

СОСТОЯНИЕ АДГЕЗИВНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.Н. Закирова*, Э.Р. Абдюкова, Н.Э. Закирова

Башкирский государственный медицинский университет. 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

Состояние адгезивной функции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

А.Н. Закирова*, Э.Р. Абдюкова, Н.Э. Закирова

Башкирский государственный медицинский университет. 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

Цель. Оценить роль нарушений адгезивной функции эндотелия в развитии фибрилляции предсердий (ФП) у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследованы 111 больных ХСН I–IV функционального класса (ФК) ишемической этиологии, которые, в зависимости от наличия ФП и ФК ХСН, разделены на 4 группы. В контрольную группу были включены 25 здоровых лиц. Об адгезивной функции эндотелия судили по концентрации растворимых молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 и sE-селектина.

Результаты. У больных ХСН III–IV ФК при наличии ФП концентрация sVCAM-1 была значимо больше параметров контроля и пациентов с ХСН I–II ФК независимо от наличия ФП, а также превышала показатели больных ХСН III–IV ФК без ФП (65%, 56,1%, 36,3% и 13,9%, соответственно; $p < 0,05$). Выявлена прямая корреляция между уровнем sVCAM-1 и индексом объема левого предсердия (ИОЛП) ($r = 0,52$; $p < 0,05$), а также между концентрацией sE-селектина и ИОЛП ($r = 0,48$; $p < 0,05$).

Заключение. Нарушения адгезивной функции эндотелия ассоциируются с наличием ФП и тяжестью течения ХСН.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, молекулы адгезии.

РФК 2013;9(1):35–39

Endothelial adhesive function in patients with ischemic heart disease complicated by chronic heart failure and atrial fibrillation

A.N. Zakirova*, E.R. Abdukova, N.E. Zakirova

Bashkir State Medical University. Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Russia

Aim. To access the role of endothelial adhesive dysfunction in the development of atrial fibrillation (AF) in patients with ischemic heart disease (IHD) complicated by chronic heart failure (CHF). **Material and methods.** 111 patients with CHF class I–IV due to myocardial ischemia were included in the study. All participants were divided into four groups according to the presence of AF and CHF class. The control group consisted of 25 healthy individuals. Endothelial adhesive function was assessed by levels of soluble intercellular adhesive molecules sVCAM-1 and sE-selectin.

Results. The sVCAM-1 level in patients with CHF class III–IV with AF was significantly higher than this in control group and patients with CHF class I–II regardless of AF occurrence, as well as higher than this in patients with CHF class III–IV without AF (65%, 56.1%, 36.3% and 13.9%, respectively, $p < 0.05$). Direct correlations between sVCAM-1 level and the left atrium volume index (LAVI) ($r = 0.52$; $p < 0.05$) and between sE-selectin level and LAVI ($r = 0.48$; $p < 0.05$) were revealed.

Conclusion. Endothelial adhesive dysfunction associates with AF existence and the severity of CHF.

Key words: ischemic heart disease, chronic heart failure, atrial fibrillation, adhesive molecules.

Rational Pharmacother. Card. 2013;9(1):35–39

*Автор, ответственный за переписку (corresponding author): a.n.zakirova@yandex.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается самым тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего, ишемической болезни сердца (ИБС), снижающим качество жизни и обуславливающим высокую смертность больных [1]. Значительно отягощает течение ХСН присоединение постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП), которая является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма [2, 3]. ФП существенно повышает риск развития инсульта, ХСН, уменьшает продолжительность жизни и увеличивает смертность [3].

Возникновение ФП сопровождается появлением быстро прогрессирующих изменений миокарда предсердий с развитием их электрического и структурного

ремоделирования [4]. В исследованиях последних лет обнаружена взаимосвязь между изменениями анатомической структуры предсердий и интенсивностью иммунновоспалительных реакций, что послужило новым направлением в изучении патогенеза ФП [5,6]. Каскад воспалительных реакций инициируют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), антагонисты рецепторов ИЛ-1, которые могут являться независимыми факторами риска развития ФП [7].

В то же время имеются сведения, что провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО- α способствуют активации эндотелиальных клеток и индуцируют повышенную экспрессию селектинов (Е-селектин, Р-селектин) и молекул межклеточной адгезии (VCAM-1 и ICAM-1). По мнению ряда ученых [8,9] функциональная активность эндотелия во многом зависит от клеточных молекул адгезии VCAM-1 и Е-селектина, обеспечивающих клеточный контакт и адгезию клеток на эндотелии.

В литературе представлены лишь отдельные работы по изучению содержания молекул адгезии в крови

Сведения об авторах:

Закирова Аляра Нурмухаметовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической кардиологии БГМУ

Абдюкова Эльвина Расулевна — к.м.н., ассистент той же кафедры

Закирова Нэлли Эриковна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики БГМУ

больных ИБС, атеросклерозом и легочной гипертензией [10–13], но недостаточно сведений по оценке адгезивных свойств эндотелия, нарушения которых возникают в процессе структурно-функциональной перестройки левых камер сердца у больных ХСН в сочетании с ФП.

Цель исследования: оценить роль нарушений адгезивной функции эндотелия в развитии ФП у больных ИБС, осложненной ХСН.

Материал и методы

В исследование включены 111 больных (86 мужчин и 25 женщин) ХСН I–IV функционального класса (ФК), осложнившей течение ИБС.

Критерии включения: ХСН I–IV ФК ишемической этиологии; фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) <45%; отсутствие значимых поражений клапанного аппарата сердца; письменное информированное согласие.

Критерии исключения: первичные поражения сердца; инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия или коронарная реваскуляризация менее чем за 3 мес до исследования; мозговой инсульт; неконтролируемая артериальная гипертензия; сахарный диабет; тяжелые заболевания легких, печени, почек, требующие коррекции. Базисная терапия включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторы, диуретики, спиронолактон, дигоксин, у больных с ФП — непрямые антикоагулянты.

У 65% из них в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда, у 58 (52,3%) больных течение ХСН осложнилось постоянной формой ФП с длительностью заболевания $6,5 \pm 3,75$ года. У 53 (47,7%) пациентов с ХСН нарушения ритма отсутствовали.

Больные ХСН в зависимости от ФК и наличия ФП были разделены на 4 группы. В первую группу вошли

26 (24%) больных ХСН I–II ФК без ФП, вторую группу составили 28 (25%) пациентов с ХСН I–II ФК с ФП. В третью группу вошли 27 (24%) больных ХСН III–IV ФК без ФП, а в четвертую — 30 (27%) пациентов с ХСН III–IV ФК с ФП.

В контрольную группу вошли 25 здоровых лиц, из них 58% мужчин и 42% женщин (средний возраст — $52,4 \pm 3,27$ года) без нарушений ритма сердца, у которых были проведены тест с 6-минутной ходьбой (6МТ), суточное мониторирование ЭКГ (для исключения нарушений ритма), эхокардиография (для исключения поражений миокарда и клапанного аппарата), исследование липидов крови.

Толерантность к физической нагрузке определяли по 6МТ, исследование внутрисердечной гемодинамики проводили на аппарате VINGMED System Five (General Electric, США) с оценкой линейных и объемных показателей ЛЖ и левого предсердия (ЛП), индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографистов [14]. Для оценки адгезивной функции эндотелия исследовали уровень растворимых молекул межклеточной адгезии sVCAM и sE-селектина, который определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем Bender Medsystems (Австрия). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). При анализе материала рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m) и стандартные отклонения с доверительной вероятностью 95%. Достоверность средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИБС исследуемых групп (n=111)

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Число больных, n	26	28	27	30
Возраст, годы	$55,1 \pm 2,74$	$57,2 \pm 3,28$	$65,1 \pm 3,64$	$68,0 \pm 4,01$
Мужчины, n (%)	21 (80,8)	24 (85,7)	20 (74,1)	21 (70)
ИМ в анамнезе, n (%)	15 (57,7)	16 (57,1)	19 (70,3)	22 (73,3)
ФК ХСН	$1,6 \pm 0,43$	$1,8 \pm 0,51$	$3,5 \pm 0,71$	$3,7 \pm 0,63$
Тест с 6-минутной ходьбой, м	$405,2 \pm 13,01$	$386,3 \pm 11,24$	$184,2 \pm 12,33$	$148,1 \pm 10,22^*$
Фракция выброса ЛЖ, %	$55,8 \pm 2,58$	$48,6 \pm 2,88$	$38,2 \pm 4,01$	$26,3 \pm 3,45^*$
Проводимая терапия				
Ингибиторы АПФ, n (%)	26 (100)	28 (100)	27 (100)	30 (100)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	26 (100)	28 (100)	27 (100)	30 (100)
Диуретики, n (%)	12 (46,1)	10 (35,7)	26 (96,3)	28 (93,3)
Спиронолактон, n (%)	10 (38,5)	12 (42,8)	27 (100)	28 (100)
Дигоксин, n (%)	-	20 (71,4)	25 (92,6)	30 (100)
Непрямые антикоагулянты, n (%)	-	20 (71,4)	-	30 (100)
Данные представлены в виде n (%) или $M \pm m$; * $p < 0,05$ по сравнению с группой 3				

Таблица 2. Содержание молекул межклеточной адгезии у больных ИБС, осложненной ХСН и ФП (M±m)

Показатель	Контроль (n=25)	Группа 1 ХСН I-II ФК без ФП (n=26)	Группа 2 ХСН I-II ФК с ФП (n=28)	Группа 3 ХСН III-IV ФК без ФП (n=27)	Группа 4 ХСН ФК-III-IV с ФП (n=30)
sVCAM-1, пг/мл	560,8 ± 24,41	592,8 ± 24,60	678,9 ± 25,82 ^{ав}	812,8 ± 28,21 ^{авс}	925,4 ± 30,20 ^{авсд}
sE-селектин, пг/мл	38,2 ± 5,80	44,3 ± 5,91	58,5 ± 6,20 ^а	64,5 ± 5,41 ^{ав}	91,7 ± 9,64 ^{авсд}

^а p<0,05 по сравнению с контролем; ^б p<0,05 по сравнению с группой 1; ^с p<0,05 по сравнению с группой 2; ^д p<0,05 по сравнению с группой 3

Содержание sVCAM-1 у пациентов с ХСН I-II ФК без ФП находилось в пределах контрольных величин (табл. 2). Присоединение ФП характеризовалось значимым увеличением его уровня по сравнению с данными здоровых и больных ХСН I-II ФК без ФП (21,1% и 14,5%, соответственно; p<0,05). По мере прогрессирования заболевания у пациентов с ХСН III-IV ФК как с ФП, так и без нарушений ритма сердца существенно возросли уровни sVCAM. Сравнительный анализ выявил, что у больных ХСН III-IV ФК при наличии ФП концентрация sVCAM-1 была значимо больше параметров контроля и чем у пациентов с ХСН I-II ФК независимо от наличия ФП, а также превышала показатели больных ХСН III-IV ФК без ФП (65%, 56,1%, 36,3% и 13,9%, соответственно; p<0,05).

Одновременно, у больных ХСН установлены нарушения адгезивной функции эндотелия, характеризующиеся прогрессирующим повышением уровня sE-селектина по мере роста ФК ХСН и присоединения ФП. Уже на раннем этапе заболевания у пациентов с ХСН I-II ФК при наличии ФП отмечено значимое увеличение концентрации sE-селектина по сравнению с контролем и данными больных ХСН I-II ФК без ФП (53,1 и 45,6, соответственно; p<0,05).

Максимальные значения sE-селектина зарегистрированы у больных ХСН III-IV ФК с ФП. Важно отметить, что активность sE-селектина у больных ХСН III-IV ФК не только в 2,4 раза отличалась от контроля, но и существенно превышала показатели больных ХСН I-II ФК как с ФП, так и без ФП, а также данные пациентов с ХСН III-IV ФК без ФП (12,1% и 42,2%, соответственно; p<0,05).

При корреляционном анализе, проведенном у больных ХСН III-IV ФК, установлена взаимосвязь между параметрами sVCAM-1 и sE-селектина (r=0,46; p<0,05). Определены прямые корреляционные зависимости между уровнем sVCAM-1 и показателем индекса объема левого предсердия (ИОЛП) (r=0,52; p<0,05). Корреляционные взаимосвязи имелись также между концентрацией sE-селектина и параметром ИОЛП (r=0,48; p<0,05). Выявлены умеренные прямые зависимости между содержанием sE-селектина, sVCAM-1 и показателем ИММЛЖ (r=0,42; r=0,44; p<0,05). Обнаружена зависимость между уровнем sE-селектина, sVCAM-1 и ФК ХСН (r=0,52; 0,56; p<0,05).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что нарушения адгезивной функции эндотелия с повышенной экспрессией sVCAM-1 и sE-селектина, выявленные у больных ИБС, сопряжены с наличием ФП и тяжестью течения ХСН.

Обсуждение

ФП — наиболее распространенное нарушение ритма сердца, которое ассоциируется с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличением риска развития инсульта и системных тромбоэмболий, сердечной недостаточности и ухудшением качества жизни [2,3]. Возникновение ФП сопровождается появлением быстро прогрессирующих изменений миокарда с развитием их электрического и структурного ремоделирования [4]. Ранее нами показано, что наличие ФП у больных ХСН характеризуется структурно-геометрической перестройкой ЛП со значимым увеличением передне-заднего, поперечного и продольного размеров ЛП, возрастанием индекса объема и индекса сферичности ЛП с формированием его сферификации [13].

В генезе ФП большое значение придается таким структурным изменениям, как гипертрофия, фиброз и некроз миокарда предсердий. Показано, что перманентная форма ФП приводит к формированию обширного интерстициального фиброза и повышенной выработке коллагена I типа [15]. Эти изменения обеспечивают возникновение и увеличивают продолжительность существования ФП [16].

В исследованиях последних лет обнаружена взаимосвязь между изменением анатомической структуры предсердий и уровнем воспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-1 [7]. В то же время имеются сведения, что повышенная продукция цитокинов является неспецифическим воспалительным ответом на повреждение миокарда и может приводить к активации эндотелия, индуцируя экспрессию молекул межклеточной адгезии и развитие дисфункции эндотелия [17]. Установлено, что эндотелиальные клетки экспрессируют E-селектин, ICAM-1 и VCAM-1 [8,9,17,18], а их активность моделирует провоспалительные цитокины ИЛ-1β и ФНО-α.

В исследованиях, проведенных нами ранее, у больных ИБС с различной тяжестью стенокардии установлена взаимосвязь между уровнями провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ФНО-α и активностью молекул ад-

гезии VCAM-1 и Е-селектина [10]. В то же время известно, что функциональная активность эндотелия во многом зависит от клеточных молекул адгезии [8,9], гиперэкспрессия которых на мембране эндотелиальных клеток отражает процесс активации эндотелия. Молекулы адгезии играют важную роль в межклеточном взаимодействии клеток эндотелия, моноцитов, гладкомышечных клеток и тромбоцитов, а также во взаимодействии лейкоцитов, тромбоцитов и фибробластов с внеклеточным матриксом.

Е-селектин — эндотелиальная лейкоцитарная адгезивная молекула, ее синтез строго специфичен для эндотелиальных клеток [8,9,17,18]. VCAM-1, молекула адгезии сосудистого эндотелия I типа, экспрессируется на эндотелиальных клетках в фокусе воспаления, на тканевых макрофагах и дендритных клетках после стимуляции клеток ИЛ-1 β , ФНО- α и интерфероном [19]. При активации эндотелия экспрессия молекул адгезии быстро усиливается.

Таким образом, ряд молекул межклеточной адгезии (VCAM-1, Е-селектин) имеет эндотелиальное происхождение, что позволяет рассматривать их в качестве гуморальных показателей, характеризующих адгезивную функцию эндотелия.

При оценке содержания sVCAM-1 у больных ХСН в зависимости от тяжести течения и наличия ФП выявлено, что у пациентов с ХСН I-II ФК без ФП его уровень не отличался от контроля, а по мере повышения ФК ХСН и присоединения ФП установлена его гиперэкспрессия, достигающая максимума у больных ХСН III-IV ФК при наличии ФП. Полученные результаты согласуются с результатами исследования [20], в котором показана взаимосвязь показателей VCAM-1 с тяжестью коронарного атеросклероза и выраженностью ИБС.

Е-селектин — адгезивная молекула, его гиперэкспрессия характерна только для активированного эндотелия, иные же молекулы адгезии могут экспрессироваться как эндотелиальными, так и другими клетками. Нами установлено, что экспрессия sЕ-селектина ассоциируется с наличием ФП и тяжестью течения ХСН. Минимальные значения sЕ-селектина, сопоставимые с данными контроля, выявлены на ранних стадиях ХСН (I-II ФК) при отсутствии ФП; гиперэкспрессия и высокие его показатели определены при наличии ФП у больных с тяжелым течением ХСН (III-IV ФК). Полученные результаты согласуются с данными исследования [21], в котором продемонстрировано, что у больных ХСН содержание молекул адгезии существенно повышается, в частности — растворимых в крови sVCAM-1, sICAM-1, sP и sЕ-селектина, что приводит к более легкой миграции лейкоцитов через эндотелий и к инфильтрации сосудов нейтрофилами/макрофагами.

Таким образом, выявлено значимое повышение sVCAM-1 и sЕ-селектина уже на ранних стадиях ХСН

(I-II ФК) при наличии ФП, и зарегистрирован дальнейший подъем их активности по мере прогрессирования ХСН и присоединения ФП. Установлено, что характерной особенностью корреляционных взаимоотношений, выявленных у больных ХСН III-IV ФК с ФП, является существование отчетливой связи между степенью экспрессии молекул межклеточной адгезии и выраженностью процессов ремоделирования ЛП.

Выявленные закономерности изменений адгезивной функции эндотелия у больных ХСН различных ФК при наличии ФП и данные корреляционного анализа, по-видимому, свидетельствуют о патогенетической значимости нарушений гуморального ответа эндотелия в формировании ФП у больных ХСН ишемической этиологии.

Кроме того, молекулы межклеточной адгезии можно рассматривать не только в качестве показателей, отражающих выраженность дисфункции эндотелия, но и в качестве маркеров оценки иммуновоспалительных реакций, поскольку увеличение их продукции обусловлено повышением системной секреции провоспалительных цитокинов.

Следует полагать, что воспалительные изменения в миокарде предсердий способны влиять не только на анатомический субстрат, но и на электрофизиологические свойства мембраны кардиомиоцитов. Иммуновоспалительные реакции с активацией эндотелия, по-видимому, могут изменять конформацию белков ионных каналов на поверхности клетки, что нарушает транспорт ионов калия, натрия и увеличивает возбудимость [5, 22]. В этой ситуации ФП может возникать при незначительных анатомических изменениях предсердий, например, уже на ранних стадиях ХСН, что показано в нашем исследовании, а восстановление нарушенной функции эндотелия и подавление воспалительных реакций, по-видимому, может способствовать стабилизации синусового ритма.

Вероятно, иммуновоспалительные реакции и дисфункция эндотелия не являются единственными причинами аритмогенности предсердий, но, тем не менее, они способны в определенных условиях подготавливать миокард к развитию аритмий и инициировать возникновение ФП у больных ХСН [23].

Следовательно, иммуновоспалительные реакции и нарушения адгезивной функции эндотелия играют существенную роль в развитии и поддержании ФП у больных ХСН ишемической этиологии.

Заключение

Нарушения адгезивной функции эндотелия у больных ХСН ишемической этиологии ассоциируются с тяжестью течения ХСН и наличием ФП. Уже на ранних стадиях ХСН (I-II ФК) при наличии ФП выявлено значимое повышение активности sVCAM-1 и sЕ-се-

лектина. Гиперэкспрессия молекул межклеточной адгезии и их максимальные значения зарегистрированы при наличии ФП у больных с тяжелым течением ХСН (III–IV ФК).

У больных ХСН высоких ФК с ФП установлены корреляционные взаимоотношения между показателями sVCAM-1, sE-селектина и структурно-геометрическими

параметрами ЛП. Результаты исследования указывают на важную роль воспаления и нарушений адгезивной функции эндотелия в развитии ФП у больных ХСН.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Treatment of heart failure in the 21st century: achievements, problems and lessons of medicine. *Kardiologiya* 2008; (2): 6–16. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в 21 веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. *Кардиология* 2008; (2): 6–16).
2. Camm A.J. Atrial fibrillation and risk. *Clin Cardiol* 2012; 35 Suppl 1:1–2.
3. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369–2429.
4. Zi D, Karen S, Leung T.K, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100:87–95.
5. Tarzimanova A.I., Fomina I.G. The role of inflammation in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2006; 5(7):91–93. Russian (Тарзиманова А.И., Фомина И.Г. Роль воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2006; 5(7):91–93).
6. Kumagai K, Nakashima H, Sakn K. The HMG-COA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004; 62:105–111.
7. Engelman MDM, Svedsen J.H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:2083–92.
8. Price D.T., Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med* 1999; 107:85–97.
9. Oliveira G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7:148–54.
10. Zakirova N.E., Oganov R.G., Zakirova A.N. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Rational Pharmacother Card* 2008; 4:23–27. Russian (Закирова Н.Э., Оганов Р.Г., Закирова А.Н. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца. *РФК* 2008; 4:23–27).
11. Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Masenko V.P., Chazova I.E. Inhaled nitric oxide: clinical effects and influence on the profile of inflammatory markers in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Rational Pharmacother Card* 2012; 8(4):500–508. Russian (Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Масенко В.П., Чазова И.Е. Ингаляционный оксид азота: клинические эффекты и влияние на профиль провоспалительных маркеров у пациентов с идиопатической легочной гипертензией. *РФК* 2012; 8(4):500–508).
12. Tzoulaki F. C-reactive protein, interleukin-6 and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population. *Edinburgh artery study. Circulation* 2005; 112:976–983.
13. Zakirova A.N., Abdjukova E.R. Influence of β -blockers on cardiac remodeling and adhesive endothelial function in patients with coronary heart disease complicated with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Kardiologiya* 2010; 3:11–15. Russian (Закирова А.Н., Абдюкова Э.Р. Влияние β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда и адгезивную функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Кардиология* 2010; 3:11–15).
14. ACC/AHA/AHA/ASE 2003 Guidelines Update to the Clinical Application of Echocardiography. *Circulation* 2003; 108(9):1146–62.
15. Gronefeld G.C., Hohnloser S.H. Heart failure complicated by atrial fibrillation: mechanistic, prognostic and therapeutic implications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8(2): 107–13.
16. Klein G, Szalay Z. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002; 54(2): 361–79.
17. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352(16): 1685–1695.
18. Lutay M.I., Golikova I.P., Deak S.I. Systemic inflammation in patients with coronary heart disease. *Ukrainian meditsinskiy zhurnal* 2006; 2:80–83. Ukrainian (Лутай М.И., Голикова И.П., Деак С.И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Украинский медицинский журнал* 2006; 2:80–83).
19. Marui N, Offermann M.K., Swerlick R. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression age regulated through an antioxidant – sensitive mechanism in human valvular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92:1866–74.
20. Hwang S.J., Ballantyne C.B., Sharrett A.R. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96:4219–25.
21. Hasper D., Hummel M, Kleber E. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19:761–765.
22. Dornellis J., Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25:1100–107.
23. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219–26.

Поступила: 05.02.2013

Принята в печать: 06.02.2013