказано, что даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический процесс воспаления в сосудистой стенке [7, 31, 38].

В сыворотке крови здоровых людей СРБ присутствует в следовых концентрациях, находящихся за пределами чувствительности стандартных лабораторных тестов. Однако на фоне воспаления, связанного с тканевым

©Коллектив авторов, 2012

E-mail: s.grigoryan@interdiagnostika.com

Тел.: 37591415123

[Григорян С. В. (*контактное лицо) – ¹научный руководитель отделения аритмии, ²профессор кафедры кардиологии факультета постдипломного обучения, Адамян К. Г. – ¹научный руководитель отделения острого инфаркта, ²зав. кафедрой кардиологии факультета постдипломного обучения, Азарапетян Л. Г. – ²ассистент кафедры кардиологии факультета постдипломного обучения].

повреждением, инфекцией или аутоиммунными поражениями, концентрация СРБ может повыситься в ≥ 1000 раз. Причем необходимо отметить то обстоятельство, что при явном отсутствии указанных патологических состояний, даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке [21, 35-37].

О роли субклинического воспаления в развитии коронарной болезни сердца было указано в проспективном исследовании [21]. В мета-анализе 2557 случаев сосудистых осложнений, развившихся в течение 8 лет наблюдения, было показано, что у пациентов с концентрацией СРБ $> 2,4$ мг/л в последующем наблюдается двукратное увеличение риска развития сосудистых катастроф, по сравнению с пациентами с концентрацией СРБ в пределах < 1 мг/л ($p \leq 0,001$). Повышение концентрации СРБ у пожилых людей сочетается со снижением продолжительности жизни в целом. В этом исследовании была обнаружена также связь между повышением концентрации СРБ и развитием сердечной недостаточности (СН).

В исследовании NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III) [30] при изучении проспективных данных 8850 мужчин и женщин > 40 лет обнаружили, что, даже с учетом всех классических факторов риска (ФР), повышение концентрации СРБ в крови ($> 5,5$ мг/л) ассоциируется с риском развития инсульта (МИ).

Американским центром по контролю и профилактике заболеваний совместно с Американской ассоциацией сердца при изучении множества маркеров воспаления в 2003г было опубликовано сообщение с рекомендациями по использованию маркеров воспаления в клинической практике, как одного из направлений в общей оценке предикторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [14]. В указанном сообщении сформулировано положение о том, что прогностическая ценность СРБ выше, чем всех остальных маркеров воспаления (класс Па, уровень доказательности В). Другие маркеры воспаления, включая 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 С).

Определение роли СРБ нашло свое подтверждение также при наблюдении за пациентами с ФП. Считают, что повышение уровня СРБ является зависимым предиктором, характеризующим риск возникновения ФП у большого числа исследованных пациентов, прошедших ангиографию [13]. Предполагают, что патофизиология ФП включает в себя воспалительный механизм, поэтому авторы оценивают СРБ как новый маркер риска ФП и предлагают назначать противовоспалительное лечение.

У больных с ФП выявили эпизоды воспаления, которые не взаимодействуют с каскадом коагуляции, причем наличие воспаления ассоциируется с хронической ФП, которую наблюдали в течение 1 года [20]. Показано, что СРБ не только является маркером воспаления у больных с ФП, но и играет активную патофизиологическую роль [31]. При этом открываются новые возможности для применения соответствующей терапии, т.е. назначения статинов, фибратов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и т.д. [11, 13, 15, 17-19, 26, 28, 29, 39].

Был выявлен повышенный уровень СРБ среди пациентов с ФП по сравнению с пациентами с синусовым

ритмом [16]. Оказалось, что у пациентов с персистирующей формой ФП СРБ выше, чем при пароксизмальных формах, и в обеих группах (гр) он был выше, чем в контрольной гр у пациентов без ФП. Известны работы, где применение малых доз кортикостероидов способствуют сохранению синусового ритма [22]. Проведено исследование 121 пациента только с ФП. Из них 52 пациента с ФП и артериальной гипертонией (АГ), и 75 больных без ФП в качестве контрольной гр. Оказалось, что содержание СРБ повышено в гр ФП+АГ и не изменено у пациентов только с ФП по сравнению с контролем. Авторы делают вывод о том, что повышение маркеров системного воспаления не ассоциируется с самой ФП, а, возможно зависит от основного заболевания, на фоне которого развилась ФП. Считают, что СРБ строго ассоциирует с новыми эпизодами ФП у госпитализированных пациентов [39, 40]. Другие указывают на возможную их связь с провоспалительными факторами. Считают, что низкий уровень СРБ у больных с ФП ассоциирует с низким процентом возвратной ФП и ее менее тяжелым течением [34]. После электрической кардиоверсии (ЭКВ), спустя 3-6 нед. пациенты, у которых синусовый ритм сохранялся в течение 6 мес., имели низкий уровень СРБ. Этот факт свидетельствует о влиянии воспаления на клиническое течение и рецидивы ФП после успешной ЭКВ.

Эпидемиологические исследования, [23-25], указывают на наличие связи между уровнем СРБ и ФП, а также риском ее развития в дальнейшем. Причем увеличение СРБ более четко выражено при персистирующей ФП, чем при пароксизмальной ее форме.

Оценили роль СРБ при риске рецидива ФП после ЭКВ; причем уровень СРБ ассоциируется с наличием ФП и безуспешными попытками ЭКВ или фармакологической кардиоверсии [34]. Были обследованы 102 пациента с персистирующей ФП неревматического генеза и успешной ЭКВ. Уровень концентрации СРБ определялся сразу после ЭКВ, и наблюдение велось в течение 1 года. Относительно уровня СРБ пациенты были разделены на 4 гр. Все 4 гр не различались по возрасту, полу, фракции выброса (ФВ) и размеру левого предсердия (ЛП). Оказалось, что в 1 гр – с низким ($< 1,9$ мг/л) уровнем СРБ, количество рецидивов ФП за первые 3 мес. наблюдения было выявлено 4% vs 33% в остальных 3-х гр, а за последующий год – 28% vs 60%. Авторы считают, что низкий уровень СРБ ассоциируется с продолжительностью сохранения синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с неревматической ФП.

Проведено исследование, в которое были включены 5806 пациентов [12]. Наблюдение длилось до 7,8 лет. Оценивалась роль СРБ как предиктора развития ФП, которая была исходно диагностирована у 315 (5%) пациентов. Оказалось, что пациенты, имеющие высокий уровень СРБ, более подвержены развитию ФП, чем пациенты с низким уровнем СРБ (7,4% vs 3,7%). Таким образом, СРБ ассоциируется не только с наличием ФП, но и представляет собой высокий риск для дальнейшего развития ФП.

По данным мировой литературы ФП сопровождается хирургические вмешательства на сердце в 20-50% (в зависимости от возраста и типа операции), при этом концентрация СРБ может быть увеличена более чем на 100 меток. Впервые было указано на связь между повышением уровня СРБ и частотой развития ФП, а также увеличением эпизодов ФП после хирургического вмешательства на сердце, что встречается почти у каждого третьего

оперированного больного [10]. Авторы выявили, что повышение пика концентрации СРБ наблюдается на 2 сут. после операции и это совпадает с развитием ФП в последующие сут. Выказано предположение, что увеличение СРБ отражает процесс воспаления и способствует структурному ремоделированию предсердий, что особенно выражено при персистирующей форме ФП.

Однако в литературе существует и другое мнение. Продемонстрирован высокий уровень концентрации СРБ у пациентов с пароксизмальной тахикардией, а также у пациентов с неэффективной КВ по сравнению с успешной [22]. Подобного мнения придерживаются и другие, указывая на то, что концентрация СРБ повышена у больных с пароксизмальной формой ФП по сравнению с персистирующей и перманентной формами [28].

Обследованы 111 пациентов с ФП, которые получали антиаритмические препараты до и после КВ [42]. В течение 76 сут. у 75 пациентов наблюдались рецидивы ФП. После КВ у пациентов с возвратной ФП концентрация СРБ была выше $-3,95 \text{ mg/l}$ vs $1,81 \text{ mg/l}$ ($p=0,002$). Этот факт свидетельствует о роли воспаления в патогенезе ФП, резистентной к приему антиаритмических препаратов, т.е. концентрация СРБ является предиктором возвращения ФП после КВ в основном у пациентов, принимающих антиаритмические препараты. Также считают, что воспаление играет значимую роль в выявлении, поддержании и сохранении ФП [32]. Уровень таких маркеров воспаления, как СРБ и ИЛ-6 повышен при ФП и он коррелирует с продолжительностью ФП и результатом КВ.

Цитокины являются гормоноподобными молекулами, осуществляющими короткодистанционную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий при развитии воспалительного процесса. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, их функциональную активацию и апоптоз. Считается, что механизм действия цитокинов состоит из их отрицательного инотропного действия на миокард, влияния на ремоделирование сердца, нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) артериол и усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов (КМЦ). Возможно, что одним из механизмов положительного действия ИАПФ у больных с хронической СН (ХСН) также является их способность воздействовать на синтез цитокинов.

При изучении СРБ, ИЛ-6, гомоцистеина и липидных биомаркеров в качестве предикторов сердечно-сосудистой смерти показано, что только ИЛ-6 и Гмц оказали ее прямыми и независимыми предикторами [33]. В ряде других исследований отмечено, что повышенный уровень ИЛ-6 имеет более важное прогностическое значение для развития сердечно-сосудистой смерти и других кардиоваскулярных осложнений по сравнению с СРБ.

Считают, что активация системы цитокинов, главным образом ФНО α , объясняется высокой активностью симпатоадреналовой системы (САС) [8]. Тесная связь между иммунными воспалительными реакциями и активностью симпатической нервной системы (СНС) указывает на целесообразность применения β -адреноблокаторов (β -АБ) у этих больных. Более того, ФНО α индуцирует процесс запрограммированной гибели КМЦ (апоптоз). В условиях здорового функционирования организма роль процесса апоптоза заключается в удалении поврежденных клеток, восстановлении целостности тканей и их нормального функционирования. В условиях патологии апоптоз

утрачивает свой компенсаторный характер. У больных с ХСН снижение количества жизнеспособных КМЦ в результате их апоптоза приводит к снижению сократительной способности и прогрессированию заболевания. На поверхности КМЦ взрослого человека экспрессируются, так называемые, рецепторы смерти. ФНО α запускает процесс апоптоза при связывании с вышеуказанными рецепторами. Кроме того, ФНО усиливает процессы окислительного стресса (ОС) КМЦ.

Заслуживает внимания мнение о том, что влияние провоспалительных цитокинов или плеiotропных медиаторов имеет, по крайней мере, четыре ключевые составляющие:

- отрицательное инотропное действие;
- ремоделирование сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия КМЦ);
- нарушение ЭЗВД артериол;
- усиление процесса апоптоза КМЦ и клеток периферической мускулатуры [3-5, 39].

Логично предположить, что отрицательное инотропное действие цитокинов может лежать в основе таких характерных гемодинамических признаков ХСН как низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление, а в сочетании с нарушением регуляции тонуса периферических артериол может быть причиной гипотонии, свойственной поздним стадиям ХСН. Утрата важного компенсаторного механизма, каким является эндотелий-зависимая релаксация артериол в периферической мускулатуре, может обуславливать появление таких клинических симптомов ХСН, как снижение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшения силы, выносливости скелетной мускулатуры. Наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацией желудочков и гипертрофией КМЦ. Как было показано в ряде исследований, изменения, лежащие в основе феномена ремоделирования сердца, носят необратимый характер и, наряду с цитокин-индуцированным усилением апоптоза КМЦ, способствуют возникновению и прогрессированию ХСН, появлению ФП и ухудшению прогноза больных. Также высказывается мнение о том, что активация иммунной системы может быть обусловлена хроническим повышением тонуса СНС. Считают, что с избыточным уровнем ФНО α ассоциируется развитие дисфункции ЛЖ, разобщение β -рецепторов и аденилциклазы, ремоделирование желудочков, увеличение апоптоза КМЦ, снижение кровотока в сердечной мышце [39]. Авторы приводят несколько гипотез, объясняющих иммунное воспаление, как патогенетический фактор при ХСН:

- гиперпродукция провоспалительных цитокинов в ответ на повышение активности СНС;
- повреждение миокарда и гипоперфузия периферических тканей;
- увеличение транслокации бактериальных эндотоксинов через стенку кишечника и развитие эндотоксинемии. Более того предполагают, что ФНО α играет определенную роль при стимулировании катаптоза КМЦ.

Было отмечено, что ФНО α проявляет многочисленные системные и локальные эффекты, многие из которых могут играть определенную роль в развитии патологии сердца [7]. В эксперименте продемонстрировано, если

отрицательный инотропный эффект полностью обратим, то признаки ремоделирования ЛЖ сохранялись и после прекращения введения ФНО α . Полагают, что действие ФНО α на ремоделирование сердца может быть связано с активацией металлопротеаз, индуцирующих разрушение коллагенового матрикса КМЦ. Один из патогенетических механизмов может быть связан с синергической активностью ФНО α и других цитокинов в отношении экспрессии, так называемой, индуцируемой формы синтазы оксида азота (NO) в КМЦ и эндотелиальных клетках микрососудов миокарда. NO и токсический продукт, который образуется при его взаимодействии с супероксидными анионами, обладают способностью существенно снижать сократительную способность миокарда, тем самым снижать ТФН. Последнее обстоятельство связывают с ослаблением процессов дилатации на физиологические стимулы, снижением силы и выносливости, а также с увеличением катаболизма скелетной мускулатуры. Провоспалительные цитокины ФНО α и ИЛ-1, а также в некоторой степени и ИЛ-6 обладают вазодепрессорными свойствами [7]. Авторы считают, что синтез СРБ происходит в печени и регулируется «провоспалительными» цитокинами ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО. Полагают, что СРБ является суррогатным маркером, отражающим интенсивность синтеза ИЛ-6. Он играет определенную роль в развитии атеросклероза и его осложнений.

Существует мнение, что, т.к. СРБ продуцируется в печени и служит белком острой фазы воспаления, однако, возможно, он не является специфическим маркером воспаления для ФП [24]. ИЛ-6, который продуцируется в сердце, может быть более специфичным в этом отношении, чем СРБ и может дать более ценную информацию о пациентах с ФП. Подобного мнения придерживаются и другие [27]. Было показано, что оба маркера достоверно повышены при ФП и являются независимыми от размера ЛП. Более того ИЛ-6 прямо коррелирует с развитием ФП, что может указывать на роль воспаления в процессе ремоделирования. Все эти данные позволяют предполагать, что патогенетическое действие СРБ реализуется в сочетании с другими медиаторами воспаления, особенно с ИЛ-6, который и является основным индуктором синтеза СРБ. Следует полагать, что СРБ обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным потенциалом. Такого же мнения придерживаются другие [23, 25].

Мнения исследователей о влиянии цитокинов на патогенез и течение ФП в настоящее время достаточно

противоречивы. Некоторые авторы предполагают, что увеличение уровня такого цитокина, как ФНО α , вероятно, ассоциируется с пароксизмами ФП [9,41]. Изменения 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. Известно, что при ФП имеет место электрическое ремоделирование ЛП, что поддерживает постоянство аритмии [41]. Возможно, показатели воспаления играют определенную роль в трансформации синусового ритма в ФП. Не исключено, что гиперэкспрессия ФНО α является маркером рецидива ФП, особенно при наличии ХСН. Вероятно, длительное накопление структурно-функциональных и метаболических изменений в миокарде способствует увеличению концентрации цитокина при пароксизмах ФП. Установленные взаимосвязи между показателями воспаления и эхокардиографическими (ЭхоКГ) параметрами при персистирующей рецидивирующей форме ФП подкрепляют теорию воспалительного ремоделирования миокарда. Также полагают, что воспаление играет важную роль в развитии ФП, следовательно, оно может быть новой терапевтической мишенью в лечении ФП [40]. Имеются определенные взаимоотношения между маркерами воспаления (СРБ, ИЛ-6 и ФНО α) и статусом коагуляции при ФП. Указывают на связь между повышенным содержанием СРБ и ИЛ-6, ФНО α и активацией тромбоза у больных с ФП и ишемическим МИ, а также снижением активности фибринолитической системы. Более того, установлено, что ряд воспалительных маркеров являются независимыми предикторами тромбоза ушка ЛП.

Резюмируя данные мировой и отечественной литературы относительно влияния факторов воспаления на клиническое течение ФП можно предположить, что идея о вовлечении воспаления в патогенез ФП не новая, она подтверждается комбинированными клиническими, эпидемиологическими, фармакологическими и экспериментальными наблюдениями. Доказана выраженная связь между концентрацией СРБ и наличием ФП, а также риском ее рецидивов. В контролируемых исследованиях уровень СРБ достоверно увеличен у пациентов с ФП и ассоциирует с результатами КВ. Исследователи полагают, что воспаление не только может быть ответом на имеющуюся аритмию, но и составлять ее интегральную часть. Однако, несмотря на множественные исследования, маркеры воспаления при ФП пока недостаточно изучены и требуют дальнейших исследований.

Литература

1. Adamyan KG, Grigoryan SV, Yazarapetyan LG. The role of inflammation in pathogenesis of atrial fibrillation. Vestnik Arrhythmology 2008; 54: 34-1. Russian (Адамян К.Г., Григорян С.В., Азарапетян Л.Г. Роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2008; 54: 34-41).
2. Yazarapetyan LG, Budagyan LG, Grigoryan SV, et al. The prognostic value of some inflammation markers in different types of atrial fibrillation. In book "VII Congress of Armenian Cardiologists" 2009; 104-7. Russian (Азарапетян Л.Г., Будагян Л.Г., Григорян С.В. и др. Прогностическая значимость некоторых маркеров воспаления при различных клинических формах мерцательной аритмии. Научные труды VII Конгресса кардиологов Армении 2009; 104-7).
3. Volkov VI, Salamech ChN, Serik SA. Role of pro- and anti-inflammation cytokines in heart failure In book: Scientific works of Charkov Med. Institute 2007; 2: 23-8. Russian (Волков В.И., Саламех Х.Н., Серик С.А. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности. В сб: Научные труды. Харьк. гос. мед. институт 2007; 2: 23-8).
4. Grigoryan SV, Yazarapetyan LG. The role of inflammation markers in outcome of atrial fibrillation. In book: The scientific works of the Congress "The Men and Health" 2007, Yerevan 46-50. Russian (Григорян С.В., Азарапетян Л.Г. Роль маркеров воспаления в патогенезе мерцательной аритмии. В сб: Научные труды Конгресса «Человек и здоровье» 2007, Ереван, 46-50).
5. Gurevich MA. The practical aspects of atrial fibrillation etiology and treatment. Cardiologia 2001; 7: 14-8. Russian (Гуревич М.А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии. Кардиология 2001; 7: 14-8).
6. Kuschakovskij M.S. Heart arrhythmia. The handbook for doctors. "Foliant" 2004, 672. Russian (Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей. СПб.: ИКФ «Фолиант» 2004; 672 с).

7. Nasonov EL, Panjukova EL, Aleksandrova EN. CRP – inflammation marker of atherosclerosis (new data). *Kardiologia* 2002; 7: 53-62. Russian (Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология* 2002; 7: 53-62).
8. Olbinskaja LI, Ignatenko S.B. The role of cytokines in develop of heart cachexia in patients with heart failure. *Heart Failure* 2001; 2,3: 33-9. Russian (Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Ж Сердечная недостаточность* 2001; 2, 3: 33-9).
9. Tarasova O.A. Inflammation markers in atrial fibrillation. *Vrach* 2007; 1(16): 49-53. Russian (Тарасова О.А. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий. *Врач* 2007; 1(16): 49-53).
10. Abdelhadi RH, Chung MK, Wagoner D.R., New hope for the prevention of recurrent atrial fibrillation (Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh A, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves CRP and it is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542-8.
11. Ashikaga H, Marine JE. Prevention of atrial fibrillation: another good reason to recommend statins to women? *Heart* 2009; 95: 693-4.
12. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108 (24): 3006-10.
13. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, et al. Prevention of recurrence lone atrial fibrillation by the angiotensin II converting Enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *JACC* 2009; 53: 24-9.
14. 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: 560-7.
15. Boss ChJ, Lip GYH. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathology to clinical trials. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 855-9.
16. Boss ChJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorders? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-49.
17. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *JACC* 1998; 32(7): 2057-64.
18. Califf R and Fox AA. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159(3): 340-7.
19. Cheruku KK, 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: 13-8.
20. 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: 482-6.
21. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 22, 321(7255): 199-204.
22. Dernellis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 2005; 12-4.
23. Engelman MDM, Svedsen JH. Inflammation in the genesis of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 20(26): 2083-92.
24. Engelman MD, Svedsen JH. The emerging role of inflammation in atrial fibrillation and the potential of anti-inflammatory intervention: reply. *Eur Heart J* 2005; 26 (20): 2208-9.
25. Engelman MD, Ogard CG, Niemann L, et al. Increased levels of multiple markers of inflammation in patients with persistent atrial fibrillation. *Scan Cardiovasc J* 2005; 39: 36.
26. Grigoryan SV, Hazarapetyan LG, Stepanyan AA. Inhibitor of angiotensin II type I receptors Eprosartan and Amiodarone as a combined treatment of advanced heart failure and atrial fibrillation. *International Congress on Heart Failure* 2007; 233.
27. Grigoryan SV, Adamyan KG., Hazarapetyan LG. Tumor necrosis factor -aGrigoryan SV, Adamyan KG, Hazarapetyan LG. Association between inflammation markers and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *ESC Congress Barcelona* 2009;78.
28. Grigoryan SV, Adamyan KG, Hazarapetyan L G, et al . Atrial fibrillation and anti-inflammatory medication with Nimesulide, *ESC Congress Stockholm-Sweden* 27 August - 1 September 2010, 31.
29. Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and self- reported stroke. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1052-6.
30. Hernandez A. C-reactive protein and atrial fibrillation. An old marker looking for new target. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 94-8.
31. Issac TT, Dokanish H, Lakkis NM. C-reactive protein and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 11: 443-5.
32. 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: 461-6.
33. Loricchio ML, 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: 1421-4.
34. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1755-60.
35. Ockene LS, Mathews CD, Rifai N, et al. Validity and classification accuracy of serial high-sensitive C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001; 47: 444-50.
36. Pepys M.B, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12.
37. Ridker PM. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-21.
38. Schonbek U, Libby P. Inflammation, Immunity, and HMG-CJA Reductase Inhibitors: Statins as Antiinflammatory Agents? *Circulation* 2004; 109: 18-26.
39. Sideris AN, Letsas K. Inflammation and Atrial Fibrillation. *Hospital Chronicles* 2006; Suppl. 128-34.
40. 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): 45-9.
41. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005; 91: 1303-5.