

УДК 616-036.886-037

Биомаркеры для прогнозирования внезапной сердечной смерти

Копица Н. П., Кобец А. В., Петонина О. В.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малою НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Резюме. Внезапная сердечная смерть (ВСС) вместе с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью является основной в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Причины и механизмы ее развития многочисленны и ещё не до конца изучены. Так как ВСС у большинства пациентов может возникать неожиданно, на фоне бессимптомного течения, очень часто являясь первым клиническим проявлением ИБС, то стратификация риска этого фатального осложнения является очень сложной задачей.

Для определения риска ВСС наиболее часто используют фракцию выброса левого желудочка, показатели ЭКГ, фенотипические и геномные признаки. Однако прогностическая специфичность и чувствительность этих показателей остается недостаточной, что заставляет продолжать поиск новых подходов. Определенные надежды исследователей связаны с использованием для стратификации риска ВСС биомаркеров плазмы крови. Анализ проведенных исследований по использованию различных биомаркеров для выявления пациентов высокого риска ВСС представлен в данной статье.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, биомаркеры, стратификация риска.

Внезапная сердечная смерть составляет большинство сердечно-сосудистых смертей. В США ВСС является причиной 300 000 смертей в год [17], в России – 200000–250000 в год [1–3]. В Украине в 2012 г. зафиксировано 26500 случаев ВСС. В целом распространённость ВСС на 1000 человек в странах ЕС составляет 0,36–1,28, в Украине – 1,6, в России – 0,8–1,6 [4, 5]. Средний возраст пациентов с ВСС составляет 60 лет, однако она поражает по меньшей мере 40 % пациентов младше 65 лет [21].

Случаем установленной ВСС является ненасильственная смерть вследствие сердечной патологии, когда остановка кровообращения развивается в течение часа от манифестации острых симптомов и ей предшествует внезапная потеря сознания. При этом о наличии заболевания сердца может быть известно или неизвестно, но независимо от этого наступление смерти является неожиданным. Вероятной ВСС является неожиданная смерть без явной экстракардиальной причины, которая наступила в течение предыдущих 24 часов. К ВСС не следует относить смерть при наличии подтверждённого терминального состояния, например, при злокачественной опухоли или терминальной стадии хронической обструктивной болезни легких [1, 2, 3, 17, 21].

Причиной повышенного внимания к проблеме ВСС стало появление и накопление большого количества новых данных по результатам крупных рандомизированных и проспективных исследований про ВСС как у людей с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью, так и у людей с более редкими заболеваниями, и у людей с бессимптомным течением, при которых ВСС тоже является частым осложнением [4, 5].

Одной из самых распространённых причин ВСС является острый коронарный синдром, причём у 25 % больных ИБС, которые умерли внезапно, ВСС на фоне ОКС была первым и единственным проявлением заболевания [4].

Несмотря на интенсивные усилия по разработке методов реанимации выживаемость остается низкой [35]. Это привело к заострению внимания в этой области, направленной на оптимизацию прогноза риска в целях выявления пациентов для профилактических мероприятий [21].

Причины и механизмы развития ВСС многочисленны и ещё до конца не изучены. ВСС может манифестировать в виде желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, беспульсовой электрической активности или асистолии [21].

Все традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как сахарный диабет, ожирение, дислипидемии и артериальная гипертензия, были связаны с ВСС [9, 25]. Основными факторами риска ВСС считают: разрыв атеросклеротической бляшки, инфаркт миокарда (ИМ), сердечную недостаточность, кардиомиопатию, миокардит, сахарный диабет, артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение, почечную дисфункцию [4, 10, 17, 21, 44]. Кроме того, высокая распространенность ВСС наблюдается у 30–40 % ранее бессимптомных людей [21, 23], хотя хорошо известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) присутствует в большинстве случаев ВСС [23].

После 40 лет распространённость ВСС в популяции резко возрастает, среди причин ВСС доминируют ИБС и кардиомиопатии. У пациентов, перенёвших острый коронарный синдром, вероятность ВСС составляет 5 % в год, с ФВ левого желудочка – < 35 % и/или сердечной недостаточностью – 20 %, после перенесенной остановки сердца или жизненно опасных нарушений ритма с успешной реанимацией – 25 %, у пациентов из группы высокого риска после перенесённого ИМ – > 30 % в год [4].

У большинства пациентов ВСС может протекать неожиданно или без распознаваемого триггерного механизма. Для определения риска ВСС изучают использование оценки фенотипических, биологических маркеров, неинвазивных показателей (отражающих вариабельность сердечного выброса, сердечной турбулентности, восстановления сердечного выброса после физических нагрузок, барорефлекторную чувствительность; показателя ЭКГ (нарушение реполяризации, такие как альтернация Т-волны, динамика QT, изменения комплекса QRS, эктопические очаги возбуждения, гипертрофия левого желудочка) и др.), пациентов с ИБС и/или сниженной фракцией выброса (< 35 %), генетическую предрасположенность [11, 21, 29, 30].

В настоящее время основным критерием риска ВСС является использование фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), но этот показатель обладает низкой специфичностью [29].

Кроме того, выделяют несколько электрокардиографических маркеров риска ВСС. Они включают удлинение QT-интервала и интервала зубца Т [15, 37]. Также в настоящее время наиболее распространенным клиническим предиктором риска ВСС является фракция выброса левого желудочка: ФВ ЛЖ менее 35 % указывает на необходимость имплантации ИКС [29].

Тем не менее, в настоящее время хорошо известно, что этот параметр выбора может иметь ограниченную эффективность. В групповых исследованиях показано, что менее четверти всех пациентов с имплантированными ИКС на основе критерия ФВ ЛЖ получают адекватные методы лечения на промежуточный период наблюдения 3–5 лет [29]. Кроме того, у подавляющего большинства пациентов (> 65 %) с ВСС не наблюдалось значительного снижения ФВ ЛЖ [22, 46], а следовательно, данный параметр не может обособленно отражать стратификацию риска ВСС. Более того, у значительной части лиц с

риском ВСС та была как первый симптом сердечно-сосудистого поражения. Вполне вероятно, что вместе взятые предыдущие исследования биомаркеров, выполненных в популяциях с ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью (СН) будет иметь ограниченное значение для населения в целом.

Помимо клинических маркеров риска, изучаются новые геномные варианты, которые кажутся многообещающими, но находятся еще на ранних этапах развития стратификации риска. Тем не менее, благодаря геномным исследованиям, связанным с идентификацией специфических генетических вариантов, возможно предсказать ВСС [8, 54].

Большинство сердечно-сосудистых препаратов (липидснижающие, антигипертензивные, антиишемические, при сердечной недостаточности и др.) предотвращают или снижают прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, а следовательно, и риск ВСС [21]. Однако фармакологическая терапия, направленная на электрофизиологические механизмы для предотвращения аритмий, показывает свою малоэффективность для пациентов с высоким и средним риском ВСС без поставленного до этого диагноза сердечно-сосудистого заболевания [21].

Это подчеркивает необходимость разработки моделей стратификации риска ВСС, которые могут применяться для населения. Прогнозирование и профилактика ВСС должны быть хорошо изученным направлением.

Это вызывает интерес к плазменным биомаркерам в качестве средства для стратификации риска. В этой статье будут рассмотрены роль и доказательство плазменных биомаркеров для предсказания ВСС у населения.

Эффективная стратификация риска требует наличия показателей, которые могут быть использованы на ранней стадии для этого состояния [16]. В идеале эти параметры должны быть недорогими и экономически эффективными, легкими в использовании и интерпретации, а также широко доступными.

Поскольку плазменные биомаркеры подходят под эти критерии, то существует необходимость эффективного использования биомаркеров в плазме для стратификации риска ВСС.

ЛИПИДЫ КРОВИ

Связь между липидами крови и развитием ИБС широко изучена, но связь между липидами и риском ВСС менее ясна [4, 7, 34, 52]. В проспективном исследовании 8000 британских мужчин среднего возраста Wannamethee G. et al. [52] сообщили о связи холестерина с повышенным риском ВСС у мужчин, в том числе и без подтвержденной ранее ИБС.

Относительный риск (ОР) ВСС составил 3,5 для лиц без диагностированной ранее ИБС и возрастает с каждым повышением холестерина на 1 ммоль/л при обследовании пациентов с и без ИБС. Тем не менее, небольшое количество случаев ВСС является ограничением для этого исследования, а также тот факт, что наличие ранее подтвержденной ИБС в основном установлено путем самостоятельной отчетности [52].

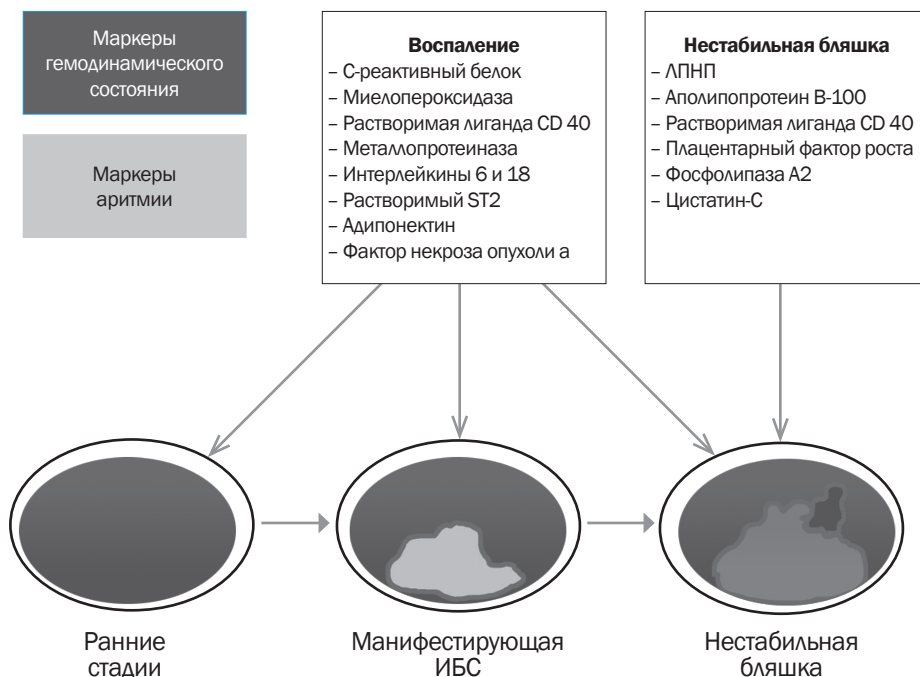
В другом исследовании [7] (анализировали данные от The Physicians' Health Study) не смогли доказать связь между уровнями липидов плазмы (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП и ЛПВП) и ВСС. В этом исследовании был также другой маркер с отсутствием какой-либо связи с ВСС – гомоцистеин. В исследовании были включены 22000 предположительно здоровых мужчин среднего возраста с 97 случаев внезапной сердечной смерти, произошедших за 17-

летний период наблюдения. Авторы предположили, что исследование было недостаточным для выявления малых эффектов, подчеркивая трудности, связанные с изучаемыми биомаркерами в общей популяции в проспективных когортных исследованиях.

Также может быть, что липиды плазмы не являются адекватными маркерами для ранних стадий ИБС, как это было предположено Nakajima et al. [34]. Потенциальная роль липидов в крови в прогнозировании ВСС в популяции требует дальнейшего изучения.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ

Значительная часть случаев ВСС связана с ИБС и с возможностью разрыва бляшки и играет значительную роль. Важность воспаления в развитии бляшки хорошо известна [20] и, следовательно, биомаркеры, отражающие увеличение активности воспалительного процесса были в центре внимания обширного исследования для ИБС, а также все чаще и для ВСС (рисунок 1).



Модифицировано по Finn A. V. et al. [20]

Рисунок 1
Роль маркеров воспаления в развитии ВСС при ИБС

C-реактивный белок (СРБ), острофазовый реагент, является воспалительным маркером, который был изучен наиболее хорошо. Несколько исследований показали, что высокочувствительный СРБ (вчСРБ) имеет прогностическую ценность в отношении ИБС. Тем не менее, действительно ли этот биомаркер полезен для стратификации риска для ИБС, остаётся спорным вопросом [13].

В контексте ВСС среди населения в целом анализы из the Physicians' Health Study [7] показали, что уровни СРБ были независимым фактором риска для ВСС у мужчин после поправки на модифицируемые факторы.

Однако в большой группе популяции (более 120000 практически здоровых женщин) не показано значимой корреляции между ВСС и вчСРБ. Число случаев ВСС было низким ($n = 99$). Анализ был основан на отдельных исследованиях, проведенных в самом начале исследования, которые проводились в течение нескольких лет или даже десятилетий, но, вероятно, являются ограниченными при изучении связи с конечной точкой.

В 2007 г. Blangy et al. сообщили о связи между уровнем СРБ и желудочковой тахикардией в группе реципиентов с кардиостимуляторами с ишемической болезнью сердца [12]. Опять же, надо иметь в виду, что это может иметь ограниченное отношение к ВСС без подтвержденной ИБС и что повторные желудочковые аритмии в популяции и у лиц с кардиостимуляторами могут не быть взаимосвязаны с возникновением ВСС [21].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является еще одним воспалительным маркером, который связан с ИБС. В крупном проспективном исследовании (the PRIME study) изучали связь ВСС и ИЛ-6 [19]. Исследователи изучали почти 10000 бессимптомных мужчин-европейцев среднего возраста в течение 10 лет и сообщили, что ИЛ-6 был связан с повышенным риском внезапной сердечной смерти. Интересно и то что, напротив, никакой существенной связи между вчСРБ и ВСС не было выявлено. Данное исследование было также ограничено небольшим числом событий ВСС.

Другими биомаркерами, которые участвуют в развитии ИБС и уязвимых бляшек, а также предположительно ВСС, являются, например, миелопероксидаза, металлопротеиназы и ИЛ-18. Однако это требует дальнейшей оценки в контексте ВСС и в больших группах.

Натрийуретические пептиды являются гормонами, которые выделяются во время сердечного гемодинамического стресса. Натрийуретические пептиды секретируются в виде прогормона в ответ на миокардиальное повреждение, затем под воздействием пептидаз превращаются в активный гормон [33].

В-тип натрийуретического пептида BNP вызывает вазодилатацию, натрийурию, ингибирует симпатоадреналовую и ренин-ангиотензиновую системы. Синтез и высвобождение BNP возникает на фоне транзиторной ишемии миокарда, также связан с левожелудочковым и диастолическим объёмом и легочным капиллярным давлением [33].

В настоящее время натрийуретические пептиды используются, чтобы оценить сердечную недостаточность как возможный маркер острого коронарного синдрома, но в основном чтобы оценить сердечные риски в клинических условиях [33, 50]. Некоторые исследования показали способность BNP или N-терминального предшественника BNP (NT-proBNP) предсказывать риск ВСС, а также соответствующую терапию ИБС [10, 41, 48]. Большинство исследователей сообщили о сильной связи между повышенными уровнями этих биомаркеров и риском ВСС.

Тем не менее, подавляющее большинство исследований проводились у больных с подтверждённой ишемической болезнью сердца и/или сердечной недостаточностью. Выявлена связь повышения BNP > 80 нг/мл у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с ВСС в течение 10 месяцев [33].

Проведено только два крупных исследования у практически здоровых людей с ВСС [27]. Korngold et al. и the Nurses' Health Study обнаружили, что NT-proBNP является независимым маркером риска для ВСС у практически здоровых женщин. Это согласуется с выводами Patton et al., наблюдаемых в более старой популяции исследования (N = 5447) [39]. Они сообщили о связи между высоким уровнем от исходной линии NT-proBNP и ВСС и последующим 16-летним периодом. Авторы пришли к выводу, что NT-proBNP предоставляет информацию об отношении риска ВСС в группе пожилых людей, помимо традиционных факторов риска, а также отметили, что специфика повышенных уровней NT-proBNP для ВСС по сравнению с другими причинами сердечно-сосудистой смертности не ясна.

BNP показаны как весомые предикторы ВСС и смертности, особенно после инфаркта миокарда [33, 41, 48]. Кроме того, BNP является самым специфичным при прогнозировании ВСС. Причем BNP отражает вероятность ВСС даже при назначении пациентам терапии согласно рекомендациям [48].

Berger R. et al. показали в исследовании, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) повышенный уровень BNP прогнозирует вероятность развития ВСС [10], причём независимо от клинических проявлений ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, в том числе у пациентов после ИМ.

Выделяют несколько причин, почему BNP предоставляет более специфичные данные для риска ВСС, чем другие белки или даже измерение ФВ ЛЖ. Этот биомаркер тесно связан с предсердным объёмом наполнения, когда секреция BNP в желудочки возрастает в зависимости от прогрессирования СН [48] и в ответ вызывает повышение давления, растяжение и гипертрофию в желудочках. Гипертрофия и фиброз кардиомиоцитов может иметь значительное влияние на электрофизиологические свойства сердца через механико-электрическую обратную связь.

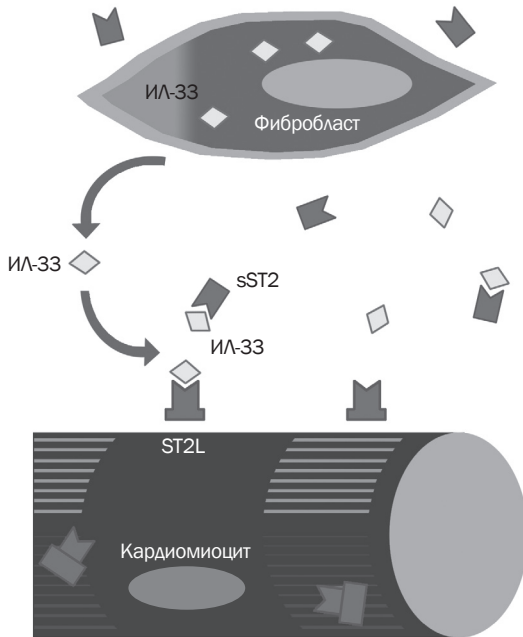
Таким образом, BNP может быть косвенным маркером механических факторов, которые предрасполагают к возникновению и развитию угрожающих жизни аритмий [48].

Также для прогнозирования риска ВСС изучают ST2. ST2 имеет две основные формы: секреторную растворимую форму ST2 (pST2) и относительно большую трансмембранную форму – ST2 лиганду (ST2L), которая имеет три внеклеточные иммуноглобулиновые цепи и участвует путём иммуномодуляции в Т-клеточном воспалении. И pST2 и ST2L выделяются при повреждении кардиомиоцитов, но преобладает растворимая форма ST2 [33, 42].

Последовательность генов ST2 кодирует белок, который относится к семейству генов иммуноглобулиновых рецепторов (особенно интерлейкина (ИЛ)-1) [38, 53].

Связь между ST2 и биомеханической деформацией в сердце была обнаружена Weinberg et al., которые исследовали, что среди 7000 генов в кардиомиоцитах были значительно экспрессированы гены ST2 [53].

Также для сердечно-сосудистых осложнений важную роль играет интерлейкин-33, который является антагонистом гипертрофии кардиомиоцитов и последующим выделением ангиотензина II и фенилэфрина. PST2 как рецептор играет роль для связывания с интерлейкином-33 (рисунок 2).



Модифицировано по Maisel A. S.

Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians [33]

Рисунок 2
Взаимодействие ИЛ-33 и гена ST2 в миокарде

Ген ST2 заметно повышается в кардиомиоцитах и фибробластах, подвергнутых механическому повреждению. Передача сигналов, как полагают, играет важную роль в регулировании миокарда в ответ на биомеханическую перегрузку сердечных фибробластов и кардиомиоцитов, аналогично NT-pro, более того, отключение гена ST2 приводит к фенотипу с тяжелой гипертрофией миоцитов и интерстициальным сердечным фиброзом [42].

pST2 влияет на внеклеточные обмены и регулирует воспаление и электрические сигналы между кардиомиоцитами, что может быть связано с фатальными сердечными аритмиями [33].

Повышение pST2 от 150 до 200 нг/мл может иметь прогностическое значение при остром коронарном синдроме [43, 45], а также у пациентов с острой сердечной недостаточностью.

А при измерении уровней NT-proBNP и pST2 у пациентов с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка наблюдается повышение уровней этих биомаркеров в сыворотке крови, по сравнению с контрольной группой, что повышает прогностическую значимость ВСС [38].

Повышение обоих биомаркеров связано с высоким риском ВСС, а их низкое содержание с незначительным риском ВСС.

Т. е. комбинирование NT-proBNP и pST2 улучшает стратификацию риска и улучшает клиническое ведение пациентов, помогая определить оптимальную профилактическую стратегию лечения.

СВОБОДНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Считают, что незэстерифицированные свободные жирные кислоты (НЭСЖК) обладают проаритмическим действием на основе их способности модулиро-

вать калиевые и кальциевые каналы, а также, возможно, за счет прямого токсического воздействия [36]. На основе связи НЭСЖК с аритмиями и внезапной сердечной смертью у пациентов с ишемией Jouven et al. задались целью исследовать НЭСЖК как фактор риска у людей без ишемии. Более чем 5000 мужчин (возраста 42–53 лет) в рамках the Paris Prospective Study I наблюдались в среднем в течение 22 лет [24]. НЭСЖК были обнаружены, чтобы стать независимым фактором риска для ВСС в этой группе населения.

В отличие от НЭСЖК, длинноцепочечные n–3 жирные кислоты, которые содержатся в рыбе, имеют кардиопротекторные свойства. В проспективном анализе в the Physicians' Health Study [6] Albert et al. сообщили, что в крови длинноцепочечные n–3 жирные кислоты имеют обратную зависимость от риска ВСС у мужчин без подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний.

Механизм возможных антиаритмических свойств длинноцепочечных n–3 жирных кислот еще не до конца изучен, но вызывает интерес для возможных диетических мероприятий на уровне первичной профилактики.

Вместе эти результаты соответствуют данным исследования 95 случаев внезапной сердечной смерти в the Cardiovascular Health Study [31]. В этом исследовании, выполненном у пожилых, Lemaitre с коллегами обнаружили, что повышенные уровни транс-18:2 жирных кислот были связаны с более высоким риском для ВСС, а транс-18:1 жирных кислот – с более низким риском. Это интересно для дальнейших исследований биомаркеров для подтверждения и изучения механизмов развития.

ДРУГИЕ БИОМАРКЕРЫ

Несколько исследований показали, что маркеры гемостаза связаны с ВСС. Kucharska-Newton et al., анализировавшие данные от риска атеросклероза в группе [28], сообщили, что повышенные уровни фактора Виллебранда, фактор VIIIС и фибриногена были связаны с ВСС.

В том же исследовании также сообщалось об умеренной обратной зависимости между уровнем альбумина и риском внезапной сердечной смерти.

Напротив, Etrana et al. не обнаружили статистически значимую связь между уровнями фибриногена и ВСС в the PRIME study [19].

Магний регулирует электрическую стабильность мембран кардиомиоцитов и может иметь антиаритмические свойства [51]. Недавно были опубликованы два исследования, в которых показана обратная зависимость между повышением уровнем магния и риском внезапной сердечной смерти. Peacock et al. сообщили, что у обеих рас в среднем возрасте [40] у людей с большим содержанием магния в сыворотке на 40 % снижается риск внезапной сердечной смерти по сравнению с более низким содержанием.

Во втором исследовании, выполненном у здоровых женщин, сообщили, что рост на 1 ЕД в плазме магния было связано на 41 % с более низким риском ВСС [14].

Повышенные уровни ренина плазмы, как сообщалось, самостоятельно и в значительной степени связаны с повышенным риском смерти из-за сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых осложнений, а также ВСС. Это исследование было выполнено у старых людей с показаниями для коронарографии. [49]. Предыдущие аналогичные исследования с меньшим количеством субъектов были противоречивыми.

Существует все больше доказательств, подтверждающих связь между сахарным диабетом (СД) и повышенным риском внезапной сердечной смерти

[4, 25, 26]. Это не удивительно, учитывая связь между СД и ИБС, но больших, перспективных популяционных исследований всё ещё не хватает.

В исследовании, проведенном Jouven с коллегами [26], рост 1 ЕД уровня глюкозы был связан с повышением опасности для ВСС после корректировки на возможные модифицируемые факторы.

Связь между заболеваниями почек и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью хорошо известна. В настоящее время есть исследование, которое выявило Цистатин С (маркер почечной недостаточности) в качестве потенциального маркера риска для ВСС [18]. В 91 случае ВСС Deo et al. нашли связь с риском ВСС и с повышенными уровнями Цистатина С. Более того, новые данные предполагают, что Цистатин С является не только причиной почечной недостаточности, но и связан с воспалением и атеросклерозом [47], а также является индикатором риска развития ИБС [32].

ВЫВОДЫ

Внезапная сердечная смерть является одной из основных причин в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и поэтому требует раннего выявления пациентов высокого риска. Для этих целей вместе с уже используемыми факторами: фракцией выброса левого желудочка, данными ЭКГ, фенотипическими и геномными признаками, стали применяться биомаркеры плазмы крови. Среди большого числа исследуемых биомаркеров наибольшую специфичность и чувствительность при стратификации риска ВСС имеют NT-proBNP и ST2. Однако имеющиеся данные не достаточны для их применения в повседневной клинической практике для определения риска ВСС. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований по определению прогностической значимости биомаркеров при ВСС, а также нужно разрабатывать мультифакторные модели стратификации риска с участием в них наиболее информативных биомаркеров.

Biomarkers for the prediction of sudden cardiac death

Kopytsya N., Kobets A., Petyunina O.

SE «The Institute of therapy named after L. T. Malaya of the National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkov, Ukraine

Summary. Sudden cardiac death (SCD) with progressing congestive heart failure is the main at the mortality from cardiovascular diseases. Causes and mechanisms of SCD development are numerous and are not fully understood. In most patients, SCD occur suddenly, asymptomatic, and it is very often the first clinical manifestation of coronary artery disease (CAD), so risk stratification of this fatal event is very difficult problem.

Determining of SCD risk is most frequently investigated by using of left ventricular ejection fraction, ECG, phenotypic and genomic features. However, prognostic specificity and sensitivity of these characteristics is insufficient, that compels to continue searching for new approaches. Some hopes of researchers are associated with using of plasma biomarkers for SCD risk stratification.

Analysis of studies with using of different biomarkers to identify patients with high risk of SCD is presented in this review.

Key words: sudden cardiac deaths, biomarkers, risk stratification.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Базарсадаева Т. С. Новые предикторы внезапной сердечной смерти // *Анналы аритмологии*. – 2009. – Том 6. – Номер 4. – С. 41–49.
2. Бокерия Л. А., Ревившили А. Ш., Неминуший Н. М., Внезапная сердечная смерть. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 272 с.
3. Бокерия О. Л., Ахобеков А. А. Внезапная сердечная смерть: механизмы возникновения и стратификация риска // *Анналы аритмологии*. – 2012. – Том 9. – Номер 3. – С. 32–40.
4. Сичов О. С.; Коркушко О. В., Бобров В. О. та ін.. Лікування шлуночкових порушень серця та профілактика раптової серцевої смерті. Рекомендації Асоціації кардіологів України. – К., 2009.
5. Юрченко В. Д., Крилюк В. О., Бурчинський В. Г. и др. Раптова серцева смерть – важлива соціально-економічна проблема в Україні // *Екстрена медицина*. – 2013. – 06. – С. 150–156.
6. Albert C. M., Campos H., Stampfer M. J. et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med*. – 2002. – Vol. 346. – n. 15. – P. 1113–1118.
7. Albert C. M., Ma J., Rifai N. et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – n. 22. – P. 2595–2599.
8. Arking D. E., Junttila M. J., Goyette P. et al. Identification of a Sudden Cardiac Death Susceptibility Locus at 2q24.2 through Genome-Wide Association in European Ancestry Individuals. *PLoS Genet*. – 2011. – Vol. 7. – n. 6. – P. 43–51.
9. Balkau B., Jouven X., Ducimetiere P., Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – n. 9194. – P. 1968–1969.
10. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – n. 20. – P. 2392–2397.
11. Bertoia M. L., Allison M. A., Manson J. E. et al. Risk Factors for Sudden Cardiac Death in Post-Menopausal Women. *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Vol. 60. – n. 25. – P. 2674–2682.
12. Blangy H., Sadoul N., Dousset B. et al. Serum BNP, hs-C-reactive protein, procollagen to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction. *Europace*. – 2007. – Vol. 9. – n. 9. – P. 724–729.
13. Burke A. P., Tracy R. P., Kolodgie F. et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – n. 17. – P. 2019–2023.
14. Chiuvè S. E., Korngold E. C., Januzzi J. L. et al. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr*. – 2013. – Vol. 93. – n. 2. – P. 253–260.
15. Chugh S. S., Reinier K., Singh T. et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – n. 5. – P. 663–670.
16. Chugh S. S. Early identification of risk factors for sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol*. – 2011. – Vol. 7. – n. 6. – P. 318–326.
17. Chugh S. S., Reinier K., Teodorescu C. et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis*. – 2008. – Vol. 51. – n. 3. – P. 213–228.
18. Deo R., Sotoodehnia N., Katz R. et al. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2013. – Vol. 2. – P. 159–164.
19. Empana J. P., Jouven X., Canoui-Poitrine F. et al. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2013. – Vol. 10. – P. 2047–2052.
20. Finn A. V., Nakano M., Narula J. et al. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2013. – Vol. 7. – P. 1282–1292.
21. Fishman G. I., Chugh S. S., Dimarco J. P. et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – n. 22. – P. 2335–2348.
22. Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J*. – 2003. – Vol. 24. – n. 13. – P. 1204–1209.
23. Huikuri H. V., Castellanos A., Myerburg R. J. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*. – 2001. – Vol. 345. – n. 20. – P. 1473–1482.

24. Jouven X., Charles M. A., Desnos M. et al. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – n. 7. – P. 756–761.
25. Jouven X., Desnos M., Guerot C., Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation*. 1999;99(15):1978–1983.
26. Jouven X., Lemaitre R. N., Rea T. D. et al. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26. – n. 20. – P. 2142–2147.
27. Korngold E. C., Januzzi J. L., Gantzer M. L. et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein as predictors of sudden cardiac death among women. *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – n. 22. – P. 2868–2876.
28. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS et al. Hemostasis, inflammation, and fatal and nonfatal coronary heart disease: long-term follow-up of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2009. – Vol. 29. – n. 12. – P. 2182–2190.
29. Moss A. J., Zareba W., Hall W. J. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. – 2002. – Vol. 346. – n. 12. – P. 877–883.
30. La Rovere M., Bigger J. Jr., Marcus F. et al. The ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 478–484.
31. Lemaitre R. N., King I. B., Mozaffarian D. et al. Plasma phospholipid trans fatty acids, fatal ischemic heart disease, and sudden cardiac death in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – n. 3. – P. 209–215.
32. Luc G., Bard J. M., Lesueur C. et al. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 185. – n. 2. – P. 375–380.
33. Maisel A. S. *Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians*. – New Delhi, India. – JayPee Brothers. – 2012. – 259 p.
34. Nakajima K., Nakajima Y., Takeichi S. et al. ApoB-100 carrying lipoprotein, but not apoB-48, is the major subset of proatherogenic remnant-like lipoprotein particles detected in plasma of sudden cardiac death cases. *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 194. – n. 2. – P. 473–482.
35. Nichol G., Thomas E., Callaway C. W. et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. – 2008. – Vol. 300. – n. 12. – P. 1423–1431.
36. Oliver M. F., Opie L. H. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – n. 8890. – P. 155–158.
37. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A et al. Prolonged Tpeak to Tend Interval on the Resting Electrocardiogram Is Associated with Increased Risk of Sudden Cardiac Death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2011. – Vol. 4. – n. 4. – P. 441–447.
38. Pascual-Figal D. A., Ordonez-Lianos J., Tomel P. L. et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54. – n. 23. – P. 1428–1439.
39. Patton K. K., Sotoodehnia N., DeFilippi C. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm*. – 2011. – Vol. 8. – n. 2. – P. 228–233.
40. Peacock JM, Ohira T, Post W, Sotoodehnia N, Rosamond W, Folsom AR. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. – 2011. – Vol. 160. – n. 3. – P. 464–470.
41. Rashidi A., Adler D. S. Brain natriuretic peptide as a predictor of sudden cardiac death in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – Vol. 44. – n. 7. – P. 1528–1538.
42. Rehman S. U., Mueller ., James L. J. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 52. – Vol. 18. – P. 1458–1465.
43. Sabatine M. S., Morrow D. A., Higgins L. J. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 1936–1944.
44. Saxon L. A., Bristow M. R., Boehmer J. et al. Predictors of Sudden Cardiac Death and Appropriate Shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 2766–2772.

-
45. Shimpo M., Morrow D. A., Weinberg E. O. et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2186–2190.
46. Stecker E. C., Vickers C., Waltz J. et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 47. – n. 6. – P. 1161–1166.
47. Taglieri N., Koenig W., Kaski J. C. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem*. – 2009. – Vol. 55. – n. 11. – P. 1932–1943.
48. Tapanainen J. M., Lindgren K. S., Mäkilä T. H. et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – Vol. 43. – n. 5. – P. 757–763.
49. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E. et al. Associations of plasma renin with 10-year cardiovascular mortality, sudden cardiac death, and death due to heart failure. *Eur Heart J*. – 2011. – Vol. 5. – P. 123–130.
50. Vaes B., de Ruijter W., Gussekloo J., Degryse J. The accuracy of plasma natriuretic peptide levels for diagnosis of cardiac dysfunction and chronic heart failure in community-dwelling elderly: a systematic review. *Age Ageing*. – 2009. – Vol. 38. – n. 6. – P. 655–662.
51. Verduyn S. C., Vos M. A., van der Zande J. et al. Role of interventricular dispersion of repolarization in acquired torsade-de-pointes arrhythmias: reversal by magnesium. *Cardiovasc Res*. – 1997. – Vol. 34. – n. 3. – P. 453–463.
52. Wannamethee G., Shaper A. G., Macfarlane P. W. et al. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – n. 6. – P. 1749–1756.
53. Weinberg E. O., Shimpo M., De Keulenaer G. W. et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2961–2966.
54. Westaway S. K., Reinier K., Huertas-Vazquez A. et al. Common Variants in CASQ2, GPD1L and NOS1AP Are Significantly Associated with Risk of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Genet*. – 2011. – Vol. 4. – n. 4. – P. 397–402.

Рецензент: Коваль С. Н., д. м. н., профессор, заведующий отделом артериальной гипертензии ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины»

Статья поступила в редакцию 09.04.2014 г.

Расслаивающая аневризма аорты. Реалии и возможности
94

Клинический случай пролабирующей в левый желудочек
миксомы левого предсердия: особенности диагностики
115

Остеоартрит у кардиологического
больного: как это происходит
121