ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ЧТО НОВОГО?

Терещенко С. Н., Жиров И. В., Насонова С. Н., Николаева О. А., Ледяхова М. В.

На сегодняшний день острая сердечная недостаточность (ОСН) является одной из наиболее важных проблем здравоохранения во всем мире, так как является одной из наиболее частых причин госпитализации в специализированные отделения, а также в блок интенсивной терапии. Около 80% случаев ОСН приходится на острую декомпенсацию сердечной недостаточности (ОДСН) и если раньше ОДСН рассматривали как состояние актуальное только для возрастных пациентов (старше 70 лет), то сейчас это уже больные более «молодого» возраста — работающие люди (50-65 лет), что делает ОДСН не только важной медицинской, но и социальной, экономической проблемой, требующей особого внимания со стороны государства и системы здравоохранения. Важно отметить, что своевременная диагностика и быстрая постановка диагноза имеют жизненно важное значение для стратификации риска больного и обеспечения соответствующего лечения. Вместе с тем механизмы развития ОСН являются сложными и до конца не изучены, почему до сих пор и нет единой стратегии ведения таких пациентов. Понимание патофизиологических механизмов развития СН претерпело за последние десятилетия значительные изменения от простой гемодинамической модели к концепции системного и многофакторного процесса, в который вовлечены многочисленные механизмы взаимодействия различных систем и органов. Гемодинамические перегрузки, венозный застой, активация нейрогуморальных систем, натрийуретические пептиды, воспаление, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и его влияние на ремоделирование сердца и сосудов, а также механизмы клеточной дезадаптации в настоящее время считаются основными причинами патогенеза ОСН.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 52–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-52-64>

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, патофизиология, повреждение органов мишеней.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва, Россия.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Жиров И. В.* — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Насонова С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Николаева О. А. — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Ледяхова М. В. — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности.

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

ОСН — острая сердечная недостаточность, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АВП — аргинин-вазопрессин, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВБД — внутрибрюшное давление, КРС — кардиоренальный синдром, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острое почечное повреждение, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФПН — функциональная почечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВД — центральное венозное давление, NO — оксид азота.

Рукопись получена 04.07.2016
 Рецензия получена 05.07.2016
 Принята к публикации 12.07.2016

PATHOPHYSIOLOGY OF ACUTE HEART FAILURE. WHAT'S NEW?

Tereshchenko S. N., Zhiron I. V., Nasonova S. N., Nikolaeva O. A., Ledyakhova M. V.

By the date, acute heart failure (AHF) is of the most significant problems in whole world healthcare, as it is one of the main causes for hospitalization to specialized units and intensive care units. About 80% of AHF cases are due to acute decompensation (AD) of heart failure (HF), and if formerly AHF was regarded as a condition actual only for elderly (older than 70), now these are the patients "younger" — economically active (50-65 y.o.), what makes AHF not just medical but social, economical problem, demanding special attention from policies and healthcare. It is crucial to diagnose on-time for risk stratification and correct assessment. Also, mechanisms of AHF are complicated and are not studied completely, that is why till now there is no single strategy for that sort of patients management. Understanding of pathophysiological mechanisms of HF development has been changed significantly recent decades, from simple hemodynamic model to a conception of systemic multifactorial process, with involved multiple mechanisms of various organs and systems interaction. Hemodynamic overloads,

venous congestion, neuro-humoral systems activation, natri-uretic peptides, inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress and its influence on the heart and vessels remodeling, as mechanisms of cellular adaptation are currently the main in AHF pathogenesis reasons.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 52–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-52-64>

Key words: acute decompensation of heart failure, pathophysiology, target organ damage.

Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Крупные эпидемиологические исследования (ADHERE, OPTIMIZE-HF, EHFS I, II, ESC-HF, ALARM-HF) показали, что госпитальная летальность у больных, поступающих с диагнозом острая сердечная недостаточность (ОСН) колеблется от 4% до 7%, за исключением исследования ALARM-HF, в котором смертность составляла 11%, по всей видимости,

из-за относительно высокой доли пациентов с кардиогенным шоком (около 12% по сравнению с 4% в остальных регистрах). Летальность в течение первых 3 мес. после выписки из стационара составила от 7% до 11%, смертность же в течение первого года после выписки из стационара при госпитализации по поводу ОСН достигала 30%, а в регистре

Таблица 1

Подтипы ОСН

Этиология	Клинические проявления
ОДСН (впервые возникшая или декомпенсированная СН)	Признаки и симптомы ОСН, которые не отвечают критериям для гипертензивной ОСН, отека легких или кардиогенного шока.
Гипертензивная ОСН	Признаки и симптомы ОСН, ассоциированные с высоким АД. Может быть нормальная функция ЛЖ. При рентгенографии грудной клетки может выявляться отек легких.
Отек легких (выявленный при рентгенографии органов грудной клетки)	Тяжелая дыхательная недостаточность с ортопноэ. Влажные хрипы при аускультации. Сатурация кислорода в целом ниже 90% до начала лечения.
Кардиогенный шок	Снижение перфузии тканей, обусловленное СН при нормальных показателях преднагрузки.
СН с высоким сердечным выбросом	Высокий сердечный выброс. Обычно пациенты с высокой частотой сердечных сокращений, отеком легких и иногда гипотонией. Как правило, вызванные анемией, аритмиями или тиреотоксикозом.
Правожелудочковая СН	Повышение центрального венозного давления, набухание яремных вен, увеличение размеров печени, гипотония.

ADHERE — 36%, что дает законное право считать сердечную недостаточность (СН) одной из печально-лидирующих проблем здравоохранения [1].

В зависимости от особенностей гемодинамики можно выделить следующие типы ОСН: острую декомпенсацию СН (ОДСН) (65%), гипертензивную ОСН (11,4%), острую правожелудочковую недостаточность (3,3%), кардиогенный шок (3,9%), а также кардиогенный отек легких (табл. 1).

Вместе с тем, Европейское общество кардиологов различает впервые возникшую ОСН и ОДСН [2, 3]. Несмотря на отсутствие на сегодняшний день единого мнения и активную дискуссию в отношении терминологии — под ОСН мы все же понимаем многофакторный, гетерогенный по своей клинической симптоматике, патофизиологии, прогнозу и терапевтической стратегии синдром, который характеризуется быстрым возникновением симптомов, характерных для нарушенной систолической и/или диастолической функции сердца. В качестве пускового механизма могут лежать различные провоцирующие факторы, запускающие целый каскад патологических процессов, приводящих к развитию ОСН.

По данным исследования EHFS II ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий являлись наиболее распространенными заболеваниями, лежащими в основе развития ОСН. При этом, в одной трети случаев аритмии, клапанная дисфункция и острый коронарный синдром (ОКС) отмечены как наиболее распространенные провоцирующие факторы. Также в ряде исследований было показано, что в 40-50% случаев ОСН провоцирующие факторы установить так и не удалось [4].

Механизмы, лежащие в основе ОСН сложны и до сих пор до конца неясны. За последние годы к гемодинамической модели добавилось понимание нейрогормональных механизмов. С точки зрения

патофизиологии процесса все больше набирают актуальность и другие явления — такие, как гемодинамические перегрузки, венозный застой, воспаление, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и влияние последнего на ремоделирование сердца и сосудов [5].

В данном обзоре мы постарались представить обновленный взгляд на различные механизмы, участвующие в развитии различных типов ОСН, в зависимости от преобладания того или иного патогенетического звена. Стоит отметить, что наиболее подробно на сегодняшний день изучен механизм развития ОДСН, как одной из самых частых причин развития ОСН.

Острая декомпенсация сердечной недостаточности

В основе декомпенсации СН лежит каскад патологических реакций с вовлечением многочисленных механизмов взаимодействия — таких, как гемодинамические перегрузки, венозный застой, воспаление, дисфункция почек, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и его влияние на ремоделирование сердца и сосудов (рис. 1). Процесс перехода от стабильной ХСН к ОДСН растянут во времени. Как было показано в ряде исследований, ухудшение течения ХСН: снижение толерантности к нагрузкам, увеличение веса пациентов, рост периферического сопротивления предшествовали развитию клинически выраженного отека синдрома, определяющего необходимость внеочередного визита к врачу или госпитализации [6].

Гемодинамическая перегрузка и адаптация. Первоначальная и классическая теория СН основывается на необходимости организма поддерживать адекватный сердечный выброс, который обеспечивает метаболические потребности тканей в кислороде. При нарушении работы миокарда (снижение сократимости, клапанная недостаточность), происходит снижение фракции выброса (ФВ), что приводит к уве-

Рис. 1. Патофизиология ОДСН.

личению конечного диастолического объема и конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) и, как следствие, повышению нагрузки на предсердия. Кроме того, в течение нескольких минут, наряду с активацией симпатической нервной системы, запускается механизм Франка-Старлинга, в результате чего увеличивается сократительная способность миокарда [7]. При длительно сохраняющейся перегрузке объемом адаптационный резерв иссякает, что приводит к изменениям конфигурации и функции ЛЖ, определяемой как ремоделирование миокарда ЛЖ.

Наличие признаков и симптомов, таких как одышка, ортопноэ, отеки, набухание шейных вен, увеличение в объеме живота, гепатомегалия и влажные хрипы в легких во время эпизода ОДСН свидетельствуют о наличии гемодинамической перегрузки. При этом отмечается повышение центрального венозного давления (ЦВД) и объема циркулирующей жидкости [8].

Существуют две основные теории, объясняющие генез полнокровия при ОДСН. Классическая теория объясняет застойные явления задержкой натрия и воды, что приводит к накоплению внеклеточной

жидкости, увеличению веса и эффективного объема и развитием почечной дисфункции. Вторая, более поздняя, теория объясняет перегрузку, как следствие внезапного смещения баланса объема циркулирующей жидкости в венозную систему, вследствие увеличения симпатической стимуляции при декомпенсации СН. В результате гипоперфузии тканей постоянная стимуляция симпатической нервной системы, сопровождается снижением стимуляции каротидных барорецепторов. В результате небольшого повышения симпатического тонуса в начале декомпенсации СН происходит перераспределение объема жидкости в организме, что и объясняет перегрузку объемом и симптомы застоя. Согласно второй теории, нет экзогенной задержки жидкости и набора веса, предшествующих декомпенсации СН.

Венозный застой является не только следствием прогрессирования СН и ассоциируется с более неблагоприятным прогнозом, но и выступает важным звеном в патогенезе повреждения почек при ОДСН. Негативное влияние венозного застоя на функцию почек известно уже более века. В экспериментах было показано, что частичная окклюзия почечной вены приводила к немедленному снижению почеч-

ного кровотока, клубочковой фильтрации и экскреции натрия, которые разрешались после декомпрессии вены. Несмотря на эти исследования, патофизиологическая роль венозного застоя оставалась до последнего времени до конца неясна и интерпретировалась как ретроградный феномен при СН. Однако, последние исследования акцентируют внимание на венозном застое в качестве одного из главных факторов в формировании кардиоренального синдрома (КРС) тип I и ОСН как таковой. В одном из таких исследований было показано, что у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ, с развившейся функциональной почечной недостаточностью (ФПН) после интенсивной мочегонной терапии, определялся более высокий базовый уровень ЦВД, чем у больных с нормальной функцией почек. Кроме того, ФПН была редкостью среди пациентов, с ЦВД менее 8 мм рт.ст., и отношение между уровнем ЦВД и риском ФПН оставалось независимым от других характеристик пациента (АД, давления заклинивания капилляров легочной артерии, сердечного индекса и скорости клубочковой фильтрации). Авторы пришли к выводу, что наиболее предрасполагающим гемодинамическим фактором к развитию ФПН является венозный застой, определяемый уровнем ЦВД, для которого был предложен термин “застойная почечная недостаточность” [9]. Почечный кровоток также определяется внутрибрюшным давлением (ВБД). Он напрямую связан с АД и обратно пропорционален ВБД. В норме ВБД составляет примерно 5–7 мм рт.ст. Вздутие кишечника, асцит, задержка мочи и ожирение могут вызвать повышение ВБД. Давление выше 8 мм рт.ст. было связано с повышением частоты развития ФПН. Ко всему этому мы должны добавить, что почечная перфузия зависит не только от скорости потока и давления в почечной артерии, но и от так называемого “перфузионного” давления в результате разницы между ЦВД и АД, изменение которых характерно для декомпенсации СН. Полученные данные свидетельствуют о том, что системная перегрузка объемом и изменение ВБД определенно играют основополагающую роль, однако не создают общей картины понимания патофизиологии СН [10, 11]. Кроме того, точное измерение гемодинамических параметров по-прежнему достаточно проблематично. Считается, что сочетание признаков и симптомов венозного застоя (отеки, асцит, набухание шейных вен) с эхокардиографическими параметрами (ФВ ЛЖ, диаметр и коллабирование нижней полой вены, систолическое АД в легочной артерии) связаны с увеличением смертности и повторных госпитализаций, даже при отсутствии ФПН. Измерение и использование этих параметров может быть полезным для выявления СН на ранней стадии заболевания у пациентов, которые входят в группу риска развития почечной недостаточности. Интересно

отметить также, что для оценки системной перегрузки не так давно был предложен маркер, представляющий собой гликопротеин, синтезируемый из серозных эпителиальных клеток, имеющий сложную структуру и высокий молекулярный вес и широко применяемый в диагностике рака яичников — СА 125. Помимо рака яичников, концентрация СА125 в сыворотке крови может быть увеличена также при циррозе печени, нефротическом синдроме, воспалительных заболеваниях органов малого таза и туберкулезе. Однако патофизиологические механизмы, посредством которых концентрация СА125 растет при ОСН, не известны. Есть предположение, что существуют факторы воспаления, запускающие его продукцию в сыворотке крови в ответ на перегрузку и накопление интерстициальной жидкости [12].

Патологическое ремоделирование. Механизмы структурной перестройки миокарда при СН на сегодняшний день достаточно хорошо изучены. Ремоделирование — это процесс, при котором морфологические и структурные изменения сопровождаются снижением функции. Таким образом, длительная АГ, приводящая к гипертрофии ЛЖ и острое ишемическое повреждение, которые вызывают некроз и фиброз, способствуют истончению стенки желудочков, которое может, в конечном счете, привести к дилатации ЛЖ [7].

Тем не менее, эта классическая концепция в последние годы была заменена, потому как термин ремоделирования миокарда уже выходит далеко за рамки только макроскопических изменений. Патологическое ремоделирование происходит из-за отклонений во внеклеточном матриксе и молекул, регулирующих его. Есть два основополагающих элемента, которые поддерживают и регулируют жесткость миокарда ЛЖ желудочка: внеклеточный матрикс и кардиомиоциты. Внеклеточный матрикс состоит из коллагена, преимущественно типа I. Некоторые протеолитические ферменты (известные как металлопротеиназы и их ингибиторы (ТИМР)) участвуют в синтезе и распаде коллагена, создавая сложное равновесие между синтезом и распадом проколлагена и коллагена типа I во внеклеточном матриксе. Исследования, в которых проводилась эндомиокардиальная биопсия, показали, что увеличение активности металлопротеиназ приводит к еще большей деградации внеклеточного матрикса и ремоделированию ЛЖ, ведущему к дилатации, а впоследствии — снижению систолической функции. Кроме того, преобладание действия протеолитических ингибиторов металлопротеиназ способствует уменьшению распада коллагена [13]. Динамическая текучесть внеклеточного матрикса поддерживается двумя семействами молекул; матричные металлопротеиназы, которые вызывают разрушение фибриллярного коллагена, и тканевых ингибиторов металлопротеиназ [14].

У пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации СН, уровни ММП увеличиваются, однако уровни ММП-2 стремительно снижаются во время лечения. Пациенты с более быстрым снижением уровней ММП-2 имеют более благоприятные исходы [15]. Важную роль в активации фибробластов и фиброза играет галектин-3, который продуцируется макрофагами. Его экспрессия происходит в самом начале прогрессирования СН. Галектин-3 является полезным маркером для оценки пациентов, госпитализированных по поводу СН, и предсказывает смертность [16]. Что касается кардиомиоцитов, то их жесткость определена одним из белков цитоскелета — титином. Титин имеет две изоформы: N2B (более жесткая) и N2BA (более эластичная). В результате степень фосфорилирования и окислительного стресса выражена преобладанием той или иной изоформы, что приводит к ремоделированию миокарда сердца. Важную роль в сложной сети белковых взаимодействий при развитии СН играют так называемые “белки-наставники”. Они представляют собой класс белков, которые участвуют в регуляции свертываемости и поддержания соответствующего равновесия между синтезом и распадом клеточных белков. Например, Grp78 вмешивается в распад белков. Его экспрессия растет у больных с СН. Гиперэкспрессия HspB8/Hsp22 ведет к концентрической гипертрофии, в то время как его снижение, наоборот, приводит к развитию дилатации миокарда желудочков. Однако исследования проводятся, в основном, в лабораторных условиях, и потому мало что известно о корреляции этих белков с клиническими проявлениями СН [17]. Значимым фактором в поддержании эффективного расслабления и сокращения миокарда ЛЖ, является рециркуляция Ca^{2+} играющего ключевую роль в расслаблении сердечной мышцы. Было выявлено, что за транспортировку Ca^{2+} из цитозоля в просвет саркоплазматического ретикула после сокращения мышц отвечает саркоплазматический ретикулум Ca^{2+} АТФазы (SERCA). SERCA способствует мышечной релаксации, как сердечной, так и скелетных мышц. При этом описано более 10 различных изоформ SERCA с преобладанием экспрессии той или иной форм в разных тканях. SERCA2a является основной изоформой в сердечной мышце, в то время как SERCA1a преобладает в скелетной мускулатуре. Поддержание активности SERCA регулируется уровнем содержания белка и дополнительно модифицированных эндогенных белков фосфоламбана (PLN) и сарколипина (SLN). Кроме того, неотъемлемыми регуляторами Ca^{2+} транспортной функции становятся несколько новых механизмов, в том числе посттрансляционные модификации и микроРНК [18].

Эти регуляторные механизмы являются клинически значимыми, так как неспособность должным образом утилизировать Ca^{2+} через саркоплазматиче-

ский ретикулум приводит к тяжелому нарушению расслабления миокарда и, следовательно, изменению сократительной способности миокарда, что было продемонстрировано в ряде клинических испытаний на животных с моделированием патологических состояний, включая СН. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний, с использованием новых терапевтических подходов к восстановлению активности SERCA2a у людей [19]. Также нельзя не отметить роль ST2, который представляет собой рецептор семейства интерлейкинов (ИЛ-1) и существует в двух основных формах: трансмембранной (ST2L) и растворимой (sST2). Трансмембранная форма (ST2L) может связываться со своим природным лигандом, интерлейкином-33 (ИЛ-33), образуя комплекс ИЛ-33/ST2L. Такое взаимодействие играет протективную роль у кардиомиоцитов, подвергающихся механическому напряжению вследствие гемодинамических перегрузок и за счет подавления действия ангиотензина II, препятствует развитию гипертрофии миокарда. Растворимая форма обладает противоположным эффектом. Циркуляция в крови sST2 способна нейтрализовать действие ИЛ-33, тем самым подавляя защитные эффекты системы ИЛ-33/ST2L, что, в свою очередь, может способствовать гипертрофии и фиброзу миокарда [20].

Нейрогуморальные системы и натрийуретический пептид. В ответ на изменение давления, сократимости, миокардиальный стресс в организме активируются различные нейрогормональные механизмы для борьбы с полнокровием сосудов и гипоперфузией, вызванных дисфункцией миокарда. Активация симпатической системы способствует повышению сократимости, ЧСС и сужению сосудов через высвобождение норадреналина, а также способствует высвобождению ренина. Однако высокие устойчивые концентрации норадреналина связаны с неблагоприятным прогнозом и увеличением смертности [21].

Еще одним фундаментальным звеном является ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Эта система активируется в ответ на снижение почечной перфузии. Повышается выработка ренина и, следовательно, ангиотензина II, что приводит к вазоконстрикции эфферентных артериол, повышает фильтрационную функцию и поддерживает минимальную скорость клубочковой фильтрации. Вместе с тем происходит одновременное увеличение концентрации альдостерона, что обуславливает задержку натрия и воды. Эта система представляет собой компенсаторную реакцию организма и, несмотря на свою эффективность, усиливает дисфункцию миокарда на ранних этапах и смертность при длительном наблюдении. Не менее важную роль в задержке жидкости играет альдостерон. Он оказывает действие на металлопротеиназы, влияя, таким образом, на фиброз и ремоделирование миокарда ЛЖ [21].

Вазопрессин и антидиуретический гормон также выявляются при ОСН. Увеличение осмолярности в результате задержки натрия, вызванной продукцией альдостерона, является результатом высвобождения антидиуретического гормона. Антидиуретический гормон — это нейрогипофизарный белок, который участвует в абсорбции свободной жидкости, тем самым контролируя давление и объем циркулирующей крови. Антидиуретический гормон также известен, как аргинин-вазопрессин (АВП). Вазопрессин — это гормон с девятью аминокислотными группами. Предшественником АВП является провазопрессин. Он вырабатывается в крупноклеточных нейронах супраоптического ядра гипоталамуса и через аксоны попадает в заднюю долю гипофиза, где после распада достигает зрелой биологически активной формы АВП, копеptина и нейрофизина. В кровеносном русле АВП связывается с G-белками, представляющими из себя рецепторы белковой природы, взаимодействие АВП с которыми приводит к вазоконстрикции за счет повышения концентрации внутриклеточного кальция, а также стимулирует антидиуретическое действие в почках за счет повышения активности внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, что способствует синтезу микроРНК, которая, в свою очередь, кодирует синтез аквапорина-2. Аквапорин-2 стимулирует повышение проницаемости эпителия собирательных трубочек, что способствует обратному всасыванию воды. Взаимодействие АВП с рецепторами G-белков вызывает увеличение периферической вазоконстрикции, рост постнагрузки и напряжение на миокард ЛЖ, стимулирует гипертрофию миокарда, снижение сократительной функции миокарда ЛЖ [22]. Однако измерение и применение АВП в качестве биомаркера связано с определенными трудностями, основными из которых является короткий период полураспада, быстрое выведение из организма, взаимодействие с тромбоцитами в сыворотке крови и нестабильностью вне организма [23].

В последнее время был выявлен родственный вазопрессину пептид — копеptин. Он представляет собой гликозилированный пептид, состоящий из 39 аминокислот, является C-концевой частью провазопрессина (CT-proAVP) и высвобождается вместе с АВП во время распада провазопрессина. При этом копеptин достаточно стабильный пептид, его концентрации могут сохраняться в сыворотке крови в течение нескольких дней [24].

И наконец, основную компенсаторную роль в этой сложной нейрогормональной цепочке играют натрийуретические пептиды. Выделяют, по крайней мере, пять подтипов этих белков: предсердный натрийуретический пептид (Тип А), мозговой натрийуретический пептид (BNP, тип В) и типы С, D и V [25]. Наибольший интерес с патофизиологической точки зрения представ-

ляют предсердный и мозговой натрийуретический пептиды. Оба продуцируются в условиях миокардиального стресса на стенки предсердия и желудочка соответственно, в ответ на воздействие провоцирующих факторов — таких, как перегрузка объемом и ишемия, в случае с BNP. Их продукция оказывает различное действие на почки, сосуды и симпатическую систему, которое выражается в венозной и артериальной вазодилатации. Вазодилатация афферентных почечных артериол и вазоконстрикция эфферентных, наряду со сложными взаимодействиями в интерстиции и почечных канальцах, вызывают увеличение клубочковой фильтрации [26]. Они также влияют на мезангиальный циклический гуанозинмонофосфат, способствуя увеличению фильтрационной поверхности и действуя непосредственно в дистальных извитых канальцах. В конечном счете, это приводит к увеличению диуреза и натрийурезу [27].

Последние данные позволяют предположить, что, помимо высвобождения пептида, миокардиальный стресс вызывает каскад реакций, увеличивающих дегликозилирование BNP и продукцию фурина, одного из основных ферментов для преобразования пропептида и его N-концевой фракции в активную форму, тем самым способствуя более быстрому биологическому действию [28].

В настоящее время многочисленные исследования рассматривают распространенность сердечного тропонина (TnT), повышение уровня которого более выражено у пациентов с тяжелой СН и при поступлении имеет связь с внутрибольничной смертностью [29].

Отдельную роль в участии почечной дисфункции хочется отвести цистатину С, который представляет собой ингибитор протеазы цистеина, который не зависит от возраста, пола или массы мышечной ткани и более чувствителен к снижению скорости клубочковой фильтрации. Более высокие уровни цистатина-С ассоциируются с повышением смертности у пациентов, госпитализированных по поводу СН [30].

Липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов (NGAL), это гликопротеин, который высвобождается из клеток канальцев во время воспаления или травмы. Его уровни повышены при СН и коррелируют с функциональным классом. У больных, госпитализированных по поводу СН, повышенные уровни NGAL являются предикторами ухудшения функции почек [31]. Молекула повреждения почек-1 (KIM-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессия которого повышается в течение 24-48 часов после повреждения почек, и ассоциирована с неблагоприятным исходом госпитализации [32].

Роль окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции. При СН, наряду с одновременным вовлечением различных систем и дисфункцией органов, активируется воспаление, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция, которые спо-

Таблица 2

Классификация кардиоренальных синдромов

Синдром	Описание	Причина	Следствие
Острый кардиоренальный синдром (тип I)	Острое ухудшение функции сердца ведущее к повреждению и/или дисфункции почек.	ОДСН/ОКС	ОПП
Хронический кардиоренальный синдром (тип II)	Хронические нарушения функции сердца, ведущие к повреждению или дисфункции почек.	ХСН	ХБП
Острый рено-кардиальный синдром (тип III)	Острое ухудшение функции почек, ведущее к повреждению и/или дисфункции сердца.	ОПП	ОСН, ОКС, аритмии, шок
Хронический рено-кардиальный синдром (тип IV)	ХБП, ведущая к повреждению, заболеванию и/или дисфункции сердца.	ХБП	ХСН, ОСН, ОКС
Вторичные кардиоренальные синдромы (тип V)	Системные состояния, ведущие к одновременному повреждению и/или дисфункции сердца и почек.	Сепсис, амилоидоз и др.	ОСН, ОКС, ОПП, ХСН, ХБП

способствуют прогрессированию СН [33]. С-реактивный белок был первой молекулой воспаления, связанной с СН, выявление высоких устойчивых концентраций которого ухудшало прогноз больных, поступавших в стационар с декомпенсацией СН. Также было продемонстрировано влияние других молекул воспаления, таких как фактор некроза опухоли и ряд интерлейкинов (прежде всего ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-18), которые воздействуют на кардиомиоциты, активируя механизмы апоптоза и некроза [21]. Центральную роль в формировании реакции воспаления играет эндотелий, потому как в ответ на гемодинамическую перегрузку сосудистого русла включается продукция свободных радикалов (окислительный стресс) и высвобождение провоспалительных и вазоактивных пептидов [57]. Вместе с тем локальный и системный воспалительный ответ сопровождается увеличением окислительного стресса, производством активных форм кислорода и снижением утилизации свободных радикалов — таких, как глутатионпероксидаза.

Одну из ключевых ролей в поддержании процесса воспаления играет снижение биодоступности оксида азота (NO), мощного вазодилатора. Кроме того, избыток активных форм кислорода и снижение продукции NO приводит к активизации формирования провоспалительных и профибротических агентов, которые усиливают процессы фиброза и способствуют ремоделированию [21, 34].

В формировании окислительного стресса немало важна и доказана роль метаболитов пуринового обмена. Мочевая кислота является продуктом ксантиноксидазы. Апоптоз и тканевая гипоксия приводят к усилению пуринового катаболизма, что, в свою очередь, повышает активность ксантиноксидазы и впоследствии — сывороточного уровня мочевой кислоты. В свою очередь, увеличение в сыворотке крови уровня мочевой кислоты приводит к повышению ферментативной активности ксантиноксидазы и интенсификации окислительного стресса, образуя, тем самым, порочный круг. У пациентов, госпитализированных по поводу СН, гиперурикемия является

долгосрочным прогностическим маркером смерти или повторной госпитализации [35].

При рассмотрении патофизиологии ОДСН следует отдельно остановиться на повреждении органов мишеней, в частности почек. Как было указано выше, в развитии декомпенсации кровообращения и формировании порочных кругов поражение почек играет очень важную роль. Именно из-за тесной связи патологии сердца и почек было введено понятие о КРС.

КРС — термин, который объединяет гетерогенную группу острых и хронических клинических состояний, при которых дисфункция одного органа (сердца или почек) вызывает или усиливает недостаточность другого. В зависимости от первичности поражения сердца или почек, устанавливаемой анамнестически, следует различать КРС и ренокардиальный синдром, каждый из которых может быть острым или хроническим, что определяется характером дисфункции первично пораженного органа. Таким образом, можно выделить острый и хронический КРС (тип I и II), острый и хронический ренокардиальные синдромы (тип III и тип IV) (табл. 2). Классификация также предусматривает выделение вторичного КРС (тип V), под которым понимают одновременное острое повреждение сердца и почек при системных процессах, например, при сепсисе, системной красной волчанке, системном васкулите, вирусной инфекции и др. [36].

С учетом такой разнообразной клинической картины с практической точки зрения пациент с КРС может быть госпитализирован в разные отделения многопрофильного стационара, например, при превалировании кардиальных симптомов (КРС тип I и II) в кардиологию, или терапию; при превалировании почечных симптомов (КРС тип III и IV) — в терапию или нефрологию; в то же время в случае развития ургентной ситуации пациент может быть госпитализирован в ОРИТ. При КРС тип V отделение госпитализации будет зависеть от характера первичного заболевания и варьировать от ревматологии

(системная красная волчанка) до токсикологии (при отравлениях).

Острый КРС приводит к развитию патологии почек в виде острого почечного повреждения (ОПП) при ОДСН в 24–45% случаев. Однако если ОПП отражает именно наличие почечного повреждения, то термин ухудшение функции почек, который очень часто используется для оценки поражения почек при ОДСН — демонстрирует функциональное поражение почки, которое возможно и при отсутствии ОПП.

Под ухудшением функции почек понимают:

- увеличение креатинина плазмы $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) от исходного значения или
- увеличение цистатина С $\geq 0,3$ мг/л (≥ 22 нмоль/л) или
- уменьшение СКФ на $\geq 25\%$ или
- увеличение азота мочевины крови $\geq 25\%$ [37].

Частота развития ухудшения функций почек при ОДСН составляет 20–30%. Таким образом, фактически у каждого третьего пациента с ОДСН развивается патология почек в ходе госпитализации. Ухудшение функции почек обычно развивается в начальные сроки госпитализации — 70% случаев в первую неделю [38]. Такое ухудшение может потребовать дополнительных лечебных мероприятий вплоть до проведения процедуры гемодиализа и привести к удлинению сроков госпитализации.

При этом важно подчеркнуть, что даже такое функциональное ухудшение функции почек оказывает отрицательное влияние на прогноз пациента с ОДСН [38].

Кардиогенный отек легких

Острый отек легких является второй, после ОДСН, наиболее распространенной формой ОСН. По данным исследования ALARM-HF, включающего 4953 пациента, госпитализированных по поводу ОСН в Европе, Латинской Америке и Австралии, острый отек легких был диагностирован у 36,7% ($n=1820$ пациентов), по сравнению с ОДСН, которая была диагностирована у 38,5% ($n=1911$ пациентов). У пациентов с острым отеком легких была выше госпитальная смертность (7,4 против 6,0%, $p=0,057$) по сравнению с пациентами с ОДСН [39].

Острый отек легких представляет собой серьезное чрезвычайное состояние, требующее немедленной госпитализации и оперативного лечения в отделении неотложной помощи одновременно с идентификацией инициирующих и провоцирующих факторов. Согласно данным некоторых исследований, основные патологии, при которых происходит эпизод острого отека легких, представляют: некорригированная АГ, дилатационная кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, в том числе острого инфаркта миокарда, пороки сердца, ранее существующие предсердные и желудочковые нарушения ритма. Анализ факторов, ускоряющих эпизод острого отека легких,

выявил следующие условия инициации: неадекватная физическая нагрузка на фоне прекращения лечения, диета с высоким содержанием натрия, длительный эпизод ишемии из-за неадекватной физической нагрузки, предсердные нарушения ритма с частым проведением на желудочки (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий). При нормальном дыхании газообмен происходит между капиллярами легочной сосудистой и альвеолярной мембраны посредством диффузии. В гомеостазе контроль жидкости в этой области представляет собой баланс между гидростатическим давлением в капиллярах, что стимулирует выход жидкости в интерстициальное пространство, и осмотическим давлением крови, которая осуществляет возврат жидкости обратно [40]. Также фильтрация жидкости ограничена относительно жесткой непроницаемостью капиллярного эндотелия и активным транспортом натрия. Вместе с тем легкие имеют развитую систему лимфатических сосудов, осуществляющих возврат оставшейся интерстициальной жидкости в системный кровоток [41]. Кардиогенный отек легких возникает в результате несоответствия эффективности работы ЛЖ потребностям организма. Посредством механизма Франка-Старлинга происходит увеличение ударного объема, однако ЛЖ при этом остается перегруженным. При дальнейшем увеличении преднагрузки происходит ослабление насосной функции ЛЖ, что является причиной вторичной перегрузки объемом и ретроградного увеличения давления в малом круге кровообращения, приводящего к трансудации жидкости в легочный интерстиций и альвеолярное пространство, что вызывает увеличение внутрилегочного гидростатического давления жидкости, тем самым генерируя отек. Кардиогенный отек легких является результатом дисбаланса фильтрации и накопления жидкости в легочном интерстиции и альвеолярном пространстве [42].

Выделяется 3 этапа: венозный застой в легких — интерстициальный отек легких — альвеолярный отек легких [43]. При интерстициальном отеке жидкость не распространяется за пределы перибронхиального пространства, при альвеолярном — жидкость содержит большое количество белка и, проникая в альвеолы, перемешивается с выдыхаемым воздухом, образуя пену, заполняющую дыхательные пути. Прогрессирующая перегрузка объемом, АГ, острая вазоконстрикция — наиболее распространенные причины отека легких при ОСН. Острая вазоконстрикция приводит к централизации и перераспределению объема венозного кровотока в легких с дополнительным повышением объема ЛЖ, приводящим к стремительному увеличению давления наполнения ЛЖ, выраженной венозной легочной гипертензии и в итоге — к быстрому отеку легких [41]. Ишемия миокарда потенцирует процесс путем дальнейшего увеличения

Рис. 2. Патофизиология гипертензивной ОСН.

диастолической дисфункции и приводит к снижению систолической функции. Низкий уровень альбумина, влияющий на снижение осмотического давления, также может способствовать развитию отека легких. Повреждение альвеолярно-капиллярного барьера, вызванное провоспалительными цитокинами и эндотелином, также играет немаловажную роль в отеке легких [44]. У больных с ОСН и отеком легких было продемонстрировано также увеличение концентрации в плазме сурфактанта белка В (SP-B), малого протеина с коротким периодом полувыведения, находящегося, как правило, в альвеолярном пространстве. Уровень этого белка оставался повышенным в течение минимум 3 суток после нормализации АД и устранения перегрузки объемом, которые приводили к значительным альвеолярно-капиллярным структурным повреждениям [45].

Гипертензивная ОСН

При гипертензивной ОСН происходит резкое перераспределение жидкости, вызывая нарушение сердечно-сосудистого сопряжения. Острые изменения эластичности сосудов, вазоконстрикция и изменение скорости пульсовой волны приводят к увеличению работы сердца и способствуют декомпенсации функции ЛЖ с сопутствующей субэндокардиальной ишемией и поражением органов-мишеней. Выделяют предрасполагающие факторы: нейрогормональ-

ная активность, невосприимчивость оксида азота, артериальная жесткость и физиологические стрессорные факторы: симпатический “всплеск” (гиперактивация симпатической системы), перегрузка объемом, физическая нагрузка. Все эпизоды гипертензивной ОСН сопровождаются увеличением конечного диастолического давления ЛЖ (рис. 2). Гипертензивная ОСН является отдельной подгруппой, где основной патофизиологической точкой приложения является увеличение постнагрузки [46]. В совокупности эти эффекты приводят к перераспределению объема со сдвигом жидкости из висцеральных и периферических сосудов в систему малого круга кровообращения. Гипертензивная ОСН характеризуется быстрым началом проявления симптомов (появление одышки) у пациентов с систолическим АД 140-160 мм рт.ст., большая часть которых имеет в анамнезе плохо контролируемую хроническую АГ [47].

Сердечно-сосудистое сопряжение. В то время как такие факторы, как ишемия миокарда, ухудшение почечной функции, перегрузка объемом и хроническая обструктивная болезнь легких могут способствовать декомпенсации, первичным механизмом в патофизиологии при гипертензивной ОСН является значимое нарушение сердечно-сосудистого сопряжения.

Сердечно-сосудистое сопряжение характеризует отношение (взаимосвязь) между сердцем и сосудис-

той системой в физиологическом и патологическом состоянии. Нормальное взаимодействие сердечно-сосудистой системы требует выполнение двух условий: (1) транспорт крови к жизненно важным органам и периферии; (2) буфер высокого систолического АД при поддержании диастолического кровотока. Модель, описываемая Sunagawa, et al., характеризует сердечно-сосудистую систему как взаимодействие эластичных камер, где артериальная эластичность (E_a) и конечная систолическая жесткость ЛЖ (E_{es}) работают как конкурентные силы, реагирующие на изменение объема [48].

Эти значения могут быть получены из кривой давление-объем, с E_{es} , как отношение конечного систолического АД к конечному систолическому объему и E_a , как отношение конечного систолического АД к конечному диастолическому объему. Диапазоны соотношения E_a/E_{es} в норме колеблются от 0,6 до 1,0, что представляет собой точку, где сократимость и эффективность работы сердца оптимизированы для эффективного системного кровотока. Разобшение происходит, когда возникает дисбаланс в системе в основном за счет повышения сосудистой жесткости [48].

Хроническая АГ, а также другие состояния — такие, как хроническая болезнь почек (ХБП) и сахарный диабет могут способствовать повышению сосудистой жесткости. Система с повышенным соотношением E_a к E_{es} склонна к гемодинамической нестабильности и снижению сердечного резерва. При патологических состояниях, небольшое повышение пред- и постнагрузки меняют E_a , приводя к изменениям САД и повышению нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Резкое увеличение конечного диастолического давления ЛЖ и резкое повышение постнагрузки, приводят к изменению соотношения давление-объем, что является особенно важным фактором в гипертензивной ОСН, так как сердце не способно достаточно увеличивать давление ЛЖ, для соответствующего сосудистого сопротивления и поддержания адекватного объема [49].

Центральное и периферическое АД. Ключом к пониманию патофизиологии гипертензивной ОСН является изменение центрального артериального, периферического артериального и желудочкового давления. С возрастом отмечается прогрессирование потери сосудистой эластичности. Эластичность теряется как в магистральных сосудах, так и на периферии. По мере того как снижается эластичность аорты, она теряет способность функционировать в качестве конденсатора, уменьшает систолическую нагрузку ЛЖ, перераспределяя ее во время диастолы. Это приводит к повышению ударной нагрузки, движущей быстрее и с большей силой к периферии. Скорость фронта ударной нагрузки известна как скорость пульсовой волны. В противоположность этому, перифе-

рические артериолы генерируют большую часть сопротивления кровотоку, поглощая и отражая ударную силу, встречающуюся во время систолы. Обратная ударная волна отражается по направлению к аорте. Как правило, эта отраженная волна достигает ЛЖ во время ранней диастолы, сразу после закрытия аортального клапана. С увеличением жесткости сосудов этот сигнал находит свое отражение раньше, достигнув ЛЖ во время поздней систолы [48]. В результате во время сокращения дополнительное (превышающее) усилие передается на желудочек, вызывая сопротивление выбросу из ЛЖ и укорачивая его время. При жестком ЛЖ эта избыточная сила (индекс прироста) увеличивает центральное давление в аорте, что приводит к резкому повышению конечно-диастолического АД в ЛЖ с регургитацией из сердца в малый круг кровообращения. Таким образом, повышение конечной жесткости миокарда ЛЖ, увеличение постнагрузки создают механический барьер для сократительной функции, усугубляя дисбаланс в отношении сердечно-сосудистого сопряжения и создавая условия для развития гипертензивной ОСН.

Механизмы вазоконстрикции. Чрезмерная постнагрузка имеет решающее значение для начала гипертензивной ОСН, вызывая эпизод острой вазоконстрикции. Острой вазоконстрикции может способствовать ряд факторов, но несколько специфичных механизмов представляются особенно важными. В качестве ключевых провоцирующих факторов развития вазоспазма можно выделить: резкую симпатическую активацию, вызванную различными стимуляторами, включая гладкомышечную активацию от напряжения на стенку артерии, невосприимчивость барорецепторов артерий, злоупотребление симпатомиметическими веществами (например, кокаин или амфетамины), резкую отмену симпатолитических средств, а также психологический стресс или тревогу. Симпатическая стимуляция приводит к увеличению сократительной способности через активацию бета-адренергических рецепторов сердца и увеличению сопротивления периферических сосудов через активацию альфа-адренергических рецепторов сосудов. Дополнительные эффекты вазоконстрикции также могут быть опосредованы нейrogормональной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, где ангиотензин II и вазопрессин вызывают непосредственное сужение кровеносных сосудов [50]. Непосредственная дисфункция эндотелия может также резко изменить сосудистую восприимчивость за счет активации эндотелиального окислительного стресса, при этом высвобождение цитокинов генерирует активные формы кислорода, которые непосредственно способствуют удалению оксида азота (NO), ограничивая, тем самым, возможность вазодилатации. Эти эффекты имеют системный характер, вклю-

Рис. 3. Патофизиология кардиогенного шока.

чая как артериальные, так и венозные сосуды, способствуют повышению мобилизации центрального объема крови [51]. Этот механизм сочетается с современным патофизиологическим пониманием гемодинамических нарушений, где увеличение давления в легочной артерии может наблюдаться за несколько дней-недель до эпизода ОСН. В исследовании, оценивающем корреляцию воспаления и снижения сосудистого сопряжения продемонстрирована линейная связь между маркерами воспаления (особенно С-реактивного белка) и степенью повышения жесткости артерий [52]. Таким образом, отек легких при гипертензивной ОСН возникает в результате резкого перераспределения существующей жидкости из висцерального и центрального кровообращения в систему легочной артерии, а не вследствие увеличения объема [53].

Кардиогенный шок

Кардиогенный шок можно определить как состояние системной гипоперфузии тканей в ответ на острую неспособность сердечной мышцы обеспечивать выброс, адекватный потребностям организма (рис. 3). Наиболее частой причиной шока является поражение сердечной мышцы при остром инфаркте миокарда. Чуть реже встречаются желудочковые или суправентрикулярные аритмии, вызывающие снижение сердечного выброса, миокардиальная недостаточность при сепсисе, разрыв сухожильных хорд или клапана при эндокардите, острый миокардит, разрыв или тромбоз протеза клапана, выраженный, остро возникший аортальный или митральный стеноз, выраженная, остро возникшая аортальная или митральная недостаточность, разрыв межжелудочковой перегородки. В зависимости от причины возможны разные патогенетические варианты кардиогенного шока: рефлекторный шок (нарушения сосу-

дистого тонуса, вызванные рефлекторными реакциями), аритмогенный шок (связан с возникновением нарушений ритма сердца), истинный кардиогенный шок (нарушение сократительной функции миокарда), ареактивный шок (кардиогенный шок, не поддающийся лекарственной терапии). В данном разделе мы не будем подробно останавливаться на патофизиологии кардиогенного шока, потому как она сложна, выходит за рамки патогенеза ОСН и требует отдельного рассмотрения.

Острая правожелудочковая СН

Патофизиология правожелудочковой недостаточности обусловлена особенностями анатомии и геометрии правого желудочка (ПЖ): тонкой стенкой серповидной формы, на которую легко влияют колебания внутригрудного давления. ПЖ чувствителен к нарушениям при относительно небольшом увеличении постнагрузки, недостаточность ПЖ может возникнуть и при нормальном давлении наполнения. В условиях повышения нагрузок тонкая стенка ПЖ быстро растягивается и натяжение ее значительно увеличивается, что приводит к повышенному потреблению кислорода и ишемии; снижение систолической функции и увеличение конечного диастолического объема приводят к еще большему напряжению стенки ПЖ. У большинства пациентов перикард способен сдерживать расширение ПЖ (часто за счет ЛЖ), в итоге уменьшая выброс из ЛЖ [41]. Острая перегрузка ПЖ (например, вследствие тампонады, тромбоэмболии легочной артерии, острых клапанных патологий) препятствует надлежащему наполнению ЛЖ, что приводит к снижению сердечного выброса. Это, в свою очередь, приводит к гипоксемии и снижению перфузии ПЖ, вследствие чего усугубляется его дисфункция, возникает порочный круг, что может быстро привести к гибели пациента [54]. Поэтому

Рис. 4. Патофизиология правожелудочковой ОН.

регуляторная роль ПЖ имеет большую значимость (рис. 4). Несмотря на трудности, связанные с изучением расстройств ПЖ, уже есть существенные данные как популяционных, так и когортных исследований, определяющие прогностическую значимость острой недостаточности ПЖ. Аналогично левому, дисфункция ПЖ ассоциируется с повышением смертности [55].

Заключение

СН является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и вполне вероятно, что ее распространенность будет расти в течение следующих нескольких десятилетий. Несмотря на успехи в лечении СН, инвалидизация и смертность по причине СН остаются неприемлемо высокими. Патофи-

зиология СН состоит из каскада механизмов, которые, начиная с молекулярного уровня взаимодействия, выстраивают гемодинамический и гуморальный ответ в попытке восстановить нормальную тканевую перфузию. Механизмы эти являются сложными и до конца неясными. Безусловно, углубление нашего понимания этих механизмов приведет к лучшей оценке клинической картины и, тем самым, к появлению новых потенциальных терапевтических мишеней. В последнее время, наряду с нейрогуморальной и гемодинамической моделями, пристальное внимание уделяется механизмам внутриклеточной дезадаптации. Мы полагаем, что более точное представление этих механизмов в перспективе позволят дать основу для создания новой стратегии диагностики и лечения больных на ранних этапах заболевания.

Литература

1. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, et al. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015; 68(3): 245-8.
2. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1787-847.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 128: 1-126.
4. Formiga F, Chivite D, Manito N, et al. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol*. 2007; 120(2): 237-41.
5. Kazori A, Elkayam U. Cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure: contemporary concepts facing emerging controversies. *J Card Fail*. 2014; 20: 1004-11.
6. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003; 24(5): 442-63.
7. Mc Murray JJ. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010; 362: 228-38.
8. Wattad M, Darawsha W, Solomonica A, et al. Interaction between worsening renal function and persistent congestion in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 115: 932-7.
9. Mullens W, Abrahams Z, Skouri H, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 300-6.
10. Testani JM, Damman K. Venous congestion and renal function in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 599-601.
11. Colombo PC, Jorde UP. The active role of venous congestion in the pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63: 5-8.
12. Núñez J, Minana G, Nunez E, et al. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014; 19: 575-84.
13. Yan A, Yan R, Spinale FG, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is correlated with left ventricular volumes and ejection fraction in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2006; 12: 514-9.

14. Spinale FG, Coker ML, Bond BR, et al. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. *Cardiovasc Res.* 2000; 46: 22-38.
15. Shirakabe A, Asai K, Hata N, et al. Clinical significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 in patients with acute heart failure. *Int Heart J.* 2010; 51: 404-10.
16. Sharma UC, Pokharell S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004; 110: 3121-8.
17. Tarone G, Brancaccio M. Keep your heart in shape: molecular chaperone networks for treating heart failure. *Cardiovasc Res.* 2014; 102: 346-61.
18. Stammers AN, Susser SE, Hamm NC, et al. The regulation of sarco(endo)plasmic reticulum calcium-ATPases (SERCA). *Can J Physiol Pharmacol.* 2015; 93(10): 843-54.
19. Shareef MA, Anwer LA, Poizat C. Cardiac SERCA2A/B: therapeutic targets for heart failure. *Eur J Pharmacol.* 2014; 724: 1-8.
20. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2015; 443: 57-70.
21. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990; 323: 236-41.
22. Łukaszyk E, Małyżko J. Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact. *Adv Med Sci.* 2015; 60(2): 335-41.
23. Balling L, Gustafsson F. Copeptin as a biomarker in heart failure. *Biomark Med.* 2014; 8(6): 841-54.
24. Balling L, Gustafsson F. Copeptin in Heart Failure. *Adv Clin Chem.* 2016; 73: 29-64.
25. Januzzi JL. Natriuretic peptides as biomarkers in heart failure. *J Investig Med.* 2013; 61: 950-5.
26. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 2005; 339: 321-8.
27. Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 257-60.
28. Vodovar N, Seronde MF, Laribi S, et al. Post-translational modifications enhance NT-proBNP and BNP production in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2014; 35: 3434-41.
29. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 776-86.
30. Manzano-Fernandez S, Januzzi JL, Jr, Boronat-Garcia M, et al. beta-trace protein and cystatin C as predictors of long-term outcomes in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 849-58.
31. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2010; 16: 49-54.
32. Bonventre JV, Yang L. Kidney injury molecule-1. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16(6): 556-61.
33. Gnanaraj JF. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome. *Kidney Int.* 2013; 83: 384-91.
34. Lim SL, Lam CS, Segers VF, et al. Cardiac endothelium-myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015; 36: 2015-60.
35. Pascual-Figal DA, Hurtado-Martinez JA, Redondo B, et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 518-24.
36. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative/ Eur Heart J. 2010; 31: 703-11.
37. Schmitter RE, Mitrovic V, Hengstenberg C, et al. Renal impairment and worsening of renal function in acute heart failure: can new therapies help? The potential role of serelaxin/ Clin Res Cardiol. 2015; 104: 621-31.
38. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH)/ Eur Heart J. 2006; 27: 1216-22.
39. Parissis JT, Nikolaou M, Mebazaa A, et al. Acute pulmonary oedema: clinical characteristics, prognostic factors, and in-hospital management. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(11): 1193-202.
40. Powell J, Graham D, O'Reilly S, et al. Acute pulmonary oedema. *Nurs Stand.* 2016; 30(23): 51-60.
41. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине, Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. П.Г. Оганова. В 4 т. Том 2: главы 21-37. М.: Логосфера, 2012. 650 с.: Перевод изд. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Peter Libby, et al., 8th ed. ISBN 978-5-98657-029-7.
42. Romero-Dapueyo C, Budini H, Cerpa F, et al. Pathophysiological Basis of Acute Respiratory Failure on Non-Invasive Mechanical Ventilation. *Open Respir Med J.* 2015; 9: 97-103.
43. Sánchez Marteles M, Urrutia A. Acute heart failure: acute cardiogenic pulmonary edema and cardiogenic shock. *Med Clin (Barc).* 2014; 142 Suppl 1: 14-9.
44. Piérard LA, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2004; 351(16): 1627-34.
45. De Pasquale CG, Arnold LF, Doyle IR, et al. Plasma surfactant protein-B: a novel biomarker in chronic heart failure. *Circulation.* 2004; 110(9): 1091-6.
46. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, et al. Fluid overload in acute heart failure — redistribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 165-9.
47. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-16.
48. Ooi H, Chung W, Biolo A. Arterial stiffness and vascular load in heart failure. *Congest Heart Fail* 2008; 14: 31-6.
49. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4: 23-36.
50. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 11G-7G.
51. Colombo PC, Onat D, Sabbah HN. Acute heart failure as "acute endothelitis"-Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 170-5.
52. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 969.
53. Vial DM, Sala-Mercado JA, Spranger M, et al. The pathophysiology of hypertensive acute heart failure. *Heart.* 2015; 101(23): 1861-7.
54. Greyson CR. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2008; 36 Suppl. 1: S57-65.
55. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2014; 35: 3452-62.