

МЕДИЧНІ НАУКИ

DOI: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2019-11-75-154>

УДК 616.1

Уварова К.Г.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

РАПТОВА СЕРЦЕВА СМЕРТЬ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, ПРИЧИНИ, ПРЕДИКТОРИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Анотація. Під раптовою серцевою смертю (РСС) розуміють несподівану зупинку серцевої діяльності або смерть у результаті наявних серцево-судинних захворювань. У 2012 році в Україні було зареєстровано понад 72 тис смертей від серцево-судинних захворювань. У даній статті розглядаються особливості епідеміології РСС в Україні та за кордоном, а також фактори ризику її розвитку. Приділяється належна увага основним причинам виникнення та електрокардіографічним предикторам РСС. Обговорюються питання щодо нових молекулярних біомаркерів і тих, що вже давно зарекомендували себе в якості предикторів даної нозології: маркерів серцево-судинних захворювань, запалення, гемодинамічних, міокардіальних стресових і нейрогормональних біомаркерів. Визначення розглянутих молекулярних предикторів може використовуватися для профілактики та прогнозу РСС. В огляді використовувалися закордонні літературні джерела останніх років.

Ключові слова: раптова серцева смерть, маркери, причини, фактори ризику.

Uvarova Karyna

V.N. Karazin Kharkiv National University

SUDDEN CARDIAC DEATH: RISK FACTORS, CAUSES, PREDICTORS (LITERATURE REVIEW)

Summary. Sudden cardiac death (SCD) is considered as an unexpected cardiac arrest or death as a result of existing cardiovascular diseases. SCD is a fatal condition; in Europe, BCC annually takes 350-700 thousand lives. In 2012, more than 72 thousand deaths from cardiovascular diseases were registered in Ukraine. Currently, identification of risk factors and the implementation of risk stratification among patients with predisposing factors and diseases that potentially lead to its occurrence are extremely relevant. The problem of our understanding of the complex etiological and pathophysiological features of SCD with the subsequent application of the knowledge gained for its effective prevention in risk groups and on an individual basis is of current interest. This article considers epidemiological features of SCD in Ukraine and abroad, predisposing factors such as gender, age, ethnic aspects and other undifferentiated risk factors for SCD. Due attention is paid to the main causes of SCD, namely cardiovascular diseases and their immediate risk factors, as well as electrocardiographic predictors of SCD. Issues are discussed regarding new and already established molecular biomarkers as predictors of this nosology: markers of cardiovascular diseases (oxidized low density lipoproteins, cysteine, glutathione, heat shock proteins), inflammation (interleukin-6 and interleukin-18, C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, myeloperoxidase, urokinase plasminogen activator receptor, pentraxin-3, metalloproteinase), hemodynamic (natriuretic peptides), myocardial stress (cardiac troponins) and neurohormonal (renin, aldosterone, adrenomedullin, copeptin) biomarkers. The determination of the considered molecular predictors can be used for prevention and prediction SCD. For review, foreign literary sources of recent years were used.

Keywords: sudden cardiac death, markers, causes, risk factors.

Постановка проблеми. Раптова серцева смерть (РСС) є значущою причиною смертності у всьому світі та становить близько 50% випадків смертності від усіх серцево-судинних захворювань [1; 2], при цьому є їх першим симптомом у 25% осіб [1; 5]. Оскільки РСС являє собою фатальний стан, у даний час надзвичайно актуальним представляється виявлення факторів ризику, здійснення стратифікації ризику серед хворих, що мають сприятливі фактори та захворювання, що потенційно ведуть до її виникнення. Розгляду цих проблемних питань буде присвячена ця стаття.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У 2018 році Американський коледж кардіологів, Американська асоціація серця і Товариство аритмологів опублікували рекомендації щодо ведення

хворих зі шлуночковими аритміями і профілактики РСС [78]. Окрім цього, дослідження останніх років були присвячені стратифікації ризику [35; 36] і прогнозуванню РСС на основі використання молекулярних біомаркерів [36–39; 75], електрокардіографічних даних [23–25; 30], а також оцінці епідеміологічної ситуації по РСС [16; 17; 32; 35]; гендерним [3; 14] і віковим особливостям РСС [12] та її профілактиці [4; 5; 12; 13; 29].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. РСС залишається важким тягарем для громадської охорони здоров'я в усьому світі. Попри значний прогрес у розумінні причин і механізмів розвитку РСС, розробка діагностичних критеріїв для раннього виявлення осіб підвищеного ризику як і раніше представляє важку задачу для лікарів-клініцистів. РСС має складні

патолофізіологічні та етіологічні особливості, тому необхідно прагнути до можливостей визначення ризиків розвитку РСС як серед хворих, так і серед осіб зі сприятливими факторами її виникнення.

Формулювання цілей статті. Метою даної статті є розгляд і виділення найбільш значущих факторів ризику, причин і предикторів розвитку РСС на підставі даних, отриманих при аналізі закордонних літературних джерел останніх років.

Виклад основного матеріалу дослідження. Загально визнаним визначенням РСС вважають несподівану зупинку серцевої діяльності або смерть у результаті наявних серцево-судинних захворювань. Що стосується клінічних досліджень, у них під терміном РСС розуміють смерть від серцево-судинних захворювань протягом 1 години від появи симптомів (якщо присутні свідки) або протягом 24 годин у людини, що раніше вважалася здоровою (при відсутності свідків).

Епідеміологія РСС

Серед населення заходу РСС є причиною 15–20% смертей [3] і в цілому відповідальною за 4–5 млн життів щорічно [4]. За останні десятиліття РСС щорічно забирала 170–450 тис життів лише у США [6]. За даними Американської асоціації серця за 2017 рік, 356 500 випадків зупинки серця відзначалися поза лікарнею [7] і у 209 000 випадків зупинка серця сталася в умовах стаціонару [8]. За даними Weisfeldt M.L. і співавт. [10], серед 12 930 випадків РСС, що відбулися поза лікарнею, 74% сталися вдома, а 26% – у громадських місцях. При цьому відсоток тих, що вижили у громадських місцях становив 34% (проти 12%, якщо пацієнти перенесли РСС вдома). На жаль, загальна виживаність за межами стаціонару, за даними вчених, становить 10%, а серед випадків смерті, яка відбувається у домашніх умовах (70% випадків смерті поза лікарнею) виживають лише 6% осіб [7]. Згідно з даними досліджень, в Європі РСС щорічно забирала 350-700 тис. життів [9].

За офіційними даними ДУ «Головне бюро судово-медичної експертизи МОЗ України» у 2012 році в Україні мали місце 72 398 випадків смерті від серцево-судинних захворювань, з яких близько 41% склали випадки смерті осіб працездатного віку.

Фактори ризику РСС

Вік

Більшість випадків РСС відзначаються у дорослій популяції, та вірогідність її розвитку збільшується з віком [2; 11]. Серед осіб у віці до 35 років найбільша смертність відзначається у віковому діапазоні від 0 до 5 років [11]. Пік смертності через РСС спостерігається після 40 років.

Стать

Серед померлих РСС відзначалася у чоловіків у 2 рази частіше, ніж у жінок [12–14].

Етнічна приналежність

Встановлено, що особи афро-американського походження мають вищі ризики РСС у порівнянні з особами кавказької національності та латиноамериканцями [15]. На підставі нечисленних мультиетнічних досліджень вчені дійшли висновку про те, що серед азіатських національностей РСС зустрічається рідше [16].

Інші фактори ризику РСС

У деяких дослідженнях відзначена роль потенційних тригерів РСС, наприклад, забруднення

повітря, зміни часу доби та пори року, емоційного стресу [17; 20]. Також важливими чинниками ризику РСС є похилий вік, чоловіча стать, зловживання алкоголем, психосоціальні фактори.

Фактори ризику серцево-судинних захворювань

Оскільки ішемічна хвороба серця (ІХС) представляє основну причину РСС, слід враховувати фактори ризику її безпосереднього розвитку: артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, куріння тютюну, ожиріння, дисліпидемію [16]. Причому ризик серцево-судинних захворювань зростає при підвищеному вмісті у крові тригліцеридів навіть при оптимальній нормалізації вмісту ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [28; 29].

Клінічні фактори, що призводять до розвитку РСС, включають дисфункцію лівого шлуночка, його гіпертрофію, сімейний анамнез серцевої недостатності, прискорене серцебиття, патологічні електрокардіографічні дані [30].

Електрокардіографічні предиктори РСС

Електрокардіографічні параметри, які є прогностично важливими щодо РСС, включають частоту серцебиття, ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, тривалість і перехідну зону комплексу QRS, просторовий кут QRS-T, подовження інтервалу QT [18]. В останні роки активно обговорюються роль і методи оцінки нового важливого електрокардіографічного предиктора РСС – інтервалу «верхівка-кінець зубця Т» [23–25].

Причини РСС

Вважається, що структурною основою для виникнення РСС є ІХС. Вона відповідальна приблизно за 70% всіх випадків РСС. Навіть серед молодих осіб ІХС представляє досить часту причину РСС [16]: у віці від 5 до 34 років ІХС виявилася другою за частотою причиною, що лежить в основі РСС. Особливо сильно виявляється зв'язок РСС з випадками гострого інфаркту міокарду [27]. Ризик розвитку РСС найвищий у перші місяці після перенесеного інфаркту міокарду через фатальні тахіаритмії, повторний інфаркт або розрив міокарду [33].

Окрім ІХС, станом, який потенційно веде до РСС, є серцева недостатність (СН). При цьому зниження серцевого викиду може співвідноситися з гострим пошкодженням серця і тривалим гемодинамічним його перевантаженням; також порушувати скоротливу функцію серця можуть різні генетичні варіації [83].

Близько 15% випадків РСС обумовлені наявністю структурних захворювань серця не ішемічного характеру. Вони включають гіпертрофічну (ГКМП) та дилатаційну (ДКМП) кардіоміопатію, аритмогенну правополуночкову дисплазію (АПШД), інфільтративні захворювання (саркоїдоз, амлоїдоз), клапанні захворювання серця та вроджені аномалії. Роль кардіоміопатій не ішемічного характеру є більш значущою серед молодого контингенту осіб і, за оцінками дослідників, ці захворювання становлять 15-30% випадків РСС в осіб молодше 35 років [17; 18].

Серед осіб, які перенесли аритмічну зупинку серця, непов'язану з ІХС або іншими захворюваннями, шляхом систематичного обстеження вдається виявити причину приблизно у 50% хворих. Дві третини цієї частки доводиться на первинну аритмічну патологію, яка включає синдром подовження або вкорочення інтервалу

Q-T, синдром Бругада, катехоламінергічну поліморфну шлуночкову тахікардію та синдром ранньої реполяризації [16].

У недавніх дослідженнях було показано, що з подальшим виникненням РСС пов'язані й інші клінічні стани, такі як фібриляція передсердь, хронічна хвороба нирок і обструктивне апное сну [19-21]. Також з РСС асоційовані такі психічні розлади як депресія, психоз і тривожні стани [22].

РСС в більшості випадків носить аритмогенний характер. Вона являє собою фінальну стадію ланцюга подій, які ведуть до зупинки серця, головним чином, у результаті розвитку фібриляції шлуночків (ФШ). ФШ у свою чергу найчастіше провокується стійкою шлуночковою тахікардією (ШТ) або ШТ «torsades de pointes» [33]. Також дослідження останніх років надають важливого значення у розвитку РСС безімппульсній електричній активності серця, брадіаритміям та асистолі [30].

Білкові маркери – предиктори РСС

Маркери атеросклерозу та ІХС

Активно вивчаються білкові біомаркери, які можуть служити предикторами РСС. Ці біомаркери відображають патофізіологічні процеси, що лежать в основі ІХС та СН, основних причин РСС [36]. Дані патологічні процеси включають оксидативний стрес, запалення, що веде до розвитку атеросклерозу; нейрогормональну регуляцію, гемодинамічні особливості, міокардіальний стрес, некроз, фіброз і тканинну регенерацію [37; 38].

Окиснені активними формами кисню ЛПНЩ запускають серію подій, які ведуть до запальної відповіді, утворення бляшок, схильних до пошкодження; активації тромбоцитів, нестабільності бляшки з подальшими її ерозією і розривом [84].

Оксидативний стрес являє собою початкову стадію при ІХС. Оцінка його ступеню вираженості можлива завдяки визначенню рівнів антиоксидантів, таких як цистеїн і глутатіон та їх окиснені аналоги, у плазмі крові. Високий вміст цистеїну і низький рівень глутатіону пов'язані з підвищеною смертністю в осіб з ІХС [39]. Під час оксидативного стресу активуються білки теплового шоку. Було показано, що їх рівні значно нижче у пацієнтів з ІХС, а також обернено пропорційні ступеню вираженості атеросклерозу [40; 41].

Маркери запалення

Запальні біомаркери – інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і інтерлейкін-18 (ІЛ-18), за даними дослідників, також пов'язані з ІХС [42; 43]. У великому дослідженні за участю європейців середнього віку за відсутності будь-яких симптомів було показано, що ІЛ-6 пов'язаний з підвищеним ризиком РСС [46]. Досліджуючи взаємозв'язок між вмістом ІЛ-6 і ступенем вираженості та тяжкості ІХС за допомогою комп'ютерної томографічної ангіографії вчені дійшли висновку про те, що високі рівні ІЛ-6 асоційовані з важливими несприятливими серцево-судинними подіями [42]. Також вивчалася цінність ІЛ-6 у прогнозуванні розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АСССЗ), СН та інших хронічних захворювань; у результаті було зроблено висновок про те, що рівень ІЛ-6 незалежно та у високому ступені пов'язаний з АСССЗ, СН і рівнями загальної смертності [46]. Іншим прогностично значущим маркером ІХС є ІЛ-18 [47]. У хворих з ангіографічно підтвердженою ІХС завдяки вимірюванню рівнів ІЛ-18 та ІЛ-12 через

2 роки спостереження були досягнуті кінцеві точки відносно серцево-судинних подій; таким чином, існує вищий серцево-судинний ризик в осіб з найвищими рівнями вимірюваних маркерів [48].

З'являється все більше даних про те, що як локальне, так і системне запалення відіграють важливу роль у процесах дестабілізації та розриву атеросклеротичних бляшок, що у свою чергу веде до гострих серцево-судинних подій. Роботи останніх років акцентують увагу на можливостях застосування оцінки біомаркерів запалення для модифікації стратифікації ризику. Серед усіх відомих біомаркерів запалення найбільш вивченим як фактор прогнозування перебігу ІХС виявляється С-реактивний білок (СРБ) [49]. Недавнє дослідження продемонструвало СРБ в якості незалежного предиктора розвитку несприятливих кардіальних подій [60]. Також в одному з китайських досліджень було показано, що серед осіб з ІХС рівень високочутливого СРБ (вчСРБ) був значно вищий, ніж в осіб без даного захворювання [54]. Окрім того, у дослідженні, де вивчали зміни рівнів вчСРБ протягом 6 років, було помічено, що в осіб зі стабільно низьким і середнім показником вчСРБ у порівнянні з тими, у кого рівні вчСРБ підвищувалися або залишалися стабільно високими, мав місце нижчий ризик розвитку ішемічного інсульту, цукрового діабету, ІХС, серцевої недостатності і в цілому нижчий ризик смертності [49].

У патофізіологічний процес розвитку атеросклерозу виявляється втягнутим один з нещодавно виявлених біомаркерів запалення – ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2 (ЛП-ФЛА2) [50]. ЛП-ФЛА2 провокує ендотеліальну дисфункцію і бере участь в утворенні бляшок, які легко пошкоджуються [50; 51]. Дослідження останніх років показали, що ЛП-ФЛА2 пов'язана із розвитком серцево-судинних подій у здорових осіб, пацієнтів з ІХС та гострим коронарним синдромом [52].

Як перспективний маркер запалення, а, отже, і предиктор розвитку серцево-судинних подій розглядається мієлопероксидаза – фермент, асоційований з оксидативним стресом. Даний фермент бере участь в окисненні ЛПНЩ, що веде до збільшення ліпідного ядра і подальшого формування атеросклеротичних бляшок, більш схильних до розривів. Таким чином, виявлення, кількісна оцінка та візуалізація накопичення мієлопероксидази та визначення її активності виявляється ефективним для стратифікації серцево-судинного ризику [53].

Також у ролі нового маркера активації імунітету і запалення обговорюється урокіназний рецептор активатора плазміногену (УРАП). Було показано, що він експресується на безлічі клітин, які відіграють важливу роль на всіх стадіях атерогенезу [56]. До того ж, у деяких дослідженнях було продемонстровано значущий зв'язок між високим рівнем УРАП, що циркулює у плазмі крові, та наявністю, ступенем важкості та прогнозом у хворих на ІХС та СН. Розчинний УРАП (рУРАП) виявився незалежним предиктором розвитку інфаркту міокарду та смерті у пацієнтів із підозрюваною або вже наявною ІХС.

Протягом останніх років вчені зацікавилися вивченням пентраксіну-3 (ПТ-3) – спорідненого з СРБ білка, який виявляється у багатьох

клітинах судинної стінки. Його вважають більш чутливим біомаркером пошкодження атеросклеротичної бляшки, ніж вСРБ. На останній стадії атеросклерозу, яка веде до гострого коронарного синдрому – стадії дестабілізації та подальшого розриву бляшки, – було показано значущу кореляцію підвищеної концентрації ПТ-3 з подіями даної стадії [57]. Також акцентується увага на тому, що ПТ-3 може бути раннім маркером пошкодження міокарду при гострому коронарному синдромі [58].

Достатня увага приділяється розгляду ролі матриксної металопротеїнази (ММП) у розвитку серцево-судинних подій. Змінені рівні МПК-2 та МПК-9 виявилися пов'язаними з наявністю гіпертрофії міокарду лівого шлуночка, хронічною СН і діастолічною дисфункцією у хворих на ІХС та гіпертензивне серце [59]. Високий вміст МПК-2 у плазмі крові значимо корелював із розвитком серцево-судинних захворювань, а також вищі рівні МПК-1, -2 і -3 виявилися значною мірою пов'язаними із загальною смертністю [60].

Нейрогормональні маркери

Підвищені рівні альдостерону та реніну продемонстрували значущий зв'язок з СН і РСС. З'являється все більше даних на користь залучення альдостерону до розвитку ендотеліальної дисфункції, макрофагального оксидативного стресу, атеросклерозу, судинного запалення та ішемії міокарду. Показаний взаємозв'язок між підвищеним вмістом альдостерону у плазмі крові та довгостроковою смертністю серед хворих із СН та гострим інфарктом міокарду. Клінічні дослідження демонструють зниження смертності та підвищення виживаності у пацієнтів з СН при блокуванні рецептора альдостерону [77].

Крім того, такі нейрогормональні маркери, як адреномедулін – гормон з натрійуретичним, вазодилатуючим і гіпотензивним ефектами – виявляється підвищеним в осіб із хронічною СН [61]. Підвищений рівень копептіну, пропептиду аргінін-васопресина, був значимо пов'язаний зі смертністю протягом 90 днів, випадками повторної госпіталізації та звернень до відділень невідкладної допомоги [79]. До того ж копептін зарекомендував себе як діагностичний біомаркер, оскільки його негативний показник у період надходження до відділення невідкладної допомоги показав негативну прогностичну цінність щодо гострого коронарного синдрому у 99,7% [78]. Також копептін є потужним індикатором у прогнозуванні смертності та захворюваності: підвищений його вміст було виявлено у хворих, які померли або були повторно госпіталізовані із симптомами СН після гострого інфаркту міокарду, у порівнянні з пацієнтами, що вижили [79].

Гемодинамічні біомаркери

Мозковий натрійуретичний пептид (МНП) і N-термінальний фрагмент попередника МНП типу В (NT-proBNP) широко використовуються в якості важливих показників для клінічної діагностики СН і кардіальної дисфункції [72; 74; 75]. Такі стани, як ІХС, різноманітні аритмії та кардіоміопатії, можуть привести до підвищення рівнів МНП і NT-proBNP [80].

Міокардіальні стресові біомаркери

Підвищений рівень високочутливого серцевого тропоніну (сТ) пов'язаний з випадками ІХС [63]. В одному з досліджень було продемонстровано, що в осіб із підвищеними рівнями сТТ при наявності дисфункції лівого шлуночка і СН II-III функціонального класу частота випадків смерті була вищою, тоді як серед учасників із низьким вмістом сТТ випадки смерті не були зареєстровані [64]. В іншому випробуванні було показано, що зміни концентрації тропоніну, який циркулює, мінімум на 1 значення вище 99 процентиль у клінічних умовах узгоджені з ішемією міокарду; тоді як самі по собі значення вище даної контрольної межі відображають пошкодження міокарду [65]. Крім того, навіть показники вмісту сТ нижче верхньої контрольної межі пов'язані з підвищенням рівнів смертності та захворюваності ССЗ у здорової популяції [66] і серед хворих [67; 68].

Іншим білком, що є пов'язаним з міокардіальним стресом, некрозом і фіброзом і тому заслуговує на увагу, є остеоопонтін. Цей неколагеновий білок знаходиться у позаклітинному матриксі та проявляє свої функції у безлічі біологічних процесів, у тому числі в запальних, імунних процесах, загоєнні раневих поверхонь, пухлиногенезі, адгезії та міграції клітин, мінералізації та ремоделюванні кісток [69]. Рівні міокардіального остеоопонтіну підвищуються у хворих із термінальною стадією ДКМП і знижуються при розвантаженні серця [70]. Також виявлено, що остеоопонтін стимулює апоптоз кардіоміоцитів [71].

Висновки з даного дослідження і подальші перспективи. РСС, як і раніше, залишається значущим тягарем для системи охорони здоров'я. Дана нозологія має дуже складний етіологічний компонент. За останній час було зроблено великий крок у бік з'ясування механізмів розвитку РСС, а також були виявлені фактори ризику та молекулярні маркери, які можуть використовуватися для діагностики, прогнозування та стратифікації ризику даного стану. Однак, актуальною залишається проблема розуміння патофізіологічних особливостей РСС із можливостями подальшого застосування отриманих знань для ефективної її профілактики у групах ризику та на індивідуальній основі.

Список літератури:

1. Myerburg R., Juhani J. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*. 2012. Vol. 125. № 8. Pp. 1043–1052.
2. Goldberger J., Buxton A., Cain M. et al. Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death: identifying the roadblocks. *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 21. Pp. 2423–2430.
3. Albert C., Chae C., Grodstein F. et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation*. 2003. Vol. 107. № 16. Pp. 2096–2101.
4. Chugh S. Sudden cardiac death in 2017: spotlight on prediction and prevention. *International journal of cardiology*. 2017. Vol. 237. Pp. 2–5.
5. Fishman G., Chugh S., DiMarco J. 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. № 22. Pp. 2335–2348.

6. Mozaffarian D., Benjamin E., Go A. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016. Vol. 133. № 14. Pp. 38–48.
7. Benjamin E., Blaha M., Chiuve S. et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017. Vol. 135. № 10. Pp. 146–603.
8. Merchant R., Yang L., Becker L. et al. Incidence of treated cardiac arrest in hospitalized patients in the United States. *Critical care medicine*. 2011. Vol. 39. № 11. Pp. 2401.
9. Zhang S. Sudden cardiac death in China: current status and future perspectives. *EP Europace*. 2016. Vol. 17. Pp. ii14–ii18.
10. Weisfeldt M., Everson-Stewart S., Sitlani C. et al. Ventricular tachyarrhythmias after cardiac arrest in public versus at home. *New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 364. № 4. Pp. 313–321.
11. Chugh S., Jui J., Gunson K. et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large US community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. Vol. 44. № 6. Pp. 1268–1275.
12. Winkel B., Jabbari R., Tfelt-Hansen J. How to prevent SCD in the young? *International journal of cardiology*. 2017. Vol. 237. Pp. 6–9.
13. Faragli A., Underwood K., Priori S. et al. Is there a role for genetics in the prevention of sudden cardiac death? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2016. Vol. 27. № 9. Pp. 1124–1132.
14. Haukilahti M., Holmström, L., Vähätalo, J. et al. Sudden Cardiac Death in Women: Causes of Death, Autopsy Findings, and Electrocardiographic Risk Markers. *Circulation*. 2019. Vol. 139. № 8. Pp. 1012–1021.
15. Shah K., Shah A., Bhopal R. Systematic review and meta-analysis of out-of-hospital cardiac arrest and race or ethnicity: black US populations fare worse. *European journal of preventive cardiology*. 2014. Vol. 21. № 5. Pp. 619–638.
16. Wong C., Brown A., Lau D. et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart, Lung and Circulation*. 2019. Vol. 28. № 1. Pp. 6–14.
17. Hayashi M., Wataru S., Albert C. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circulation research*. 2015. Vol. 116. № 12. Pp. 1887–1906.
18. Aro A., Reinier K., Rusinaru C. et al. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *European heart journal*. 2017. Vol. 38. № 40. Pp. 3017–3025.
19. Chen L., Sotoodehnia N., Bůžková P. et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA internal medicine*. 2013. Vol. 173. № 1. Pp. 29–35.
20. Deo R., Norby F., Katz R. et al. Development and validation of a sudden cardiac death prediction model for the general population. *Circulation*. 2016. Vol. 134. № 11. Pp. 806–816.
21. Gami A., Olson E., Shen W. et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 62. № 7. Pp. 610–616.
22. Hayashi M., Shimizu W., Albert C. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015. Vol. 116. Pp. 1887–906.
23. Rosenthal T., Masvidal D., Abi Samra F. et al. Optimal method of measuring the T-peak to T-end interval for risk stratification in primary prevention. *Ep Europace*. 2017. Vol. 20. № 4. Pp. 698–705.
24. Dinshaw L., Münch J., Dickow J. et al. The T-peak-to-T-end interval: a novel ECG marker for ventricular arrhythmia and appropriate ICD therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Research in Cardiology*. 2018. Vol. 107. № 2. Pp. 130–137.
25. Rosenthal T., Stahls P., Samra F. et al. T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population with systolic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015. Vol. 12. № 8. Pp. 1789–1797.
26. Genovesi S., Boriani G., Covic A. et al. Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019. Vol. 34. P. 1–10.
27. Empana J., Boulanger C., Tafflet M. et al. Microparticles and sudden cardiac death due to coronary occlusion. The TIDE (Thrombus and Inflammation in sudden DEath) study. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2015. Vol. 4. № 1. Pp. 28–36.
28. Leibowitz M., Cohen-Stavi C., Basu S. et al. Targeting LDL cholesterol: beyond absolute goals toward personalized risk. *Current cardiology reports*. 2017. Vol. 19. № 6. P. 52.
29. Arca M., Borghi C., Pontremoli R. et al. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: Their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018. Vol. 28. № 3. Pp. 197–205.
30. Reinier K., Narayanan K., Uy-Evanado A. et al. Electrocardiographic markers and left ventricular ejection fraction have cumulative effects on Risk of Sudden Cardiac Death. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015. Vol. 1. № 6. Pp. 542–550.
31. Tseng Z., Olgin J., Vittinghoff E. et al. Prospective countywide surveillance and autopsy characterization of sudden cardiac death: POST SCD Study. *Circulation*. 2018. Vol. 137. № 25. Pp. 2689–2700.
32. Narayan S., Paul J., James P. New concepts in sudden cardiac arrest to address an intractable epidemic: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 73. № 1. Pp. 70–88.
33. Katritsis D., Bernard J., John C. A clinical perspective on sudden cardiac death. *Arrhythmia & electrophysiology review*. 2016. Vol. 5. № 3. P. 177.
34. Yow A., Sandeep S. Sudden Cardiac Death. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, 2019.
35. de Luna A., van-Roessel A., Escobar-Robledo L. et al. Update on sudden cardiac death: Epidemiology and risk stratification. *Spanish Journal of Legal Medicine*. 2018. Vol. 44. № 1. Pp. 5–12.
36. Osman J., Tan S., Lee P. et al. Sudden Cardiac Death (SCD) – risk stratification and prediction with molecular biomarkers. *Journal of biomedical science*. 2019. Vol. 26. № 1. Pp. 39.
37. Wang J., Tan G. J., Han L. et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J Geriatr Cardiol*. 2017. Vol. 14. Pp. 135–150.
38. Dhindsa D., Khambhati J., Sandesara P. et al. Biomarkers to predict cardiovascular death. *Cardiac electrophysiology clinics* 2017. Vol. 9. № 4. Pp. 651–664.
39. Patel R., Ghasemzadeh N., Eapen D. et al. Novel biomarker of oxidative stress is associated with risk of death in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2016. Vol. 133. Pp. 361–369.
40. Bernadett K., Greensmith L. Induction of heat shock proteins for protection against oxidative stress. *Advanced drug delivery reviews*. 2009. Vol. 61. № 4. Pp. 310–318.

41. Zhu J., Quyyumi A., Wu H. et al. Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003. Vol. 23. № 6. Pp. 1055–1059.
42. Lei Z., Wang X., and Yang Y. Association between interleukin-6 and the risk of cardiac events measured by coronary computed tomography angiography. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2017. Vol. 33. № 8. Pp. 1237–1244.
43. Cainzos-Achirica M., Enjuanes C., Greenland P. et al. The prognostic value of interleukin 6 in multiple chronic diseases and all-cause death: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 278. Pp. 217–225.
44. Sobel B., Hardison R., Genuth S. et al. Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2011. Vol. 124. № 6. Pp. 695–703.
45. Korngold E., Januzzi J., Gantzer ML 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. Pp. 2868–2876.
46. Empana J., 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. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010. Vol. 30. № 10. Pp. 2047–2052.
47. Mahajan K. Interleukin-18 and atherosclerosis: mediator or biomarker. *J Clin Exp Cardiol* 2014. Vol. 5. Pp. 1–4.
48. Opstad T., Arnesen H., Pettersen A. et al. Combined elevated levels of the proinflammatory cytokines IL-18 and IL-12 are associated with clinical events in patients with coronary artery disease: an observational study. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2016. Vol. 14. № 5. Pp. 242–248.
49. Parrinello C., Lutsey P., Ballantyne C. et al. Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality. *American heart journal*. 2015. Vol. 170. № 2. Pp. 380–389.
50. Holst-Albrechtsen S., Kjaergaard M., Thi Huynh A. et al. Can lipoprotein-associated phospholipase A2 be used as a predictor of long-term outcome in patients with acute coronary syndrome? *Current cardiology reviews*. 2013. Vol. 9. № 4. Pp. 310–315.
51. Yang L., Cong H., Wang S. et al. AMP-activated protein kinase mediates the effects of lipoprotein-associated phospholipase A2 on endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017. Vol. 13. № 4. Pp. 1622–1629.
52. Yang L., Wang H., Zhang Y. et al. The prognostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 in the long-term care of patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018. Vol. 24. № 5. Pp. 822–827.
53. Teng N., Maghzal G., Talib J. et al. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Report*. 2017. Vol. 22. № 2. Pp. 51–73.
54. Hansson G., Peter L., Ira T. Inflammation and plaque vulnerability. *Journal of internal medicine*. 2015. Vol. 278. № 5. Pp. 483–493.
55. Ghasemzadeh N., Hayek S., Ko Y. et al. Pathway-specific aggregate biomarker risk score is associated with burden of coronary artery disease and predicts near-term risk of myocardial infarction and death. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017. Vol. 10. № 3. P. 001493.
56. Eapen D., Manocha P., Ghasemzadeh N et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor level is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease and of future adverse events. *Journal of the American heart association*. 2014. Vol. 3. № 5. P. 001118.
57. Tazaki R., Tanigawa J., Fujisaka T. et al. Plasma pentraxin3 level is associated with plaque vulnerability assessed by optical coherence tomography in patients with coronary artery disease. *International heart journal*. 2016. Vol. 57. № 1. Pp. 18–24.
58. Swords J., Blumenthal R., Kronmal R. et al. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014. Vol. 12. № 6. Pp. 999–1005.
59. Chu J., Jones G., Tarr G. et al. Plasma active matrix metalloproteinase 9 and indices of diastolic function in patients with preserved systolic function. *International journal of cardiology*. 2013. Vol. 167. № 4. Pp. 1242–1246.
60. Peeters S., Engelen L., Buijs J. et al. Plasma matrix metalloproteinases are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes: a 12-year follow-up study. *Cardiovascular diabetology*. 2017. Vol. 16. № 1. P. 55.
61. Peacock W. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2014. Vol. 52. № 10. Pp. 1433–1435.
62. Louise B., Gustafsson F. Copeptin as a biomarker in heart failure. *Biomarkers in medicine*. 2014. Vol. 8. № 6. Pp. 841–854.
63. Everett B., Brooks M., Vlachos H. et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373. № 7. Pp. 610–620.
64. Nakamura H., Niwano S., Fukaya H et al. Cardiac troponin T as a predictor of cardiac death in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of arrhythmia*. 2017. Vol. 33. № 5. Pp. 463–468.
65. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 72. № 18. Pp. 2231–2264.
66. Sze J., Mooney J., Barzi F. et al. Cardiac troponin and its relationship to cardiovascular outcomes in community populations—a systematic review and meta-analysis. *Heart, Lung and Circulation*. 2016. Vol. 25. № 3. Pp. 217–228.
67. Kai E., Jernberg T., Lindahl B. Cardiac troponin elevation in patients without a specific diagnosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 73. № 1. Pp. 1–9.
68. Roos A., Bandstein N., Lundbäck M. et al. Stable high-sensitivity cardiac troponin T levels and outcomes in patients with chest pain. *Journal of the American college of cardiology*. 2017. Vol. 70. № 18. Pp. 2226–2236.
69. Icer M., Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clinical biochemistry*. 2018. Vol. 59. Pp. 17–24.
70. Sakamuri S., Takawale A., Basu R. et al. Differential impact of mechanical unloading on structural and nonstructural components of the extracellular matrix in advanced human heart failure. *Translational Research*. 2016. Vol. 172. Pp. 30–44.
71. Dalal S., Zha Q., Daniels C. R. et al. Osteopontin stimulates apoptosis in adult cardiac myocytes via the involvement of CD44 receptors, mitochondrial death pathway, and endoplasmic reticulum stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014. Vol. 306. № 8. Pp. 1182–1191.

72. Maalouf R., Bailey S. A review on B-type natriuretic peptide monitoring: assays and biosensors. *Heart failure reviews*. 2016. Vol. 21. № 5. Pp. 567–578.
73. Chow S., Maisel A., Anand I. et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017. Vol. 135. № 22. Pp. 1054–1091.
74. Cocco G., Jerie P. Assessing the benefits of natriuretic peptides-guided therapy in chronic heart failure. *Cardiology journal*. 2015. Vol. 22. № 1. Pp. 5–11.
75. Rubattu S., Forte M., Marchitti S. et al. Molecular implications of natriuretic peptides in the protection from hypertension and target organ damage development. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20. № 4. P. 798.
76. Al-Khatib S., Stevenson W., Ackerman M. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 72. № 14. Pp. 91–220.
77. Nesarhoseini V., Rasooli M., Taghipour Me. Serum aldosterone and coronary artery disease. *Vascul Dis Ther*. 2016. Vol. 1. № 1. Pp. 1–3.
78. Maisel A., Mueller C., Neath S. et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *Journal of the american college of cardiology*. 2013. Vol. 62. № 2. Pp. 150–160.
79. Pek J., Fook-Chong S., Choo J. et al. Copeptin, myeloperoxidase and pro-adrenomedullin for acute coronary syndrome in patients with chronic kidney disease. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2019. Vol. 28. № 3. Pp. 173–183.
80. Willeit P., Kaptoge S., Welsh P. et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016. Vol. 4. № 10. Pp. 840–849.
81. Hartupee J., Douglas L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017. Vol. 14. № 1. Pp. 30–38.
82. Zhang X., Sessa W., Fernández-Hernando C. Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018. Vol. 5. P. 130.