

FACTORS EFFECTING THE DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE IN THE ELDERLY

V.N. Larina*, B.Ya. Bart, E.A. Vartanyan

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov.
Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Factors effecting the decompensation of chronic heart failure in the elderly

V.N. Larina*, B.Ya. Bart, E.A. Vartanyan

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Aim. To identify risk factors of decompensation of chronic heart failure (CHF) and related hospitalization in elderly outpatients.

Material and methods. The total of 248 patients aged 60–85 years with CHF NYHA class II–IV were enrolled into the study. The first group consisted of 87 (35.1%) patients who required hospitalization due to CHF decompensation during the follow-up, the second group – of 161 patients without need for hospital admission. All the patients had undergone clinical and laboratory examination, estimation of CHF severity by the Scale of clinical state, assessment of quality of life and 6-minute walk test (6MWT), echocardiography.

Results. Patients were matched for age, gender, disability occurrence, education level, body mass index, quality of life, hemodynamic parameters, incidence rates of anemia, diabetes mellitus and atrial fibrillation. CHF was more severe in patients who had required hospitalization ($p < 0.001$), they were more often diagnosed with left ventricular aneurysm ($p = 0.001$), chronic kidney disease ($p = 0.001$), left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 35\%$ ($p < 0.001$), history of stroke ($p < 0.001$), III–IV degree mitral regurgitation ($p = 0.007$), hyperuricemia ($p < 0.001$), lower exercise tolerance ($p = 0.007$) compared with patients without hospitalization. Higher functional class of CHF (OR = 0.29; 95% CI 0.13–0.69; $p = 0.003$), LVEF $< 35\%$ (OR 0.37; 95% CI 0.18–0.76; $p = 0.007$), chronic kidney disease (OR = 0.29; 95% CI 0.13–0.68; $p = 0.004$) and hyperuricemia (OR = 0.23; 95% CI 0.10–0.50; $p < 0.001$) were shown to be independent risk factors of CHF decompensation that required hospital admission in elderly patients.

Conclusion. High FC of CHF, low LVEF, hyperuricemia and renal dysfunction play a key role in CHF decompensation and related hospitalization in elderly patients.

Key words: chronic heart failure, hospitalization, elderly patients.

Rational Pharmacother. Card. 2013;9(1):15–24

Факторы, влияющие на декомпенсацию хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста

В.Н. Ларина*, Б.Я. Барт, Е.А. Вартанян

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Цель. Выявить факторы, повышающие риск декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) и связанных с ней госпитализаций у пожилых больных, наблюдающихся в поликлинических условиях.

Материал и методы. В исследование были включены 248 больных в возрасте от 60 до 85 лет с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA. Первую группу составили 87 (35,1%) больных, которым в процессе наблюдения потребовалась госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН, вторую группу составил 161 больной, не нуждавшийся в ней. Всем больным проводили клинико-лабораторное обследование, оценивали тяжесть ХСН по шкале оценки клинических состояний, качество жизни, осуществляли тест с 6-минутной ходьбой, эхокардиографию.

Результаты. Больные двух групп были сопоставимы по возрасту, полу, наличию инвалидности, уровню образования, индексу массы тела, качеству жизни, гемодинамическим показателям, частоте встречаемости анемии, сахарного диабета и фибрилляции предсердий. Течение ХСН было более тяжелое у больных, которым потребовалась госпитализация ($p < 0,001$), у них чаще выявлялись аневризмы левого желудочка (ЛЖ) ($p = 0,001$), хроническая болезнь почек (ХБП) ($p = 0,001$), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 35\%$ ($p < 0,001$), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе ($p < 0,001$), митральная регургитация 3–4 степени ($p = 0,007$), гиперурикемия ($p < 0,001$), была ниже физическая толерантность ($p = 0,007$) – в отличие от больных без госпитализаций. Высокий ФК ХСН [отношение шансов (ОШ) 0,29; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,13–0,69; $p = 0,003$], ФВ ЛЖ $< 35\%$ (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,18–0,76; $p = 0,007$), ХБП (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,13–0,68; $p = 0,004$) и гиперурикемия (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,10–0,50; $p < 0,001$) оказались независимыми факторами декомпенсации ХСН, потребовавшей госпитализации пожилых больных.

Заключение. Высокий ФК ХСН, низкая ФВ ЛЖ, гиперурикемия и сниженная функция почек играют решающую роль в декомпенсации ХСН и связанной с ней госпитализации пожилых больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, госпитализация, пожилые больные.

РФК 2013;9(1):15–24

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): larinav@mail.ru

Population aging as well as increased incidence of cardiovascular disease result in steady growth of chronic heart failure (CHF), that is now accounts for 7% throughout European part of Russian Federation (RF) [1]. CHF prevalence correlates with age: it makes 1.0% at age 50–59 and 10–20% at age 70–80 years [2–5]. 65.5% of CHF patients in European part of RF are between 60 and 79 years old [5]. CHF is not only associated with high morbidity but is also one of the main reasons for hospital admission especially in the elderly [6–8]. Increase in incidence rate of hospitalization for CHF among the elderly is expected at an early date [9]. However, factors influencing negatively the disease course have not been formulated yet. Answers to these and some other questions are of great scientific and practical

Постарение населения и нарастание случаев сердечно-сосудистых заболеваний приводят к неуклонному росту частоты возникновения хронической сердечной недостаточности (ХСН), распространённость которой в Европейской части Российской Федерации (РФ) составляет 7% [1]. Возраст коррелируется с частотой этого заболевания: в возрасте от 50 до 59 лет распространённость ХСН составляет 1,0%, в возрасте 70–80 лет – 10–20% [2–5]. В Европейской части РФ 65,5% больных ХСН – это лица в возрасте от 60 до 79 лет [5]. ХСН ассоциируется не только с высокой заболеваемостью, но и является одной из ведущих причин госпитализаций больных, особенно в пожилом возрасте [6–8]. В ближайшем будущем у пожилых больных ожидается увеличение частоты госпитализаций в связи с ХСН [9]. Несмотря на то, что ХСН представляет собой серьёзную проблему в здравоохранении, факторы, неблагоприятно

Authors' information:

Vera N. Larina – PhD, MD, Professor of Chair of Outpatient Therapy №1, Faculty of General Medicine, the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Boris Y. Bart – PhD, MD, Professor, Head of the same Chair

Elena A. Vartanyan – PhD, MD, Associate Professor of the same Chair

Сведения об авторах:

Ларина Вера Николаевна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии №1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Барт Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Вартанян Елена Алексеевна – к.м.н., доцент той же кафедры

interest as they can facilitate CHF patients' management in out-patient clinics. This was the grounds for the study.

The aim of the study. To identify risk factors of decompensation of CHF and related hospitalization in elderly outpatients.

Material and methods

The total of 248 patients aged 60-85 years with CHF symptoms were enrolled into the study. The inclusion criteria were the follows: NYHA class II-IV CHF due to ischemic heart disease (IHD) and/or arterial hypertension; stable disease course (absence of hospitalizations for CHF decompensation during preceding 3 months); informed consent for the study participation. The exclusion criteria were the follows: asymptomatic CHF (NYHA class I); rheumatic valve disease; infective endocarditis; myocardial infarction or unstable angina pectoris during preceding 3 months; life expectancy less than 3 years.

Patients with diagnosed CHF were assigned to "Diagnostic clinical centre №1 of Moscow City Health Department" by primary care physicians and cardiologists of outpatient clinics. The study protocol was approved by the local Ethics Committee. The follow-up duration was from 1 to 12 years. We registered cases of CHF decompensation, incidence rate of related hospitalizations and mortality rate. All the patients had undergone clinical examination, evaluation of quality of life with the "Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire". CHF symptoms severity was estimated using the Scale of clinical state (SCS), exercise tolerance – by 6-minute walk test (6MWT). Glucose, creatinine, urea and uric acid serum levels were tested as well. Hyperuricemia was diagnosed at uric acid level ≥ 360 $\mu\text{mol/l}$ [10]. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated by MDRD formula [11]. Chronic kidney disease (CKD) was diagnosed at $\text{GFR} < 60$ ml/min/1.73m^2 [12]. Echocardiography test at rest was performed using one-dimensional (M), two-dimensional (B) and Doppler-modes (pulsed-wave and continuous wave) in standard positions by generally accepted procedure (H. Feigenbaum, 1986). Ejection fraction (LV EF) was estimated by Simpson procedure in all the patients.

During dose ranging the patients were examined every 3-5 days depending on heart failure severity in accordance to National Guidelines on CHF diagnosis and treatment, and then – every 4-6 weeks throughout the whole study. After the follow-up completion the patients were divided into two groups according to presence or absence of hospitalizations.

влияющие на течение заболевания, окончательно не сформулированы. Ответы на эти и ряд других вопросов представляют большой научный и практический интерес и могут способствовать оптимизации ведения больных ХСН, наблюдающихся в поликлинических условиях, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования. Выявить факторы, повышающие риск декомпенсации ХСН и связанных с ней госпитализаций у пожилых больных, наблюдающихся в поликлинических условиях.

Материал и методы

В исследование были включены 248 больных в возрасте от 60 до 85 лет с симптомами ХСН. Критерии включения: ХСН II-IV ФК по классификации NYHA, развившейся вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертонии (АГ); стабильное течение заболевания (отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в течение предшествующих 3 мес); информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Критерии исключения: бессимптомная ХСН (I ФК по NYHA); ревматический порок сердца; инфекционный эндокардит; инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия в течение последних 3 мес перед исследованием; предполагаемая продолжительность жизни менее 3 лет.

При постановке диагноза ХСН больные были направлены участковыми терапевтами и кардиологами поликлиник для коррекции медикаментозной терапии. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом. Наблюдение за больными проводилось в ГБУЗ г. Москвы «Диагностический клинический центр №1 Департамента Здравоохранения г. Москвы». Длительность наблюдения составила от 1 до 12 лет. В течение периода наблюдения за больными регистрировались случаи декомпенсации ХСН, связанные с ней госпитализации и летальный исход. Всем больным проводилось клиническое обследование, оценивалось качество жизни с помощью опросника «Жизнь больных с хронической сердечной недостаточностью» Миннесотского университета, тяжесть симптомов ХСН оценивалась при помощи шкалы оценки клинического состояния (ШОКС), переносимость физической нагрузки – с помощью теста с 6-ти минутной ходьбой (6MWT). В сыворотке крови определяли содержание глюкозы, креатинина, мочевины и мочевой кислоты. Гиперурикемия диагностировалась при уровне мочевой кислоты ≥ 360 $\mu\text{mol/l}$ [10]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD [11]. Хроническую болезнь почек (ХБП) диагностировали при уровне СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 [12]. Эхокардиография (ЭхоКГ) в покое проводилась в одномерном (М-режиме), двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом и постоянно-волновом), в стандартных позициях по общепринятой методике Н. Feigenbaum (1986). Всем больным определяли фракцию выброса (ФВ ЛЖ) методом Симпсона, из верхушечной позиции на 4 и 2 камеры.

The data were analyzed by software packages SPSS 16.0 and Statistica 6.0. We tested normality of the data and presented them as median (Me) and the 25-th and 75-th percentiles. To compare two independent variables Mann-Whitney rank U-test was used. Discrete variables were presented as a percent of the total amount of patients in a group. To compare such variables contingency tables with χ^2 test were used with correction to continuity. In cases when a number of observations did not exceed 5 in one table cell, Fisher's exact test was used. Cox proportional hazard model was used to evaluate connection of possible risk factors with adverse outcome. Multivariate analysis was preceded by univariate one. Multivariate regression analysis included both variables with $p < 0.1$ at univariate analysis and indices that could have been connected with a studied outcome in accordance with the data of previous research. Multivariate regression analysis was carried out by step-by-step method. At that we primarily selected an index that most significantly correlated with a studied outcome. Next variables were only included if their addition to the already selected factors revealed significance of the contribution at the level of $\alpha \leq 0.1$. Taking into account values of the selected variables we have built the time curves of adverse outcomes occurrence (Kaplan Meier curves) with analysis of the significance of differences by logrank test. Distinctions were considered significant at two-way $p < 0.05$.

Results

The total of 87 (35.1%) patients have been admitted to hospital for CHF decompensation throughout the study forming the first group. 25 of these 87 (28.7%) patients were readmitted. The second group (patients who did not require hospitalization) included 161 patients. The main characteristics of the patients, data about risk factors and medical treatment are presented in table 1.

Patients of the both groups were matched for age, gender, disability occurrence, education level, body mass index, quality of life, hemodynamic parameters, incidence rates of anemia, diabetes mellitus and atrial fibrillation. Patients, who had required hospital admission, revealed more severe CHF than those who were not hospitalized [7 (5-11) and 5 (4-7) scores by SCS, respectively; $p < 0.001$]. The patients of the first group more often revealed left ventricle aneurism, chronic kidney disease (CKD) and history of stroke. Simultaneous presence of two severe vascular complications such as previous myocardial infarction and stroke

При поступлении под наше наблюдение больные осматривались в зависимости от тяжести сердечной недостаточности каждые 3–5 дней при подборе медикаментозной терапии согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН, затем — с частотой 1 раз в 4–6 нед на протяжении всего периода наблюдения. По окончании периода наблюдения больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия госпитализаций.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ SPSS 16.0 и Statistica 6.0. Данные проверялись на «нормальность» и представлены в виде медианы (Me) и 25-й и 75-й перцентилей. При сравнении двух независимых величин применялся ранговый U-критерий Манна-Уитни. Дискретные переменные представлены в виде процента от общего числа больных в группе. Для их сравнения применялся анализ таблиц сопряжённости с применением критерия χ^2 с поправкой на непрерывность или точный тест Фишера, когда количество наблюдений в одной из ячеек таблицы не превышало 5. Связь возможных факторов риска с неблагоприятным исходом оценивали в модели пропорционального риска Кокса. Многофакторному анализу предшествовал однофакторный. В многофакторный регрессионный анализ включали переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли $p < 0,1$, а также признаки, которые могли быть связаны с изучаемым исходом по данным предшествующих исследований. Многофакторный регрессионный анализ выполняли пошаговым методом. При этом первоначально выделяли признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Последующие переменные включали только в случае, если их добавление к уже отобраннным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha \leq 0,1$. С учётом выявленных значений отобранных переменных построены кривые времени наступления неблагоприятного исхода (кривые Каплана-Мейера) с анализом достоверности различий при помощи теста «лог-ранк». Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

За период наблюдения было госпитализировано 87 (35,1%) больных по поводу декомпенсации ХСН, составивших первую группу. У 25 из 87 (28,7%) больных госпитализация была неоднократной. Вторая группа (пациенты, не нуждавшиеся в госпитализации) включала 161 больного. Основные характеристики больных, данные по факторам риска и медикаментозная терапия представлены в табл. 1.

Больные двух групп были сопоставимы по возрасту, полу, наличию инвалидности, уровню образования, индексу массы тела, качеству жизни, гемодинамическим показателям, частоте встречаемости анемии, сахарного диабета и фибрилляции предсердий. Течение ХСН было более тяжёлое у больных, которым потребовалась госпитализация, в отличие от больных

Table 1. Characteristics of elderly CHF patients and their medical treatment

Таблица 1. Характеристика пожилых больных ХСН и медикаментозная терапия

Parameter / Параметр	Hospital patients / Наличие госпитализаций (n=87)	Outpatients / Отсутствие госпитализаций (n=161)	p
Age, years / Возраст, годы	69 (66–77)	68 (65–74)	0.344
Men / Мужчины, n (%)	60 (69)	104 (65)	0.487
Disability / Инвалидность, n (%)	73 (83.9)	130 (80.7)	0.537
Higher education / Высшее образование, n (%)	46 (52.9)	79 (49)	0.567
Quality of life / Качество жизни, n (%)	34 (24–54)	31 (22–50)	0.304
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	27.1 (24.5–30.3)	27.7 (24.4–30.3)	0.821
CHF duration, years / Длительность ХСН, лет	1 (0.5–2)	1 (0.5–2)	0.441
NYHA class II CHF / II ФК ХСН, n (%)	13 (14.9)	79 (49.1)	<0.001
NYHA class IV CHF / IV ФК ХСН, n (%)	29 (33.3)	15 (9.3)	<0.001
IHD / ИБС, n (%)	73 (83.9)	123 (76.4)	0.165
LV aneurism / Аневризма ЛЖ, n (%)	32 (36.8)	29 (18)	0.001
LBVB / БЛНПГ, n (%)	15 (17.3)	22 (13.6)	0.450
Diabetes mellitus / Сахарный диабет, n (%)	19 (21.8)	25 (15.5)	0.214
AF / ФП, n (%)	26 (29.9)	39 (24.2)	0.333
Hyperuricemia / Гиперурикемия, n (%)	62 (71.3)	59 (36.6)	<0.001
Anemia / Анемия, n (%)	24 (27.6)	29 (18)	0.079
CKD / ХБП, n (%)	69 (79.3)	89 (55.3)	<0.001
History of stroke / ОНМК, n (%)	27 (31)	21 (13)	<0.001
SBP, mm Hg / САД, мм рт. ст.	130 (120–143)	134 (120–145)	0.370
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт. ст.	80 (80–90)	80 (70–90)	0.504
HR, beats per min / ЧСС, уд/мин	80 (68–88)	74 (67–84)	0.159
ACE inhibitors / Ингибиторы АПФ, n (%)	80 (91.9)	133 (82.6)	0.043
ARA II / АРА II, n (%)	23 (26.4)	22 (13.7)	0.013
Beta-blockers / Бета-адреноблокаторы, n (%)	62 (71.3)	110 (68)	0.632
Diuretics / Диуретики, n (%)	80 (92)	138 (85.7)	0.150
Aldosterone antagonists / Антагонисты альдостерона, n (%)	17 (19.5)	12 (7.5)	0.005

Data are presented as median with 25 and 75 percentiles or as n (%). p – significance of distinctions at the two groups comparison; BMI – body mass index; IHD – ischemic heart disease; LBVB – left bundle-branch block; AF – atrial fibrillation; CKD – chronic kidney disease; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; ARA II – angiotensin II receptor antagonists

Данные представлены в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей или в виде n (%). p – значимость различий при сравнении больных двух групп; ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II

was detected in 20 (22.9%) patients of the first group and in 15 (9.3%) – of the second one ($p=0.003$). The 6-minute distance was less in patients of the first group [256 (200–352) m], than in patients of the second one [304.5 (241–391) m; $p=0.007$]. Regardless of the presence of hospitalization β -blockers and diuretics were used by patients of the both groups with the same frequency, however, patients of the first group more often received ACE inhibitors (ACEi), angiotensin II receptor antagonists (ARA) and aldosterone antagonists.

As judged by the echocardiography results patients of the first group more often revealed enhanced sizes and volumes of left ventricle and atrium, mitral re-

без неё [7 (5–11) и 5 (4–7) баллов по ШОКС, соответственно; $p<0,001$]. У больных первой группы чаще выявлялась аневризма ЛЖ, хроническая болезнь почек (ХБП) и перенесенное в анамнезе нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Наличие одновременно двух тяжёлых сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и ОНМК, встречалось у 20 (22,9%) больных первой группы и у 15 (9,3%) – второй группы ($p=0,003$). Пройденная за 6 мин дистанция больными первой группы была меньше [256 (200–352) м], чем у больных второй группы [304,5 (241–391) м; $p=0,007$]. Независимо от наличия госпитализаций, больные с одинаковой частотой принимали бета-адреноблокаторы и диуретики, однако больные первой группы чаще принимали ингибиторы АПФ (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) и антагонисты альдостерона.

Table 2. Structural and functional heart indices in CHF patients

Таблица 2. Структурно-функциональные показатели сердца у больных ХСН

Parameter / Параметр	Hospital patients / Наличие госпитализаций (n=87)	Outpatients / Отсутствие госпитализаций (n=161)	p
LV EF / ФВЛЖ, %	40 (30–50)	50 (40–58)	<0.001
EDD, cm / КДР, см	6.1 (4.8–6.1)	5.7 (4.8–6.3)	0.004
ESD, cm / КСР, см	4.5 (3.9–5.0)	4.0 (3.5–4.6)	0.001
LA, cm / ЛП, см	4.4 (4.2–4.7)	4.2 (4.1–4.5)	0.002
EDV, ml / КДО, мл	167 (110–198)	135 (100–192)	0.052
ESV, cm / КСО, мл	102 (55–130)	66 (43–110)	0.013
IVS, cm / МЖП, см	1.13 (1.0–1.2)	1.12 (1.0–1.2)	0.408
PW, cm / ЗСЛЖ, см	1.1 (1.0–1.1)	1 (1.0–1.1)	0.266
PA SP, mm Hg / Рсис ЛА, мм рт.ст.	34 (30–40)	32 (28–35)	0.013
MR of III-IV degree / МР 3–4 степени, n (%)	38 (43.7)	43 (26.7)	0.007

Data are presented as median with 25 and 75 percentiles or as n (%). p – significance of distinctions at the two groups comparison; LV EF – left ventricle (LV) ejection fraction; EDD – LV end-diastolic diameter; ESD – LV end-systolic diameter; LA – left atrium; EDV – LV end-diastolic volume; ESV – LV end-systolic volume; IVS – interventricular septum; PW – posterior wall; PA SP – pulmonary artery systolic pressure; MR – mitral regurgitation

Данные представлены в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей или в виде n (%). p – значимость различий при сравнении больных двух групп; КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ; КСР – конечно-систолический размер; ЛП – размер левого предсердия; КДО – конечно-диастолический объем ЛЖ; КСО – конечно-систолический объем ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ; Рсис ЛА – систолическое давление в лёгочной артерии; МР – митральная регургитация

Table 3. Laboratory parameters in CHF patients

Таблица 3. Лабораторные показатели больных ХСН

Parameters / Показатели	Hospital patients / Наличие госпитализаций (n=87)	Outpatients / Отсутствие госпитализаций (n=161)	p
Hemoglobin, g/dl / Гемоглобин, г/дл	13.7 (12.7–14.8)	13.7 (12.9–14.9)	0.934
Total cholesterol, mmol/l / Общий холестерин, ммоль/л	5.7 (4.9–6.3)	5.6 (4.8–6.4)	0.651
Creatinine, mcml/l / Креатинин, мкмоль/л	112 (97.5–136.8)	99.8 (89.0–116.6)	0.001
Urea, mmol/l / Мочевина, ммоль/л	7.7 (6.4–9.3)	6.8 (5.9–8.7)	0.050
GFR, ml/min/1.73m ² / СКФ, мл/мин/1.73м ²	53 (44–59)	58 (53–68)	0.001
Glucose, mmol/l / Глюкоза, ммоль/л	6.23 (5.4–7.2)	5.7 (5.3–6.3)	0.054
Uric acid, mcml/l / Мочевая кислота, мкмоль/л	477 (346–554)	393 (327–499)	0.003

Data are presented as median with 25 and 75 percentiles. GFR – glomerular filtration rate

Данные представлены в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей. СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Table 4. Risk-factors for hospitalization in elderly CHF patients

Таблица 4. Факторы риска госпитализации пожилых больных с ХСН

Index / Показатель	OR (95% CI) / ОШ (95% ДИ)	p
NYHA class III-IV / III-IV ФК по NYHA	4.94 (2.45–9.93)	<0.001
LV EF <35% / ФВ ЛЖ <35%	2.08 (1.09–3.97)	0.026
Mitral regurgitation of 3–4 degree / Митральная регургитация 3–4 степени	1.95 (1.13–3.38)	0.017
CKD / ХБП	2.81 (1.41–5.60)	0.003
History of stroke / ОНМК	0.32 (0.17–0.62)	<0.001
Hyperuricemia / Гиперурикемия	1.87 (1.01–3.49)	0.048

Data are presented as median with 25 and 75 percentiles. OR – odds ratio; CI – confidence interval; LV EF – left ventricle ejection fraction; CKD – chronic kidney disease

Данные представлены в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. ФК – функциональный класс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХБП – хроническая болезнь почек; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

gurgitation (MR) of III-IV degree, low LV EF including LV EF<35% (n=39; 44.8% in the first group vs n=31; 13% in the second one; p<0.001) as compared with the second group (table 2).

По результатам ЭхоКГ у больных, которым потребовалась госпитализация, выявлялись увеличенные размеры и объёмы ЛЖ и ЛП, чаще имелась митральная регургитация 3–4 степени, более низкая ФВ ЛЖ, и среди них чаще встреча-

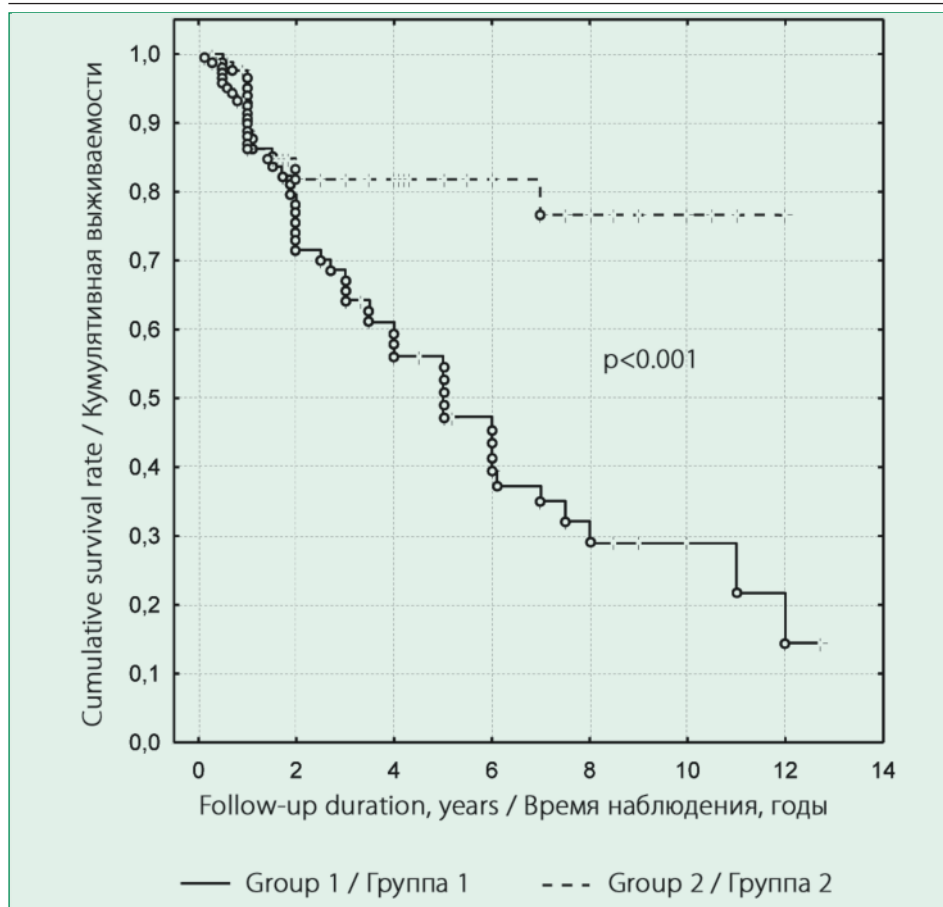


Figure 1. Time curves of adverse outcome occurrence in elderly CHF patients with (group 1) and without (group 2) hospitalizations ($p<0.001$)

Рисунок 1. Кривые времени наступления неблагоприятного исхода у пожилых больных с ХСН, у которых были (группа 1) и не были (группа 2) указания на госпитализации ($p<0,001$)

Levels of hemoglobin, total cholesterol and glucose were similar in patients of the both groups, at that the first group patients in comparison with the second group demonstrated renal dysfunction and hyperuricemia more often (table 3). Table 4 shows risk factors for hospital admission in elderly CHF patients in accordance with univariate analysis. As for multivariate regression analysis results the following parameters were shown to be independent prognostic factors for hospital admission due to CHF decompensation: high FC of CHF (odds ratio (OR) 0.29; 95% confidence interval (CI) 0.13-0.69; $p=0.003$), LV EF<35% (OR 0.37; 95% CI 0.18-0.76; $p=0.007$), CKD (OR 0.29; 95% CI 0.13-0.68; $p=0.004$) and hyperuricemia (OR 0.23; 95% CI 0.10-0.50; $p<0.001$). The analysis also revealed lower survival rate in hospital patients as compared with out-patients ($p<0.001$). 47 patients (54%) of the first group and 21 (13%) of the second one had died during the follow-up. Time curves of adverse outcome occurrence in admitted and non-admitted CHF patients are shown on figure 1.

лись больные с ФВ ЛЖ<35% ($n=39$; 44,8%), чем во второй группе ($n=31$; 13%; $p<0,001$) (табл. 2).

По данным лабораторного исследования у больных двух групп уровни гемоглобина, общего холестерина, глюкозы были сопоставимы, в то время как среди больных первой группы, в отличие от больных второй группы, чаще встречалась сниженная функция почек и гиперурикемия (табл. 3). Факторы риска госпитализации пожилых больных ХСН по данным однофакторного регрессионного анализа представлены в табл. 4. Согласно результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми прогностическими факторами декомпенсации ХСН, потребовавшей госпитализации пожилых больных, явились высокий ФК ХСН [отношение шансов (ОШ) 0,29, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,13–0,69; $p=0,003$], ФВ ЛЖ <35% (ОШ 0,37; 95%ДИ 0,18–0,76; $p=0,007$), ХБП (ОШ 0,29; 95%ДИ 0,13–0,68; $p=0,004$) и гиперурикемия (ОШ

0,23; 95%ДИ 0,10–0,50; $p<0,001$). В результате проведенного анализа были получены данные о худшей выживаемости больных со случаями госпитализации по сравнению с негоспитализированными больными ($p<0,001$). За период наблюдения в первой группе умерло 47 (54%), во второй – 21 (13%) больной. Кривые времени наступления неблагоприятного исхода у больных с ХСН, имевших и не имевших госпитализации, представлены на рис. 1.

Обсуждение

Одной из ведущих проблем современной кардиологии является профилактика осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ХСН, поскольку уровень госпитализаций, инвалидности и летального исхода при этом заболевании существенно не снижаются. В связи с этим необходимо выявление факторов, позволяющих своевременно оценить риск не только развития ХСН, но и неблагоприятного течения развившегося заболевания, что позволяет корректировать тактику ведения больного. Проведенное нами исследование было направлено на выявление факторов, способствующих декомпенсации ХСН и связанной с ней госпитализации больных в возрасте 60 лет и старше, наблю-

Discussion

Taking into account non-declining level of hospital admissions, disability and mortality in CHF patients prevention of complications of heart diseases, including CHF, is of great importance. That's why, it is necessary to reveal factors that allow timely estimation of not only the CHF development risk but also the risk of unfavorable course of the main disease, what allows correction of patients management. Our study was aimed at detection of the factors that promote CHF decompensation and following hospitalization in outpatients ≥ 60 years old, because CHF decompensation is the leading cause of hospital admission in such patients [13, 14]. Our study confirmed that the main factors correlated with CHF decompensation and following hospitalization were parameters that were reflecting the severity of the disease. According to univariate analysis data these factors were as follows: low LV EF, high FC of CHF, history of stroke, renal dysfunction, MR of III-IV degree and hyperuricemia; while according to multivariate analysis data they were: high FC of CHF (OR 0.29), LV EF $< 35\%$ (OR 0.37), CKD (OR 0.29) and hyperuricemia (OR 0.23). 35.1% of all the patients were hospitalized during 1.5 (0.9–4.0) years follow-up because of CHF decompensation. We have noted that hospitalization incidence rate increased at CHF severity augmentation: thus, there were 14.9% of II FC and 85.1% of III-IV FC among hospitalized CHF patients. Patients with LV EF $< 35\%$ were also admitted more often than those with higher LV EF ($p < 0.001$). 31% of the first group patients and 13% of the second one had history of stroke ($p < 0.001$), while combination of previous MI and stroke was detected in 22.9% of the first group patients and in 9.3% of the second one ($p = 0.003$). History of stroke predetermines severe course of disease in patients with cardiovascular diseases, in particular CHF. Our study confirmed these data.

Severe mitral regurgitation being not only the result of LV remodeling but also the reason for it, demonstrates essential clinical significance as a risk factor for CHF decompensation and progression. It leads to volume overload which in turn increases myocardial wall stress, intensifies expression of neurohormones, cytokines, matrix metalloproteases, initiates molecular ways of signal transmission concerned with apoptosis and cardiomyocytes death, induces remodeling and thus contributes to heart failure progression [15, 16]. MR of III-IV degree at echocardiography was found in 43.7% of our patients who further required hospitalization and in 26.7% who did not ($p = 0.007$). So, according to our data MR of III-IV degree together with FC of CHF, LV EF and history of stroke is a risk fac-

дающихся в поликлинических условиях, поскольку именно декомпенсация ХСН является ведущей причиной госпитализации таких больных [13, 14]. В нашем исследовании основными факторами, связанными с декомпенсацией ХСН и госпитализацией больных, оказались параметры, отражающие тяжесть заболевания. Согласно данным однофакторного анализа ими были: низкая ФВ ЛЖ, высокий ФК, ОНМК в анамнезе, почечная дисфункция, МР 3–4 степени и гиперурикемия, по результатам многофакторного анализа — высокий ФК ХСН (ОШ 0,29), ФВ ЛЖ $< 35\%$ (ОШ 0,37), ХБП (ОШ 0,29) и гиперурикемия (ОШ 0,23). В течение 1,5 (0,9–4) лет было госпитализировано 35,1% наблюдавшихся нами больных по поводу декомпенсации ХСН. Мы отметили, что частота госпитализаций повышалась по мере нарастания тяжести ХСН: при II ФК было госпитализировано 14,9%, при III-IV ФК — 85,1% больных. Среди больных, имевших ФВ ЛЖ $< 35\%$, также было госпитализировано больше больных, чем с более высокой ФВ ЛЖ ($p < 0,001$). Перенесенное ОНМК встречалось у 31% больных первой и у 13% — второй группы ($p < 0,001$), а комбинация ОИМ и ОНМК встречалась у 22,9% больных первой группы и у 9,3% — второй группы ($p = 0,003$). Наличие ОНМК в анамнезе предопределяет тяжёлое течение заболевания у больных, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, в частности, ХСН, что мы и наблюдали на примере наших больных.

Среди факторов, способствующих декомпенсации и прогрессированию ХСН, важное клиническое значение имеет выраженная митральная регургитация, которая является не только результатом ремоделирования ЛЖ, но и его причиной. Объёмная перегрузка при наличии митральной регургитации увеличивает напряжение в стенке сердечной мышцы, усиливает экспрессию нейрогормонов, цитокинов, матриксных металлопротеаз, запускает молекулярные пути передачи сигналов, связанных с системой апоптоза и гибелью кардиомиоцитов, индуцирует ремоделирование и способствует прогрессированию симптомов сердечной недостаточности [15, 16]. Митральная регургитация 3–4 степени выявлялась при ЭхоКГ-исследовании у 43,7% больных, находившихся под нашим наблюдением, и которым потребовалась госпитализация, и у 26,7% — без неё ($p = 0,007$). Согласно полученным нами данным наряду с ФК ХСН, ФВ ЛЖ и ОНМК в анамнезе фактором риска декомпенсации ХСН также является митральная регургитация 3–4 степени, что согласуется с данными других исследователей. Последняя встречается у 18,9–39% больных после перенесенного инфаркта миокарда ЛЖ, и её наличие неблагоприятно сказывается на течении заболевания и прогнозе больных с ХСН [17–19].

Помимо общепринятых факторов риска неблагоприятного течения и исхода при ХСН у больных, которым потребовалась госпитализация, чаще встречалась сниженная функция почек (79,3%) по сравнению с больными без госпитализации (55,3%). Значимость почечной дисфункции

tor for CHF decompensation, which is consistent with other researchers' data. MR of III-IV degree was revealed in 18.9-39% of patients with previous myocardial infarction and influenced negatively on CHF course and prognosis [17-19].

Besides generally accepted risk factors of unfavorable course and outcome of the CHF patients who required hospitalization more often demonstrated impaired kidney function (79.3%) as compared with out-patients (55.3%). Significance of renal dysfunction as a predictor of unfavorable CHF course and outcome is no less than of other "major" factors, such as LV EF and FC of CHF. Although impaired kidney function in a greater degree predicts the all-cause mortality, it plays an important role in fatality due to progressive CHF [20]. CHF by itself was shown to promote renal hypoperfusion which results in renal vasoconstriction, blood flow redistribution and kidney function impairment with further water retention [21]. Unfortunately, up to date problem of CKD in elderly CHF patients has not been given proper attention. Taking into account renal dysfunction in aged patients with its further exacerbation by CHF, question of medical nephroprotective treatment and general management of such patients is of great importance.

In line with high FC of CHF, low LV EF and renal dysfunction such parameter as increased level of uric acid was shown to be a marker of unfavorable CHF course. 48.8% of our patients had increased level of uric acid, which is consistent with other researchers' data [22]. So, hyperuricemia was shown to correlate with higher incidence rate of hospital admission in patients with decompensated CHF or/and with acute vascular events [22, 23]. Our study had demonstrated that the patients of the first group revealed hyperuricemia more often (71.3%) than those who did not require hospitalization (36.6%; $p < 0.001$), at that average level of uric acid was 477 $\mu\text{mol/l}$ in patients of the first group and 393 $\mu\text{mol/l}$ - in the second one ($p = 0.003$). In CHF synthesis and activity of such enzyme as xanthine oxidase was found to be impaired. This results in increased production of uric acid, free radicals and superoxide anions that stimulate the oxidative stress and depress the synthesis of nitric oxide causing endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction is one of the ways that realize the connection between CHF and hyperuricemia and is characterized by cell adhesive molecules expression that play an important role in vascular function maintenance [24, 25]. As a result of structural and functional changes due to endothelial dysfunction hyperuricemia is associated with adverse hemodynamic pattern: pulmonary hypertension, low cardiac index and LV EF,

как предиктора неблагоприятного течения ХСН и прогноза больных также велика, как и других «больших» факторов, включая значение ФВ ЛЖ и ФК ХСН. Хотя нарушение функции почек в большей степени предсказывает общую смертность, данный фактор играет важную роль и в наступлении летального исхода от прогрессирующей ХСН [20]. Установлено, что сама по себе ХСН способствует гипоперфузии почек, приводя к ренальной вазоконстрикции, перераспределению кровотока в почках и нарушению их функции с последующей задержкой жидкости в организме больных с ХСН [21]. К сожалению, до настоящего времени проблеме ХБП у больных с ХСН, в частности, пожилого возраста, уделяется недостаточно внимания. В связи с тем, что у больных старших возрастных групп нарушена функция почек, а ХСН ещё больше её усугубляет, возникает вопрос об особенностях как фармакотерапии, обладающей нефропротективным действием, так и тактики ведения такой категории больных в целом.

Помимо высокого ФК ХСН, низкой ФВ ЛЖ и сниженной функции почек в нашем исследовании маркером неблагоприятного течения заболевания оказался и повышенный уровень мочевой кислоты, который встречался у 48,8% больных, что согласуется с данными других исследователей [22]. Так, при изучении у больных с декомпенсацией ХСН и/или наличием острых сосудистых катастроф, частоты и выраженности гиперурикемии, последняя была связана с высокой частотой госпитализаций [22, 23]. У наблюдавшихся нами больных, которым потребовалась госпитализация, гиперурикемия выявлялась чаще (71,3%), чем у больных без госпитализации (36,6%; $p < 0,001$), при этом средний уровень мочевой кислоты в первой группе составил 477 $\mu\text{mol/l}$, во второй — 393 $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0,003$). При ХСН происходит нарушение синтеза и активности фермента ксантиноксидазы. Химические процессы, осуществляемые им, приводят к повышенному образованию мочевой кислоты, свободных радикалов и супероксидных анионов, которые стимулируют оксидативный стресс и ослабляют синтез оксида азота, что негативно влияет на функцию эндотелия. Дисфункция эндотелия является одним из путей реализации взаимосвязи ХСН и гиперурикемии, при которой происходит экспрессия молекул клеточной адгезии, играющих не последнюю роль в поддержании сосудистой функции, что в дальнейшем приводит к структурно-функциональным изменениям в организме [24, 25]. Как следствие этих процессов, гиперурикемия сопряжена с неблагоприятным гемодинамическим профилем: высоким давлением в лёгочной артерии, сниженными сердечным индексом, ФВ ЛЖ, коронарным кровотоком и выраженной митральной регургитацией [26–28]. В последние годы в литературе появилось достаточно большое количество исследований, рассматривающих гиперурикемию в роли маркера неблагоприятного прогноза больных с ХСН [29, 30].

Несмотря на несомненные успехи в лечении ХСН, данная патология остаётся прогностически неблагоприятной для

decreased coronary blood flow and severe mitral regurgitation [26-28]. In recent years a lot of studies have been published, considering hyperuricemia as a marker of poor prognosis in CHF patients [29, 30].

Despite apparent progress in CHF treatment this disease still has unfavorable prognosis for patients. For example, annual mortality in elderly CHF men is 14% and in women – 12% [31]. Age of a patient is a predictor of CHF signs onset and progression. As far as last decade it was shown that CHF patients above 65 years old have higher mortality rate than younger ones [32]. We observed significant difference in survival rates of elderly CHF patients depending on necessity of hospitalization ($p < 0.001$). Lower survival rate in patients who required hospital admission can probably be explained by predominance of NYHA III-IV class CHF, low LV EF, kidney function impairment and hyperuricemia in them. This is consistent with recent ideas that CHF patients' hospitalization is a risk-factor for adverse outcome [33].

Conclusion

High FC of CHF, low LV EF, hyperuricemia and renal dysfunction play a crucial role in CHF decompensation and related hospitalization in elderly patients. Our research confirms the necessity of timely outpatient diagnosis and complex treatment of elderly patients with low LV EF, III-IV FC of CHF, renal dysfunction and hyperuricemia to decrease hospitalization rate in such patients.

Study limitations. Patients enrolled into the study were receiving outpatient care so, our results cannot completely characterize the general population of elderly CHF patients. Probably not all the factors that could have influenced CHF decompensation and related hospitalizations were taken into account.

Conflict of interest. All authors report no potential conflicts of interest that need to be disclosed in this article.

больных. К примеру, годовичная смертность пожилых мужчин с ХСН составляет 14%, а женщин – 12% [31]. Возраст больного является предиктором возникновения и нарастания симптомов ХСН. Ещё в прошлом десятилетии была показана более высокая смертность больных с ХСН старше 65 лет, чем больных более молодого возраста [32]. Мы наблюдали существенное различие в выживаемости больных с ХСН старших возрастных групп, которым потребовалась госпитализация, и без неё ($p < 0,001$). Худшая выживаемость больных, которым потребовалась госпитализация, возможно объясняется преобладанием среди них лиц с III-IV ФК ХСН, сниженной ФВ ЛЖ, дисфункцией почек и гиперурикемией, что, как было представлено выше, негативно влияет на прогноз и согласуется с существующими представлениями, рассматривающими госпитализации больных с ХСН как фактор риска неблагоприятного исхода [33].

Заключение

Высокий ФК ХСН, низкая ФВ ЛЖ, гиперурикемия и сниженная функция почек играют решающую роль в декомпенсации ХСН и связанной с ней госпитализации пожилых больных. Полученные данные в ходе проведённого исследования свидетельствуют о том, что для снижения частоты госпитализаций пожилых больных с ХСН необходимо своевременное выявление и комплексное лечение на поликлиническом этапе, особенно тех, у кого имеется низкая ФВ ЛЖ, III-IV ФК, сниженная функция почек и гиперурикемия.

Ограничения исследования. Больные, включенные в наше исследование, наблюдались в поликлинических условиях, поэтому полученные результаты не могут полностью характеризовать всю популяцию пожилых больных с ХСН. При анализе данных могли быть учтены не все факторы, способные повлиять на декомпенсацию ХСН и связанную с ней госпитализацию.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. et al. Etiological causes of the formation of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital phase). *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2011; 6(68): 333–338. Russian. (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). *Сердечная Недостаточность* 2011; 6(68): 333–338).
2. National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision). *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2010; 11(57): 3–63. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2010; 11(57): 3–63).
3. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29:2388–2442.
4. Cleland J., Cohen-Solal A., Aguilar J. et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002; 360: 1631–9.
5. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. i dr. The prevalence of heart failure in the European part of the Russian Federation – the EPOHA-HSN data. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2006; 1 (35): 4–7. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2006; 1 (35): 4–7).
6. Storozhakov G.I., Gendlin G.E. The main directions in the treatment of patients with chronic heart failure. Moscow: Miklos; 2008. Russian (Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е. Основные направления в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Москва: Миклош; 2008).
7. Hunt A., Abraham W., Chin M. et al. ACC/AHA 2005 Guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult – summary article. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1116–43.
8. Ross J., Chen J., Lin Z. et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail* 2010;3:97–103.
9. Fang J., George A., Mensah G., et al. Heart Failure-Related Hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 428–434.
10. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1301–1311.
11. Levey A., Coresh J., Greene T. et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. *Clin Chem* 2007;53(4):766–72.
12. The National Kidney Foundation KD/OQI: Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl.1): S1–S266.
13. Belenkov J.N., Mareev V.Y., Ageev F.T. et al. The first results of a national epidemiological study – epidemiological study of patients with CHF in real practice (referral) – the EPOHA-O-HSN study. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2003; 3 (3):116–120. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – Эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2003; 3 (3):116–120).
14. Rebrov A.P., Kosheleva N.A. Effect of therapeutic training and active outpatient management on clinical state and cardiovascular complications in patients with chronic heart failure (three year follow-up). *Rational Pharmacother Card* 2011;7(3):275–287. Russian (Рябров А.П., Н.А. Кошелева Н.А. Влияние терапевтического обучения и активного амбулаторного ведения пациентов с ХСН на их клиническое состояние и сердечно-сосудистые осложнения (трехлетнее наблюдение). *РФК* 2011;7(3):275–287).
15. Mirabel M., Lung B., Baron G. et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007; 28:1358–1365.
16. Bohm M., Kilter H., Kindermann M. Mechanisms contributing to the progression of left ventricular dysfunction to end-stage heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2003; 5 (Suppl 1):114–121.
17. Bursi F., Enriquez-Sarano M., Nkomo Y. et al. Heart Failure and Death after myocardial infarction in the community. The emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005; 111: 295–301.
18. Koelling T., Aaronson K., Cody R. et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspidal regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002; 144 (3):524–529.
19. Ngaage D., Schaff H. Mitral valve surgery in non-ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Surg* 2004; 45:477.
20. Serov V.A., Shutov A.M., Suchkov V.N. i dr. Effect of chronic kidney disease on prognosis of patients with chronic heart failure. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2009; 4(54): 202–204. Russian (Серов В.А., Шутов А.М., Сучков В.Н. и др. Влияние хронической болезни почек на прогноз больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная Недостаточность* 2009; 4(54): 202–204).
21. Silva R., Nikitin N., Witte K. et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J* 2006; 27: 569–581.
22. Hediger M., Johnson R., Miyazaki H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2005; 20: 125–133.
23. Gladikh A.S., Savina N.M., Kudina S.P. et al. Readmissions of patients with chronic heart failure, according to a one-year follow-up. *Kardiologiya* 2009; (6): 31–35. Russian (Гладких А.С., Савина Н.М., Кудинова С.П. и др. Повторные госпитализации больных с хронической сердечной недостаточностью по данным одногодичного наблюдения. *Кардиология* 2009; (6): 31–35).
24. Leyva F., Anker S., Goddard I. et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19:1814–1822.
25. Kang D., Park S., Lee I., Johnson R. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 3553–3562.
26. Gullu H., Erdogan D., Caliskan M. et al. Elevated serum acid level impair coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:466–468.
27. Franse L., Pahor M., Di B. et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000;18:1149–1154.
28. Larina V.N., Bart B.Ya., Brodskiy M.S. Clinical and prognostic significance of hyperuricemia in patients with chronic heart failure in elderly patients. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2011; 5 (67); 277–281. Russian (Ларина В.Н., Барт Б.Я., Бродский М.С. Клиническое и прогностическое значение гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. *Сердечная Недостаточность* 2011; 5 (67); 277–281).
29. Wasserman A., Shnell M., Boursi B., Guzman-Gur H. Prognostic significance of serum uric acid in patients admitted to the department of medicine. *Am J Med Sci*. 2010; 339(1):15–21.
30. Manzano L., Babalis D., Roughton M. et al. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:528–536.
31. Shafazand M., Schaufelberger M., Lappas G. et al. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987–2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *Eur Heart J* 2009; 30: 671–678.
32. Parameswarar J., Pool-Wilson P., Sutton G. Heart failure in district general hospital. *J R Coll Physicians* 1992; 26(2): 139–142.
33. Solomon S., Dobson J., Pocock S. et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116:1482–1487.

Received / Поступила: 07.09.2011

Accepted / Принята в печать: 11.01.2013