

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-06>

<https://elibrary.ru/JSODYO>

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПОЛУЧАЮЩИХ  
КАРДИОМОДУЛИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ: ВЛИЯНИЕ БРЕМЕНИ КОМОРБИДНОСТИ НА ИСХОДЫ

А.В.Павловская, М.Ю.Ситникова, М.А.Трукшина, В.Л.Галенко, Т.А.Лелявина, М.А.Вандер,  
Е.Н.Михайлов, Д.С.Лебедев, Е.А.Лясникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

**Цель.** Оценка долгосрочного прогноза пациентов хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ), получающих модуляцию сердечной сократимости (МСС), в фокусе влияния бремени коморбидности на исходы.

**Материал и методы исследования.** Включено 59 пациентов с СНнФВ II/III функционального класса (ФК), синусовым ритмом, которым были имплантированы устройства МСС с сентября 2015 года по декабрь 2018 года. Наблюдение осуществлялось мультидисциплинарной командой. Средний период наблюдения составил  $1916 \pm 102$  дней. В качестве первичной комбинированной конечной точки (ККТ) рассматривали смерть от всех причин и трансплантацию сердца (ТС). Вторичная ККТ включала смерть от всех причин, ТС, срабатывания имплантированного кардиовертера-дефибриллятора по причине желудочковых тахикардий и госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН). Вероятную выживаемость (ВВ) вычисляли по шкалам MAGGIC ( $BB_{MAGGIC}$ ) и SHFM ( $BB_{SHFM}$ ). Исходно для всех пациентов рассчитывали индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ).

**Результаты.** Трех- и пятилетняя выживаемость составили 79,7% и 66,1%, соответственно, и была выше, чем  $BB_{MAGGIC}$  ( $p=0,02$ ) и  $BB_{SHFM}$  ( $p=0,01$ ). Среднее время до наступления первичной ККТ составило 1494 дня при годовой смертности 7%. Пациенты с СН III ФК, хронической болезнью почек и  $ИКЧ \geq 7$  баллов имели худший прогноз ( $p_1=0,002$ ,  $p_2=0,003$ ,  $p_3=0,04$  (log-rank test)). Регистрировалось значимое снижение количества госпитализированных пациентов по причине декомпенсации СН на фоне МСС терапии ( $p < 0,001$ ) по сравнению с шестимесячным периодом до постановки кардиомодулирующего устройства. Пациенты со значением  $ИКЧ \geq 7$  баллов быстрее достигали вторичной ККТ ( $p=0,002$  и  $p=0,004$  для трехлетнего и пятилетнего периодов наблюдения соответственно (log-rank test)).

**Заключение.** Показатели долгосрочной выживаемости пациентов СНнФВ II/III ФК на фоне применения МСС, курируемых мультидисциплинарной командой, были достоверно большими, чем расчетные. Полученные данные подтверждают негативный вклад выраженной коморбидности в клиническое течение и исходы СН на фоне МСС. Применение ИКЧ при комплексной оценке прогноза и идентификации целевой популяции для использования дорогостоящих имплантируемых устройств, включая МСС, может быть полезным инструментом в стратификации рисков и алгоритмах принятия решения.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность; модуляция сердечной сократимости; прогноз; коморбидность; индекс коморбидности Чарлсона

**Конфликт интересов:** не заявляется.

**Финансирование:** исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2020-800).

**Рукопись получена:** 31.07.2022 **Исправленная версия получена:** 28.09.2022 **Принята к публикации:** 09.10.2022

**Ответственный за переписку:** Павловская Алла Владимировна, E-mail: [pavlovskaya.av@mail.ru](mailto:pavlovskaya.av@mail.ru)

А.В.Павловская - ORCID ID 0000-0002-3372-6989, М.Ю.Ситникова - ORCID ID 0000-0002-0139-5177, М.А.Трукшина - ORCID ID 0000-0003-3597-6794, В.Л.Галенко - ORCID ID 0000-0002-0503-167X, Т.А.Лелявина - ORCID ID 0000-0001-6796-4064, М.А.Вандер - ORCID ID, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0001-9708-7541, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, Е.А.Лясникова - ORCID ID 0000-0003-0613-829X

**Для цитирования:** Павловская АВ, Ситникова МЮ, Трукшина МА, Галенко ВЛ, Лелявина ТА, Вандер МА, Михайлов ЕН, Лебедев ДС, Лясникова ЕА. Долгосрочный прогноз у пациентов хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих кардиомодулирующую терапию: влияние бремени коморбидности на исходы. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): 42-51. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-06>.

## LONG-TERM PROGNOSIS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION RECEIVING CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION THERAPY: THE IMPACT OF COMORBIDITY BURDEN ON OUTCOMES

A.V.Pavlovskaya, M.Yu.Sitnikova, M.A.Trukshina, V.L.Galenko, T.A.Lelyavina, M.A.Vander, E.N.Mikhaylov, D.S.Lebedev, E.A.Lyasnikova

*Almazov National Medical Research Center, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.*

**Aim.** To investigate the association between comorbidity burden and long-term clinical outcomes of patients with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) undergoing cardiac contractility modulation (CCM).

**Methods.** Our study included 59 patients with HFrEF, functional class II/III (NYHA), sinus rhythm, who underwent implantation of CCM system between September 2015 and December 2018 and were further followed by a multidisciplinary team. A mean follow-up period was 1916±102 days. All-cause mortality and heart transplantation were considered as primary composite endpoint. The secondary composite endpoint included all-cause mortality, heart transplantation, implantable cardioverter defibrillator shocks due to ventricular tachyarrhythmia and hospitalizations due to decompensated HF. Predicted survival rate were calculated using MAGGIC Risk Calculator and Seattle Heart Failure Model (SHFM). Initially, the Charlson comorbidity index (CCI) was calculated for all patients.

**Results.** Three- and five-year survival rates were 79,7% and 66,1%, respectively, which were significantly higher than predicted by MAGGIC ( $p=0.02$ ) and SHFM ( $p=0.01$ ). The median time to the primary endpoint was 1494 days and the annual mortality was 7%. Patients with HF NYHA class III, chronic kidney disease and CCI  $\geq 7$  points had worse prognosis ( $p_1=0.002$ ,  $p_2=0.003$ ,  $p_3=0.04$  (log-rank test)). There was a significant decrease in number of hospitalized patients due to HF decompensated during CCM ( $p<0.001$ ) compared with the six-month period before the system implantation. Patients with CCI value  $\geq 7$  points reached secondary composite endpoint faster ( $p=0.002$  and  $p=0.004$  for three-year and five-year follow-up periods, respectively (log-rank test)).

**Conclusion.** Long-term survival rates of patients with HFrEF II/III (NYHA) receiving CCM and managed on multidisciplinary team were significantly higher than predicted. The heavy comorbidity burden negatively impacts on the clinical course and outcomes of HF patients following CCM implantation. Applying the Charlson index can be useful in a comprehensive assessment of the prognosis and determining the target population for the expensive implantable devices, including CCM, in risk stratification and decision-making algorithms.

**Key words:** chronic heart failure; cardiac contractility modulation; prognosis; comorbidity; Charlson comorbidity index

**Conflict of Interests:** nothing to declare.

**Funding:** this work was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 075-15-2020-800).

**Received:** 31.07.2022 **Revision received:** 28.09.2022 **Accepted:** 09.10.2022

**Corresponding author:** Pavlovskaya Alla, E-mail: pavlovskaya.av@mail.ru

A.V.Pavlovskaya - ORCID ID 0000-0002-3372-6989, M.Yu.Sitnikova - ORCID ID 0000-0002-0139-5177, M.A.Trukshina - ORCID ID 0000-0003-3597-6794, V.L.Galenko - ORCID ID 0000-0002-0503-167X, T.A.Lelyavina - ORCID ID 0000-0001-6796-4064, M.A.Vander - ORCID ID 0000-0001-9708-7541, E.N.Mikhaylov - ORCID ID 0000-0001-9708-7541, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, E.A.Lyasnikova - ORCID ID 0000-0003-0613-829X

**For citation:** Pavlovskaya AV, Sitnikova MYu, Trukshina MA, Galenko V, Lelyavina TA, Vander MA, Mikhaylov EN, Lebedev DS, Lyasnikova EA. Long-term prognosis of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction receiving cardiac contractility modulation therapy: the impact of comorbidity burden on outcomes. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): 42-51. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-06>.

Растущая проблема сердечной недостаточности (СН) ассоциирована со значительной заболеваемостью и неутешительным прогнозом. Процесс принятия решений о необходимости высокотехнологичных методов лечения СН в клинической практике основан на прогностической оценке рисков. Использование шкал прогноза в алгоритмах маршрутизации поддерживается современными рекомендациями и может оптимизировать лечение, особенно использование имплантируемых устройств [1, 2]. Вместе с тем, прогнозирование исходов у пациентов с СН затруднено из-за увеличения доли пожилых людей, пациентов с множественными сопутствующими за-

болеваниями, постоянного улучшения подходов к менеджменту и разработки новых терапевтических возможностей.

Выявлению более точных критериев для имплантации электрофизиологических устройств, стратификации рисков неблагоприятного прогноза и выбору стратегии лечения уделяется пристальное внимание в ряде научных исследований [3-9]. Стоит заметить, что определённую роль в прогнозировании отводят коморбидной патологии. В ряде исследований показано влияние тяжести сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз у пациентов с СН низкой фракцией выброса (СННФВ),

имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) и устройствами для ресинхронизирующей терапии (СРТ-Д) [3-9].

Несомненный интерес представляет прогностический потенциал коморбидности у пациентов с СНнФВ, получающих относительно новый метод терапии - модуляцию сердечной сократимости (МСС). В дизайне немногочисленных исследований, посвященных долгосрочному прогнозу пациентов на фоне МСС, реальная выживаемость пациентов сравнивалась с вероятной выживаемостью, рассчитанной по шкалам Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score и Seattle Heart Failure Model (SHFM) [10-14]. Ряд коморбидных состояний включены в прогностическую шкалу MAGGIC. В то же время данные по сопутствующим заболеваниям практически не представлены в шкале SHFM, оценивающей наиболее отдаленный прогноз. Немаловажно, что влияние МСС на исходы у пациентов с СН в эпоху применения ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, препаратов, имеющих самостоятельное влияние на такие важные коморбидные составляющие и предикторы СН, как почечная дисфункция и сахарный диабет, невозможно оценить, поскольку все исследования в основном проводились до широкого использования этих препаратов.

Учитывая вышеизложенное, исследование прогнозируемой и реальной выживаемости больных с СНнФВ на фоне МСС приобретает особенную актуальность. Целью данной работы стало изучение трех- и пятилетнего течения СН у пациентов, получающих кардиомоду-

Таблица 1 (см. продолжение).

**Характеристика пациентов на момент имплантации кардиомодулирующей системы, клиническое течение и исходы (n=59)**

Показатель	Значение
Возраст, лет, M±SD	52,3±10,4
Минимальный/максимальный диапазон, лет	25/72
Мужчины, n (%)	49 (83)
Курение, n (%)	33 (56)
АГ, n (%)	45 (76)
Пароксизмальная ФП в анамнезе, n (%)	8 (13,5)
ИБС, постинфарктный кардиосклероз, n (%)	42 (71)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	32 (54)
Стенокардия напряжения II ФК, n (%)	25 (42)
Некоронарогенная КМП, n (%)	19(32)
ИКД, n (%)	14 (22)
ФК СН (NYHA) II, n (%)	44 (74,5)
ФК СН (NYHA) III, n (%)	15 (25)
Давность СН (лет), Me (Q25;Q75)	3 (2;7)
Госпитализации по поводу декомпенсации СН*, n	41
Количество госпитализированных пациентов**, n (%)	29 (49)
Некардиальные сопутствующие заболевания	
СД2, n (%)	18 (30,5)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких, n (%)	20 (34)
ХБП, n (%)	15 (25)
Цереброваскулярная болезнь, n (%)	13 (22)
Язвенная болезнь, n (%)	12 (20)
Индекс коморбидности Чарлсона	
Индекс коморбидности Чарлсона, M±SD	5,2±2,4
Индекс коморбидности Чарлсона ≥5 баллов, n (%)	37 (63)
Индекс коморбидности Чарлсона ≥7 баллов, n (%)	20 (34)
Объективный статус на момент постановки МСС	
САД, мм рт.ст., Me (Q25;Q75)	110 (105;120)
ЧСС, уд в мин, M±SD	68,3±6,4
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	28,5±4,9
ФВ ЛЖ, %, Me (Q25;Q75)	26 (21;30),
ФВ ЛЖ, %, минимальное / максимальное значение	15/39
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл, Me (Q25;Q75)	240 (206;290)
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл, Me (Q25;Q75)	185 (134;234)
Синусовый ритм, n (%)	59 (100)
QRS, мс, Me (Q25;Q75)	108 (100;118)
peak VO <sub>2</sub> , мл/кг/мин, M±SD	14,1±4,5
NT-proBNP, пг/мл, Me (Q25; Q75)	1050 (586;1746)
Калий, M±SD	4,6±0,3
Натрий, Me (Q25;Q75)	140 (138;142)
Гемоглобин, г/л, Me (Q25;Q75)	146 (131;156)
Общий холестерин, M±SD	4,3±0,9
Мочевая кислота, ммоль/л, M±SD	479±139
Лимфоциты, %, Me (Q25;Q75)	28 (22;32)
СКФ <sub>CKD-EPI</sub> , мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , M±SD	80,4±19,6

рующую терапию, с использованием комплексного подхода к анализу клинико-лабораторных и инстру-

ментальных данных и акцентом на предиктивный потенциал бремени коморбидности.

Таблица 1 (продолжение).

**Характеристика пациентов на момент имплантации кардиомодулирующей системы, клиническое течение и исходы (n=59)**

Показатель	Значение
Медикаментозная терапия на момент включения	
ИАПФ/АРА, n (%)	58 (98)
β-АБ, n (%)	59 (100)
АМКР, n (%)	56 (95)
Диуретики, n (%)	59 (100)
Статины, n (%)	48 (81)
Клиническое течение на протяжении пятилетнего периода наблюдения	
Имплантация ИКД, n (%)	28 (47)
ФП впервые возникшая, n (%)	7 (12)
Абляция зон ФП, n (%)	3 (5)
Электроимпульсная терапия по поводу ФП, n (%)	5 (8,5)
Замена Optimizer IV на Optimizer Smart, n (%)	1 (1,7)
Замена электродов Optimizer IV, n (%)	11 (19)
ЧКВ, n (%)	6 (10)
Онкология, n (%)	3 (5)
Исходы в течение трех лет наблюдения (n=59)	
Выживаемость, %	79,7
Кардиоваскулярная смертность, %	83,3
Трансплантация сердца, n (%)	2 (3)
Желудочковые аритмии, требующие шоковой терапии ИКД, n (%)	0
Госпитализации по причине декомпенсации СН, n	46
Количество госпитализированных пациентов <sup>&amp;</sup> , n (%)	19 (32)
Госпитализации по всем причинам, n	48
Исходы в течение пяти лет наблюдения (n=56)	
Выживаемость, %	66,1
Кардиоваскулярная смертность, %	73,6
Трансплантация сердца, n (%)	2 (3,5)
Желудочковые аритмии, требующие шоковой терапии ИКД, n (%)	9 (16)
Госпитализации по причине декомпенсации СН, n	64
Количество госпитализированных пациентов <sup>&amp;&amp;</sup> , n (%)	28 (50)
Госпитализации по всем причинам, n	70

Примечание: здесь и далее значения указаны в абсолютных значениях, %, как среднее значение±стандартное отклонение, в виде медианы и квартилей; АГ - артериальная гипертензия; ФП - фибрилляция предсердий; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФК - функциональный класс; КМП - кардиомиопатия; ИКД - имплантированный кардиовертер дефибриллятор; СН - сердечная недостаточность; СД2 - сахарный диабет 2 типа; ХБП - хроническая болезнь почек; МСС - модуляция сердечной сократимости; САД - систолическое артериальное давление; ЧСС - частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; реак VO<sub>2</sub> - пиковое потребление кислорода; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА - антагонисты рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 1 типа; АМКР - антагонисты минералкортикоидных рецепторов; β-АБ - бета-адреноблокаторы; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; \* - за 6 мес. до имплантации МСС; \*\* - по причине декомпенсации СН за 6 мес. до имплантации МСС; & и && - по причине декомпенсации СН в течение трех и пяти лет, соответственно.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое наблюдательное исследование 59 пациентов, которым были имплантированы устройства МСС (51 устройство Optimizer IV поколения и 8 устройств Optimizer Smart, Impulse Dynamics, Германия) в период с сентября 2015 года по декабрь 2018 года на базе в НМИЦ им. В.А.Алмазова. Критерии включения / невключения в программу и методика имплантации МСС подробно описаны в наших предыдущих публикациях [15]. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НМИЦ им. В.А.Алмазова (№ 62 от 12.03.2018 г). Все пациенты имели синусовый ритм, СНнФВ II и III функционального класса (ФК) и получали оптимальную медикаментозную терапию согласно текущим рекомендациям не менее 3-х месяцев до имплантации девайса. Наблюдение осуществляли на базе центра компетенции СН НМИЦ им. В.А.Алмазова в рамках мультидисциплинарной команды. Визиты к кардиологу-специалисту по сердечной недостаточности и специалисту по ведению пациентов с имплантированными устройствами проводили каждые 3-6 мес. на протяжении первого года наблюдения, и каждые 6-12 мес. на протяжении второго года наблюдения. Далее визиты осуществляли не реже 1 раза в 18 мес. Пациенты имели круглосуточную интерактивную консультативную доступность специалистов.

Проведен сбор анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных. Рассчитывали индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ), представляющий собой систему балльной оценки ряда сопутствующих заболеваний, с учетом возраста ис-

следуемого [16]. Исходы определяли в течение трех и пяти лет. Данные о трехгодичном прогнозе были получены у 100% пациентов. Три пациента, которым устройства МСС были имплантированы в декабре 2018 г, в расчет пятилетнего прогноза не были включены. Вероятную выживаемость (ВВ) вычисляли по шкалам MAGGIC (ВВ<sub>MAGGIC</sub>) SHFM (ВВ<sub>SHFM</sub>) [17, 18] Для каждого пациента оценивали количество госпитализаций за предыдущий 6-месячный интервал до постановки устройства МСС. В качестве первичной комбинированной конечной точки (ККТ) рассматривали смерть от всех причин и трансплантацию сердца (ТС). Вторичная ККТ включала смерть, ТС, срабатывания ИКД по причине желудочковых тахикардий и госпитализации в связи с декомпенсацией СН. Данные о пациентах в случае достижения конечной точки были получены из медицинской документации и от родственников больных.

Статистический анализ проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики программ SPSS Statistics 21.0 (США) и Microsoft Excel 2013г. Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде среднее±стандартное отклонение (M±SD) (в случае нормального распределения), медианы (Me) и квартильных интервалов (Q<sub>25</sub> и Q<sub>75</sub>), частот и процентов от общего числа наблюдений n (%). Различия между независимыми выборками оценивали с использованием критерия Манна-Уитни. Независимые категориальные данные анализировали с помощью двустороннего критерия Фишера. Анализ реальной выживаемости пациентов проводили с помощью метода Каплана-Мейера. Статистическую разницу между наблюдаемой и вероятной выживаемостью, оценку влияний на первичную и вторичную ККТ проверяли с использованием лог-ранк теста в соответствующих временных точках. Различия считали достоверными при p < 0,05.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний период наблюдения пациентов составил 63,9±3,4 месяца (1916±102 дней). Клинические характеристики пациентов на момент имплантации кардиомодулирующей системы, клиническое течение и исходы приведены в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил 52,3±10,4 лет, большинство были мужчины с СН II ФК (NYHA). Основной причиной СН выступала ишемическая болезнь сердца, 40 пациентов имели постинфарктный кардиосклероз, в 18-ти случаях причиной развития СН послужили различные типы некоронарогенных кардиомиопатий. Артериальная гипертензия в анамнезе выявлялась у большинства пациентов и выступала как конкурирующая этиология СН. У каждого третьего больного наблюдался сахарный диабет 2 типа (СД2), компенсированный на фоне диеты или в сочетании с применением сахароснижающих препаратов, и хроническая обструктивная болезнь легких. У каждого четвертого пациента была хроническая болезнь почек (ХБП). Индекс коморбидности Чарлсона ≥5 баллов регистрировали в 63% случаев (табл. 1).

Исходно 14 пациентам были имплантированы ИКД в целях первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). В течение периода наблюдения в дополнение к МСС в рамках первичной профилактики ВСС ИКД были имплантированы еще 28 больным. На протяжении первого и второго года имплантация ИКД была проведена 19 и 5 пациентам, соответственно, остальным четырем пациентам - в последующем периоде. С 2018 г и в течение всего периода наблюдения терапия АРНИ применялась у 29% пациентов (17 человек). С 2020 г 6 пациентов получали дапаглифлозин. За период наблюдения реваскуляризацию миокарда перенесли 10% пациентов (6 человек) от общего числа включенных в наблюдение пациентов. Пароксизмальную фибрилляцию предсердий (ФП) в анамнезе имели 8 больных, двум пациентам была выполнена радиочастотная катетерная абляция зон ФП за 12 мес. до постановки кардиомодулирующего устройства. Спустя 5 лет наблюдения у 7 пациентов была впервые выявлена ФП, потребовавшая восстановления синусового ритма с помощью электроимпульсной терапии / радиочастотной катетерной абляции аритмии, одному пациенту была проведена замена аппарата Optimizer IV на Optimizer Smart. Желудочковые тахикардии, требующие шоковой терапии ИКД, наблюдались в 15,2% случаев (9 человек)

Таблица 2.

Динамика числа госпитализаций в связи с декомпенсацией СН на фоне МСС за 5 лет

Временной отрезок	Госпитализированные пациенты <sup>#</sup> , n (%)
12 месяцев	8 (14,2)
12-24 месяцев	5 (10)
24-36 месяцев	6 (12,7)
36-48 месяцев	4 (10)
48-60 месяцев	5 (13,5)

Примечание: <sup>#</sup> - от общего числа живых пациентов на конец отрезка наблюдения.

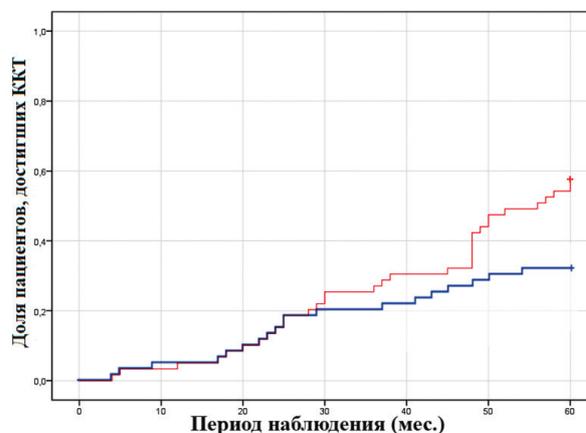


Рис. 1. Кривые дожития пациентов, получающих МСС до наступления первичной (синяя линия) и вторичной (красная линия) комбинированных конечных точек, рассчитанные по методу Каплана-Мейера.

на пятом году наблюдения. Спустя три года у трех пациентов работа МСС была прекращена по различным причинам, включая стимуляцию ложа устройства МСС, связанную с нарушением изоляции желудочковых электродов. В связи с технической невозможностью замены электродов устройства одному из них проведена деимплантация системы. Эти случаи были подвергнуты цензурированию при анализе данных в соответствующие моменты времени. Доля терапевтической стимуляции у всех респондентов на протяжении наблюдения составила более 70%.

Спустя год после постановки девайса наблюдалось значимое снижение числа пациентов, госпитализированных по причине декомпенсации СН, по сравнению с шестью месяцами до постановки МСС, причем достоверность разницы сохранялась до конца исследуемого периода для каждого двенадцатимесячного временного отрезка (все  $p < 0,001$ ) (табл. 2).

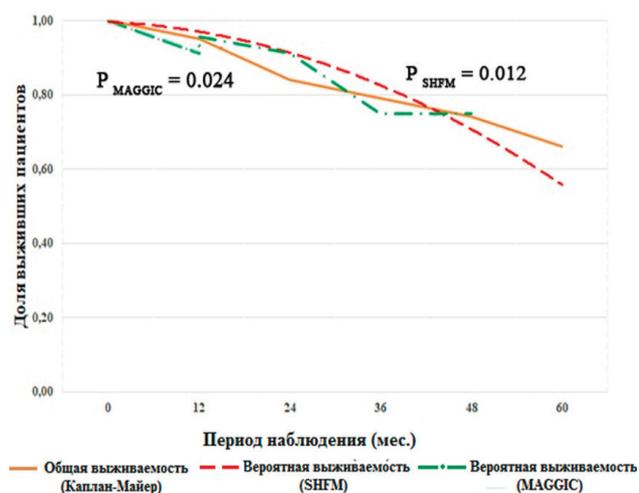
В течение трёх и пяти лет выживаемость составила 79,7% и 66,1%, соответственно (рис. 1). Первичной ККТ (смерть или ТС) достигли 12 (20,3%) и 19 (33,9%) пациентов в вышеуказанные временные отрезки. Средняя продолжительность жизни до наступления индексного события составила  $49,8 \pm 2,21$  месяцев (1494 дня).

Таблица 3.

**Наблюдаемая и прогнозируемая выживаемость в течение периода наблюдения**

Период наблюдения (месяцы)	Выживаемость, %		
	Реальная Каплан-Майер	SHFM	MAGGIC
12	96	96	91
24	88	92	-
36	79,7	-	77,4 <sup>@</sup>
48	74	-	-
60	66,1	55,7 <sup>s</sup>	-

Примечание: SHFM - Seattle Heart Failure Model; MAGGIC - Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure Risk Score; <sup>@</sup> -  $p = 0,024$ ; <sup>s</sup> -  $p = 0,012$ .



**Рис. 2. Кривые реальной выживаемости, рассчитанной по методу Каплана-Майера, и вероятной выживаемости, рассчитанной по шкалам прогноза SHFM и MAGGIC, пациентов на фоне МСС.**

Кардиоваскулярную смертность регистрировали в 83,3% и 73,6% случаев за три года и пять лет наблюдения, соответственно, при этом, в её структуре преобладала смертность по причине декомпенсации СН (41,6% и 47,3% для трех- и пяти лет, соответственно). ТС в связи с прогрессированием СН выполнена двум пациентам на протяжении 3-летнего периода после постановки МСС. По причине ВСС за весь период наблюдения умерло 6,7% респондентов (4 человека). Имплантацией системы механической поддержки кровообращения в исследуемой когорте не было. Тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции, потребовавшее госпитализации, отмечалось у пятерых пациентов (8,4%), у двоих из которых была констатирована госпитальная смерть.

Вторичной ККТ (включающей смертность, ТС, обоснованные шоки ИКД и госпитализации в связи с декомпенсацией СН) за трех- и пятилетний периоды наблюдения достигли 17 (29%) и 34 (61%) пациента, соответственно (рис. 1). При оценке вторичной ККТ средняя продолжительность жизни до ее наступления составила  $46,5 \pm 2,2$  месяцев (1395 дней).

Показатели реальной выживаемости были сопоставлены с показателями вероятной выживаемости, рассчитанных с помощью шкал SHFM и MAGGIC. Через три и пять лет наблюдения реальная выживаемость была значимо выше, чем  $BB_{MAGGIC}$  и  $BB_{SHFM}$  79,7% и 66,1% против 77,4% и 55,7%, соответственно ( $p_1 = 0,024$ ;  $p_2 = 0,012$ ) (табл. 3 и рис. 2). Ежегодная смертность среди исследуемой группы составила в среднем 6,8%.

Был проведен сравнительный анализ групп живых и умерших пациентов, достигших первичную ККТ, с включением широкого спектра прогностических показателей, в т.ч. входящих в шкалы оценки вероятной выживаемости. В группах пациентов, достигших первичную ККТ, по сравнению с группой выживших пациентов на всех сроках наблюдения чаще встречались пациенты с ФВ ЛЖ менее 25%, III ФК СН, ХБП, ИКЧ  $\geq 7$  баллов (все  $p < 0,05$ ). Большее значение индекса коморбидности Чарлсона на момент постановки устройства, более низкие исходные значения пикового потребления кислорода и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а так же частые госпитализации по причине декомпенсации СН на фоне терапии МСС ассоциировались с плохим пятилетним прогнозом. Сравнительные данные групп в зависимости от исхода заболевания представлены в табл. 4.

Для дальнейшей оценки потенциальных факторов, способных повлиять на исходы и представленных в табл. 4, был проведен анализ с применением лог-ранк теста. Возраст, этиология заболевания, наличие ИКД, СД2, применение современной медикаментозной терапии не повлияли на первичную и вторичную ККТ на всех отрезках наблюдения. В то же время достоверные различия в прогнозе по данным лог-ранк теста подтвердились у пациентов разных функциональных классов СН, имеющих ХБП и ИКЧ  $\geq 7$  баллов ( $p_1 = 0,002$ ,  $p_2 = 0,003$  и  $p_3 = 0,036$  соответственно) (рис. 3а и рис. 4а,б).

При сравнении прогноза пациентов в зависимости от факта госпитализации по причине декомпенсации СН на фоне терапии МСС были получены

достоверные отличия ( $p < 0,001$ ) в средней продолжительности жизни для 2-х групп сравнения (рис. 3б).

Пациенты со значением ИКЧ  $\geq 7$  баллов значительно быстрее достигали вторичной ККТ ( $p_3 = 0,002$  и

**Таблица 4.**

**Особенности клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с СН на момент постановки кардиомодулирующего устройства в зависимости от исхода заболевания**

Показатель	3 года наблюдения			5 лет наблюдения		
	Живые (n=47)	Достигшие первичную ККТ (n=12)	Р	Живые (n=37)	Достигшие первичную ККТ (n=19)	Р
Возраст, лет, M±SD	54,32±10,8	58,7±9	н.д.	56,7±11,3	58,2±8,4	н.д.
Давность СН, лет, Me (Q25;Q75)	6(4;8)	6(4;10)	н.д.	9(7;10)	8(6;13)	н.д.
ХБП, n (%)	8(17)	7(58)	0,007	6(16)	9(47)	0,02
АГ в анамнезе, n (%)	34 (72)	11 (92)	н.д.	27 (73)	16 (84)	н.д.
ИБС (ПИКС), n (%)	32 (68)	10 (83)	н.д.	25 (68)	15 (80)	н.д.
СД2, n (%)	13 (28)	5 (42)	0,48	9 (24)	9 (47)	1,0
ИК Чарлсона, баллы, M±SD	5,1±2,5	7,1±2,5	н.д.	5,5±2,7	7,2±2,5	0,02
ИК Чарлсона $\geq 5$ баллов, n (%)	27 (57)	10 (83)	н.д.	22 (59)	15 (79)	н.д.
ИК Чарлсона $\geq 7$ баллов, n (%)	11 (23)	9 (75)	0,008	9 (24)	11 (58)	0,02
САД, мм рт.ст., Me (Q25;Q75)	120 (110;120)	115 (100;124)	н.д.	120 (110;120)	110 (100;120)	н.д.
ЧСС, уд в мин, Me (Q25;Q75)	66(64;72)	73(67;79)	н.д.	66(61;73)	75(70;82)	н.д.
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	4,1±1,4	5,3±1,3	н.д.	4,2±1,2	4,8±0,4	н.д.
Натрий, ммоль/л, M±SD	140,5±3,3	142,1±1,8	н.д.	138,4±4,7	139,8±5,3	н.д.
Калий, ммоль/л, M±SD	4,5±0,5	4,5±0,4	н.д.	4,9±0,5	4,4±0,4	н.д.
Гемоглобин, г/л, M±SD	143,8±18,4	135±17	н.д.	172±17,4	141,3±23	н.д.
Лимфоциты, %, M±SD	30,7±9,9	24,7±10	н.д.	33,6±21	22,4±10,6	н.д.
Мочевая кислота, мкмоль/л, M±SD	471±122	630±228	н.д.	455±127	542±227	н.д.
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	29,6±5,4	28,6±3,6	н.д.	29,5±5,8	30,4±4,9	н.д.
СКФ <sub>СКД-EP1</sub> , мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , M±SD	74,5±16,5	60,8±12,5	н.д.	70±19	55,8±17,9	0,02
ФВ ЛЖ, %, M±SD	33,57±7,3	27,2±8,4	н.д.	36,6±9,1	26±7	0,003
ФВ ЛЖ < 25%, n (%)	4 (8,5)	4 (33)	0,046	3(8)	7(37)	0,02
ФВ ЛЖ 25-34%, n (%)	19 (40)	6 (50)	н.д.	11(30)	10(53)	н.д.
ФВ ЛЖ >34% , n (%)	24 (51)	2 (17)	0,049	23(62)	2(10,5)	0,0002
СН III ФК, n (%)	8 (17)	7 (58)	0,007	5 (13,5)	9 (47)	0,009
NT-proBNP пг/мл, Me (Q25;Q75)	492 (137;1000)	2200 (1249;11422)	н.д.	190 (45;610)	2020 (1215;8433)	н.д.
peak VO <sub>2</sub> , мл/кг/мин, M±SD	16,7±5,61	15,1±4,6	н.д.	23,7±5,56	14,1±4,5	0,043
ИКД до постановки МСС, n (%)	10 (21)	4 (33)	н.д.	11 (30)	3 (16)	н.д.
ИКД на 24 мес МСС терапии, n (%)	31 (66)	7 (58)	н.д.	27 (73)	10 (53)	н.д.
ИАПФ/АРА, n (%)	46 (98)	12 (100)	н.д.	37 (100)	18 (94)	н.д.
β-АБ, n (%)	47 (100)	12 (100)	н.д.	37 (100)	19(100)	н.д.
АМКР, n (%)	44 (93)	12 (100)	н.д.	37 (100)	19(100)	н.д.
Диуретики, n (%)	47 (100)	12 (100)	н.д.	37 (100)	19(100)	н.д.
Статины, n (%)	37 (78)	11 (92)	н.д.	29 (78)	19(100)	н.д.
АРНИ с 2018 г, n (%)	15 (32)	2 (17)	н.д.	13 (33)	4 (21)	н.д.
Дапаглифлозин с 2020 г , n (%)	6 (10)	0(0)	н.д.	4 (10)		н.д.
Госпитализированные пациенты <sup>1</sup> , n (%)	22 (47)	7 (58)	н.д.	17 (46)	12 (63)	н.д.
Госпитализированные пациенты <sup>2</sup> , n (%)	12 (25,5)	6 (50)	н.д.	9 (24)	13 (68)	0,003

Примечание: ИК - индекс коморбидности; АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; <sup>1</sup> и <sup>2</sup> - по причине декомпенсации СН в течение 6 мес. до имплантации МСС и в течение периода наблюдения, соответственно.

$p_5=0,004$  для трехлетнего и пятилетнего периодов наблюдения, соответственно (рис. 4в).

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе представлено одноцентровое, проспективное исследование, посвященное анализу долгосрочного прогноза пациентов с СНнФВ, получающих кардиомодулирующую терапию. Среднее время до наступления первичной ККТ, включающей в себя смерть или ТС, составило 1494 дня при годовой смертности 7%. Сделать вывод о преимуществах МСС для исходов сложно, по причине отсутствия в этом исследовании контрольной группы. Между тем, трех- и пятилетняя выживаемость пациентов составила 80% и 66% и была существенно выше ВВ, рассчитанной по шкалам MAGGIC и SHFM. Наблюдалось значимое снижение количества госпитализированных пациентов по причине декомпенсации СН на фоне МСС в течение всего пятилетнего периода по сравнению с шестимесячным периодом до постановки устройства.

Учитывая ограниченное применение данного метода электрофизиологического лечения во всем мире, опубликованные работы, посвященные столь долго-

срочному мониторингу пациентов на фоне кардиомодулирующей терапии, единичны и ограничены малочисленными когортами. В проспективном исследовании 41 пациента с СНнФВ, получающих МСС, трехлетняя выживаемость составила 70%, а на сроке наблюдения 75 мес. достигла 61% и была существенно выше по сравнению с группой контроля, получающей медикаментозную терапию, где выживаемость спустя 69 мес. составила 29%. Стоит отметить, что в исследование были включены пациенты III ФК и достоверность различий как в смертности, так и в госпитализациях по причине СН не была получена в группах больных с ФВ ЛЖ <25% [19]. В другой работе, анализирующей когорту из 68 больных СНнФВ II-III ФК, получающих МСС, было показано достоверное увеличение выживаемости по сравнению с расчетным показателем SHFM на среднем сроке наблюдения 4,5 года [12].

В представленной статье показан уникальный российский опыт длительного наблюдения в рамках единой команды «heart team» пациентов, получающих модуляцию сердечной сократимости. Тяжесть клинического течения СН (III ФК СН на момент имплантации системы и госпитализации по причине декомпенсации СН на фоне МСС) является неблагоприятным

прогностическим фактором, что было показано прежде на российской выборке пациентов с СНнФВ даже в условиях мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов [20]. Очевидно, что персонализированный подход к больному, ранний мониторинг пациентов высокого риска на амбулаторном этапе и интерактивная консультативная доступность специалистов, применяемые в данном исследовании, дают возможность своевременно корректировать состояние и не допускать экстренных декомпенсаций, вовремя определять показания к высокотехнологи-

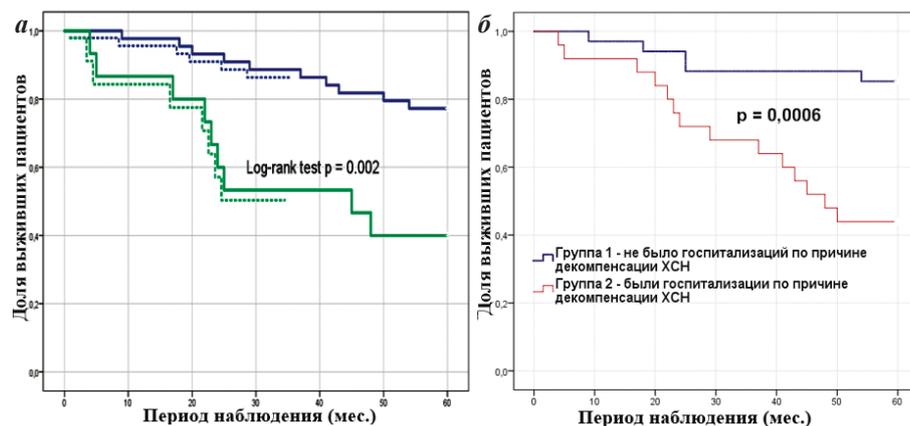


Рис. 3. Кривые выживаемости пациентов на фоне МСС, рассчитанные по методу Каплана-Майера в зависимости от: а) ФК СН на момент постановки МСС (синяя кривая - больные с СН II ФК, зеленая кривая - больные с СН III ФК); б) факта госпитализации по причине декомпенсации ХСН за время наблюдения.

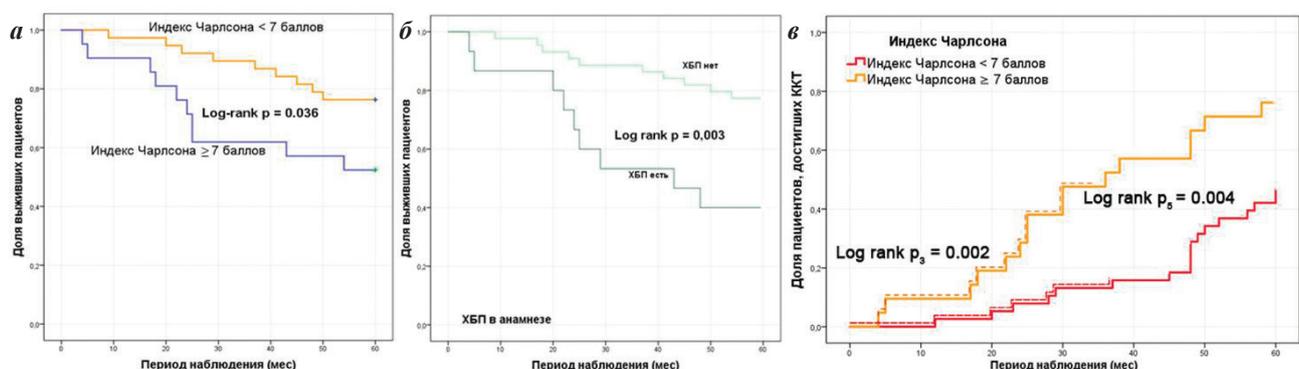


Рис. 4. Влияние коморбидности на прогноз пациентов с СН на фоне МСС. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от индекса коморбидности Чарлсона (а), наличия ХБП на момент постановки устройства (б); трехлетние (пунктирная линия) и пятилетние кривые дожития пациентов до наступления вторичной комбинированной конечной точки в зависимости от индекса коморбидности Чарлсона (в), рассчитанные по методу Каплана-Майера.

ческому методу лечения и госпитализации, что отчасти обуславливает более низкую смертность по сравнению с расчетными показателями и лучшие клинические результаты [21].

При анализе предикторов в исследуемой выборке наряду с традиционными факторами риска, такими как ФК СН, пиковое потребление кислорода, ФВ ЛЖ и ХБП, было продемонстрировано неблагоприятное влияние интегрального показателя сопутствующих заболеваний как на первичную, так и на вторичную ККТ. Надо заметить, что обычно прогностические шкалы разрабатывают на основании данных рандомизированных клинических исследований, которые редко включают пациентов с выраженной коморбидностью. Вместе с тем, сопутствующие заболевания являются серьезной проблемой при СН, ассоциируемой с увеличением использования медицинских услуг и увеличением смертности [22]. Встречаемость двух и более хронических заболеваний, так называемая мультиморбидность, характерна для большинства пациентов с СН независимо от ФВ ЛЖ и фенотипа СН [23], что подтверждают представленные данные. Немаловажно, что доля смертей, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в представленной работе составила 17% и 26% спустя три и пять лет наблюдения.

Ряд авторов показали значительный риск смерти у пациентов с СНФВ и ИКД / СРТ-Д, у которых есть сопутствующие несердечные заболевания [3-8]. Метаанализ 4 крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке преимуществ ИКД для первичной профилактики ВСС, продемонстрировал, что у пациентов с множественной сопутствующей патологией ИКД не столь эффективен, как у пациентов с меньшим количеством сопутствующих заболеваний [9]. Согласно современным рекомендациям, бремя коморбидности и функциональный статус пациента играют немаловажную роль в оценке годового прогноза и принятия решений о постановке ИКД для первичной профилактики ВСС у пациентов с СНФВ [1]. В серии работ влияние сопутствующих заболеваний на исходы у пациентов с СНФВ на фоне ИКД / СРТ-Д оценивали с помощью индекса коморбидности Чарлсона [3-6]. Однако данные по применению этого показателя в оценке прогноза пациентов, получающих МСС, в доступной литературе на текущий момент отсутствуют. В

то же время результаты итальянского регистра RERA (Registry of Emilia Romagna on Arrhythmia Interventions) показывают, что возраст пациента и более высокий ФК СН в дополнение к большему значению индекса коморбидности Чарлсона являются независимыми факторами, влияющими на исход лечения пациентов с СНФВ в течение пятилетнего наблюдения. Как и в нашем исследовании, в этом регистре ИКЧ ассоциировался не только с выживаемостью, но и с госпитализациями, а также временем жизни вне стен стационара [6]. Представленные данные подчеркивают, что использование ИКЧ при комплексной оценке прогноза и идентификации целевой популяции для применения дорогостоящих имплантируемых устройств, включая МСС, у пациентов с СН может быть полезным инструментом в стратификации рисков и алгоритмах принятия решения персонализированной маршрутизации.

#### Ограничения исследования

Малый объем выборки, отсутствие группы контроля вносит определённый вклад в ограничения исследования, включая анализ влияния АРНИ и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа на твердые конечные точки, а также влияния бремени коморбидности на структуру госпитализаций у пациентов, получающих МСС терапию. В исследовании не оценивалась выраженность сопутствующей патологии, а также полноценность ее терапии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выживаемость пациентов СНФВ II-III ФК с синусовым ритмом на фоне трех- и пятилетнего применения МСС составила 80% и 66% и была значимо выше вероятной выживаемости, рассчитанной по шкалам MAGGIC и SHFM.
2. Долгосрочное применение МСС на фоне оптимальной медикаментозной терапии и наблюдения в мультидисциплинарной врачебной команде ассоциировано со снижением числа госпитализаций по причине декомпенсации СН.
3. Полученные нами результаты демонстрируют негативный вклад выраженной коморбидности в клиническое течение и исходы СН на фоне МСС, что предопределяет необходимость проведения исследовательских работ в этой области на больших выборках в условиях современных медикаментозных подходов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 3:145(18): e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
2. Белялов Ф.И. Использование шкал в клинической практике. Часть III. Сердечная недостаточность. *Клин мед*. 2017;95(1): 72-77. [Belyalov F.I. Medical scores in clinical practice. Part III. Heart Failure. *Clinical Medicine*. 2017;95(1): 72-7. (In Russ)]. <http://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-1-72-77>.
3. Amin MM, Witt CM, Waks JW, et al. Association between the Charlson comorbidity index and outcomes after implantable cardioverter defibrillator generator replacement. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(9): 1236-1242. <https://doi.org/10.1111/pace.13762>.
4. Theuns DA, Schaer BA, Soliman OI, et al. The prognosis of implantable defibrillator patients treated cardiac resynchronization therapy: Comorbidity burden as predictor of mortality. *Europace*. 2011;13(1): 62-9. <https://doi.org/10.1093/europace/euq328>.
5. Ioannou A, Papageorgiou N, Barber H, et al. Impact of an Age-Adjusted Co-morbidity Index on Survival of Patients With Heart Failure Implanted With Cardiac Resynchronization Therapy Devices. *Am J Cardiol*. 2017;120(7): 1158-1165. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.056>.
6. Boriani G, Berti E, Belotti LM, et al. RERA (Registry

- of Emilia Romagna on Arrhythmia Interventions) Investigators. Cardiac device therapy in patients with left ventricular dysfunction and heart failure: 'real-world' data on long-term outcomes (mortality, hospitalizations, days alive and out of hospital). *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6): 693-702. <https://doi.org/10.1002/ejhf.509>.
7. Theuns DAMJ, Schaer BA, Caliskan K, Hoeks SE, Sticherling C, Yap SC, Alba AC. Application of the heart failure meta-score to predict prognosis in patients with cardiac resynchronization defibrillators. *Int J Cardiol.* 2021;330: 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.011>.
8. Ruwald AC, Vinther M, Gislason GH, et al. The impact of co-morbidity burden on appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy and all-cause mortality: insight from Danish nationwide clinical registers. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3): 377-386. <https://doi.org/10.1002/ejhf.685>.
9. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, et al. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail.* 2014;2(6): 623-9. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.06.007>.
10. Schau T, Seifert M, Meyhöfer J, et al. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace.* 2011;13(10): 1436-44. <https://doi.org/10.1093/europace/eur153>.
11. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol.* 2015;183: 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.178>.
12. Kloppe A, Lawo T, Mijic D et al. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol.* 2016;209: 291-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.001>.
13. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(9): 1103-1113. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1374>.
14. Kuschyk J, Falk P, Demming T, Marx O, et al. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(7): 1160-1169. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2202>.
15. Вандер МА, Лясникова ЕА, Белякова ЛА, и др. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(1): 4035. [Vander MA, Lyasnikova EA, Belyakova LA, et al. Dynamics of heart failure markers and cardiac reverse remodeling in patients receiving cardiac contractility modulation therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1): 4035. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4035>.
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5): 373-83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
17. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113: 1424-1433. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102>.
18. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34: 1404-1413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs337>.
19. Liu M, Fang F, Luo X, et al. Improvement of longterm survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *Int J Cardiol.* 2016;206: 122-126. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.071>.
20. Ситникова МЮ, Лясникова ЕА, Юрченко АВ, и др. Результаты 3-х летней работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN hoSPital Heart Failure Registry - RUSHFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2018;58(S10): 9-19. [Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUSSIAN hoSPital Heart Failure RRegistry —RUSHFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2018;58(S10): 9-19. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2483>.
21. Лясникова ЕА, Федотов ПА, Трукшина МА, и др. Менеджмент больных с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации: горизонты и реалии второй декады XXI века. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9): 4658. [Lyasnikova EA, Fedotov PA, Trukshina MA, et al. Management of heart failure patients in Russia: perspectives and realities of the second decade of the XXI century. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9): 4658. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4658>.
22. Chamberlain AM, St Sauver JL, Gerber Y, et al. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med.* 2015;128(1): 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.08.024>.
23. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10): 591-602. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.65>.