

Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью

В.А. Серов, А.М. Шутов, В.Н. Сучков, Е.Р. Makeева, С.В. Хитева, Д.В. Серова
Кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета
Ульяновского государственного университета, Центральная городская
клиническая больница, Ульяновский городской центр кардиоваскулярной
патологии, г. Ульяновск

Decrease of kidney function and prognosis in patients with chronic heart failure

V.A. Serov, A.M. Shutov, V.N. Suchkov, E.R. Makeeva, S.V. Hiteva, D.V. Serova

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, прогностическое значение.

Цель работы – определение прогностического значения снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследован 251 больной с ХСН (118 женщин и 133 мужчин). Средний возраст больных составил $56,4 \pm 11,2$ года. Больных гипертонической болезнью (ГБ) было 59 (23,5%), ишемическую болезнь сердца (ИБС) имели 29 (11,5%), у 163 (65,0%) наблюдалось сочетание ИБС и ГБ. Большинство больных – 227 (90,4%) имели I–II ФК ХСН. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), хроническую болезнь почек (ХБП) диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines, 2002. Срок наблюдения составил 60 месяцев. Анализировали общую смертность, а также число госпитализаций вследствие всех причин и число госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты. Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² наблюдалось у 88 (35,1%) больных с ХСН. За время наблюдения умер 41 пациент (16,3%). Относительный риск смерти от всех причин в течение 5 лет в группе больных со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² был в 1,6 раза выше риска смерти больных со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Одновременно отмечалось увеличение числа госпитализаций, в том числе по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты исследования свидетельствуют об увеличении общей смертности и числа госпитализаций у больных с ХСН при наличии хронической болезни почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

The aim of this study was to investigate the impact of chronic kidney disease (CKD) on prognosis in patients with chronic heart failure (CHF).

Methods. 251 patients with chronic heart failure (133 M, 118 F, age $56,4 \pm 11,2$ years) were studied; 59 (23,5%) patients had arterial hypertension, 29 (11,5%) had Ischaemic Heart Disease (IHD) and 163 (65,0%) had IHD and arterial hypertension. Most patients (227 or 90,4%) had I–II NYHA class of CHF. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation and chronic kidney disease was determined according to NKF K/DOQI, Guidelines, 2002. Follow-up period was 60 months. The death incidence of any cause and the re-hospitalization rate were estimated.

Results. In 88 (35,1%) patients GFR was below 60 ml/min/1,73 m². The mortality rate for all causes was 41 (16,3%). The mortality rate in these patients was higher than in those with normal GFR. The patients with decreased GFR were re-hospitalized more frequently than those with preserved renal function. CKD was an independent mortality risk factor in patients with CHF (Hazard ratio: 1,6).

Conclusions. It is founded that decreased renal function (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) increases the mortality risk in patients with CHF. Renal dysfunction is an independent predictor of re-hospitalization for CHF patients.

Введение

В последние годы установлено более частое развитие сердечно-сосудистой патологии у больных с хронической болезнью почек (ХБП) [39]. В свою очередь,

сердечно-сосудистые заболевания являются независимым фактором риска развития ХБП [15]. При ХБП увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности наблюдается даже при умеренном снижении функции почек [35] и особенно выражено у больных с уже име-

Телефон: (8422) 55-27-08. Серов Валерий Анатольевич
E-mail: Valery_serov@mail.ru

Таблица 1

Характеристика больных ХСН в зависимости от функционального состояния почек

Показатели	Больные с СКФ ≥ 60 мл/мин/ 1,73 м ² (n = 163)	Больные с СКФ < 60 мл/мин/ 1,73 м ² (n = 88)
Средний возраст (лет)	54,4 ± 11,0	60,1 ± 10,5 (p < 0,001)
Соотношение женщин и мужчин (в абсолютных цифрах и %)	60/103 (36,8%)	58/30 (65,9%) ($\chi^2 = 19,43$, p < 0,001)
Количество больных ГБ	42 (25,8%)	17 (19,3%) ($\chi^2 = 1,32$, p = 0,25)
Количество больных ИБС	24 (14,7%)	5 (5,7%) ($\chi^2 = 4,57$, p < 0,03)
Количество больных с сочетанием ИБС и ГБ	97 (59,5%)	66 (75,0%) ($\chi^2 = 6,0243$, p = 0,01)
Количество больных сахарным диабетом	22 (13,5%)	15 (17,0%) ($\chi^2 = 0,57$, p = 0,45)
Функциональный класс ХСН		
I	53 (32,5%)	21 (23,9%) ($\chi^2 = 2,06$, p = 0,15)
II	102 (62,6%)	51 (58,0%) ($\chi^2 = 0,51$, p = 0,47)
III	8 (4,9%)	16 (18,1%) ($\chi^2 = 11,64$, p < 0,001)
Количество больных с анемией*	16 (9,8%)	20 (22,7%) ($\chi^2 = 8,22$, p = 0,004)
Количество больных с фракцией выброса $< 50\%$	45 (27,6%)	20 (22,7%) ($\chi^2 = 0,71$, p = 0,4)
Количество больных с фибрилляцией предсердий	20 (12,3%)	21 (23,9%) ($\chi^2 = 5,62$, p = 0,02)
Количество больных с наличием митральной регургитации	38 (23,3%)	33 (37,5%) ($\chi^2 = 5,67$, p = 0,02)

* Согласно Российским национальным рекомендациям [4].

ющейся сердечно-сосудистой патологией [18], в том числе с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [3]. Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти более половины больных, получающих лечение программным гемодиализом [1]. При всей значимости сердечно-сосудистой смертности важнейшим показателем является смертность от всех причин, а также экономические аспекты проблемы, связанные в том числе с увеличением числа и продолжительности госпитализаций [27, 37]. В то же время данная проблема остается недостаточно изученной, в том числе в связи с особенностями организации системы здравоохранения и оказания медицинской помощи в разных странах.

Целью работы явилось определение прогностического значения снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Материал и методы

Обследован 251 больной с ХСН (118 женщин и 133 мужчины), получавший лечение в Центральной городской клинической больнице г. Ульяновска. Средний возраст больных составил 56,4 ± 11,2 года. Больных гипертонической болезнью (ГБ) было 59 (23,5%), ишемической болезнью сердца (ИБС) – 29 (11,5%), у 163 (65,0%) наблюдалось сочетание ИБС и ГБ. Хроническая сердечная недостаточность I функционального класса (ФК) диагностирована у 74 больных, II ФК – у 153, III ФК – у 24 пациентов. Сахарный диабет имели 37 (14,7%) больных. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), хроническую болезнь почек диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines, 2002 [26]. Анемию диагностировали согласно критериям ВОЗ [11] и Российских национальных рекомендаций по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек [4].

Больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили больные со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и 2-ю группу – со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Срок наблюдения составил 60 месяцев. Анализировали общую смертность, а также число госпитализаций вследствие всех причин и число госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. У ряда больных отсутствовали достоверные данные о причине смерти, поэтому анализ смертности от сердечно-сосудистой патологии не проводился.

Всем больным при включении в исследование проведена эхокардиография в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измерения проводили согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества [32]. Систолическую функцию считали сохранной при ФВ $\geq 50\%$ [3].

Характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Результаты исследования обработаны с применением программы Statistica v. 6.0: определялись средние

значения показателей, среднеквадратичное отклонение, F-критерий Кокса для сопоставления времени до наступления смерти, статистическая значимость различий по критериям Стьюдента и Манна–Уитни для независимых выборок, χ^2 , гамма-корреляция. Показатели представлены как M ± SD. Различия считали достоверными при p < 0,05.

Результаты

Основные клинические показатели больных представлены в табл. 2. Клубочковую фильтрацию < 60 мл/мин/1,73 м² (3-я стадия ХБП) имели 77 (30,7%) больных, < 30 мл/мин/1,73 м² (4-я стадия ХБП) – 11 (4,4%) больных.

За время наблюдения умер 41 пациент (16,3%), в том числе среди больных со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² – 22, при сниженной клубочковой фильтрации – 19 (табл. 3). Относительный риск смерти от всех причин в течение 5 лет в группе больных со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² был в 1,6 раза выше риска смерти больных со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Выживаемость в группе больных со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² была ниже, чем в группе больных со

СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (рис. 1). Одновременно отмечалось увеличение среднего количества госпитализаций в течение года как по любым причинам ($1,0 \pm 0,9$ и $0,8 \pm 0,6$ соответственно, $p = 0,01$), так и в связи с обострением сердечно-сосудистых заболеваний ($1,0 \pm 0,9$ и $0,7 \pm 0,6$ соответственно, $p = 0,005$).

Больные с ХБП были старше по возрасту и имели более тяжелый функциональный класс ХСН. Выявлена отчетливая отрицательная связь между возрастом пациентов и количеством прожитых месяцев ($\text{Gamma} = -0,39, p < 0,001$). В группе больных со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² чаще наблюдались фибрилляция предсердий и

митральная регургитация, была более низкой фракция выброса левого желудочка, чаще выявлялась анемия.

Установлена статистически значимая положительная связь между средним количеством прожитых месяцев и СКФ ($\text{Gamma} = 0,17, p = 0,03$). Еще более выраженная отрицательная корреляция отмечалась с КДР левого желудочка ($\text{Gamma} = -0,36, p < 0,001$) и положительная с ФВ ($\text{Gamma} = 0,45, p < 0,001$). Кроме того, выявлена положительная корреляция между числом прожитых месяцев и уровнем диастолического АД ($\text{Gamma} = 0,26, p = 0,003$). При наличии анемии выживаемость больных с ХСН была ниже (рис. 2).

Таблица 2

Клинические показатели больных с ХСН в зависимости от функционального состояния почек

Показатели	Больные с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (n = 163)	Больные с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (n = 88)
САД (мм рт. ст.)	153,0 \pm 23,6	155,7 \pm 22,5 (p = 0,38)
ДАД (мм рт. ст.)	91,6 \pm 12,5	92,3 \pm 10,1 (p = 0,47)
Пульсовое АД (мм рт. ст.)	61,3 \pm 15,9	63,4 \pm 16,2 (p = 0,32)
Гемоглобин (г/л)	142,9 \pm 13,8	136,6 \pm 16,3 (p = 0,002)
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,5 \pm 0,4	4,3 \pm 0,5 (p = 0,03)
Холестерин (ммоль/л)	5,1 \pm 1,3	5,1 \pm 1,5 (p = 0,89)
Креатинин (мкмоль/л)	87,5 \pm 15,4	117,6 \pm 27,5 (p < 0,001)
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м ²)	77,8 \pm 15,4	50,2 \pm 8,6 (p < 0,001)
Конечный диастолический размер (мм)	50,8 \pm 7,5	50,8 \pm 7,9 (p = 0,33)
Фракция выброса (%)	56,5 \pm 10,0	54,3 \pm 11,5 (p = 0,26)
Ударный объем (мл)	72,0 \pm 21,0	69,1 \pm 22,0 (p = 0,19)

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа связи времени до наступления смерти больных ХСН от отдельных клинических показателей

Наименование показателя	β	p
Возраст	-0,057878	0,00000
САД	0,002829	0,63896
ДАД	0,026922	0,02649
Пульсовое АД	-0,007651	0,36966
Гемоглобин	0,012648	0,17660
Креатинин	-0,012217	0,01470
Скорость клубочковой фильтрации	0,016604	0,02433
Конечный диастолический размер	-0,044132	0,00740
Фракция выброса	0,054646	0,00004
Ударный объем	-0,012692	0,04792

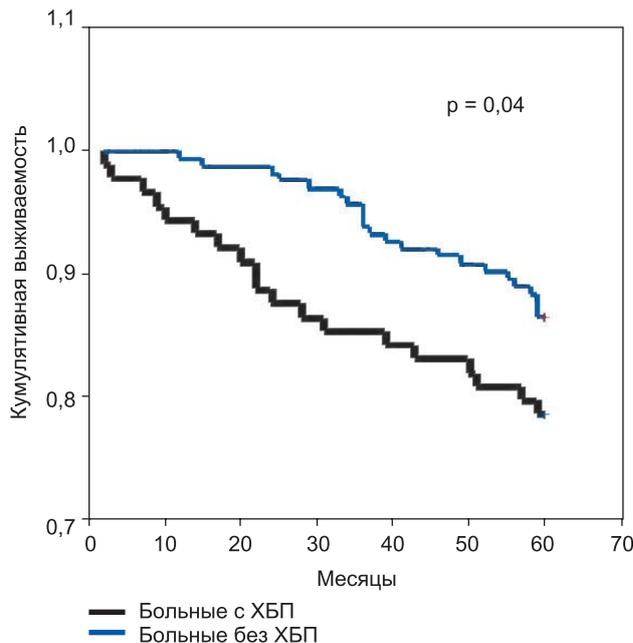


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП

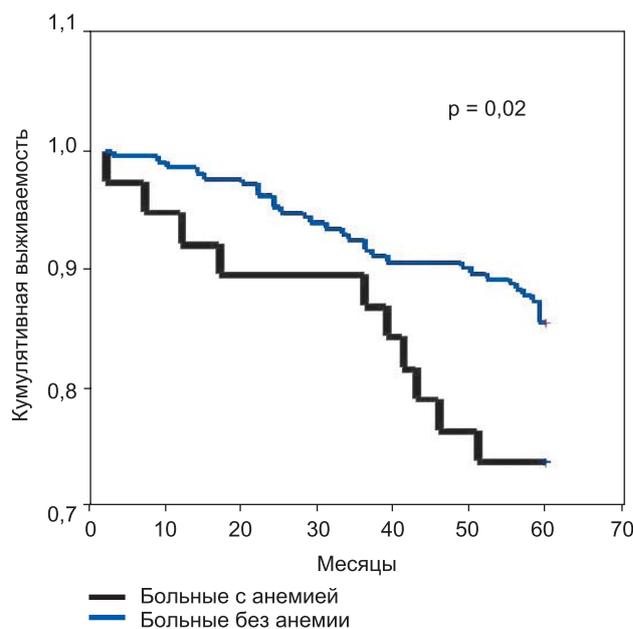


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость больных с ХСН в зависимости от наличия анемии

Для уточнения характера выявленных связей проведен многофакторный регрессионный анализ, в котором анализировали влияние таких факторов, как пол, возраст, наличие анемии, ХБП, артериальной гипертензии, систолической дисфункции, функциональный класс ХСН, уровень креатинина сыворотки. СКФ не включали в список независимых переменных многофакторного регрессионного анализа в связи с тем, что это расчетный параметр, включающий в себя пол, возраст и креатинин сыворотки. В этой связи, понимая недостатки оценки функции почек по содержанию креатинина в сыворотке крови, в анализ включали креатинин сыворотки, а не СКФ. Независимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с ХСН, явились возраст ($\beta = -0,25$; $p < 0,001$), наличие систолической дисфункции ($\beta = -0,21$; $p = 0,002$), наличие артериальной гипертензии ($\beta = 0,18$; $p = 0,01$), уровень креатинина сыворотки крови ($\beta = -0,15$; $p = 0,03$) и ФК ХСН ($\beta = -0,17$; $p = 0,02$). Нам не удалось подтвердить независимый характер связи между уровнем гемоглобина и общей летальностью ($\beta = 0,05$; $p = 0,64$).

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о неблагоприятном влиянии снижения функции почек на общую смертность больных с ХСН. Негативное воздействие ренальной дисфункции особенно ярко проявляется у лиц пожилого возраста и у больных, имеющих тяжелую сердечную недостаточность, которые сами по себе являются факторами риска развития ХБП [5]. Следует отметить, что относительно низкий процент умерших больных в течение пятилетнего периода в нашем исследовании можно объяснить тем, что в начале исследования большинство больных – 227 (90,4%) имели I–II ФК ХСН.

Причины, по которым ХБП неблагоприятно влияет на прогноз больных с ХСН, остаются не выясненными до конца. Известно, что патология почек вызывает активизацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к задержке натрия и воды в организме и ухудшает течение ХСН [12]. Многочисленные исследования, посвященные изучению влияния ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [28, 36] и антагонистов рецепторов к ангиотензину II [14, 40] на течение и прогноз ХСН доказали их положительное действие.

Нарушение функции почек посредством ряда нейрогуморальных механизмов приводит к повышению активности симпатической нервной системы [24], роль которой в прогрессировании ХСН в настоящее время не вызывает сомнения [3].

Другим механизмом неблагоприятного воздействия патологии почек на прогноз больных с ХСН является анемия [41], в развитии которой при ХБП ведущее значение придает снижению продукции эритропоэтина, дефициту железа и воспалению [13, 34]. Фрамингемское исследование показало, что анемия является независимым фактором риска ХСН [21]. В то же время М. Petretta и соавт. [31] считают, что увеличение риска смерти больных с ХСН связано со снижением СКФ, а не с анемией как таковой. По мнению М. Kosiborod и соавт. [23], значение анемии в увеличе-

нии морбидности, скорее, отражает наличие серьезных сопутствующих заболеваний у этих больных. Нам также не удалось подтвердить независимый характер связи между анемией и общей летальностью. Возможно, это связано с тем, что концентрацию гемоглобина исследовали при обращении больных к врачу в связи с обострением ХСН, часто при выраженной задержке жидкости, т. е. вне обострения ХСН уровень гемоглобина мог существенно различаться. Мы не исследовали коморбидность больных, которая также могла оказать влияние на летальность. Можно предположить, что почечная дисфункция является более ранним и сильным предиктором общей смертности больных с ХСН, чем наличие анемии.

Наши предыдущие исследования [6] показали наличие связи между снижением функционального состояния почек и частотой и тяжестью митральной регургитации у больных с ХСН. Выраженность митральной регургитации у больных на программном гемодиализе связана со степенью кальциноза митрального клапана [2], но кальциноз митрального клапана и околочлапанных структур нередко наблюдается и у больных с умеренно сниженной функцией почек [20]. Митральная регургитация вносит свой вклад в ремоделирование сердца и течение ХСН за счет появления или усугубления объемной перегрузки.

Свой вклад в ухудшение прогноза больных с ХСН нарушение функции почек может вносить и за счет более частого развития фибрилляции предсердий. Большинство исследователей к факторам, предрасполагающим к ФП, относят увеличение левого предсердия [16] и изменения миокарда левого предсердия [33]. Известно, что одной из причин увеличения левого предсердия является диастолическая дисфункция левого желудочка [38], между тем в основе ХСН у больных с ХБП в большинстве случаев лежит диастолическая дисфункция [7]. Частой находкой при ФП является фиброз предсердий [8]. Известно, что формирование фиброза в миокарде является также характерной особенностью изменений сердца у больных с ХБП [9]. Пусковым механизмом развития фиброза предсердий может быть их дилатация [25]. Большинство обследованных нами больных имели ХСН с сохранной фракцией выброса.

Раннее обнаружение и лечение патологии почек замедляет или предотвращает развитие тяжелой почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, а также сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [17]. Так, относительный риск смерти у больных с ХСН составляет 2,85 при сравнении больных, относящихся к нижнему и верхнему квартилям скорости клубочковой фильтрации (СКФ < 44 мл/мин/1,73 м² и СКФ > 76 мл/мин/1,73 м² соответственно) [19]. Недооценивается риск развития тяжелой почечной недостаточности при сердечной недостаточности, а между тем у больных с ХСН при наличии ХБП риск развития почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, очень высок (относительный риск 34,5; 95% ДИ; 4,23–279,43) [29].

При лечении больных с ХСН необходимо учитывать наличие сопутствующей ХБП. К сожалению, до настоящего времени в отделениях кардиологии уделяется недостаточно внимания проблеме ХБП. Одним из возможных выходов является междисциплинарный

подход, который находит поддержку как среди нефрологов [30], так и кардиологов [10].

Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении числа госпитализаций у больных с ХСН со сниженной функцией почек, между тем это ведет к повышению затрат на лечение и ухудшает качество жизни пациентов [22], что указывает на социально-экономическое значение проблемы ХБП у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Выводы

1. У больных с хронической сердечной недостаточностью при снижении функции почек относительный риск смерти повышается в 1,6 раза.

2. Снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² у больных с ХСН приводит к увеличению числа госпитализаций как вследствие всех причин, так и по поводу обострения ХСН.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томлина Н.А. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества). *Нефрология и диализ* 2008; 12 (1): 35–43.
2. Волков М.М., Дегтерева О.А., Шевякова Е.В. Факторы, связанные с кальциацией клапанного аппарата сердца у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2007; 11 (3): 57–63.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2007; 8 (1): 4–41.
4. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Анемия* 2006; 3: 3–18.
5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7–15.
6. Шутов А.М., Курзина Е.В., Серов В.А., Ивашкина Т.Н. Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек. *Нефрология* 2008; 12 (1): 19–23.
7. Шутов А.М., Машина Т.В., Мардер Н.Я. и др. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ* 2005; 7 (2): 140–144.
8. Alessie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54 (2): 230–234.
9. Amann K., Ritz E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia – only analogy or shared pathomechanisms? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 7): 6–11.
10. Arnold J.M.O., Liu P., Demers C. et al. Canadian Cardiovascular society consensus conference recommendations on heart failure 2006: Diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006; 22 (1): 23–45.
11. Blanc B., Finch C.A., Hallberg L. et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser* 1968; 405: 1–40.
12. Brewster U.C., Setaro J.F., Perazella M.A. The renin-angiotensin-aldosterone system: Cardioresenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci* 2003; 326: 15–24.
13. Caramelo C., Justo S., Gil P. Anemia in heart failure: pathophysiology, pathogenesis, treatment, and incognitae. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (8): 848–860.
14. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675.
15. Elsayed E.F., Tigbiouart H., Griffith J. et al. Cardiovascular Disease and Subsequent Kidney Disease. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1130–1136.
16. Genovesi S., Pogliani D., Faini A. et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (5): 897–902.
17. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296–1305.
18. Go A.S., Yang J., Ackerson L.M. et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006; 113 (23): 2713–2723.
19. Hillege H.L., Girbes A.R., De Cam P.J. et al. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102 (2): 203–210.
20. Ix J.H., Sblipak M.G., Katz R. et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (3): 412–420.
21. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl. F): 23–29.
22. Komukai K., Ogawa T., Yagi H. et al. Decreased Renal Function as an Independent Predictor of Re-Hospitalization for Congestive Heart Failure. *Circ J* 2008; 72: 1152–1157.
23. Kosiborod M., Curtis J.P., Wang Y. et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med* 2005; 165 (19): 2237–2244.
24. Kotanko P. Cause and consequences of sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2006; 24 (1): 95–99.
25. Lee Y.A., Liang C.S., Lee M.A., Lindpaintner K. Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system *in vivo*: a comprehensive study of all its components in the dog. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 (20): 11 035–11 040.
26. Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139 (2): 137–147.
27. Liao L., Allen L.A., Whellan D.J. Economic burden of heart failure in the elderly. *Pharmacoeconomics* 2008; 26 (6): 447–462.
28. Masoudi F.A., Rathore S.S., Wang Y. et al. National patterns of use and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors in older patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2004; 110 (6): 724–731.
29. McClellan W.M., Langston R.D., Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (7): 1912–1919.
30. Mendelsohn D.C., Toffelmire E.B., Levin A. Attitudes of Canadian nephrologists toward multidisciplinary team-based CKD clinic care. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 277–284.
31. Petretta M., Scopacasa F., Fontanella L. et al. Prognostic value of reduced kidney function and anemia in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8 (11): 909–916.
32. Schiller N.B., Shan P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2 (5): 358–367.
33. Schneider C., Malisius R., Krause K. et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29 (11): 1397–1409.
34. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A., Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol* 2006; 26 (4): 296–306.
35. Stam F., van Guldener C., Becker A. et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (2): 537–545.
36. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
37. Titler M.G., Jensen G.A., Dochterman J.M. et al. Cost of hospital care for older adults with heart failure: medical, pharmaceutical, and nursing costs. *Health Serv Res* 2008; 43 (2): 635–655.
38. Tsang T.S., Gersh B.J., Appleton C.P. et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (9): 1636–1644.
39. Weiner D.E., Tigbiouart H., Stark P.C. et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (2): 198–206.
40. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.
41. Zakai N.A., Katz R., Hirsch C. et al. A Prospective Study of Anemia Status, Hemoglobin Concentration, and Mortality in an Elderly Cohort. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2214–2220.