

**ОПИСАНИЕ  
ИЗОБРЕТЕНИЯ  
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **20349**

(13) **С1**

(46) **2016.08.30**

(51) МПК

**A 61B 5/02** (2006.01)

**G 01N 33/48** (2006.01)

(54)

**СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА СМЕРТИ ПАЦИЕНТА  
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

(21) Номер заявки: а 20130817

(22) 2013.07.01

(43) 2015.02.28

(71) Заявитель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Снежицкий Виктор Александрович; Дешко Михаил Сергеевич; Побиванцева Наталья Фадеевна; Снежицкая Елена Анатольевна; Рубинский Александр Юрьевич; Мадекина Галина Александровна; Стемпень Татьяна Петровна; Янович Татьяна Михайловна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(56) RU 2355316 С2, 2009.

ЗУХОВИЦКАЯ Е.В. и др. Кардиология в Беларуси. - 2010. - № 1. - С. 84-95. UA 65765 А, 2004.

КОШЕЛЕВА Н.А. Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7. - № 4. - С. 845-850.

ВАСЮК Ю.А. и др. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2006. - № 2. - С. 61-66.

(57)

Способ оценки риска смерти пациента с хронической сердечной недостаточностью, включающий определение уровня мозгового натрийуретического пептида, **отличающийся** тем, что дополнительно определяют фракцию выброса левого желудочка и мощности низкочастотной компоненты LF и высокочастотной компоненты HF спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР), зарегистрированные в покое и при выполнении ортостатической пробы, рассчитывают индекс I по формуле:

$$I = (LF_{\text{орт}} \times HF_{\text{исх}} \times (LF_{\text{орт}} + HF_{\text{орт}})) / (LF_{\text{исх}} \times HF_{\text{орт}} \times (LF_{\text{исх}} + HF_{\text{исх}})),$$

где LF<sub>исх</sub> и HF<sub>исх</sub> - значения мощностей LF и HF спектра ВСР, зарегистрированные в покое,

LF<sub>орт</sub> и HF<sub>орт</sub> - значения мощностей LF и HF спектра ВСР, зарегистрированные при выполнении ортостатической пробы,

вычисляют суммарный балл S по формуле:

$$S = N_1 + N_2 + N_3,$$

где N<sub>1</sub> = 1 при уровне мозгового натрийуретического пептида более 450 пг/мл и N<sub>1</sub> = 0 при уровне мозгового натрийуретического пептида, равном 450 пг/мл или менее,

N<sub>2</sub> = 1 при фракции выброса левого желудочка менее 40 % и N<sub>2</sub> = 0 при фракции выброса левого желудочка, равной 40 % или более,

N<sub>3</sub> = 1 при значении I менее 0,2 и N<sub>3</sub> = 0 при значении I, равном 0,2 или более, и при S = 0 риск смерти оценивают как низкий, при S = 1 - как средний, при S = 2 - как высокий, а при S = 3 - как очень высокий.

Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии, и может быть использовано для оценки риска смерти больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Хроническая сердечная недостаточность - патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца. Современная нейрогуморальная модель патогенеза доказала, что развитие ХСН происходит по единым патофизиологическим законам вне зависимости от этиологии повреждения [1].

Выявлены различные предикторы, определяющие прогноз пациентов с ХСН: пожилой возраст, ишемическая этиология, внезапная смерть в анамнезе, гипотензия, III-IV ФК ХСН, госпитализации по поводу ХСН, тахикардия, широкий QRS-комплекс, гипертрофия левого желудочка, сложные желудочковые нарушения ритма, низкая толерантность к физической нагрузке, повышение мозгового натрийуретического пептида (BNP), тропонинов, гипонатриемия, низкая фракция выброса (ФВ) и др. [2]. При выявлении нескольких неблагоприятных предикторов у одного пациента одновременно риск неблагоприятного исхода увеличивается. При этом несмотря на наличие широкого спектра доступных в клинической практике маркеров, диагностических методов, современных фармакологических средств, отдаленные результаты лечения данной группы пациентов остаются неудовлетворительными.

Известен способ оценки риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН, основанный на определении BNP в плазме крови у больного. При уровне BNP более 200 пг/мл риск внезапной сердечной смерти - высокий, а менее указанного значения - низкий [3].

Определение BNP привносит значимую информацию в определение прогноза пациентов с ХСН как в условиях медикаментозного лечения ХСН, так и при использовании имплантируемых устройств. Однако при простоте определения и высокой предсказательной ценности отрицательного результата надежность изолированного использования BNP для определения прогноза пациентов с ХСН ограничена, поскольку позволяет определить пациентов высокого риска при значительном повышении данного маркера, что с точки зрения лечебной тактики неприемлемо, т.к. соответствует поздним, менеекурабельным стадиям ХСН. Это подтверждается и значительным разбросом значений уровня BNP, который может быть использован для определения риска смерти пациентов с ХСН - по данным мета-анализа, проведенного Р.А. Scott и др., 2009, - от 23 до 880 пг/мл [4].

Используемые диагностические уровни не позволяют однозначно прогнозировать прогрессирование ХСН, в т.ч. и при сочетании с клиническими данными, т.к. умеренное повышение BNP может быть обусловлено наличием гипертрофии миокарда левого желудочка, тахикардией (особенно при ФП), перегрузкой правого желудочка и гипоксемией (при хронической бронхолегочной патологии), ишемией миокарда (при ишемической болезни сердца), дисфункция почек, пожилым возрастом, влиянием пола (у женщин выше), циррозом печени, сепсисом и инфекционными заболеваниями, соответственно, наблюдаемые исходы характеризуются значительной вариабельностью относительно предсказанных [5].

Кроме того, ряд пациентов с ХСН имеют нормальную систолическую функцию левого желудочка (диастолическая ХСН), при которой также определяются повышенные значения BNP [6].

Вместе с тем пациенты с диастолической ХСН характеризуются лучшим прогнозом по сравнению с таковыми с систолической дисфункцией и более низким риском смерти, хотя диастолическая дисфункция и ассоциируются с другими независимыми предикторами внезапной смерти, сама таковым не является [7, 8].

Наиболее близким к заявляемому является способ прогнозирования выживания пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью, включающий

оценку объективных и лабораторно-инструментальных данных, при этом дополнительно измеряют концентрацию мозгового натрийуретического пептида в плазме крови и определяют вероятность выживания пациента в течение любого числа ближайших 28 месяцев по формуле  $S = e^{(0,143*B+0,001*K)*H(t)}$ , где  $S$  - вероятность выживания пациента в %,  $B$  - возраст пациента в годах,  $K$  - концентрация мозгового натрийуретического пептида в пг/мл,  $H(t)$  - базовый риск, зависит от количества месяцев ( $t$ ), на которые делается прогноз [9].

Недостатком данного способа является его ориентированность на пациентов старческого возраста, что существенно ограничивает возможность его использования. Наряду с увеличением количества пациентов пожилого и старческого возраста, наблюдается и другая негативная демографическая тенденция, проявляющаяся сокращением ожидаемой продолжительности жизни. Кроме того, значительную долю в общем количестве случаев ХСН составляют пациенты трудоспособного возраста с неишемической этиологией недостаточности. Данный способ также не учитывает структурно-функциональное состояние сердца. Не принимается во внимание и такой важный аспект как текущее функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, которое характеризуется общим уровнем нейро-вегетативных и гуморально-метаболических влияний в регуляции работы сердца и относительным вкладом отделов автономной нервной системы.

Задача изобретения - повышение точности оценки риска смерти у больных с ХСН.

Поставленная задача решается путем определения уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови пациента. Отличительным моментом является то, что дополнительно определяют фракцию выброса левого желудочка и мощности низкочастотной компоненты LF и высокочастотной компоненты HF спектра вариабельности сердечного ритма (BCP), зарегистрированные в покое и при выполнении ортостатической пробы, рассчитывают индекс  $I$  по формуле:

$$I = (LF_{\text{орт}} \times HF_{\text{фисх}} \times (LF_{\text{орт}} + HF_{\text{орт}})) / (LF_{\text{фисх}} \times HF_{\text{орт}} \times (LF_{\text{фисх}} + HF_{\text{фисх}})),$$

где  $LF_{\text{фисх}}$  и  $HF_{\text{фисх}}$  - значения мощностей LF и HF спектра BCP, зарегистрированные в покое,

$LF_{\text{орт}}$  и  $HF_{\text{орт}}$  - значения мощностей LF и HF спектра BCP, зарегистрированные при выполнении ортостатической пробы,

вычисляют суммарный балл  $S$  по формуле:

$$S = N_1 + N_2 + N_3.$$

где  $N_1 = 1$  при уровне мозгового натрийуретического пептида более 450 пг/мл и  $N_1 = 0$  при уровне мозгового натрийуретического пептида, равном 450 пг/мл или менее,

$N_2 = 1$  при фракции выброса левого желудочка менее 40 % и  $N_2 = 0$  при фракции выброса левого желудочка, равной 40 % или более,

$N_3 = 1$  при  $I$  менее 0,2 и  $N_3 = 0$  при  $I$ , равном 0,2 или более, и при  $S = 0$ , риск смерти оценивают как низкий, при  $S = 1$  - как средний, при  $S = 2$  - как высокий, и при  $S = 3$  - как очень высокий.

Способ осуществляют следующим образом. Пациента с ХСН подвергают комплексному обследованию, в т.ч. определяют уровень натрийуретического пептида в плазме крови, измеряют фракцию выброса левого желудочка, вариабельность сердечного ритма исходно и в условиях выполнения ортостатической пробы, рассчитывают индекс вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой деятельности  $I$  по формуле:

$$I = (LF_{\text{орт}} \times HF_{\text{фисх}} \times (LF_{\text{орт}} + HF_{\text{орт}})) / (LF_{\text{фисх}} \times HF_{\text{орт}} \times (LF_{\text{фисх}} + HF_{\text{фисх}})),$$

где  $LF_{\text{фисх}}$  и  $HF_{\text{фисх}}$  - значения мощностей LF и HF спектра BCP, зарегистрированные в покое,

$LF_{\text{орт}}$  и  $HF_{\text{орт}}$  - значения мощностей LF и HF спектра BCP, зарегистрированные при выполнении ортостатической пробы,

вычисляют суммарный балл  $S$  по формуле:

# BY 20349 C1 2016.08.30

$$S = N_1 + N_2 + N_3,$$

где  $N_1 = 1$  при уровне мозгового натрийуретического пептида более 450 пг/мл и  $N_1 = 0$  при уровне мозгового натрийуретического пептида, равном 450 пг/мл или менее,

$N_2 = 1$  при фракции выброса левого желудочка менее 40 % и  $N_2 = 0$  при фракции выброса левого желудочка, равной 40 % или более,

$N_3 = 1$  при I менее 0,2 и  $N_3 = 0$  при I, равном 0,2 или более,

и при  $S = 0$  риск смерти оценивают как низкий, при  $S = 1$  - как средний, при  $S = 2$  - как высокий, и при  $S = 3$  - как очень высокий.

Предложенным способом обследовано 224 пациентов с ХСН (178 (79,5 %) мужчины, возраст 58 (51-68) лет), среди них 21 (9,4 %) пациентов с I функциональным классом, 109 (48,7 %) с II функциональным классом, 68 (30,4 %) с III функциональным классом, и 26 (11,6 %) с IV ФК по классификации NYHA. У 148 (66,1 %) пациентов ХСН развилась на фоне ИБС, у 27 (12,1 %) являлась результатом дилатационной кардиомиопатии, у 49 (21,9 %) - ишемической кардиомиопатии.

Помимо сбора жалоб, изучения анамнеза, физикального исследования, общеклинических анализов, стандартных биохимического и коагулографического исследования, записи электрокардиограммы дополнительно выполнялись определение мозгового натрийуретического пептида в крови пациентов с помощью тест-системы Triage Meter на портативном приборе (Triage Meter Plus, Biosite Diagnostics, USA), эхокардиография на ультразвуковом сканере "GE Vivid 7" (GE, US) с измерением фракции выброса левого желудочка (ФВ) по методу Simpson, исследование variability ритма сердца в течение 5 минут в условиях покоя с последующей регистрацией аналогичных параметров в условиях выполнения ортостатической пробы (программно-аппаратный комплекс Бриз XP, ИМО "Интекард". Минск. Беларусь).

Ортостатические пробы находят широкое применение в клинической практике, позволяют получать важную информацию, необходимую для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, выявления скрытых нарушений механизмов регуляции рефлекторных реакций и определения их степени. Адаптационная реакция на ортостатическую пробу обусловлена активацией симпатической нервной системы и состоит в уменьшении интегральных показателей variability ритма сердца, что проявляется увеличением индекса симпато-вагусного взаимодействия LF/HF. Предложенный индекс вегетативного обеспечения основан на измерении степени изменения баланса отделов автономной нервной системы в условиях ортостаза. Сомножитель  $(LF_{орт} + HF_{орт}) / (LF_{фис} + HF_{фис})$  обеспечивает учет изменения общей мощности спектра регуляции сердечно-сосудистой деятельности при выполнении ортостатической пробы. Таким образом, снижение индекса вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой деятельности наблюдается при недостаточном приросте низкочастотного компонента и общей мощности спектра, а также исходном высоком значении LF и низком значении HF, что имеет место при сердечной недостаточности.

Пациенты получали антиаритмическую (амиодарон или еоталол), антитромботическую (варфарин или аспирин) терапию, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (рамиприл или эналаприл или лизиноприл), бетаадреноблокаторы (метопролол или бисопролол или карведилол) согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению сердечной недостаточности. Хирургическое и интервенционное лечение не использовалось.

После выписки из стационара осуществляли динамический контроль (длительность 28 (23-31) месяцев) с целью выявления конечной точки в роли которой выступала сердечно-сосудистая смертность. За оцениваемый промежуток времени конечная точка была достигнута у 21 (8,6 %) пациента.

Группа пациентов с ХСН, которые выжили в течение периода наблюдения, значительно отличалась по ряду параметров от умерших больных: BNP 160 (157-377) пг/мл и

638 (134- 898) пг/мл; ФВ 56 (45-54) % и 33 (28-39) %; индекс вегетативного обеспечения 0,7 (0,33- 0,91) и 0,17 (0,14-0,28) (данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха).

При проведении ROC-анализа и построении характеристических кривых были определены значения вышеперечисленных параметров, для которых установлена максимальная диагностическая чувствительность и специфичность в прогнозировании смертельного исхода у пациентов с ХСН:

Повышение BNP более 450 пг/мл (площадь под кривой AUC 0,74, 95 % ДИ 0,57-0,91,  $p = 0,01$ ) - чувствительность - 63,6 %; специфичность - 83,3 %.

Снижение фракции выброса левого желудочка менее 40 % (площадь под кривой AUC 0,86, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,77-0,94,  $p = 0,001$ ) - чувствительность - 81,0 %; специфичность - 82,5 %.

Снижение индекса вегетативного обеспечения менее 0,2 (площадь под кривой AUC 0,80, 95 % ДИ 0,67-0,93,  $p = 0,001$ ) - чувствительность - 75,0 %; специфичность - 82,0 %.

Среди обследованных пациентов на основе предложенного способа низкий риск смерти был определен у 159 (71,0 %) пациентов, средний - 34 (15,2 %), высокий - 24 (10,7 %), очень высокий - 7 (3,1 %).

Это соотносится с наблюдаемыми частотами смертельных исходов: среди пациентов с низким риском случаев смерти не было зарегистрировано, с низким риском - 3 (8,8 % случаев, высоким риском - 12 (50,0 %), очень высоким риском - 6 (85,7 %).

На фиг. 1 представлены кривые выживаемости (по методу Каплана-Мейера) для обследованных пациентов в зависимости от уровня BNP.

На фиг. 2 представлены кривые выживаемости (по методу Каплана-Мейера) для обследованных пациентов в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка.

На фиг. 3 представлены кривые выживаемости (по методу Каплана-Мейера) для обследованных пациентов в зависимости от уровня индекса вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой деятельности.

На фиг. 4 представлены кривые выживаемости (по методу Каплана-Мейера) для обследованных пациентов в зависимости от величины риска смерти, рассчитанного по предложенному способу.

Из фиг. 1 видно, что выживаемость пациентов с уровнем BNP > 450 пг/мл была значимо ниже, чем у таковых с уровнем с уровнем BNP 450 пг/мл и менее (относительный риск (ОР) 4,78, 95 % ДИ 1,78-12,85,  $p < 0,001$ ).

Из фиг. 2 видно, что выживаемость пациентов с величиной ФВ < 40 % была значимо ниже, чем у таковых с величиной ФВ 40 % и более (ОР 6,7, 95 % ДИ 2,1-21,3,  $p < 0,001$ ).

Из фиг. 3 видно, что выживаемость пациентов со значением индекса вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой деятельности  $I < 0,2$  была значимо ниже, чем у таковых со значением 0,2 и более (ОР 8,0, 95 % ДИ 3,02-21,14,  $p < 0,001$ ).

Из фиг. 4 видно, что выживаемость пациентов значимо отличалась в зависимости от степени риска смерти, определенной согласно предложенному способу (ОР 6,3, 95 % ДИ 4,0-9,9,  $p < 0,001$ ).

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления способа.

**Пример 1.** Пациент Ш., 47 лет, мужчина, поступил в приемное отделение УЗ "Гродненский областной кардиологический диспансер". При объективном исследовании: состояние средней степени тяжести, в легких при аускультации ослабленное везикулярное дыхание, частота дыхания 24 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, артериальное давление 180/90 мм рт. ст., пульс 80 ударов в минуту. Печень увеличена +2 см ниже реберной дуги, отеки голеней и стон. На основе результатов комплексного обследования диагностирована дилатационная кардиомиопатия, 2Б стадия хронической сердечной недостаточности. Уровень BNP у данного пациента составил 455 пг/мл ( $N_1 = 1$ ), фракция выброса левого желудочка 19 % ( $N_2 = 1$ ), индекс I вегетативного обеспечения сердечно-

сосудистой деятельности 0,16 ( $N_3 = 1$ ), отсюда  $S=3$ . Соответственно, получили очень высокий риск сердечной смерти. Пациент получал оптимальное медикаментозное лечение. Несмотря на это, через 2 месяца динамического наблюдения он умер.

**Пример 2.** Пациент Ш., 51 год, мужчина, находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении № 3 УЗ "Гродненский областной кардиологический диспансер" с диагнозом: "Ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения, III функциональный класс. Постинфарктный (от 1994 года) кардиосклероз. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Хроническая аневризма левого желудочка. 2А стадия хронической сердечной недостаточности". При осмотре предъявлял жалобы на ангинозные боли на фоне небольшой физической нагрузке, сопровождающиеся слабостью, одышкой, а также высокие цифры артериального давления. Объективно: состояние средней степени тяжести, в легких ослабленное везикулярное дыхание, ЧД 20 в минуту, тоны сердца ритмичные, приглушены, АД 180/90 мм рт. ст., пульс 82 ударов в минуту. Печень не увеличена. Периферических отеков нет. При эхокардиографии фракция выброса левого желудочка - 28 % ( $N_2 = 1$ ), уровень BNP составил 95 пг/мл ( $N_1 = 0$ ), индекс вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой деятельности 0,09 ( $N_3 = 1$ ), отсюда  $S = 2$ . Таким образом, риск внезапной сердечной смерти оценивается как высокий. Пациент получал оптимальное медикаментозное лечение. Несмотря на это, через 6 месяцев динамического наблюдения он умер.

**Пример 3.** Пациент У., 57 лет, мужчина, поступил в приемное отделение УЗ "Гродненский областной кардиологический диспансер". Жалобы на одышку при ходьбе до 50 м, эпизоды удушья ночью, сжимающие загрудинные боли при минимальной физической нагрузке. При объективном исследовании: состояние средней степени тяжести, в легких ослабленное дыхание, в нижних отделах не проводится, влажные билатеральные хрипы, тахипноэ 28 в минуту, тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 96 ударов в минуту, артериальное давление 110/80 мм рт. ст. Отеки голеней и стоп. Выставлен диагноз: "Ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения, III функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз (2002). Ишемическая кардиомиопатия. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия. Сердечная астма. Гидроторакс. 2Б стадия хронической сердечной недостаточности". При эхокардиографии фракция выброса левого желудочка 42 % ( $N_2 = 0$ ), уровень BNP составил 596 пг/мл ( $N_1 = 1$ ), индекс вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой деятельности 0,22 ( $N_3 = 0$ ), отсюда  $S = 1$ . Таким образом, риск внезапной сердечной смерти оценивается как умеренный. Пациент получал оптимальное медикаментозное лечение. По результатам динамического наблюдения в течение 28 месяцев пациент жив.

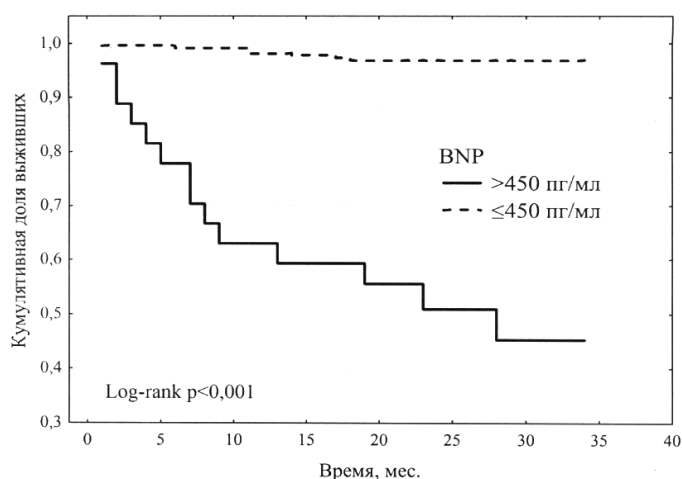
**Пример 4.** Пациент Х., 64 года, женщина, длительно страдает ишемической болезнью сердца, в 1991 году перенесла инфаркт миокарда, в 1992 году выполнено аортокоронарное шунтирование. Объективно: состояние удовлетворительное, в легких везикулярное дыхание, частота дыхания 21 в минуту, тоны сердца ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений 67 ударов в минуту, артериальное давление 140/80 мм рт. ст. Отеки нижних конечностей. Уровень BNP у данной пациентки составил 178 пг/мл ( $N_1 = 0$ ), фракция выброса левого желудочка 67 % ( $N_2 = 0$ ). Индекс вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой деятельности 0,7 ( $N_3 = 0$ ), отсюда  $S = 0$ . Таким образом, риск внезапной сердечной смерти оценивается как низкий. Пациентка получала оптимальное медикаментозное лечение. По результатам динамического наблюдения в течение 34 месяцев пациентка не умерла.

Таким образом, данный способ является объективным, так как оцениваемые параметры определяют лабораторными и инструментальными методами; удобным в использовании, так как предполагает простую четырех-бальную стратификацию риска; учитывает состояние вегетативного обеспечения деятельности сердечно-сосудистой системы, нарушение которого является важным патогенетическим механизмом при ХСН; позволяет оценить риск смерти пациента с ХСН, что даст возможность заблаговременно назначить

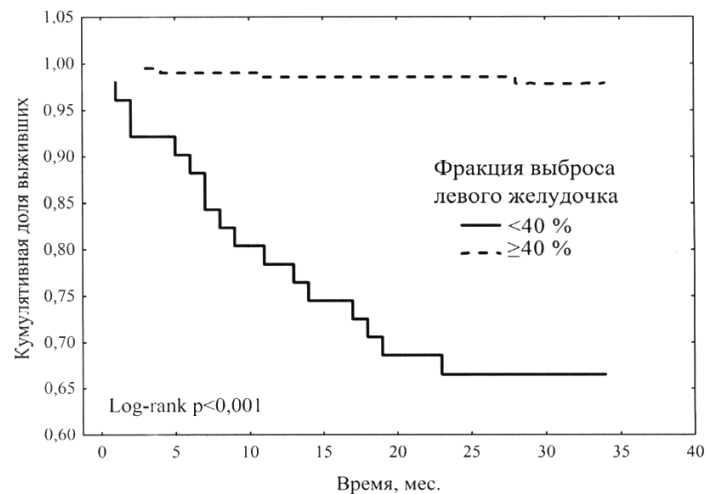
комплекс лечебных и профилактических мероприятий соответственно степени риска и, таким образом, улучшить выживаемость пациентов.

## Источники информации:

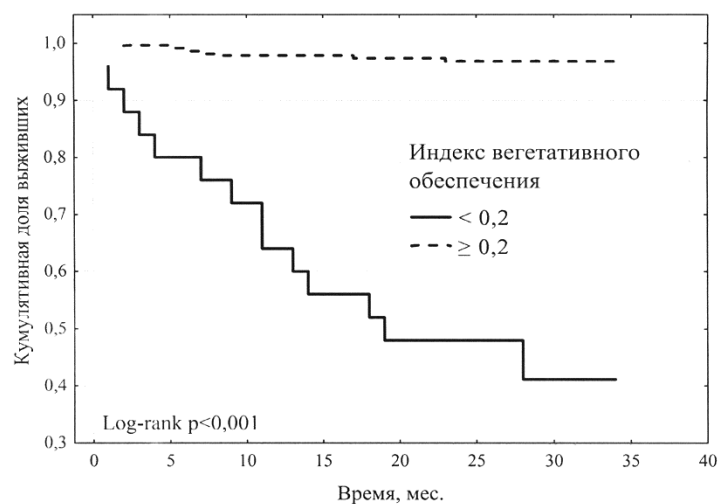
1. Мареев В.Ю. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. - 2010. - Т. 11. - № 1 (57). - 2010. - С. 3-62.
2. McMurray J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // Eur. Heart J. - 2012. - Vol. 33. - P. 1787-1847.
3. Watanabe J. et al. Accumulation of risk markers predicts the incidence of sudden death in patients with chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. - 2006. - Vol. 8. - P. 237-242.
4. Scott P.A. et al. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis // Eur. J. Heart Fail. - 2009. - Vol. 11. - P. 958-966.
5. Palazzuoli A. et al. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure // Vase. Health Risk Manag. - 2010. - Vol. 6. - P. 411-418.
6. Karasek D., Sinkiewicz W., Blazejewski J. Relationship between B-type natriuretic peptide serum level, echocardiographic TEI index and the degree of diastolic dysfunction in patients with heart failure with preserved systolic function // Arch. Med. Sci. - 2011. - Vol. 3. - P. 449-456.
7. Al-Khatib S.M. Incidence and predictors of sudden cardiac death in patients with diastolic heart failure // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2007. - Vol. 18. - No. 12. - P. 1231-1235.
8. Болдуева С.А и др. Прогностическое значение диастолической дисфункции при внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. - 2011. - Т. 51. - № 5. - С. 22-27.
9. Патент RU 2355316, 2009.



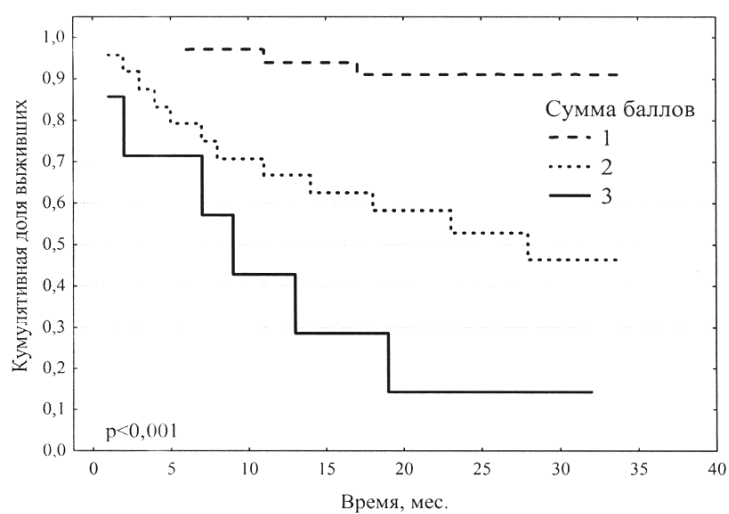
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4