

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Е.И. Леонова*, Г.Г. Шехян, В.С. Задионченко, К.М. Багатырова

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр.1

Рассматриваются особенности патогенеза фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Обсуждается влияние терапии хронической обструктивной болезни легких на возникновение и течение фибрилляции предсердий, а также подходы к терапии фибрилляции предсердий у данной категории больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(3):328–333

Atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

E.I. Leonova*, G.G. Shehan, V.S. Zadionchenko, K.M. Bogatyrova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Characteristics of atrial fibrillation pathogenesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease are discussed. The impact of chronic obstructive pulmonary disease treatment on the onset and course of atrial fibrillation, as well as approaches to the treatment of atrial fibrillation in this category of patients are also considered.

Key words: atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(3):328–333

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): zei86@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) лидирует среди всех аритмий по тяжести осложнений и неблагоприятным исходам, а по своей распространенности в популяции уступает место лишь экстрасистолии [1,2]. Встречаемость ФП в молодом возрасте составляет от 0,4 до 1,0%, а в старших возрастных группах увеличивается до 8% [3].

ФП ассоциирована как с сердечно-сосудистыми заболеваниями [артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС)], так и с легочной патологией, в частности, с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ).

Установлено, что ХОБЛ является важным фактором риска развития АГ, ИБС, аритмий, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти. В структуре аритмий при данной нозологии 77% составляют суправентрикулярные аритмии, 8% приходится на мерцательную аритмию [2].

На фоне ХОБЛ появляется ряд благоприятных условий для поражения сердца, таких как гипоксия, токсическое влияние на миокард продуктов бронхолегочного воспаления (с последующей его дистрофией), гиперкатехоламинемия (вследствие активации симпатoadrenalной системы).

Одной из ведущих причин сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний является общность

фактора риска – курения, а уменьшение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) расценивается в качестве предиктора развития сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциируется с увеличением смертности.

На сегодняшний день существует несколько эпидемиологических исследований, посвященных поиску взаимосвязи между частотой возникновения фибрилляции предсердий (ФП) и нарушением функции легких. По данным Фрамингемского исследования, включающего 4731 пациента, частота ФП не коррелировала с ОФВ1 [4].

В исследовании PAISLEY с участием 15406 пациентов было выявлено, что больные с ФП имели более низкий ОФВ1 [5], в результате было выдвинуто предположение о связи между ФП и ухудшением легочной функции.

В исследовании COPENGAGEN установлена четкая зависимость между выраженностью бронхиальной обструкции и возникновением ФП, которая возникала в 2 раза чаще у пациентов с ОФВ1 менее 60% [6]. По данным исследования ТАКАНАТА, процентный показатель ОФВ1 – независимый фактор риска развития ФП, причем ее распространенность в группе с ограничением скорости воздушного потока оказалась выше, чем у пациентов с гипертрофией левого желудочка сердца (14,3% против 4,4%) [7].

В поисках патогенеза фибрилляции предсердий при ХОБЛ

Из предполагаемых патогенетических механизмов развития ФП у больных со сниженной легочной функцией можно назвать: 1) гипоксию и оксидативный стресс, 2) нарушения гемодинамики и легочную ги-

Сведения об авторах:

Леонова Елена Игоревна – аспирант кафедры терапии и семейной медицины МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Шехян Грант Георгиевич – к.м.н., доцент той же кафедры

Задионченко Владимир Семенович – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Багатырова Калимат Магомедовна – к.м.н., доцент той же кафедры

пертензию, 3) хроническое системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию (рис. 1).

Гипоксия и оксидативный стресс

Влияние нарушенной функции легких на частоту возникновения ФП, возможно, связано с гипоксией. Известно, что в условиях гипоксии активируется симпато-адреналовая система, в результате чего увеличивается вероятность развития нарушений ритма сердца, в частности, ФП [8,9]. Известно, что тахикардия в покое и снижение вариабельности сердечного ритма, которые часто встречаются среди больных ХОБЛ, являются фактором риска сердечно-сосудистых событий и ассоциированы с ростом заболеваемости и смертности населения в целом [10, 11].

В результате гипоксического воздействия увеличивается выраженность системного воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. По результатам немногочисленных исследований было установлено увеличение С-реактивного белка (СРБ), молекул клеточной адгезии в ответ на временную гипоксию [12]. Также зафиксировано уменьшение концентрации антиоксидантной супероксиддисмутазы (СОД) в миокарде в ответ на гипоксию в эксперименте [13]. Данный эффект может иметь место и у пациентов с ХОБЛ, особенно усиливаясь во время физической нагрузки или обострений заболевания. Главным фактором, запускающим процесс перекисного окисления липидов является симпато-адреналовая система, активизирующаяся в ответ на гипоксию. В условиях снижения антиоксидантной системы (СОД, глутатионпероксидазы) увеличивается концентрация свободных радикалов, что приводит к перекисидации липидов клеточных мембран с их последующим повреждением. При взаимодействии свободных радикалов с ядерной и митохондриальной ДНК образуется супероксид анион, индуцирующий апоптоз. Таким образом, происходит повреждение билипидного слоя кардиомиоцитов, а также их частичная гибель, что приводит к ремоделированию миокарда [13, 14].

Гипоксия также снижает почечный кровоток, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и, как следствие, к периферической вазоконстрикции и окислительному стрессу, а повышение уровня ренина коррелирует с тяжестью ХОБЛ, степенью оксигенации и способствует, по некоторым данным, формированию легочной гипертензии и хронического легочного сердца (ХЛС) [9, 15, 16], являясь предиктором развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий [17]. Единичные исследования показали также повышение уровня кортизола и альдостерона у больных ХОБЛ [9].

Легочная гипертензия и нарушения гемодинамики, влияющие на возникновение ФП

Для больных ХОБЛ характерна легочная гипертензия, развивающаяся под влиянием таких факторов, как гипоксия, полицитемия, формирующаяся эмфизема легких. Одним из звеньев патогенеза легочной гипертензии является эндотелиальная дисфункция – общий патофизиологический механизм начала формирования и усугубления многих патологических состояний [18]. В результате на фоне гипоксии происходит вазоконстрикция и активируется пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к ремоделированию легочного сосудистого русла с миграцией гладкомышечных клеток в интиму сосудов, с последующей их пролиферацией, утолщением адвентиции капиллярного русла, сопровождающим деструкцию паренхимы лёгких [12, 19].

Полицитемия также вносит вклад в развитие легочной гипертензии, так как повышение вязкости крови увеличивает легочное сопротивление. Кроме того полицитемия является важным фактором риска развития тромбозов, на фоне которых возникает вторичная легочная гипертензия [19].

Насколько связано наличие и выраженность легочной гипертензии и ХЛС с возникновением и течением ФП у больных ХОБЛ, остается неясным. В литературе встречается небольшое количество публикаций по данному вопросу. Так Kang и соавт. отметили, что у больных ХОБЛ повышение давления в легочной артерии часто коррелирует с наличием у них мерцательной аритмии, и данное изменение гемодинамики можно расценивать как фактор, вызывающий ФП [20].

По мнению Haissaguerre M, и соавт. эктопические импульсы, исходящие из легочных вен, возникающие на фоне легочной гипертензии, могут провоцировать аритмии, в том числе и пароксизмы ФП [21].

Помимо легочной гипертензии в литературе описаны другие признаки нарушений гемодинамики, влияющие на возникновение и течение ФП. Так, I.A.Paraskevaidis и соавт., обследовав пациентов со впервые возникшей фибрилляцией предсердий, по данным импульсного доплеровского режима чрезпищеводной эхокардиографии [22] выявили два наиболее значимых предиктора эффективности кардиоверсии: степень переднезаднего укорочения левого желудочка (>30%) и скорость кровотока в области ушка левого предсердия (>20 см/с).

По мнению O.V. Melnichenko и соавт. диаметр правого желудочка является наиболее достоверно значимым фактором риска развития ФП [17].

По данным Роттердамского исследования толщина комплекса «интима-медиа» также оказалась связанной с вероятностью развития ФП [23], однако исследова-

ний данного параметра в качестве предиктора развития ФП у больных ХОБЛ не проводилось.

Известно, что у больных с ФП и ХОБЛ наблюдается увеличение диаметра правого желудочка по сравнению с больными без ФП, что дает основание предполагать диагностическую значимость этого параметра в качестве фактора возникновения ФП у больных ХОБЛ [17].

Мало изученным является связь между респираторной недостаточностью, развивающейся у больных ХОБЛ, и дисфункцией левого желудочка и возникновением аритмий [24].

В ограниченном количестве исследований показано, что диастолическая дисфункция левого желудочка коррелирует с тяжестью бронхообструкции и повышает риск госпитализации при обострении ХОБЛ, что еще раз подчеркивает важность оценки данного параметра у больных этой нозологией [24].

Объяснением связи между тяжестью ХОБЛ и диастолической дисфункцией левого желудочка может быть системное воспаление, как единый патогенетический механизм, связывающий выраженность бронхообструктивного синдрома и процесс атерогенеза, приводящий к развитию ИБС, которая повышает риск развития аритмий.

Наличие хронического легочного сердца при вторичной легочной гипертензии теоретически может изменять геометрию левого желудочка за счет пролабирования межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка [19]. Насколько связано наличие диастолической дисфункции левого желудочка с возникновением ФП у больных ХОБЛ, остается неизвестным.

Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция

Еще в 70-х г.г. XX века американские исследователи Ross R, Glomset J.A. предположили гипотезу атерогенеза в ответ на повреждение сосудистой стенки различными факторами. Наиболее значимым фактором, повреждающим сосудистую стенку, для больных ХОБЛ являются токсические компоненты сигаретного дыма. Они вызывают оксидативный стресс, приводящий к нарушению функции эндотелия. Под влиянием свободных радикалов происходит дисбаланс между защитными (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин-PGI) и повреждающими сосудистую стенку факторами (эндотелин-1, тромбосан- A_2 , супероксиданион). В результате повышения продукции свободных радикалов подавляется функция NO-синтазы, что приводит к уменьшению продукции оксида азота – основного вазодилатора, который в норме подавляет экспрессию молекул клеточной адгезии и оказывает антипролиферативное, антитромботическое действие, также значительно снижается выработка других вазодилаторов, таких как простациклины,

простагландины, оксид азота. В условиях гипоксии на фоне активации симпат-адреналовой системы происходит выход цитозольного кальция в цитоплазму гладкомышечных клеток сосудов, что вызывает деполяризацию и приводит к вазоконстрикции. Данный эффект потенцирует воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов, таких как лейкотриены, гистамин, серотонин, ангиотензин II и катехоламины, вырабатывающихся на фоне гипоксии.

Билипидный слой эндотелия подвергается процессу периксидации свободными радикалами, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и повышению экспрессии молекул клеточной адгезии, таких как ICAM-1 и VCAM-1. В результате лимфоциты и моноциты прикрепляются к поврежденному эндотелию и мигрируют в субэндокардиальное пространство, где происходит дифференцировка моноцитов в макрофаги под влиянием моноцитарного колониестимулирующего (M-CSF) и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего (GM-CSF) и других факторов, выделяемых эндотелиоцитами. При участии моноцитарного колониестимулирующего фактора (M-CSF) образуются макрофаги, секретирующие провоспалительные цитокины (интерлейкин – 1 β , ФНО- α), хемоаттрактанты, факторы роста, активирующие гладкомышечные клетки, вызывающие их миграцию в интиму сосудов и пролиферацию. При участии гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF) появляются макрофаги, способные захватывать избыток модифицированных липопротеинов, превращаясь в пенистые клетки. Так происходит рост атеросклеротической бляшки [23, 25].

В настоящее время изучается роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярной патологии у больных ХОБЛ. В единичных исследованиях установлена зависимость между концентрацией маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 и наличием ишемической болезни сердца у пациентов с ХОБЛ [26].

По данным Verdejo H., et al. 2011, концентрация молекулы клеточной адгезии сосудистого типа-1 (vascular cell adhesion molecule-1: VCAM-1) имеет связь с возникновением пароксизмальной формы ФП у больных в послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования [27]. Исследований по изучению маркеров эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса в качестве предикторов возникновения ФП у больных с ХОБЛ не проводилось, поэтому можно лишь предполагать их значимость в патогенезе мерцательной аритмии у данной категории больных.

Среди маркеров системного воспаления широко изучаемым является С-реактивный белок – белок острой фазы воспаления, синтезируемый гепатоцитами под влиянием провоспалительных цитокинов, преимуще-

ственно интерлейкина-6 [28]. Предполагается, что СРБ имеет самостоятельное значение в атерогенезе и атеротромбозе, так как, накапливаясь в местах атеросклеротического поражения артерий, он активирует систему комплимента, усиливая тем самым выраженность воспалительной реакции, усугубляя атерогенез [29-31]. Показано, что уровень интерлейкина-6 и высокочувствительного С-реактивного белка коррелируют с наличием или развитием ФП, а также риском ее рецидива после кардиоверсии [28]. С другой стороны, Alegret J.M. et al. сделали вывод, что концентрация СРБ не увеличивает риск фибрилляции предсердий, а воспаление, по всей вероятности, является следствием ФП [32].

По данным последнего метаанализа с оценкой зависимости между уровнем высокочувствительного СРБ и возникновением и частотой рецидивирования ФП выявлено, что пациенты с положительным СРБ ($>0,6$ мг/дл) в 5,91 раз более склонны к развитию ФП, чем пациенты с отрицательным СРБ. По мнению авторов, базовый уровень СРБ перед кардиоверсией может помочь спрогнозировать риск рецидива мерцательной аритмии после кардиоверсии [33].

Отметим, что исследований данного маркера у больных с ХОБЛ не проводилось, поэтому остается неизвестным, насколько уровень активности СРБ влияет на возникновение и течение ФП у пациентов данной группы.

В последнее время, помимо СРБ, активно изучается роль гомоцистеина как маркера эндотелиальной дисфункции. Его повышенные значения ассоциируются с нарушением эндотелиозависимой вазодилатации и развитием атеросклеротического процесса в сосудистом русле, а также с оксидативным стрессом, воспалением, тромбозом, пролиферативными изменениями [34,35].

Исследования показали, что более высокие значения гомоцистеина встречаются при персистирующей форме ФП по сравнению с лицами с пароксизмальной формой или с синусовым ритмом [36, 37]. Однако нет данных о содержании гомоцистеина в крови у больных с коморбидной патологией.

Клеточная воспалительная инфильтрация миокарда предсердий у больных ФП значительно превышает таковую у лиц без ФП (лейкоциты $CD45+ 7,5 \pm 7,5$ и $2,7 \pm 1,5$ в одном поле зрения, $p < 0,01$) [18], что является подтверждением участия системного воспаления в возникновении мерцательной аритмии. Цитологическая картина миокарда характеризуется замещением кардиомиоцитов фиброцитами в области предсердий [19].

Влияние терапии ХОБЛ на возникновение и течение фибрилляции предсердий

Некоторые группы препаратов, применяемых в лечении ХОБЛ, имеют дозозависимый проаритмогенный эффект. Так известно, что однократное приме-

нение β_2 -адреномиметиков короткого действия приводит к увеличению числа сердечных сокращений в среднем на 9 ударов в мин [38,39]. Предполагают, что данная группа препаратов может спровоцировать пароксизм ФП во время обострений ХОБЛ, когда резко возрастает потребность в них. Однако следует отметить, что пароксизмы ФП у больных ХОБЛ не всегда связаны с обострением. Производные ксантина пролонгированного действия оказывают проаритмогенный эффект у пациентов с ХОБЛ тяжелой стадии, тогда как у больных со средней и легкой стадией ХОБЛ достоверно уменьшается частота наджелудочковых и желудочковых аритмий (Гурижева М.В., дисс. к.м.н., 2009). При исследовании возможного проаритмогенного действия пролонгированных β_2 -агонистов (формотерола, салметерола) выявлено увеличение предсердной тахикардии, но данных о влиянии на рецидивы ФП получено не было [40,39]. На фоне применения комбинированных препаратов (салметерол и флутиказон пропионат) достоверно снижается количество аритмических эпизодов [40].

В целом предполагают, что достаточная базисная терапия ХОБЛ, снижающая частоту и тяжесть обострений, уменьшает вероятность развития пароксизмов ФП.

Научных данных по оптимизации терапии ХОБЛ при имеющейся ФП недостаточно, так как пациенты с таким сочетанием нозологий часто исключаются из клинических исследований, поэтому лечение ХОБЛ у пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии согласно рекомендациям должно проводиться как обычно [41].

По последним данным использование статинов, а также глюкокортикостероидов может положительно влиять на течение ФП у больных ХОБЛ [42, 43].

Можно предположить, что применение глюкокортикостероидов уменьшает одно из главных патогенетических звеньев сердечно-сосудистых проявлений у больных ХОБЛ – системное воспаление и, возможно, тем самым влияет на возникновение аритмии. Результаты исследований по этому вопросу противоречивы. Например, Sin D.D. и соавт. выявили, что на фоне терапии как ингаляционными, так и системными глюкокортикостероидами уровень СРБ уменьшился на 50 и 63%, соответственно, по сравнению с плацебо. Однако в результате более длительного применения глюкокортикостероидов существенного снижения СРБ отмечено не было [44, 45].

Еще одной группой препаратов, блокирующих патогенетический механизм развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ, являются статины. На фоне их применения у больных ХОБЛ уменьшается уровень СРБ, вероятно, вследствие снижения выработки интерлейкина-6 [46]. Они улучшают прогноз больных с ХОБЛ, уменьшают частоту госпитализаций по

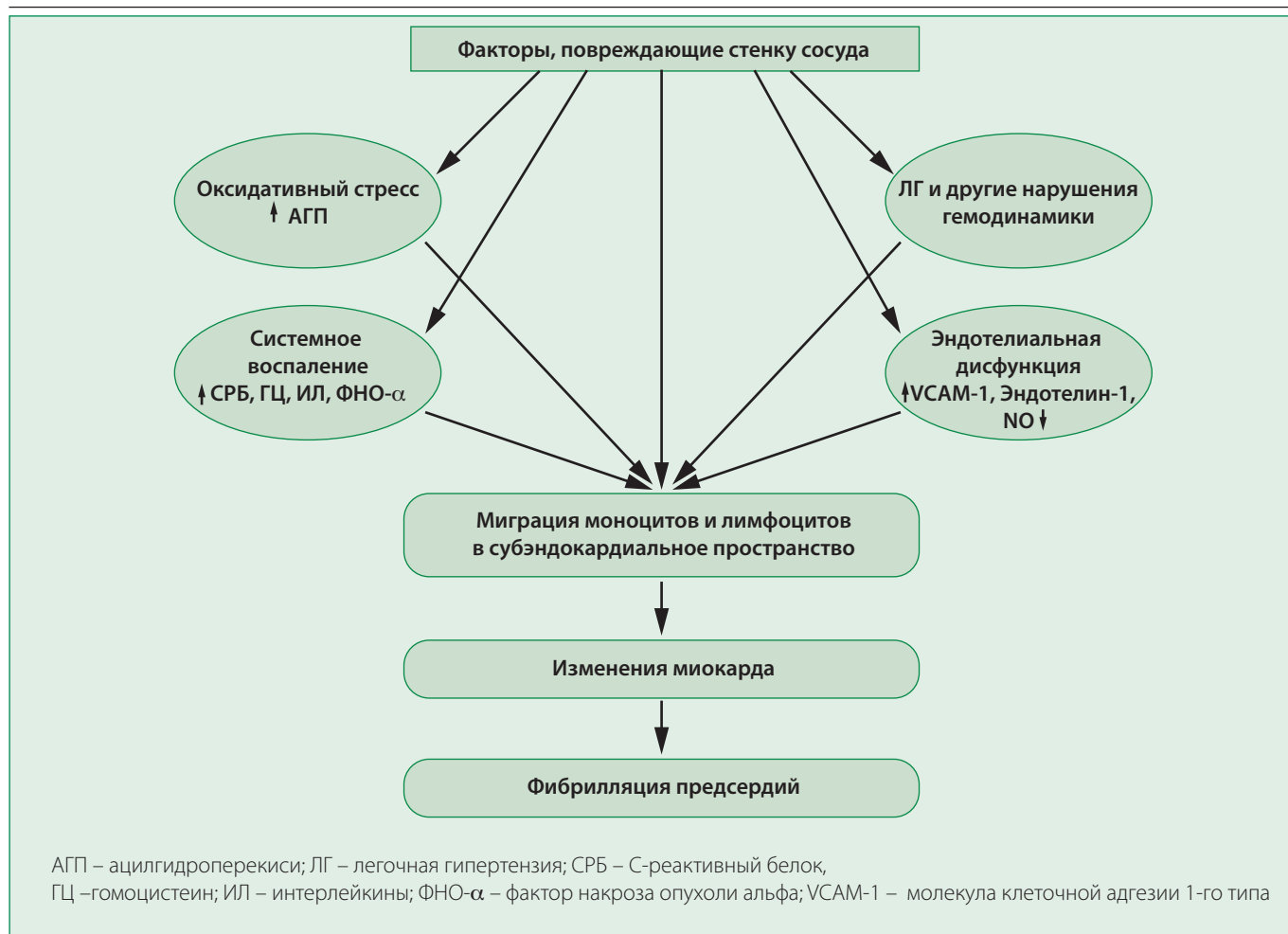


Рисунок 1. Патогенез фибрилляции предсердий у больных ХОБЛ

поводу обострений и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний за счет подавления системного воспаления.

Терапия пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий у больных ХОБЛ

Лечение мерцательной аритмии у больных ХОБЛ в настоящее время не имеет дополнительных рекомендаций и должно проводиться в соответствии со стандартами терапии ФП [2]. Высокоselectивные β_1 -адреноблокаторы обладают хорошей пульсурежающей и высокой антиаритмической эффективностью у пациентов с ХОБЛ за счет инактивации симпатoadреналовой системы и могут использоваться при любой форме ФП. Известно, что их прием не приводит к клинически значимому ухудшению бронхиальной проходимости и снижению пиковой скорости выдоха у больных пожилого и старческого возраста с ХОБЛ и улучшают прогноз и показатели качества жизни [47].

Из группы антагонистов кальция наиболее часто для профилактики рецидивов ФП применяется верапамил. Он обладает не только хорошим антиаритмическим эф-

фектом, сопоставимым с кордароном, но также улучшает кислородный режим тканей, поэтому наиболее предпочтителен для пациентов с выраженной бронхообструкцией (Зонова Ю. А., дисс. к.м.н., 2006). При невозможности применения антагонистов кальция применяют кордарон, который является наиболее эффективным и безопасным препаратом при лечении ФП у пациентов старше 60 лет. Особенно его применение оправдано при сочетании ФП с ИБС и ХОБЛ (Блащенко Е.Ю., дисс. к.м.н., 2013).

По оптимизации препаратов, применяемых для медикаментозной кардиоверсии у больных с ХОБЛ и ФП, крупных исследований не проводилось. Для купирования пароксизмов ФП успешно применяют препараты IC и III группы, а внутривенная инфузия аденозина в сочетании с чреспищеводной электрической стимуляцией сердца у пациентов с ИБС, ХОБЛ и ФП является эффективным способом восстановления ритма при пароксизмальных и персистирующих формах фибрилляции предсердий. Это объясняется способностью аденозина влиять на электрофизиологические параметры кардиомиоцитов, в том числе на продолжительность рефрактерного периода предсердий (Коновских Ю.А., дисс. к.м.н., 2012).

Заключение

В заключение следует отметить, что вопрос патогенеза мерцательной аритмии при ХОБЛ остается открытым. Не изучено влияние легочной гипертензии и других нарушений гемодинамики на возникновение мерцательной аритмии. Остается неизвестным влияние концентрации кислорода крови, ригидности сосудистой стенки на развитие и частоту рецидивирования ФП. Не изучен уровень активности маркеров системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции у данной категории больных.

Литература

- Chazov E.I., Golitsyn S.P. Guide to heart rhythm irregularities. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (Чазов Е.И., Голицын С.П. Руководство по нарушениям ритма сердца. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2010).
- Camm AJ. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14(10): 1385-413.
- Guize L, Thomas F, Bean K, et al. Atrial fibrillation: prevalence, risk factors and mortality in a large French population with 15 years of follow-up. *Bull Acad Natl Med* 2007;191(4): 791-803.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham heart study. *JAMA* 1994;271: 840-4.
- Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley Study. *Heart* 2001;86: 516-21.
- Buch P. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Resp J* 2003;21: 1012-6.
- Shibata Y, Watanabe T, Osaka D et al. Impairment of Pulmonary Function is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation: The Takahata Study. *Int J Med Sci* 2011;8(7): 514-22.
- Tükek T. Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol* 2003;88: 199.
- Avlova O.V. hormones of adrenal cortex in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health of Chuvashia* 2012; (4): 12-5. Russian (Авлова О.В. Содержание гормонов коры надпочечников в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Здравоохранение Чувашии* 2012; (4): 12-5).
- Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90: 878-83.
- Volterrani M. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994;106: 1432-7.
- MacLay J.D., McAlister DA, William M.N. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007;12 (5): 634-41.
- Ivanov SG, Sitnikova MY, Shlyakhto EV. the Role of oxidative stress in the development and progression of chronic heart failure: the relevance and possibility of its correction. *Cardiology CIS* 2006; 4: 267-70. Russian (Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции. *Кардиология СНГ* 2006; 4: 267-70).
- Chen L, Einbinder E, Zhang Q, et al. Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172: 915-20.
- Dumas de La Roque E, Savineau JP, Metivier AC, et al. DHEA enhances lung function in COPD. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;1: 20-5.
- Laghi F., Adiguzel N., Tobin M.J. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Resp J* 2009; 34(4): 975-96.
- Melnichenko O.V., Nekrasov A.A., Kuznetsov A.N. Factors Associated with the Development of Atrial Fibrillation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *IJBM* 2011; 1(2): 71-3.
- Chen M.C., Chang J.P., Liu W.H. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008;102(7): 861-5.
- Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. *J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(3): 273-82.
- Kang H, Bae BS, Kim JH et al. The relationship between chronic atrial fibrillation and reduced pulmonary function in cases of preserved left ventricular systolic function. *Korean Circ J* 2009;39: 372-7.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339: 659-66.
- Paraskevaidis I.A. Prediction of Successful Cardioversion and Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Lone Atrial Fibrillation. *CHEST* 2005; 127: 488-94.
- Heeringa J., van der Kuip D. A., Hofman A. Subclinical atherosclerosis and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2007; 167(4): 382-7.
- Caram LM, Ferrari R, Naves CR, et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;6: 772-6.
- Savransky V., Nanayakkara A., Li J. et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;175(12): 1290-7.
- Feletou M., Vanhoutte P. M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 91: 985-1002.
- Verdejo H. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post-operative atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2011;150(3): 270-6.
- Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108: 3006-10.
- Dong Q., Wright J.R. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol* 1996;156: 4815-20.
- Liuzzo G., Colussi C., Ginnetti F. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NFkB in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? *Eur Heart J* 2001; 22: 372.
- Loricchio M.L., Cianfrocca C., Pasceri V. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1421-4.
- Alegret JM, Aragonès GI. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 324-31.
- Yo CH, Lee SH, Chang SS et al. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;20: 4.
- Boger R. H. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocysteinemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1557-64.
- Van Wagoner D. R. Is homocysteine a mediator of atrial dysfunction or just another marker of endothelial dysfunction? *Europace* 2008; 10(8): 899-900.
- Shimano M., Inden Y. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2008;8: 961-6.
- Wald D. S. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202.
- Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Updated 2014. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf. Accessed by 15.06.2014.
- Salpeter SR. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;25(6): 2309-21.
- Hanrahan J.P., Grogan D.R., Baumgartner R.A., et al. Effect of β -blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342: 25-49.
- Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, 2011. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf. Accessed by 15.06.2014.
- Moro C, Hernandez-Madrid A, Matia R. Non-antiarrhythmic drugs to prevent atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10: 165-73.
- Peña J. M., Macfadyen J., Glynn R.J., Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J* 2012;33: 531-7.
- Sin D.D., Lacy P., York E., Man S.F. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 760-5.
- Sin DD. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177: 1207-14.
- Hothersall E., McSharry C., Thomson N.C. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. *Thorax* 2006;61: 729-34.
- Hanrahan J.P., Grogan D.R., Baumgartner R.A. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(6): 319-28.

Поступила: 06.06.2014
Принята в печать: 06.06.2014