

## Гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и экстракардиальными заболеваниями

Людмила Даудовна Хидирова<sup>1\*</sup>, Давыд Александрович Яхонтов<sup>1</sup>,  
Сергей Анатольевич Зенин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, г. Новосибирск, Россия

### Реферат

**Цель.** Оценить характер течения и определить особенности биохимических проявлений у больных с фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

**Методы.** С целью изучения особенностей течения фибрилляции предсердий (ФП) персистирующей формы у больных гипертонической болезнью (ГБ) III стадии в сочетании с экстракардиальными заболеваниями обследовано 374 пациента 45–65 лет. В этом числе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ; n=37), диффузный токсический зоб (ДТЗ; n=33); гипотиреоз (ГТ; n=69), сахарный диабет (СД; n=49) и абдоминальное ожирение (АО; n=64), которые имели легкую и среднюю степени тяжести. Таким образом, сформированы 5 групп: 1 группа — ГБ+ФП+ХОБЛ, 2 группа — ГБ+ФП+ГТ, 3 группа — ГБ+ФП+ДТЗ, 4 группа — ГБ+ФП+СД, 5 группа — ГБ+ФП+АО. Группу контроля составили 56 больных ГБ и ФП без сопутствующих заболеваний, а группы сравнения — 36 больных с ФП без ГБ и 30 пациентов с ГБ без ФП. В работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики. Уровень галектина-3 был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Определение концентрации мозгового натрийуретического белка (NT-proBNP) проводилось с использованием набора реагентов «NT-proBNP — ИФА — Бест». Множественное сравнение групп проводилось критерием Краскела — Уоллиса. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шагов. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p=0,05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p<0,05$ . Все статистические расчеты проводились в программе R-Studio.

**Результаты.** В исследуемых группах при оценке липидного спектра выявлены достоверные различия в отношении ХС ЛПВП (липопротеин высокой плотности), значения которого оказались наибольшими в группе контроля; ОХ (общий холестерин) оказался достоверно ниже в 1-й и во 2-й группах; ЛПНП (липопротеин низкой плотности) и ТГ (триглицериды) — в 3-й группе. Оценка мочевой кислоты в сыворотке крови всех клинических групп показала более высокие цифры относительно группы контроля, но достоверность достигнута только в группе 3. Содержание  $K^+$  в крови было достоверно выше во всех группах по сравнению с контрольной группой. Изучение содержания NT-proBNP и галектина-3 как маркеров, отражающих процессы ремоделирования и фиброза миокарда у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, показало, что средний уровень NT-proBNP во всех группах выше, чем в контрольной группе, однако достоверно выше только в группе 5. Уровень галектина-3 в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и фибрилляцией предсердий в сочетании с коморбидной экстракардиальной патологией был достоверно выше в группах относительно группы контроля (кроме группы 3, где количество больных было наименьшим) и достоверно ниже в группе сравнения больных фибрилляцией предсердий без гипертонической болезни.

**Вывод.** Течение гипертонической болезни и фибрилляции предсердий с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями характеризуется изменением биохимического состава крови, которое выражается в изменении липидного спектра, электролитного состава и факторов, влияющих на фиброз. Полученные данные подтверждают возможную роль галектина-3 как биологического маркера фиброза и ремоделирования миокарда у больных ФП с наличием АГ и сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, некоронарогенная патология, галектин-3, нарушение ритма сердца

Для цитирования: Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и экстракардиальными заболеваниями. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (6): 894–899. DOI: 10.17816/KMJ2018-894.

## Arterial hypertension in combination with atrial fibrillation and extracardiac diseases

L.D. Khidirova<sup>1</sup>, D.A. Yakhontov<sup>1</sup>, S.A. Zenin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the character of the course and to determine the features of biochemical manifestations in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension combined with extracardiac diseases.

**Methods.** To study the features of the course of persisting form of atrial fibrillation (AF) in patients with arterial hypertension (AH) stage 3 combined with extracardiac diseases. 374 patients aged 45 to 65 years were examined. Among them chronic obstructive pulmonary disease (COPD; n=37), diffuse toxic goiter (DTG; n=33), hypothyroidism (HT; n=69), diabetes mellitus (DM; n=49) and abdominal obesity (AO; n=64) of mild and moderate degree were detected. 5 groups were formed: group 1 — AH+AF+COPD, group 2 — AH+AF+HT, group 3 — AH+AF+DTG, group 4 — AH+AF+DM, group 5 — AH+AF+AO. The control group included 56 patients with AH and AF without concomitant diseases, and the comparison group included 36 patients with AF without AH and 30 patients with AH without AF. The study evaluated clinical, anthropometric and laboratory parameters, the results of instrumental diagnostic investigation. The level of galectin-3 was determined in the serum by ELISA. The concentration of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was measured with a panel “NT-proBNP — ELISA — Best”. Multiple comparisons of the groups were performed with Kruskal — Wallis test. To compare binary and categorical parameters, exact two-tail Fisher’s test was used. Optimal multivariate regression models were developed directly and reversely. Verification of statistical hypotheses was carried out with critical value of significance  $p=0.05$  i.e. the difference was considered statistically significant if  $p<0.05$ . All statistical calculations were performed with the use of R-Studio soft.

**Results.** When assessing the lipid profile in the studied groups, significant differences were detected for HDL (high density lipoprotein) the values of which were the highest in the control group; TC (total cholesterol) was significantly lower in group 1 and 2; LDL (low density lipoprotein) and TG (triglycerides) — in group 3. The level of uric acid in the serum in all clinical groups was higher compared to those of the control group but significance was reached only in group 3. The concentration of  $K^+$  in the blood was significantly higher in all groups compared to the control group. The study of NT-proBNP and galectin-3 as markers reflecting the processes of remodeling and myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation combined with arterial hypertension, demonstrated that the average level of NT-proBNP in all groups was higher than in the control group but the difference was significant only in group 5. The level of galectin-3 in the serum of patients with arterial hypertension and atrial fibrillation combined with comorbid extracardiac pathology was significantly higher in the groups compared to the control group (except for group 3 where the number of patients was the lowest) and significantly lower in the comparison group of patients with atrial fibrillation without arterial hypertension.

**Conclusion.** The course of arterial hypertension and atrial fibrillation with concomitant extracardiac diseases is characterized by the changes of biochemistry, which manifest as the changes of lipid profile, electrolyte content and factors inducing fibrosis. The obtained data confirm the possible role of galectin-3 as a biological marker of fibrosis and myocardial remodeling in patients with AF and AH and comorbid extracardiac pathology.

**Keywords:** atrial fibrillation, arterial hypertension, non-coronary pathology, galectin-3, cardiac arrhythmias.

**For citation:** Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A. Arterial hypertension in combination with atrial fibrillation and extracardiac diseases. *Kazan medical journal.* 2018; 99 (6): 894–899. DOI: 10.17816/KMJ2018-894.

Фибрилляция предсердий (ФП) отнесена медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом. Возникновение ФП в трудоспособном возрасте вызывает инвалидизацию у 88% больных. Показатель смертности у больных ФП возрастает примерно в два

раза, что в основном обусловлено увеличением у них более чем в пять раз частоты ишемических инсультов в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту группами контроля [1]. Отмечено, что динамика воспалительного процесса, независимо от его причин, всегда достаточно стандартна, т.е. воспаление, по существу, является «монопатогенетическим» процессом [2].

Аритмии сердца являются серьезным, часто фатальным проявлением различных состояний и вызывают значительное напряжение нейрогуморальных механизмов, ответственных за поддержание гомеостаза в организме. 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 [3].

Данные официальной статистики и результаты эпидемиологических исследований показывают, что состояние здоровья населения России в целом и г. Новосибирска в частности намного хуже, чем в большинстве индустриально развитых стран.

ФП является гетерогенным заболеванием, и многими авторами доказана ее связь с другими соматическими заболеваниями [4]. ФП встречается при целом ряде заболеваний: пороках сердца, ишемической болезни сердца, тромбоэмболии, кардиомиопатии, сахарном диабете, абдоминальном ожирении, хронической обструктивной болезни легких, заболеваниях эндокринной системы, амилоидозе, хроническом легочном сердце, хронической болезни почек, хроническом алкоголизме, опухолях сердца [5]. В ряде случаев она является осложнением кардиохирургического или торакального вмешательства. Ее возникновению могут способствовать анемия и нарушение электролитного состава крови, в частности, гипокалиемия [6]. В 30 % случаев причину возникновения ФП выявить не удастся, и такую форму называют идиопатической [7]. Была доказана роль новых факторов риска для первичной ФП, таких как воспаление, фиброз, оксидативный стресс, усиленное занятие спортом [8]. Повышенный интерес к изучению нейрогормональной активации и роли натрийуретических пептидов в определении прогноза у больных сердечной недостаточностью (СН) позволил выявить, что высокие концентрации N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) ассоциируются с неблагоприятным годовым прогнозом у больных ФП не только за счет декомпенсированной СН, но и вследствие развития сердечно-сосудистых событий в течение всего последующего года наблюдения. Однако при этом отмечена выраженная изменчивость NT-proBNP [9], в связи с чем возрастает значимость изучения новых биомаркеров, лишенных этих недостатков и способных отражать другие патофизиологические процессы, такие как фиброз и ремоделирование миокарда сердца [10].

К подобного рода биомаркерам относится галектин-3, роль которого при ФП активно изучается в настоящее время [11]. Было показано, что галектин-3 — отличная мишень для лечения фиброза. В эксперименте с искусственно вызванным фиброзом печени животных кормили специфическими ингибиторами галектина-3, что позволило не только остановить патологический процесс, но и обратить его вспять [12].

Выявление комплекса факторов, позволяющих прогнозировать вероятность развития ФП и особенности ее течения, необходимо для проведения своевременных и эффективных мероприятий, направленных на оптимизацию ранней диагностики и лечения больных с коморбидной патологией, в первую очередь с экстракардиальными заболеваниями [13]. Неизученными остаются взаимосвязи фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и экстракардиальными коморбидными заболеваниями.

С целью изучения особенностей течения ФП ранней персистирующей формы у больных гипертонической болезнью (ГБ) III стадии в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями проспективно исследована когорта из 374 пациентов 45–65 лет. В этом числе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ; n=37), диффузный токсический зоб (ДТЗ; n=33); гипотиреоз (ГТ; n=69), сахарный диабет (СД; n=49) и абдоминальное ожирение (АО; n=64), которые имели среднюю степень тяжести. Таким образом, сформированы 5 групп: 1 группа — ГБ+ФП+ХОБЛ, 2 группа — ГБ+ФП+ГТ, 3 группа — ГБ+ФП+ДТЗ, 4 группа — ГБ+ФП+СД, 5 группа — ГБ+ФП+АО. Группу контроля составили 56 больных ГБ и ФП без сопутствующих заболеваний, группу сравнения — 36 пациентов с ФП без ГБ и 30 пациентов с АГ без ФП. Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие. Диагноз ФП установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов этой аритмии по данным электрокардиографии (ЭКГ). Форма ФП определена согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2017 г.). Критериями исключения стали ИБС (ишемическая болезнь сердца), ХБП (хроническая болезнь почек), патология печени с нарушением функции, инсульты. В работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, ХМ ЭКГ, СМЭКГ — Системы суточного мониторирования Schiller (Шиллер, Швейцария), ЭхоКГ — протокол трансто-

Таблица 1. Особенности биохимических изменений в исследуемых группах

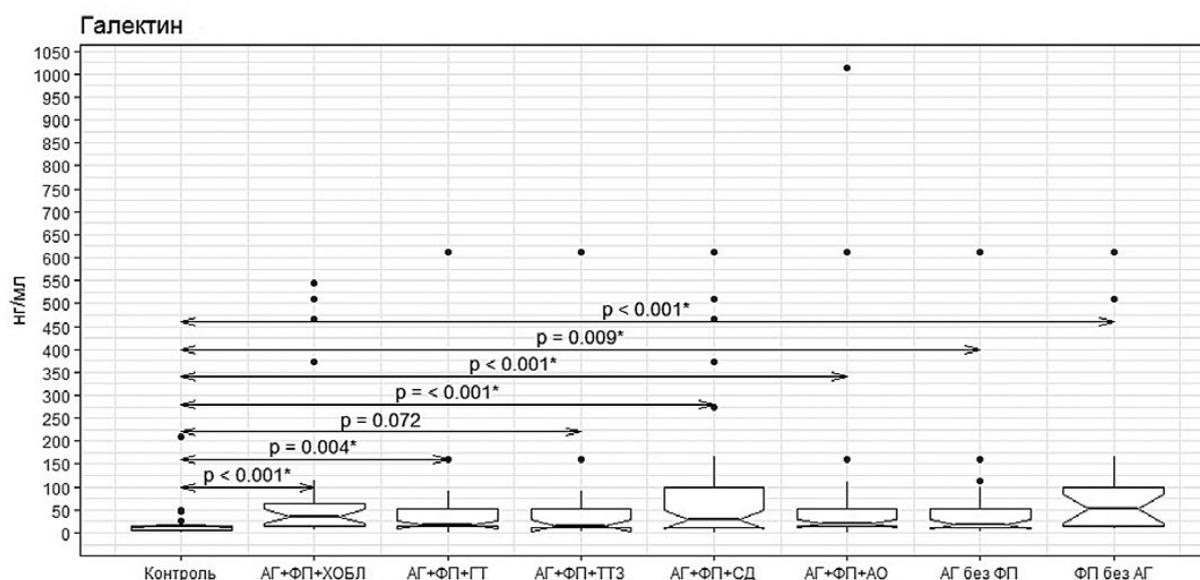
Переменные	Группа контроля N=56	Группа 1 N=37	Группа 2 N=33	Группа 3 N=69	Группа 4 N=49	Группа 5 N=64	Группа сравнения N=36
ОХ (ммоль/л)	5,02	4,79*	3,93*	5,79	5,96	5,0	5,18
ЛПНП (ммоль/л)	2,42	2,57	1,87	3,05*	2,57	2,57*	2,51
ТГ (ммоль/л)	1,4	1,4	1,4	3,44	1,4	2,31	1,38
ЛПВП (ммоль/л)	1,4	1,48	1,51	1,42	1,48	1,41	1,46
NT-proBNP (пг/мл)	96,4	123,8*	67,99	99,5	117,0	127,1*	96,0
Калий (ммоль/л)	4,0	4,3*	4,4*	4,3*	4,3*	4,2*	4,0
Мочевая кислота (мкмоль/л)	239,7	344	344,0	360,2*	244,0	143,0	188,7
СРБ (мг/л)	5,4	5,6	5,6	5,2	5,5	5,8	5,4

Примечание: символом \* обозначены статистически значимо различающиеся показатели между следующими клиническими группами: гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом; гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью легких; гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и диффузным токсическим зобом; гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и гипотиреозом; гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и абдоминальным ожирением, группой контроля (гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий), группой сравнения (гипертоническая болезнь без фибрилляции предсердий).

ракальной ЭхоКГ выполнен в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Эхокардиографии (ASE) в M и 2D режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, USA). Уровень галектина-3 был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью набора «Human Galectin-3 ELISA kit; eBioscience» (Bender MedSystems GmbH, Австрия), минимальная концентрация определения — 0,12 нг/мл. Определение концентрации NT-proBNP с использованием набора реагентов «NT-proBNP — ИФА — Бест». Исследование липидного обмена включало в себя определение ОХ (общий холестерин), ХС ЛПВП (липопротеид высокой плотности) и ТГ (триглицериды). Для определения общего холестерина, триглицеридов использовались наборы «Новохол» и «Триглицериды-Ново» соответственно («Вектор-Бест», Россия). Для определения холестерина ЛПВП использовались наборы «ЛВП-Холестерин-Ново». ХС ЛПНП (липопротеид низкой плотности) рассчитывался по формуле Фривальда. Определение мочевой кислоты проводилось с использованием набора «Мочевая кислота-Ново» («Вектор-Бест», Россия). СРБ (С-реактивный белок) определяли методом ИФА с помощью тест-системы ELISA (Biomerica, США). Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро — Уилка, Андерсона — Дарлинга, Крамера — фон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро — Франчия. Вследствие малого количества

показателей, согласованных с нормальным распределением, в исследуемых группах для сравнения использовались непараметрические критерии. Множественное сравнение групп проводилось критерием Краскела — Уоллиса. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шагов. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p=0,05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p<0,05$ . Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%. Программный инструментарий — все статистические расчеты проводились в программе R-Studio.

В результате оценки биохимических показателей крови у больных гипертонической болезнью и ФП в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями выявлено, что содержание  $K^+$  статистически значимо выше во всех клинических группах по сравнению с группой контроля и группой сравнения. Несмотря на то что средние значения укладываются в рекомендуемый референсный интервал, у 23,4 % из них он превышал референсные значения (5,7 пг/мл). ОХ (ммоль/л) в группе контроля — 5,02 [4,16; 6,04], тогда как в группе 2 — 4,2 [3,8; 4,44] ( $p=0,048$ ), в группе 3 — 3,93 [3,66; 4,79] ( $p<0,001$ ) достоверно ниже, ЛПНП и ТГ в группе контроля достоверно ниже — 2,42 [2,13; 3,02] и 1,4 [1,04; 1,85],



**Рис. 1.** Сравнение статистического показателя галектина-3 между следующими группами: гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом; гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью легких; гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и диффузным токсическим зобом; гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и гипотиреозом; гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и абдоминальным ожирением и группой контроля (основной — гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий, сравнения — гипертоническая болезнь без фибрилляции предсердий)

чем в группе 3 — 3,05 [2,57; 3,47] ( $p=0,018$ ); 3,44 [1,48; 4,35] ( $p<0,001$ ) соответственно. Уровень мочевой кислоты (мкмоль/л) был повышен в группах 1, 2, 3, 4, однако данные не имеют статистической значимости. В группе 3 уровень мочевой кислоты оказался достоверно выше — 366 [227,5; 445] ( $p=0,02$ ), чем в группе контроля. Отмечается повышение уровня СРБ во всех клинических группах относительно группы контроля и группы сравнения, но статистическая значимость не достигнута (рис. 1).

Изучение содержания мозгового NT-proBNP и галектина-3 как маркеров, отражающих процессы ремоделирования и фиброза миокарда у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, показало, что средний уровень NT-proBNP группе 1 и группе 5 был выше и составил 123,8\*/127,1\* пг/мл [42,92; 157,02],  $p<0,001$  по сравнению с группой контроля — 67,99 пг/мл [33,5; 115,2] (табл. 1).

Уровень галектина-3 в сыворотке крови у больных АГ с ФП был достоверно выше во всех группах, кроме группы 3, относительно группы контроля. В группе сравнения (ФП без АГ) галектин-3 был достоверно ниже, чем в контрольной группе, в то время как в группе АГ без ФП он достоверно выше (рис. 1).

Таким образом, полученные данные подтверждают возможную роль галектина-3 как биологического маркера фиброза и ремодели-

рования миокарда у больных ФП с наличием АГ и экстракардиальной патологии.

Фиброз миокарда, в том числе фиброз предсердий, вызывает гетерогенность миокарда и способствует формированию очагов re-entry и развитию ФП [2]. До последнего времени методы инструментальной диагностики не позволяли уточнить риск развития фиброза миокарда и оценить его выраженность. Из всех существующих современных визуализирующих методик обследования только с помощью МРТ можно идентифицировать фиброз миокарда. Благодаря этому методу установлено, что миокардиальный фиброз предсердий у больных с ФП выражен больше, чем у здоровых обследованных [5]. Однако использование данного метода в рутинной клинической практике практически невозможно в связи с высокой стоимостью. Поэтому изучение молекулярных механизмов и взаимосвязанных патогенетических процессов развития фиброза ткани миокарда в перспективе может стать ключом к пониманию риска возникновения и прогрессирования ФП.

В настоящем исследовании более подробно изучена роль галектина-3 и NT-proBNP — одних из главных маркеров фиброза сердечно-сосудистой системы, которые являются маркерами ремоделирования. В экспериментальных работах ранее было установлено, что галектин-3 способствует продукции активных

веществ, которые, в свою очередь, повышают синтез коллагена фибробластами и приводят к развитию фиброза миокарда [7].

## ВЫВОДЫ

У больных гипертонической болезнью со временем возникает поражение миокарда, связанное с неконтролируемым АД, с гипертрофией желудочков, дистрофией предсердий и, как следствие, нарушение ритма сердца уже в самом начале сердечно-сосудистого континуума. Ряд биохимических изменений, зависящих не только от ГБ и ФП, но и экстракардиальной коморбидной патологии, патогенетически связанной с ГБ и ФП, способствуют развитию и прогрессированию этого процесса. Обращает на себя внимание галектин-3, который статистически значимо повышен в исследуемых группах по отношению к группе контроля и достоверно понижен в группе сравнения по отношению к группе контроля. Группа больных гипертонической болезнью и фибрилляцией предсердий в сочетании с диффузным токсическим зобом не имела статистическую значимость по отношению к группе контроля, возможно, это связано с малым количеством пациентов.

Таким образом, на основании полученных результатов может быть разработан дифференцированный подход к диагностике больных ГБ и ФП в сочетании с коморбидной экстракардиальной патологией, как лиц с повышенным риском прогрессирования фибрилляции предсердий.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Артериальная гипертензия: от фибрилляции предсердий и инсульта до метаболического синдрома. *Справочник поликлинического врача*. 2010; 8: 37–39. [Drapkina O.M., Kostyukovich M.V. Hypertension: from atrial fibrillation and stroke to metabolic syndrome. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2010; 8: 37–39. (In Russ.)]

2. Драпкина О.М., Емельянов А.В. Фиброз и фибрилляция предсердий — механизмы и лечение. *Артериальная гипертензия*. 2013; 19 (6): 487–494. [Drapkina O.M., Emelyanov A.V. Fibrosis and atrial fibrillation — mechanisms and treatment. *Arterial'naya gipertenziya*. 2013; 19 (6): 487–494. (In Russ.)]

3. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002; 1: 15–16. [Oganov R.G. Prevention of cardiovascular disease: the possibility of practical health. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2002; 1: 15–16. (In Russ.)]

4. Ahmad T., Fiuzat M., Neely B., Neely M.L., et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Fail.* 2014; 2 (3): 260–268. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.12.004.

5. Ho J.E., Yin X., Levy D., Vasan R.S., et al. Galectin-3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am. Heart J.* 2014; 167 (5): 729–734. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.02.009.

6. Gurses K.M., Yalcin M.U., Kocyigit D., et al. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (5): 647–651. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.12.021.

7. Ионин В.А., Листопад О.В., Нифонтов С.Е., Васильева Е.Ю., др. Галектин-3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. *Артериальная гипертензия*. 2014; 20 (5): 462–469. [Ionin V.A., Listopad O.V., Nifontov S.E., Vasil'yeva E.U., et al. Galectin-3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation. *Arterial'naya gipertenziya*. 2014; 20 (5): 462–469. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-462-469.

8. Belluzzi F., Sernesi L., Preti P., et al. Prevention of recurrence lone atrial fibrillation by the angiotensin II converting Enzyme inhibitor ramipril innormotensive patients. *JACC*. 2009; 53: 24–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.071.

9. 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. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001933.

10. 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. J.* 2004; 7: 13–8. DOI: 10.1055/s-0034-1367078.

11. Grigoryan S.V., Adamyan K.G., Hazarapetyan L.G., et al. Atrial fibrillation and anti-inflammatory medication with Nimesulde. ESC Congress. 2010; 31.

12. Ford E.S., Giles W.H. Serum C-reactive protein and self-reported stroke. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler. Thromb. and Vasc. Biol.* 2000; 20: 1052–1056. DOI: 10.1161/01.ATV.20.4.1052.

13. Sideris A.N., Letsas K. Inflammation and Atrial Fibrillation. *Hospital Chronicles*. 2006; Suppl.: 128–134.