

22. Spirito P., Seidman C. E. et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336. — P. 775–785.
23. Spooner P. M., Albert C. et al. Sudden cardiac death, genes and arrhythmogenesis // Circulation. — 2001. — Vol. 103 (Pt II). — P. 2447–2452.
24. Tonet J. L., Castro-Miranda R., Iwa T. et al. Frequency of supraventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia // Amer. J. Cardiol. — 1991. — Vol. 67. — P. 1153.
25. Vincent M. How to make the diagnosis of long QT syndrome in patients with reduced penetrance of the prolonged QT phenotype when DNA testing is not available or is negative // Lecture. First international symposium on long QT syndrome. — 2004. www.lqts-symposium.org
26. Wlodarska E. K., Konka M., Kepski R. et al. Familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Kardiol. Pol. — 2004. — Vol. 60, № 1. — P. 1–14.

© А. Ш. РЕВИШВИЛИ, Ж. Х. ТЕМБОТОВА, 2006

УДК 616.12-036.886:616.831:573.152

МОЗГОВОЙ ПРЕДШЕСТВЕННИК НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА – ПРЕДИКТОР ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

А. Ш. Ревишвили, Ж. Х. Темботова

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Предсердный и мозговой натрийуретические гормоны являются вазоактивными пептидными гормонами с натрийуретическим и сосудорасширяющим действием [6, 16, 21], регулирующими водно-солевой обмен в организме. Основным стимулом их секреции является повышение напряжения миокарда при увеличении давления в левом желудочке сердца. При сердечно-сосудистой патологии концентрация натрийуретических пептидов отражает сократительную функцию сердца, поэтому они могут быть использованы для диагностики сердечной недостаточности до проведения инструментального обследования. С этой целью рекомендуется использовать пептиды В-типа. У пациентов с сердечной недостаточностью [1, 5] и острым коронарным синдромом [13, 19] выявлена связь между повышением уровня натрийуретических гормонов и высоким уровнем смертности.

Прогнозирование внезапной сердечной смерти (ВСС) все еще остается нерешенной проблемой. Существует ряд методов прогнозирования [2, 3, 7, 9–11, 15, 23], но ни один из них, за исключением фракции выброса левого желудочка, не используется в клинической практике для отбора кандидатов на имплантацию кардиовертера-дефибрилятора с целью профилактики ВСС.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДАХ

В 1984 г. идентифицирована химическая структура предсердного натрийуретического пептида (ПНП) [9]. Позже был выделен и изучен мозговой натрийуретический пептид (МНП). Пептиды

предсердий (atrial natriuretic peptides, ANP) называют также пептидами А-типа, а мозговые (brain natriuretic peptides, BNP) — пептидами В-типа. В физиологии понятие «семейство натрийуретических пептидов» включает в себя неактивные N-концевые фрагменты МНП и ПНП, активные МНП и ПНП и два пептида С-концевого фрагмента ПНП. Источником ПНП являются предсердия, источником МНП — в основном желудочки сердца, ткань мозга и эндотелий сосудов [28]. В мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких выделены рецепторы натрийуретических пептидов. Деградация пептидов осуществляется в эпителиальных клетках проксимального нефрона.

Натрийуретические пептиды — физиологические антагонисты ангиотензина II в отношении стимуляции секреции альдостерона, усиления реабсорбции натрия и повышения сосудистого тонуса.

УРОВЕНЬ МНП И РИСК ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Основным стимулом к гиперсекреции МНП является увеличение напряжения стенок миокарда. Напряжение, развиваемое левым желудочком, определяется нагрузкой на миокард. По закону Лапласа, миокардиальный стресс прямо пропорционален внутрисердечному давлению и радиусу ЛЖ и обратно пропорционален толщине стенки миокарда. Это важно для понимания причин повышения уровня МНП, основным пусковым механизмом повышенного выделения которого является увеличение конечного диастолического давления [2, 10, 12, 23]. МНП секретируется

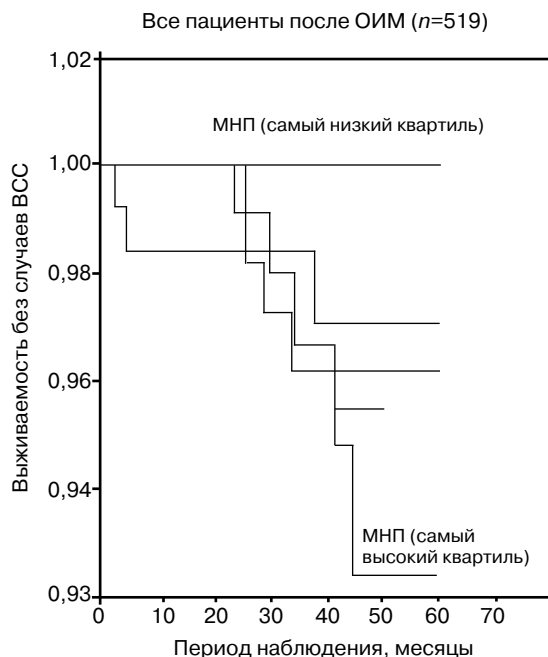


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана-Майера: выживаемость без случаев внезапной смерти пациентов после острого инфаркта миокарда в зависимости от уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови (по методу квантиля).

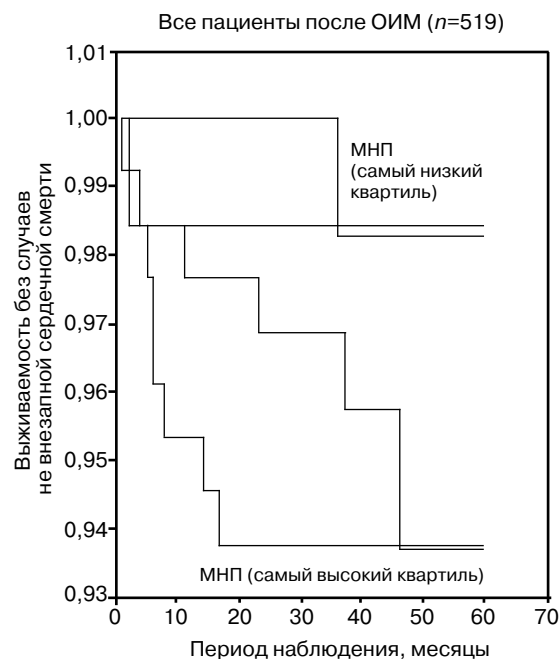


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана-Майера: выживаемость без случаев не внезапной сердечной смерти пациентов после ОИМ в зависимости от уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови (по методу квантиля).

в желудочках сердца, непосредственно отражая нагрузку на миокард.

В исследовании пациентов с хронической сердечной недостаточностью особое значение придается измерениям уровня МНП для прогнозирования ВСС. В исследовании R. Berger и соавт. [2] включены 452 пациента с фракцией выброса ЛЖ 35%. ВСС произошла у 44 пациентов в течение 592 ± 387 дней. При многофакторном анализе, включающем уровень МНП, фракцию выброса ЛЖ, систолическое артериальное давление, уровень эндотелина, ФК по NYHA, только уровень МНП оказался единственным независимым предиктором внезапной смерти ($p = 0,0006$). Использовалось пороговое значение уровня МНП менее 2,11 (130 пг/мл). Частота выживаемости без случаев ВСС (по данным анализа Каплана-Майера) была значительно выше у пациентов с зарегистрированным уровнем МНП меньше порогового значения, чем у пациентов с уровнем МНП, превышающим пороговое значение ($p = 0,0001$).

Исследование J. Tapanainen и соавт. [23] включало 521 пациента с недавно перенесенным ОИМ. ВСС произошла у 16 (3,1%) пациентов в сроки наблюдения 43 ± 13 месяцев. При одновариантном анализе высокий уровень МНП и низкая фракция выброса (менее 40%) являлись существенными предикторами не внезапной сердечной смерти ($p < 0,001$ для всех случаев). Пептиды и фракция выброса левого желудочка также влияли на про-

гноз развития ВСС ($p < 0,05$), однако наиболее мощным предиктором ВСС было повышение уровня МНП (более 23,0 пмоль/л) (относительный риск (ОР) 4,4; доверительный интервал (ДИ) от 1,4 до 13,8; $p = 0,01$). После многофакторного анализа только повышенный уровень МНП (ОР 3,9; 95% ДИ от 1,2 до 12,3; $p = 0,02$) и низкая фракция выброса ЛЖ (менее 40%; $p = 0,03$) оставались наиболее существенными предикторами ВСС.

Основное клиническое значение этих исследований заключается в том, что измерение уровня МНП можно использовать для выявления пациентов с «малым риском», для которых не будет пользы от установки в профилактических целях кардиовертера-дефибриллятора, несмотря на низкую фракцию выброса левого желудочка. Так, при повторном анализе исследования J. Tapanainen и соавт. случаи ВСС не отмечались среди пациентов с наиболее низким уровнем МНП, даже в тех случаях, когда ФВ левого желудочка была менее 35% (рис. 1–3). Повышенный уровень МНП также имел прогностическую ценность у пациентов с сохранной функцией левого желудочка (ФВ более 40%) (ОР 3,9; 95% ДИ от 1,0 до 16,5; $p = 0,05$). Пациенты с ФВ менее 40% относились к группе больных с повышенным риском развития ВСС. Прогнозирование и предотвращение ВСС среди большого числа пациентов, выживших после ОИМ, у которых сохранилась функция левого желудочка, приобретает важное

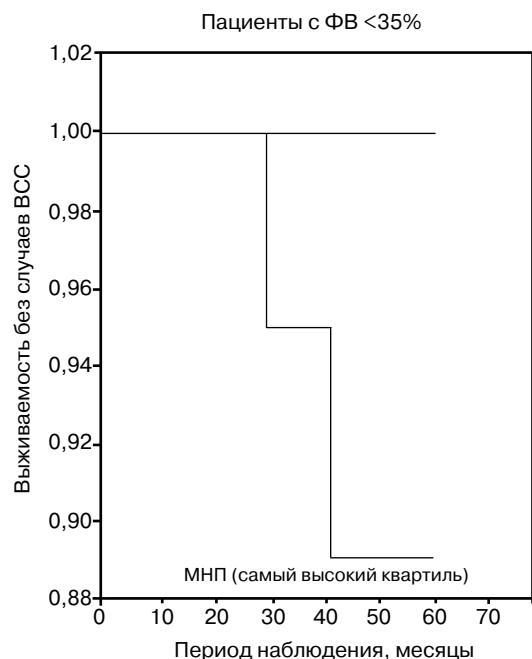


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана-Майера: выживаемость без случаев внезапной смерти после острого инфаркта миокарда у пациентов с фракцией выброса менее 35% (только самый высокий квартиль).

значение для сокращения частоты ВСС. В этом отношении измерение уровня МНП может иметь важное клиническое значение.

В качестве предикторов ВСС у пациентов после ОИМ изучали целый ряд маркеров риска, таких как альтернация зубца *T* и параметры, полученные с помощью ЭКГ ВР [7, 10–12, 15, 17, 23, 27]. В большинстве исследований высказывалось предположение о том, что эти переменные дают информацию о возникновении жизнеугрожающих аритмий и о риске ВСС. Однако прогностическое значение этих критериев снижается для пациентов, перенесших ОИМ и получающих β -блокаторы [10, 23]. В этих случаях повышение уровня МНП может иметь потенциальную ценность для определения групп риска ВСС среди пациентов, перенесших ОИМ.

Гиперсекреция МНП из желудочков увеличивается во время прогрессирующей сердечной недостаточности и обусловлена повышением конечного диастолического давления, дилатацией и гипертрофией [4]. Дилатация желудочков, гипертрофия и фиброз оказывают существенное влияние на электрофизиологические и механические характеристики сердца, провоцирующие у больного возникновение и развитие жизнеугрожающих аритмий [8, 14, 20, 28]. Таким образом, МНП может служить косвенным маркером механических факторов, обуславливающих возникновение и развитие нарушений сердечного ритма, угрожающих жизни. Это также находит подтверж-

дение в наблюдении того, что уровень МНП служит маркером изменений в левом желудочке, происходящих после ОИМ (ремоделирование ЛЖ), которые затем предрасполагают к внезапной аритмической смерти.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МНП

Значительная часть пациентов после перенесенного ОИМ даже при соответствующем лечении все еще находятся в группе высокого риска смерти в течение первых нескольких лет после ОИМ. Прогнозирование и предотвращение ВСС имеет особое значение, поскольку в недавних широкомасштабных рандомизированных исследованиях зарегистрировано снижение уровня ВСС у особой группы пациентов (с высоким риском ВСС) после профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора [9]. Данные двух вышеупомянутых исследований дают возможность предположить, что уровень МНП необходимо включать в число факторов риска как один из значимых предикторов ВСС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anand I. S., Fisher L. D., Chiang Y. T. et al. Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 1278–1283.
2. Berger R., Huelsman M., Strecker K. et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure // *Ibid.* — 2002. — Vol. 105. — P. 2392–2397.
3. Bigger J. Jr, Fleiss J., Kleiger R. et al. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction // *Ibid.* — 1984. — Vol. 69. — P. 250–258.
4. Chen H. H., Burnett J. C. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure // *Curr. Cardiol. Rep.* — 2000. — Vol. 2. — P. 198–205.
5. Cowie M. R., Mendez G. F. BNP and congestive heart failure // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 2002. — Vol. 44. — P. 293–321.
6. DeLemos J. A., McGuire D. K., Drazner M. H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 316–332.
7. El Sherif N., Denes P., Katz R. et al. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal-Averaged Electrocardiogram (CAST/SAECG) Substudy Investigators // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 25. — P. 908–914.
8. Hansen D. E., Craig C. S., Hondeghem L. M. Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. Evidence for the importance of mechanoelectrical feedback // *Circulation*. — 1990. — Vol. 81. — P. 1094–1095.
9. Huikuri H. V., Castellanos A., Myerburg R. J. Sudden death due to cardiac arrhythmias // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1473–1482.
10. Huikuri H. V., Tapanainen J. M., Lindgren K. et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42. — P. 652–658.
11. Ikeda T., Saito H., Tanno K. et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction // *Amer. J. Cardiol.* — 2002. — 89. — P. 79–82.
12. Ikeda T., Sakata T., Takami M. et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 722–730.

13. Jernberg T., Stridsberg M., Venge P. et al. N-terminal pro brain natriuretic peptid on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation // *Ibid.* — 2002. — Vol. 40. — P. 437–445.
14. Kowey P. R., Fricchling T. D., Sewter J. et al. Electrophysiological effects of left ventricular hypertrophy. Effect of calcium and potassium channel blockade // *Circulation.* — 1991. — Vol. 83. — P. 2067–2075.
15. La Rovere M., Bigger J. Jr, Marcus F. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 478–484.
16. Levin E. R., Gardner D. G., Samson W. K. Natriuretic peptides // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 321–328.
17. Luchner A., Stevens T. L., Borgeson D. D. et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure // *Amer. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — P. H1684–1689.
18. McDonagh T. A., Cunningham A. D., Morrison C. E. et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptide and mortality in urban population // *Heart.* — 2001. — Vol. 86. — P. 21–26.
19. Morrow D. A., de Lemos J. A., Sabatine M. S. et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18 // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1264–1272.
20. Reiter M. J., Synhorst D. P., Mann D. E. Electrophysiological effects of acute ventricular dilatation in the isolated rabbit heart // *Circ. Res.* — 1998. — Vol. 62. — P. 554–562.
21. Richards A. M., McDonald D., Fitzpatrick M. A. et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — Vol. 67. — P. 1134–1139.
22. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure // *Endocr. Rev.* — 2003. — Vol. 24. — P. 341–356.
23. Tapanainen J. M., Still A. M., Airaksinen K. E. J. et al. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 652–658.
24. The Multicenter Post-Infarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — Vol. 309. — P. 331–336.
25. Wallen T., Landahl S., Hedner T. et al. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly // *Heart.* — 1997. — Vol. 77. — P. 264–267.
26. Wang T. J., Larson M. G., Levy D. et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 655–663.
27. Yasue H., Yoshimura M., Sumida H. et al. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90. — P. 195–203.
28. Zabel M., Koller B. S., Sachs F. Stretch-induced voltage changes in the isolated beating heart: importance of stretch and implications for stretch-activated ion channels // *Cardiovasc. Res.* — 1996. — Vol. 32. — P. 120–130.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 577.115.3:616.12-036.886

РОЛЬ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

О. Л. Бокерия, М. И. Берсенёва, Т. Т. Какучая

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Высокий риск смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) диктует необходимость продолжения поиска препаратов, способных решить проблему ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений, включая внезапную сердечную смерть. Продолжаются разработки по совершенствованию клеточной, генной и медикаментозной терапии, особое внимание уделяется методам, направленным на восстановление нарушений метаболизма липидов, нарушений функции мембран и эндотелия, лежащих в основе многих сердечно-сосудистых заболеваний.

В 1982 г. были описаны первые эпидемиологические исследования, которые показали, что в рыбьем жире содержатся факторы, предохраняющие от сердечных заболеваний. Так, коренные жители Гренландии, традиционно употребляющие пищу с

очень высоким содержанием жира, имеют низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний [4–6, 13–15]. Когда европейцы стали употреблять пищу, которую едят эскимосы, с большим количеством жирной рыбы, у них начали отмечаться положительные изменения в липидном составе крови. Объясняется это положительным действием рыбьих жиров, а именно избытком в них полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) класса омега-3 (ω -3), к которым относятся эйкозопентаеновая (ЭПК) 20:5 (n-3) и докозагексаеновая (ДГК) 22:6 (n-3) кислоты, которые содержатся преимущественно в морской пище и рыбьем жире, а также в небольших количествах могут синтезироваться в организме из α -линоленовой кислоты. Так как полиненасыщенные жирные кислоты являются незаменимыми, их концентрация зависит от поступления извне. Источниками поступ-