

## CONSIDERAȚII MODERNE ALE FIZIOPATOLOGIEI INSUFICIENȚEI CARDIACE

Nadejda Sapojnic<sup>1</sup> – cercet. șt.,  
Alexandru Carauș<sup>2</sup> – dr. hab. șt. med., prof. cercet.,  
Călin Roibu<sup>3</sup> – medic anesteziolog-reanimatolog,  
Mihaela Carauș<sup>4</sup> – medic- rezident,  
<sup>1,2</sup>Institutul de Cardiologie, Dept. Hipertensiuni arteriale,  
<sup>3</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Dept. Stroke,  
<sup>4</sup>IP USMF „Nicolae Testemițanu”

### Rezumat

În pofida unor performanțe spectaculoase realizate de medicina cardiovasculară contemporană în managementul majorității patologiilor cardiovasculare, insuficiența cardiacă (IC) reprezintă o excepție notabilă cu o incidență globală în ascensiune continuă și cu o rată redusă a supraviețuirii [1,2]. Stabilirea mecanismelor, responsabile pentru dezvoltarea IC, ar permite selectarea unui tratament individualizat, orientat spre corecția verigii fiziopatogenetice principale.

### Summary. Modern considerations of heart failure's pathophysiology

Despite some spectacular performances in the management of most contemporary cardiovascular pathologies, heart failure is a notable exception from this general trend with continuously rising in global incidence and low survival rate [1,2]. Establishing responsible mechanisms for the development of heart failure will allow to tailor an individualized treatment oriented to correction of major physiopathological disturbances.

### Резюме. Современные аспекты патофизиологии сердечной недостаточности

Несмотря на захватывающие прогрессы в менеджменте сердечно-сосудистых патологиях, сердечная недостаточность является исключением из общей тенденции. Распространенность данного синдрома растет и ассоциируется с низким уровнем выживания [1,2]. Установление механизмов, ответственных за развитие сердечной недостаточности позволит составить индивидуализированную терапию, ориентируемую к исправлению главных физиопатогенетических аномалий.

### Generalități

IC prezintă caracteristicile unei veritabile pandemii globale. La momentul actual circa 26 mln de oameni sunt diagnosticați cu IC, iar prevalența acesteea sporește progresiv odată cu fenomenul fiziologic de senescență a populației pe glob [1,3]. Pe continentul european și al Americii de Nord, circa 1-3% din populație cu vârsta pînă la 60 ani sunt diagnosticați cu sindromul de IC, iar după 65 ani- circa 5-9% din populație [1,4,5]. Segmentul populațional preferențial afectat de această condiție patologică este reprezentat de femei aflate în postmenopauză, obeze, cu dereglări de ritm [4]. Pronosticul pacienților cu IC persistă a fi unul nefavorabil, cu o rată a supraviețuirii mai redusă comparativ cu cea prin cancerul de intestin, mamar sau prostatic [1,2]. Astfel, circa 10-12% pacienți spitalizați pe motiv de decompensare a IC vor deceda pe parcursul perioadei de aflare în staționar, 17-45% - pe parcursul primului an de la internare, iar peste 5 ani - 60-75% din aceștia [1,6]. Fenomenul creșterii paradoxale a incidenței IC în pofida ameliorării pronosticului majorității patologiilor cardiovasculare constituie “paradoxul IC”, explicat prin (1) pacienții nu sunt completamente “vindecați”, ci redus riscul

de mortalitate; (2) *switch*-ul demografic al populației spre senescență și asocierea comorbidităților; (3) sporierea vigilenței medicale [6].

Pe parcursul mai multor decenii a existat concepul iluzoriu despre evoluția și pronosticul mai benign al IC FEp comparativ cel al insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă (IC FER). Datele parvenite din registru ADHERE au demonstrat, că din cei >100 000 pacienți spitalizați pe motiv de IC în SUA, 40% prezentau IC FEp, iar rata mortalității intraspitalicești a fost similară cu cea în IC FER [4]. Astfel, odată spitalizați pentru decompensarea IC, pacienții cu IC FEp au 50% șanse de reinternare în următoarele luni, rata mortalității anuale - 5-6%, iar supraviețuirea la 5 ani fiind similară cu cea a pacienților cu IC sistolică [7,8,9].

### Aspecte fiziopatogenetice

Există numeroase mecanisme responsabile de dezvoltare a IC, care au fost generalizate în așa-zisele modele.

**Modelul hemodinamic.** În 1967 Braunwald E. și coaut., au definit IC ca o stare patologică în care anomaliile contractilității miocardului VS sunt responsabile de imposibilitatea inimii de a pompa sânge

la periferie la o rată adecvată necesităților acesteia. În favoarea acestei teorii a pledat și faptul, că IC apare în prezența unei suprasolicitări hemodinamice absolute sau relative, dar și reducerii contractilității intrinseci ale mușchiului cardiac, tipic observată în IC FEr [10]. Modificările hemodinamice majore din IC determină remodelarea camerei ventriculare. La pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată (IC FEp), volumul cavității ventriculare sfîngi este în mod tipic normal, pereții camerali îngroșați, iar raportul masa VS/volumul telediastolic (TDV LV) și rigiditatea miocardică sunt majorate. În contrast, pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă (IC FEr) prezintă VS dilatat, iar raportul masa VS/ TDV LV este normal sau redus. La nivel celular, atât diametrul cardiomiocitelor, cât și densitatea miofilamentelor este mai sporită în IC FEp comparativ cu IC FEr. Modificările de structură, formă și densitate ale matricei extracelulare (MEC) sunt determinante importante ale arhitecturii ventriculare și funcției de pompă ale acestuia. În infarctul miocardic, remodelarea MEC are loc prin accentuarea fibrozei, care poate fi considerată ca „consecința morfologică a necrozei miocardice precoce” [11,12]. Necroza miocardică sporește eliberarea factorilor de creștere în țesutul conjunctiv cu activarea fibroblaștilor. Aceasta determină subțierea peretelui camerei ventriculare, formarea de aneurisme și o deteriorare ulterioară a funcției de pompă a VS. În hipertrofia miocardului VS determinată de suprasolicitarea prin presiune, sinteza excesivă a MEC condiționează creșterea rigidității miocardice, reducerea ratei de relaxare și umplere ventriculară. Declanșarea și perpetuarea procesului de fibroză este dirijat de către sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), în special de aldosteron [13]. Metaloproteinezele matriceale (MMPs) reprezintă o familie de enzime zinc-dependente implicate în degradarea MEC. Activitatea lor poate fi inhibată de un grup de proteine, denumite inhibitori tisulari ai MMPs. Fibroza miocardică subsecventă infarctului miocardic sau hipertrofiei ventriculare poate fi asociată cu modificări ale MEC, determinată de un disechilibru dintre MMPs și inhibitorii tisulari ai MMPs, cu hiperexpresia celor din urmă și favorizarea unei fibroze excesive. Hiperexpresia MMPs are rol crucial în remodelarea ventriculară la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă și la pacienții cu suprasolicitare prin volum, situație întâlnită la pacienții cu patologie valvulară. Ambele ponderații afectează indicii hemodinamici cu cauzarea simptomaticei specifice IC.

**Modelul cardiorenal.** Retenția renală hidro-salină este o componentă integrală a sindromului de IC, determinînd edeme și dispnee, cele două manifestări clinice cardinale ale acestui sindrom. Astfel a fost elab-

borat conceptul modelului cardiorenal, care subliniază interrelația între aceste două sisteme de organe. Ingestia redusă de sodiu și administrarea diureticelor reprezintă elemente cruciale ale managementului congestiei din IC. Totuși, aplicarea unei terapii diuretice excesive la pacienții cu IC severă poate determina insuficiență renală (sindrom cardiorenal), care se asociază cu o rată înaltă a letalității.

**Modelul neurohumoral.** În anii 1960 a devenit clar că la subiecții sănătoși activarea simpatică este un important factor reglator al performanței cardiace, manifestînd efect inotrop pozitiv și determinînd redistribuirea debitului cardiac [14]. Alterarea miocardică poate deteriora funcția contractilă, care la rîndul său poate cauza activarea sistemului simpato-adrenal și SRAA, dar și eliberarea de endotelină, arginin vasopresină, factorului de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ ) și alte citokine. În IC acută, hiperstimularea simpatică are rol compensator și condiționează creșterea contractilității miocardului insuficient, iar vasoconstricția periferică determină menținerea unei tensiuni de perfuzie normale a organelor vitale. Totuși, persistența acestei hipersimpaticotonii și activarea componentelor SRAA favorizează remodelarea maladativă cardiacă, iar ulterior, și injuria miocitară. În IC cronică, acestea determină o remodelare mal adaptivă hipertrofică și apoptoză, care la rîndul său cauzează injuria miocitară și deteriorarea funcției cardiace. Aceste elemente sunt întrunite în conceptul de model neurohumoral al IC.

**Modelul anomaliilor metabolismului  $Ca^{2+}$ .** Contractia miocardică rezultă din interacțiunea actino-miozinică, mediată de  $Ca^{2+}$  citoplasmatic. În timpul depolarizării membranei celulare, are loc influxul unei concentrații mici de  $Ca^{2+}$  prin canalele de Calciu ( $Ca^{2+}$ ) tip L, care sunt localizate la nivelul tubulilor transversși transmembranari în vecinătate cu reticulul sarcoplasmatic (RS). Acest influx stimulează eliberarea unei cantități mult mai semnificative de  $Ca^{2+}$  din RS în citoplasma celulei prin intermediul canalelor de  $Ca^{2+}$ -eliberatoare, cunoscute sub numele de ryanodine receptori (RyR2). După atingerea unei concentrații critice în citoplasmă,  $Ca^{2+}$  interacționează cu troponina C sarcomerică și permite astfel cuplarea actino-miozinică. În final,  $Ca^{2+}$  este recuperat din citoplasmă în RS împotriva gradientului de concentrație prin intermediul pompei de  $Ca^{2+}$ -adenozin trifosfat-dependente (SERCA2a), localizată la nivelul RS. Această diminuare a nivelului de  $Ca^{2+}$  citoplasmatic determină sistarea contracției și inițierea relaxării (fig. 1) [4,15]. Relaxarea miocardică are loc în mai multe etape ergodependente care încep prin disocierea  $Ca^{2+}$  de troponina C, detașarea actino-miosinică, fosforilarea fosfolambanului cu sechestrarea  $Ca^{2+}$  în

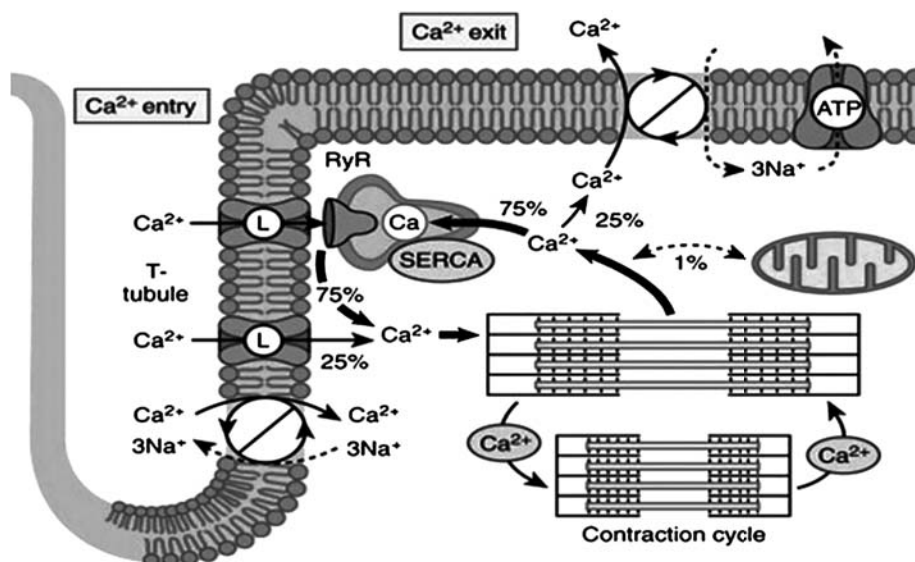
reticulul sarcoplasmatic. Fosfolambanul (PLN) este o proteină reglatoare a activității pompei SERCA2a: în stare defosforilată PLN inhibă SERCA2a. Stimularea β-adrenergică determină fosforilarea PLN și activarea SERCA2a cu recaptarea  $Ca^{2+}$  în RS, astfel amplificând atât contactilitatea, cât și relaxarea miocardică. Disfuncția pompei SERCA2a determină reducerea vitezei și cantității de  $Ca^{2+}$  recaptate din citoplasmă, astfel alterând relaxarea ventriculară. Această „rezervă contractilă” promovată de stimularea β-adrenergică poate fi redusă în IC prin „desensibilizarea” β-adrenoreceptorilor miocardici. În ambele tipuri de IC are loc reducerea activității PLN, cât și a SERCA2a [4, 16] cu afectarea atât a contracției musculare, dar și a relaxării active miocardice. O altă proteină reglatoare a nivelului intracelular de  $Ca^{2+}$  cu rol important în alterarea funcției diastolice este S100A1, care inhibă activitatea RyR și SERCA2a, iar în IC expresia ei este considerabil redusă [16,17,18].

**Modelul apoptozei celulare.** Toate formele de IC sunt asociate cu o rată sporită a morții celulare [18, 19], atribuite către o multitudine de factori stressogeni, inclusiv unei activări excesive ale neurohormonilor circulanți, hipersimpaticotoniei, inflamației, stressului oxidativ, toxine sau procese infiltrative. Apoptoza este un tip de moarte celulară cu un nivel înalt de reglare genetică, rata căreia sporește progresiv odată cu înaintarea în vârstă și este accelerată în condiții de suprasolicitare cu presiune a mușchiului cardiac. Astfel, a apărut ipoteza precum că depleția treptată de miocite ar determina IC [19,20].

**Modelul genetic.** Până în prezent are loc căutarea avidă a unor gene „candidate” specifice asociate bo-

rilor cardiovasculare. Deoarece IC este un sindrom și nu o entitate nosologică distinctivă, studiile destinate cercetărilor genomice sunt orientate spre căutarea unor loci asociate condițiilor patologice care au determinat dezvoltarea IC, precum cardiopatia ischemică (CPI), hipertensiunea (HTA), dislipidemiile (DL), diabetul zaharat (DZ). Analizele recente au identificat 13 loci în genomul uman asociate cu un risc sporit de dezvoltare a CPI. Alți 3 loci au fost descoperiți recent pentru cardiomiopatia dilatativă. Aceste noi descoperiri reprezintă doar primii pași în elucidarea mecanismelor prin care anomaliiile genetice pot afecta funcția cardiacă și dezvoltarea IC. Următoarea provocare pentru cercetători este stabilirea interrelației între locii „suspecți” și genele specifice, dar și influența acestora asupra funcției și disfuncției biologice.

O era nouă în biologie a început acum 20 de ani în urmă, când pentru prima dată a fost descris un mecanism reglator nou, care prevede secvențe a 22 nucleotide, implicate în mecanismele replicării celulare prin represia procesului de translație a ARN mesager (ARNm), aceste particule fiind denumite microARN (miR) [4,21]. La nivel cardiac, s-ar părea că miR exercită control asupra proceselor de cuplare excitație-contracție, hipertrofie, dilatare ventriculară, fibroză miocardică și sunt implicate în dezvoltarea unui țesut cardiac structural și funcțional normal, iar depleția unor fracții ar condiționa procese patologice structurale și funcționale. Astfel, există dovezi care confirmă că depleția de miR-22 este asociată cu reducerea activității pompei SERCA2 și un răspuns alterat la suprasolicitare cu presiune [22]. Importanța miR în dezvoltarea embrionică a fost demonstrată



Opie LH, Hasenfuss G. Braunwald's Heart Disease, 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:459–86

Fig. 1. Fluxul de Calciu în miocard Ionii de Calciu ( $Ca^{2+}$ ) intră în celulă prin canalele tip L de  $Ca^{2+}$ , care declanșează eliberarea de  $Ca^{2+}$  din reticulul sarcoplasmatic (RS) cu inițierea contracției.  $Ca^{2+}$  părăsește miocitul via pompa  $Na^{+}/Ca^{2+}$ . RyR=receptorul ryanodine; SERCA=pompa reticulară sarcoplasmatică adenosintrifosfat-dependentă

prin intermediul unei familii de enzime reglatoare a mecanismelor de procesare a acestora, numită Dicer. La etapele precoce ale embriogenezei, depleția de Dicer 1 a cauzat decesul embrionului la șoarecii transgenici, iar în fazele mai tardive aceasta s-a soldat cu malformații cardiace, IC și, eventual, deces [23]. În perioada postnatală, deficitul de Dicer induce remodelare cardiacă, atriomegalie cu o rată înaltă a letalității. Studiile fundamentale au notat că miR asociate patofiziologic cu IC sunt identice cu cele implicate în embriogeneză și orchestrează mecanismele responsabile pentru dezvoltarea IC, precum remodelarea, hipertrofia, apoptoza și hipoxia [24]. Mai mult ca atât, tipurile de miRs vor varia în funcție de stadiul evolutiv al IC. Spre exemplu, niveluri reduse de miR-1 și miR-133a au fost notate în cardiomiopatia hipertrofică, pînă la apariția semnelor clinice ale bolii. Unii autori sugerează faptul că în funcție de substratul fiziopatologic subiacent al IC, expresia miRs va fi diferită în dependență de fenotipul IC (ischemic, valvular etc.).

Astfel, dovezile convingătoare acumulate sugerează că miRs joacă un rol activ în debutul și progresia IC și pot fi utilizate atât în calitate de biomarkeri cît și ținte terapeutice.

### Concluzie

Odată ce a fost stabilit diagnosticul de IC, deteriorarea funcției cardiace poate fi stopată, dar nu și complet tratată. Tratamentul preventiv trebuie inițiat cît mai precoce, pînă la apariția semnelor clinice de IC. Noi direcții de cercetare atît în domeniul fiziopatologiei IC, cît și abordării paraclinice și farmacoterapice sunt necesare. Datorită magnitudinii problemei IC, comunitatea medicală elaborează numeroase strategii și politici locale și internaționale, orientate spre identificarea indivizilor aflați la risc înalt de dezvoltare a IC (obezitate abdominală, alterarea metabolismului glucozei, tensiune sistolică majorată, dislipidemii, tabagism), aplicarea datelor medicinei bazate pe dovezi în diagnosticul, tratamentul și managementului de durată a IC.

### Bibliografie

1. Heart Failure: Preventing disease and death worldwide. White paper of ESC/HFA.
2. Siegel R., DeSantis C., Virgo K., et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:220-41.
3. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J et al. The global health and economic burden of hospitalization for heart failure: lesson learned from HHF registries. *JAM Coll Cardiol.*, 2014; 63:1123-33.
4. Eugene Braunwald. Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 2013, 1(1):1-20.
5. Evelien E.S. van Riet. Epidemiology of heart fail-

lure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur H Journal.*, 18(3), march 2016.

6. Joffe SW., Webster K., McManus DD et al. Improved survival after heart failure: a community-based perspective. *J Am Heart Assoc* 2013; doi:10.1161/JAHA.113.000053.

7. Radu R., Arsenescu-Georgescu C. Disfuncția diastolică la pacienții cu hipertensiunea arterială. *București: Media Med Publicis*, 2010. Progrese în cardiologie, p. 201-211.

8. Luscher T. Heart failure: the cardiovascular epidemic of the 21st century. *Eur Heart J.*, 2015, 36(7):56-71.

9. Paulus W. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007, 28:2539-2550.

10. Braunwald E, Ross J Jr., Sonnenblick EH. Medical progress. Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med.* 1967; 277:794-800, 853-63, 910-20, 962-71, 1012-22.

11. Gandhi MS, Kamalov G, Shahbaz AU, et al. *Heart Fail Rev.*, 2011; 16:23-4.

12. Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res.*, 2011; 89:265-72.

13. Braunwald E, Chidsey CA, Harrison DC, et al. Studies on the function of the adrenergic nerve endings in the heart. *Circulation* 1963; 28:958-69.

14. Asp L. et al. Calcium mishandling in diastolic dysfunction: Mechanisms and potential therapies. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1833:895-900.

15. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension -possible therapeutic perspectives. *J Am Soc Hypertens.*, 2011, 5(6):449-455.

16. Kovacs A., Papp Z., Nagy L. Causes and pathophysiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart failure Clin.*, 2014, 10:389-398.

17. Kitzman D. Diastolic Heart Failure in the elderly. *Heart failure Rev.*, 2002; 7:17-27.

18. Konstantinidis K, Whelan RS, Kitsis RN. Mechanisms of cell death in heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2012; 32:1552-62.

19. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med.*, 1997; 336:1131-41.

20. Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res.*, 2011; 717:1-8.

21. Gurha P, Abreu-Goodger C, Wang T, et al. Targeted deletion of microRNA-22 promotes stress-induced cardiac dilation and contractile dysfunction. *Circulation* 2012; 125:2751-61.

22. Eline L. et al. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy. *Eur J Heart Fail.*, 11 February 2016; John Wiley & Sons Provider: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.495>.

23. Melman Yonathan F YF. MicroRNAs in heart failure: is the picture becoming less miR? *Circulation: Heart Failure* 2014;7:203–214.

24. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949-52.