

Patofizjologia rozkurczowej niewydolności serca

Patophysiology of diastolic heart failure

Bohdan Lewartowski

Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Kardiologia Pol 2008; 66: 1096-1101

Wprowadzenie

W ok. 50% przypadków przewlekłej niewydolności serca stwierdza się frakcję wyrzutu $>40\%$, co mogłoby przemawiać za prawidłową kurczliwością mięśnia sercowego. W przypadkach tych dominującym mechanizmem upośledzającym czynność serca jest trudność w napełnianiu lewej komory na skutek upośledzenia jej czynnego rozkurczu oraz rozkurczowej sztywności jej ścian. Dlatego w odróżnieniu od skurczowej niewydolności (SNS), w której frakcja wyrzutu jest obniżona, ta postać niewydolności nazywana jest rozkurczową (RNS) (ang. *diastolic heart failure*, DHF) lub niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutu (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF). Zgodnie ze stanowiskiem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dla jej rozpoznania muszą być spełnione 3 kryteria [1]:

- występowanie podmiotowych lub przedmiotowych objawów zastoinowej niewydolności serca,
- prawidłowa lub nieznacznie upośledzona czynność skurczowa lewej komory,
- cechy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory.

Przedmiotem niniejszej pracy jest analiza na poziomie narządowym, komórkowym i molekularnym mechanizmów patofizjologicznych występujących w tej postaci niewydolności serca.

Przerost mięśnia sercowego

Przewlekła niewydolność serca poprzedzona jest zwykle przerostem będącym odpowiedzią mięśnia sercowego na zwiększone obciążenie. Może być to wynikiem zwiększenia obciążenia następczego serca na skutek nadciśnienia tętniczego lub utrudnienia odpływu z lewej komory, ubytku części populacji kurczących się miocytów w chorobie wieńcowej lub wynikiem zapaleń i innych rozsianych chorób mięśnia

sercowego. W tym wypadku pozostałe miocyty są bardziej obciążone, co powoduje ich przerost. Wreszcie, przerost może być uwarunkowany genetycznie. W rozwój przerostu, a później niewydolności serca zaangażowane są zarówno miocyty, jak i pozamiocytarna macierz mięśnia sercowego (ang. *extracellular matrix*, ECM), na którą składają się fibroblasty, sieci włókien kolagenowych, inne białka, takie jak: elastyna, fibrillina, fibronektyna i proteoglikany oraz naczynia krwionośne z okołonacyniową tkanką łączną.

Pomiędzy miocytami i ECM istnieją ścisłe i subtelne powiązania anatomiczne i czynnościowe warunkujące zarówno prawidłową funkcję zdrowego mięśnia sercowego, jak i jego odpowiedź na patologiczne bodźce. Powiązania te realizowane są przez wyspecjalizowane struktury miocytów i ECM.

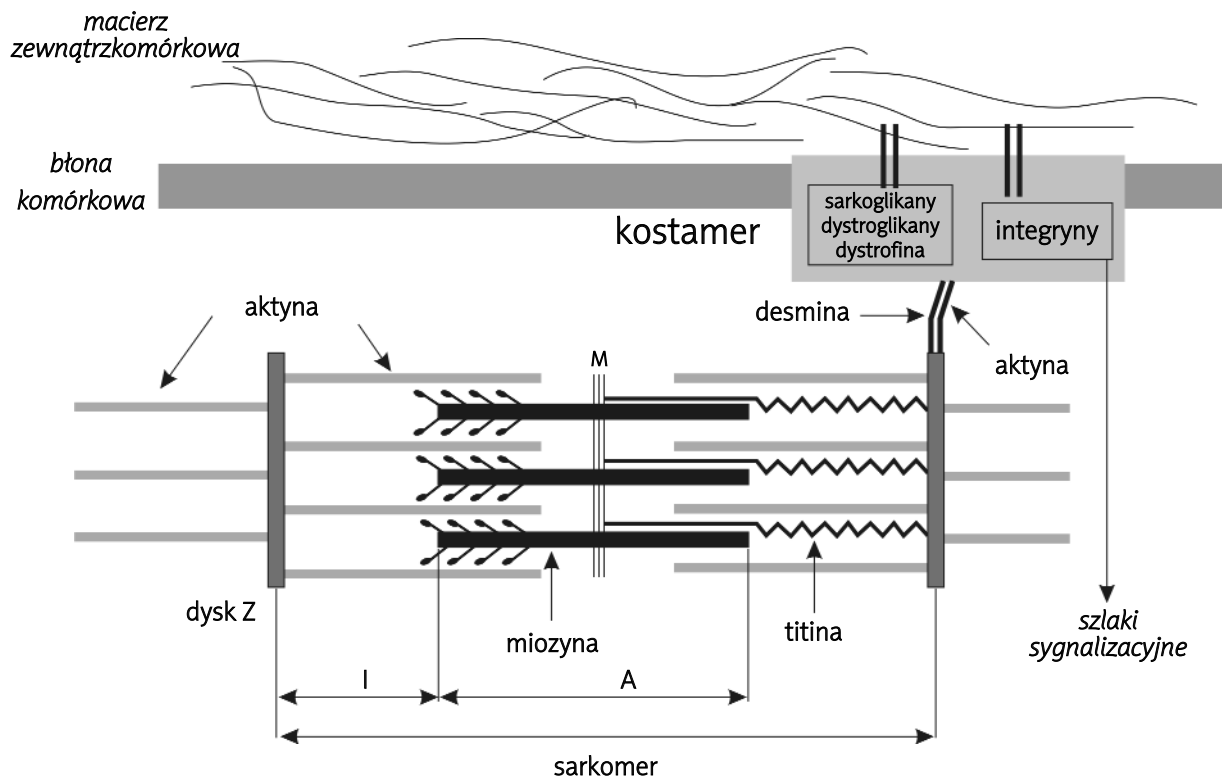
Miocyty

Najważniejszymi strukturami umożliwiającymi komunikację pomiędzy miocytami i ECM są kostamery. Są to skupiska białek penetrujących sarkolemę w miejscach odpowiadających lokalizacji dysków Z sarkomerów (Rycina 1.). Najważniejszymi białkami kostamerów są integryny i dystrofiny. Integryny łączą się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej z białkami ECM i reagują na rozwijane w niej siły (napięcie). Zmiany konformacyjne zachodzące w integrynach pod wpływem tych sił są przenoszone na wewnątrzkomórkowe domeny ich cząsteczek i powodują aktywację szeregu komórkowych enzymów będących początkowymi ogniwami szlaków sygnalizacyjnych regulujących ekspresję genów [2, 3]. Dystrofiny powiązane wewnątrzkomórkowo z dyskami Z sarkomerów za pośrednictwem desminy i aktyny, a zewnątrzkomórkowo przez sarkoglikany i dystroglikany ze strukturami ECM przenoszą na nie siły rozwijane przez miocyt. Mechanizm przenoszenia chroni błonę komórkową przed uszkodzeniem przez te siły. Zaburzenia eks-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Bohdan Lewartowski, Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, ul. Marymoncka 99, 01-813 Warszawa, tel.: +48 22 569 37 12, +48 698 909 455, e mail: blew@cmkp.edu.pl

Praca wpłynęła: 17.06.2008. Zaakceptowana do druku: 18.06.2008.



Rycina 1. Schemat elementów miocytu decydujących o jego czynnym rozkurczu i rozkurczowej podatności oraz powiązaniach z macierzą zewnątrzkomórkową. Na prawej części schematu przedstawiono dla jasności obrazu tylko titinę, a na lewej tylko mostki poprzeczne miozyny. Oczywiście w rzeczywistości budowa obu połówek sarkomeru jest identyczna. Dyski Z połączone są z kostamerami za pomocą aktyny i desminy, które z kolei łączą się z dystrofiną. Dystrofina łączy się z kompleksem sarko- i dystroglikanów penetrującym błonę komórkową i łączącym się z elementami macierzy zewnątrzkomórkowej. W ten sposób napięcie sarkomeru przenoszone jest na *endomysium*

presji dystrofin prowadzą do dystrofii mięśni szkieletowych typu Duchenna i kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Kostamery pełnią rolę czujników napięcia mięśnia sercowego (mechanoreceptorów) przekazujących informacje do miocytów oraz przekaźników napięcia sarkomerów do ECM. Mechanoreceptorami wewnętrznego napięcia miocytu są dyski Z sarkomerów (Rycina 1). Ich lokalizacja w sarkomerach szczególnie je do tej roli predysponuje, gdyż zakotwiczone są w nich nitki aktyny oraz białka szkieletu komórkowego, przede wszystkim titina. Na dyskach Z zaadsorbowany jest szereg enzymów stanowiących początkowe ogniwa komórkowych szlaków sygnalizacyjnych, np. kalcyneuryny [3].

Macierz pozamiocytna

Ogromną rolę w mechanice mięśnia sercowego pełnią sieci kolagenowe zbudowane z kolagenu I i III. Z punktu widzenia morfologii i funkcji można je podzielić na trzy komponenty. *Endomysium* jest to siateczka oplatająca poszczególne miocyty. *Endomysium* oplatające poszczególne miocyty łączą się swymi wypustkami, utrzymując miocyty w pęcz-

kach. Pęczki otoczone są *perimysium* łączącym je w warstwy. *Perimysium* zakotwiczone jest w pierścieniu włóknistym serca, a na jego koniuszku stanowi ważną komponentę *vortex*. *Epimysium* zlokalizowane jest pod wsierdziem i pod nasierdziem [4].

Efektywność hemodynamiczna skurczu miocytów zależy od synchronizacji pobudzenia, od ich przestrzennego uporządkowania oraz od przenoszenia generowanej przez nie siły na ECM. Te dwa ostatnie warunki spełniane są przez *endomysium* z jego wypustkami i *perimysium*. Przenoszenie siły odbywa się poprzez mechaniczny łańcuch, którego ogniwami są dyski Z sarkomerów, dystrofina kostamerów, *endomysium* z jego wypustkami oraz *perimysium*. Uszkodzenie któregoś z tych ogniw upośledza generowanie siły przez mięsień sercowy bez względu na stan czynnościowy jego miocytów, co udowodniono również eksperymentalnie – strawienie *endo-* i *perimysium* izolowanych mięśni brodawkowatych przez aktywowane plazminą endogenne metaloproteinazy (ang. *matrix metalloproteinases*, MMPs) powodowało kilkakrotne zmniejszenie generowanej przez nie siły, mimo że zabieg ten nie miał wpływu na stan czynnościowy izolowanych, pojedynczych miocytów [5].

Aktywacja przerostu

Zwiększone obciążenie powoduje szybką aktywację szlaków sygnalizacyjnych regulujących ekspresję białek. Przejawia się to nasileniem całkowitej ekspresji białek mięśnia sercowego już w pierwszych 3 godz. większego obciążenia i utrzymuje się kilka tygodni mimo powrotu obciążenia do stanu wyjściowego. Jednocześnie następuje uwolnienie angiotensyny II (Ang II) zsyntetyzowanej w miocytach i zmagazynowanej w ziarnistościach ich sarkoplazmy oraz pobudzenie ekspresji komponent sercowego układu renina-Ang II. W efekcie produkcja sercowej Ang II wzrasta. Ang II dyfunduje do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i wiąże się ze swymi receptorami w błonach komórkowych miocytów i fibroblastów. Wiązanie z receptorami AT₁ miocytów aktywuje szereg szlaków sygnalizacyjnych działających proprzerostowo i prowadzących do stopniowej zmiany ich fenotypu na zbliżony do płodowego. Dokładniejszy opis skutków aktywacji receptorów AT₁ znajdzie Czytelnik w pracach wymienionych w punktach [3, 6–8] piśmiennictwa.

Ogromnie ważne zmiany zostają zapoczątkowane w ECM i jej sieciach kolagenowych. Prokolagen jest syntetyzowany przez fibroblasty i wydzielany do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, gdzie tworzy włókienka ostatecznie łączące się we włókna. Metabolizm kolagenu jest powolny i zależy od szeregu enzymów. Do rozpadu kolagenu dochodzi pod wpływem szeregu enzymów proteolitycznych, metaloproteinaz, w których skład wchodzi kolagenazy MMP1, MMP8 i MMP13. Zapoczątkowują one proces degradacji przez rozpad łańcuchów alfa kolagenu I i III. Następnie gelatynazy MMP2 i MMP9 dokonują destrukcji powstałych w ten sposób fragmentów. Aktywność metaloproteinaz jest regulowana przez ich tkankowe inhibitory (ang. *tissue inhibitors of metalloproteinases*, TIMPs). W przeroście dochodzi do pobudzenia aktywności MMP głównie na skutek zmniejszenia aktywności TIMPs. Produkty trawienia kolagenu pobudzają z kolei fibroblasty do tworzenia białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Ponieważ produkcja i odkładanie kolagenu przeważa nad jego trawieniem, wytwarza się dodatnie sprzężenie zwrotne prowadzące do zwłóknienia. Ostateczne skutki tych procesów w stosunku do morfologii i funkcji mięśnia sercowego zależą również od przestrzennej lokalizacji zmian aktywności ww. enzymów. Na przykład w SNS degradacji ulega *endo-* i *perimisium*, podczas gdy odkładanie kolagenu w innych przestrzeniach mięśnia jest bardzo nasilone. Ponadto metaloproteinazy mogą bezpośrednio oddziaływać na połączenia międzykomórkowe miocytów przez trawienie koneksyny-43. Jest to jedna z przyczyn zaniku części koneksionów, co powoduje wzrost oporności międzykomórkowej i częściowy lub całkowity blok przewodzenia międzykomórkowego. Jest to jeden z elementów mechanizmu zaburzeń przewodnictwa i rytmu w przeroście i niewydolności serca. Metaloproteinazy oddziałują negatywnie również na funkcje kostamerów przez naruszenie struktury integryn [9].

Metabolizm kolagenu jest regulowany przez szereg czynników wzrostowych, jak Ang II, endotelina, TGF- β 1, IGF-1

i TNF- α oraz aldosteron. Ang II przez wiązanie ze swym receptorem AT₁ aktywuje szereg szlaków sygnalizacyjnych prowadzących do zmiany aktywności i przesunięcia do jąder komórkowych czynników transkrypcyjnych. W fibroblastach serca powoduje ona zwiększoną produkcję kolagenu typu I oraz zmniejszenie ekspresji MMP-1 i zwiększenie ekspresji TIMP-1. Prowadzi to do zwiększonego odkładania kolagenu w ECM. Aldosteron, który podobnie jak Ang II jest syntetyzowany w mięśniu sercowym, zmniejsza w nim zawartość białka gelatynaz MMP-2 i MMP-9 [10].

Zwiększenie obciążenia serca powoduje zmiany zarówno w syntezie, jak i metabolizmie kolagenu prowadzące do jego nadmiernego odkładania. W początkowym okresie skompensowanego przerostu jest ono niewielkie i dotyczy wszystkich wyżej wymienionych sieci kolagenowych. W dalszym przebiegu choroby zmiany mogą iść w dwóch zasadniczych kierunkach. Pierwszy to postępująca rozstrzeń lewej komory z trwałym zwiększeniem objętości późnorozkurczowej i postępującym spadkiem frakcji wyrzutu. Zmiany te prowadzą ostatecznie do SNS. Drugi kierunek to dalszy przerost koncentryczny lewej komory z postępującym spadkiem rozkurczowej podatności mięśnia sercowego, prowadzący ostatecznie do RNS.

Wydaje się że zasadniczym czynnikiem warunkującym rozwój w pierwszym lub drugim kierunku jest różnica w zmianach w ECM.

W przeroście koncentrycznym w RNS postępuje zwiększone odkładanie kolagenu w *endo-* i *perimisium*, co stanowi jeden z elementów postępującej sztywności ścian komory. Jednakże układ przestrzenny miocytów i ich mechaniczny kontakt z ECM nie zostaje istotnie naruszony. Zmiany w kierunku niewydolności skurczowej polegają na trawieniu *endo-* i *perimisium* przez aktywowane MMP przy jednocześnie narastającym zwłóknieniu reperacyjnym (blizny po ginących miocytach), odnaczyniowym i w *epimisium*. Tak więc, pomimo zaniku *endo-* i *perimisium*, całkowita ilość kolagenu w mięśniu sercowym bardzo się zwiększa. Na skutek zaniku *endo-* i *perimisium* następuje rozsuwanie miocytów w pęczkach, a pęczków w warstwach, co prowadzi do rozstrzeni. Jednocześnie zostaje naruszone przekazywanie siły generowanej przez miocyty do ECM. Wraz ze spadkiem kurczliwości samych miocytów i ubytkiem ich liczby na skutek nasilonej apoptozy prowadzi to do SNS [11].

Mechanika i hemodynamika w rozkurczowej niewydolności serca

Wyrzut krwi z komory dokonywany jest przez dośrodkowe przesunięcie wsierdzia. Jest ono efektem skurczowego zgrubienia i skurczu ściany na skutek skurczu okrężnych i podłużnych warstw mięśnia komory – odpowiednio odkształcenie (ang. *strain*) okrężne i podłużne komory. Ponieważ w RNS zachowana jest normalna frakcja wyrzutu, początkowo sądzono, że w tej postaci niewydolności nie występują zaburzenia kurczliwości. Dokładniejsze badania wykazały jednak, że w RNS stwierdza się zaburzenia

skurczu w postaci zmniejszenia odkształcenia podłużnego komory [12–14]. Nie powoduje to jednak zmniejszenia frakcji wyrzutu, gdyż zmniejszenie skracania podłużnego kompensowane jest przez przerost. Zwiększa on dośrodkowe okrężne przesunięcie wsierdzia przez zwiększenie skurczowego grubienia ściany. Przy normalnej lub zmniejszonej objętości rozkurczowej powoduje to zachowanie frakcji wyrzutu w granicach normy [15].

Powstaje wobec tego pytanie, dlaczego mimo zachowanej lub nieznacznie zmienionej czynności skurczowej lewej komory dochodzi do nietolerancji wysiłku. Otóż zasadniczą cechą RNS jest utrudnienie napełniania lewej komory na skutek zaburzeń mechanizmu czynnego rozkurczu i zmniejszenia rozkurczowej podatności mięśnia sercowego.

Rozkurcz rozpoczyna się tuż przed zamknięciem zastawek półksiężycowatych aorty, po którym następuje jego faza izowolumetryczna. W fazie tej ciśnienie wewnątrzkomorowe gwałtownie spada poniżej ciśnienia w lewym przedsionku. Od stopnia obniżenia ciśnienia komorowego zależy jego przedsionkowo-komorowy gradient, który jest siłą napędową fazy szybkiego napełniania komory. Szybkość spadku ciśnienia, zależna od stanu czynnościowego miocytów, jest w RNS obniżona. Komórkowe mechanizmy tego obniżenia zostaną przedstawione poniżej. Również głębokość spadku jest obniżona. Zależy ona także od stanu czynnościowego miocytów oraz od tzw. odrzutu sprężystego (ang. *elastic recoil*) po skurczu. Ten odrzut jest w RNS obniżony na skutek zwiększonej sztywności mięśnia. W efekcie wydłużenia okresu rozkurczu izowolumetrycznego i zmniejszenia głębokości spadku ciśnienia pod jego koniec napływ krwi do komory w fazie jej szybkiego napełniania jest wolniejszy lub odbywa się kosztem większego ciśnienia rozkurczowego w lewym przedsionku. Po wyrównaniu ciśnień w komorze i przedsionku napływ krwi ustaje i do czasu skurczu przedsionka trwa okres tzw. diastazy. Stan rozkurczowej podatności mięśnia sercowego najlepiej charakteryzuje stosunek ciśnienia do objętości komory w tym okresie. Ostatnią fazą jest skurcz lewego przedsionka, który fizjologicznie odpowiada za ok. 20% objętości końcoworozkurczowej lewej komory. Jednakże w RNS ten procent może być znacznie zwiększony, co odbywa się kosztem większego ciśnienia skurczowego w przedsionku i jego przerostu [16].

Większość chorych z RNS ma prawidłową spoczynkową końcoworozkurczową objętość lewej komory [17]. Jednakże na skutek sztywności mięśnia sercowego objętość ta może być zwiększona w czasie wysiłku fizycznego tylko kosztem znacznego zwiększenia ciśnienia napełniania. Ponieważ w RNS dany wzrost ciśnienia powoduje mniejszy przyrost objętości, rozciągnięcie mięśnia jest mniejsze, wobec czego mniejszy jest przyrost siły w mechanizmie Starlinga. W związku z tym dany wzrost ciśnienia napełniania powoduje mniejszy przyrost objętości wyrzutowej.

W istocie, chorzy z RNS wykazują znaczny wzrost LVDP i ciśnienia w żyłach płucnych i znaczne ograniczenie tolerancji wysiłku. Na początku wysiłku fizycznego następuje wzrost

powrotu żylnego na skutek otwarcia anastomoz tętniczo-żylnych w mięśniach szkieletowych, a następnie rozszerzenia ich tętniczek oporowych. Zwiększony powrót żylny powoduje wzrost napływu krwi do prawej komory. Ten zwiększony powrót żylny jest pompowany do krążenia płucnego. Jednakże niepodatna lewa komora nie może się optymalnie wypełnić i na skutek ograniczenia działania mechanizmu Starlinga odpowiednio zwiększyć objętości wyrzutowej. Powoduje to wzrost ciśnienia w lewym przedsionku i żyłach płucnych utrudniający odpływ krwi z kapilarów płucnych. W efekcie powstaje uczucie duszności, a wzrost objętości minutowej nie jest adekwatny do zapotrzebowania pracujących mięśni. Tak więc nietolerancja wysiłku u chorych z RNS jest bezpośrednią konsekwencją nieprawidłowej funkcji rozkurczowej lewej komory [12, 17]. Ta nietolerancja wysiłku może przybierać postać ostrej niewydolności serca z obrzękiem płuc, gdy przesiek w kapilarach płucnych przekracza możliwości drenażu przez naczynia limfatyczne. Ostra niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutu występuje przede wszystkim u chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, a zwłaszcza z nieustabilizowanym nadciśnieniem spowodowanym zwężeniem tętnicy nerkowej. Czynność skurczowa lewej komory nie jest w czasie takiego ostrego epizodu upośledzona [18].

Mechanizmy upośledzenia rozkurczu i rozkurczowej sztywności ściany komory w rozkurczowej niewydolności serca

Upośledzenie czynnego rozkurczu w jego fazie izometrycznej i spadek rozkurczowej podatności (wzrost sztywności) ścian lewej komory w RNS zależy od zmian w miocytach oraz w ECM.

Miocyty

Upośledzenie czynnego rozkurczu

Wiedza o zaburzeniach mechanizmów komórkowego obiegu wapnia i funkcji białek kurczliwych sarkomerów w niewydolności serca pochodzi z badań na modelach zwierzęcych i sercach osób z niewydolnością skurczową. Z powodu trudności z wytworzeniem odpowiedniego modelu zwierzęcego RNS nie wiemy, czy takie same zaburzenia występują w tej postaci niewydolności. Wobec tego poniżej opisane mechanizmy mają charakter hipotetyczny, przy założeniu, że w obu postaciach niewydolności serca są one podobne.

Szybkość czynnego rozkurczu miocytów warunkuje szybkość spadku ciśnienia krwi w komorze w czasie jej rozkurczu izowolumetrycznego (Rycina 1.). Zależy ona od sprawności dysocjacji poprzecznych mostków miozyny od nici aktyny, a ta zależy od szybkości usuwania wolnego Ca^{2+} z sarkoplazmy, która jest obniżona na skutek zmniejszenia ekspresji/aktywności Ca^{2+} -ATP-azy siateczki sarkoplazmatycznej (SERCA 2a) w niewydolności serca oraz rozkurczowej nieuszczelności jej kanałów wapniowych (receptorów rianodynowych – RyRs) [6, 7]. Szybkość roz-

kurczu jest również zależna od dostępności ATP, którego obecność jest niezbędna do oddysocjowania mostków poprzecznych miozyny od nici aktyny. W niewydolności serca stwierdzono zaburzenia metabolizmu energetycznego miocytów, które mogą prowadzić do zmniejszenia dostępności ATP w otoczeniu sarkomerów [7].

Ponadto, na skutek zahamowania ekspresji białek kanałów potasowych sarkolemy miocytów wydłuża się czas trwania komórkowych potencjałów czynnościowych, co aktywuje toniczną, potencjałozależną komponentę skurczu trwająca tak długo, jak długo trwa potencjał [19, 20].

Wszystko to prowadzi do zwolnienia rozkurczu komory w jego fazie izowolumetrycznej.

Zmiany podatności rozkurczowej sarkomerów

Mogą one być spowodowane zwiększonym napięciem rozkurczowym sarkomerów oraz zmniejszeniem podatności elementów cytoszkieletu. Napięcie rozkurczowe sarkomerów zależy od stopnia interakcji mostków poprzecznych miozyny z niemi aktyny (Rycina 1.). Stopień tej interakcji zależy od rozkurczowego stężenia Ca^{2+} w sarkoplazmie i od wrażliwości układów kurczliwych na Ca^{2+} . W stanach fizjologicznych rozkurczowe stężenie Ca^{2+} w sarkoplazmie jest tak niskie, że dysocjacja mostków jest kompletna. Wobec tego nici aktyny i miozyny ślizgają się po sobie, nie stawiając oporu przy rozciąganiu miocytu.

W niewydolności serca wymienione powyżej zaburzenia gospodarki wapniowej komórki oraz zmniejszenie aktywności Ca^{2+} ATP-azy sarkolemy prowadzą do podwyższenia stężenia Ca^{2+} w sarkoplazmie komórki również w okresie spoczynku, co w połączeniu ze zwiększoną wrażliwością układów kurczliwych na Ca^{2+} powoduje, że niektóre mostki poprzeczne miozyny oddziałują z niemi aktyny, generując resztkowe napięcie. Zwiększona wrażliwość na Ca^{2+} jest spowodowana głównie zmniejszoną fosforylacją troponiny I na skutek zmniejszonej ekspresji i dostępności receptorów beta-adrenergicznych w niewydolnym sercu [21, 22].

Zmiany podatności rozkurczowej szkieletu komórkowego miocytów

O ile proponowane powyżej mechanizmy mają charakter hipotetyczny, o tyle informacje dotyczące cytoszkieletu oparte są na wynikach eksperymentalnych. Istotnym czynnikiem wpływającym na rozkurczową podatność miocytów jest stan ich cytoszkieletu, a wśród jego białek przede wszystkim titiny (Rycina 1.). Jej maksymalna masa cząsteczkowa wynosi 4200 kDa, jest to największe białko ustroju. Cząsteczka titiny zakotwiczona jednym końcem w dysku Z ułożona jest równoległe do nitki aktyny i miozyny sarkomeru i sięga aż do jego środka (prążka M).

Titina pełni cztery zasadnicze funkcje: 1) rusztowania zapewniającego przestrzenne uporządkowanie elementów sarkomeru; 2) głównego czynnika determinującego bierne właściwości mechaniczne sarkomeru, a tym samym w dużym stopniu bierne mechaniczne właściwości mię-

nia sercowego; 3) czynnika zakotwiczającego szereg białek i enzymów związanych zarówno z funkcją sarkomeru, jak i z przekazywaniem informacji o siłach rozwijanych przez sarkomer; 4) z tym ostatnim związana jest jej funkcja czujnika napięcia (mechanoreceptora).

O biernych właściwościach mechanicznych sarkomeru decyduje odcinek cząsteczki titiny odpowiadający jego prążkowi I (Rycina 1.). W czasie biernego rozciągania sarkomeru generuje on jego bierne napięcie stawiające opór rozciąganiu. W czasie rozkurczu zapewnia sprężysty odrzut (ang. *elastic recoil*) przywracający sarkomerowi jego przedskurczową długość. Segment titiny odpowiadający prążkowi I podlega różnicowanemu składaniu (ang. *splicing*), co daje dwie izoformy titiny: N2B i N2BA. O sztywności tego odcinka decyduje w dużym stopniu stosunek izoformy N2B (sztywniejszej) do N2BA (bardziej podatnej) [4, 23].

Rozkurczowa sztywność miocytów izolowanych z serc z RNS jest znacznie większa niż miocytów izolowanych z serc z SNS [24, 25]. Jest to w dużym stopniu spowodowane różnicą w stosunku ilościowym izoformy titiny N2BA do N2A. U tych pierwszych stosunek wynosi 17/83, a u drugich 35/65 [25]. Przesunięcie izoform titiny na korzyść mniej rozciągliwych w toku rozwoju przerostu i niewydolności serca zwykle idzie w parze ze zwiększoną zawartością kolagenu w mięśniu sercowym.

Macierz pozamiocytna

W RNS dochodzi do zwiększonego odkładania kolagenu we wszystkich komponentach sieci ECM. Za generowanie napięcia rozkurczowego odpowiedzialne są jednak głównie włókna *perimisium*. Zakotwiczone są one w pierścieniu włóknistym i tworzą *vortex* na koniuszku serca. Poza zwiększoną zawartością kolagenu w tej sieci w RNS następuje ilościowe przesunięcie pomiędzy jego typami I i III na korzyść I. Jego przewaga w sieci sprawia, że staje się ona mniej rozciągliwa. Do sztywności sieci kolagenowych w RNS przyczynia się również zwiększenie gęstości poprzecznych połączeń pomiędzy ich nitkami [4, 9].

Pozamiocytna napięcie rozkurczowe ma w RNS również komponentę czynną w postaci miofibroblastów. Powstają one z fibroblastów pod wpływem Ang II, ET-1, i TGF- β 1. Dochodzi w nich do ekspresji alfa-aktyny mięśni gładkich, dzięki czemu mogą one generować w tkance napięcie poprzez swoje połączenia międzykomórkowe i z elementami macierzy międzykomórkowej [4, 9].

Podsumowanie

Zgodnie z przeważającymi w literaturze poglądami, powyżej przedstawiono RNS jako chorobę niejako odrębną od SNS, jednakże można spotkać również poglądy przeciwnie [26, 27], że skurczowa i rozkurczowa niewydolność serca to ta sama choroba, w której poszczególne zmiany fenotypu i objawy występują z różnym nasileniem u różnych chorych. W istocie, zarówno zaburzenia czynności

skurczowej, jak i zmniejszenie podatności lewej komory występują w obu postaciach niewydolności. Według autorów tych prac zmiany fenotypowe tworzą kontinuum, na którego krańcach znajdują się chorzy wykazujący objawy dominujące dla SNS lub RNS. Wyodrębnienie ich jako osobnych jednostek chorobowych byłoby błędem wynikającym z niewłaściwej selekcji.

Rozstrzygnięcie tego zagadnienia może mieć zasadnicze znaczenie dla strategii postępowania terapeutycznego, jednakże zdaniem autora potrzebne są dalsze intensywne badania, zanim będzie ono możliwe. W odczuciu autora liczba prac dotyczących właściwości ECM i miocytów, na których oparty jest podział na dwie postaci niewydolności serca, jest zbyt mała i pozostawiają one zbyt wielkie luki.

Jak wspomniano powyżej, nie wiadomo, czy przemodelowanie miocytów na poziomie komórkowym i molekularnym (np. ekspresja białek kanałów jonowych i białek obiegu Ca^{2+}) i zaangażowane w nie komórki szlaki sygnalizacyjne są w obu postaciach niewydolności serca takie same, czy też różnią się między sobą.

Wątpliwości dotyczą również leczenia. O ile strategia postępowania terapeutycznego w SNS jest opracowana na podstawie wielkiej liczby badań wieloośrodkowych na wielu tysiącach chorych, o tyle nie ma jednolitej koncepcji postępowania w RNS, co jest niewątpliwie skutkiem wspomnianych powyżej braków w informacji dotyczącej jej mechanizmów patogenetycznych oraz bardzo niewielu badań z randomizacją dotyczących terapii tej postaci niewydolności serca. Szczegółowa analiza danych dotyczących terapii wykracza poza ramy tej pracy. Nowe dane na ten temat znajdzie Czytelnik w pozycjach piśmiennictwa [28–32].

Piśmiennictwo

- Handoko ML, Paulus WJ. New Statement of the European Society of Cardiology on diagnosing diastolic heart failure: what are the key messages. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 100-1.
- Branaccio M, Hirsch E, Notte A, et al. Integrin signalling: the tug-of-war in heart hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 422-33.
- Lewartowski B, Mackiewicz U. Komórkowe drogi przekazywania sygnałów w przeroście i niewydolności serca. *Kardiologia Pol* 2006; 64 (Suppl VI): S591-S600.
- Bronzwaer JGF, Paulus WJ. Matrix, cytoskeleton, or myofilaments: which one to blame for diastolic left ventricular dysfunction? *Progress in Cardiovasc Dis* 2005; 47: 276-84.
- Baicu CF, Stroud JD, Livesay VA, et al. Changes in extracellular collagen matrix alter myocardial performance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H122-H132.
- Sipido KR, Eisner D. Something old, something new: Changing views on the cellular mechanism of heart failure. *Cardiovasc Res* 2005; 68: 167-74.
- Lewartowski B. Patofizjologia serca. Tom I In: Januszewicz W, Kokot F (ed.). Interna. PZWL, Warszawa 2006; 33-49.
- Bader M. Role of the local renin-angiotensin system in cardiac damage: a minireview focussing on transgenic animal models. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 1455-62.
- Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 568-76.
- Deschamps AM, Spinale FG. Pathways of matrix metalloproteinase induction in heart failure: Bioactive molecules and transcriptional regulation. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 666-76.
- López B, Gonzalez A, Querejeta R, et al. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 89-96.
- Fukuta H, Little WC. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and reduced ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49: 229-40.
- Wang J, Khoury DS, Yue Y, et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1283-9.
- Maciver DH, Townsend M. A novel mechanism of heart failure with normal ejection fraction. *Heart* 2008; 94: 446-9.
- Baicu CF, Ziele MR, Aurigemma GP, et al. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 2306-12.
- Borlaug BA, Kass DA. Mechanism of diastolic dysfunction in heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2006; 16: 273-9.
- Ziele MR, Lewinter MM. Left ventricular end-diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 982-5.
- Kumar R, Gandhi SK, Little WC. Acute heart failure with preserved systolic function. *Crit Care Med* 2008; 36 (Suppl): S52-S56.
- Lewartowski B, Mackiewicz U. Tonic component of myocardial contraction. *Cell Calcium* 2004; 35: 549-55.
- Mackiewicz U, Emanuel K, Lewartowski B. Voltage dependent activation of tonic contraction in cardiac myocytes. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 409-21.
- Solaro RJ, de Tombe PP. Review focus series: sarkomeric proteins as key elements in integrated control of cardiac function. *Cardiovasc Res* 2008; 77: 616-8.
- Hamdani N, Kooij V, van Dijk S, et al. Sarcomeric dysfunction in heart failure. *Cardiovasc Res* 2008; 77: 649-58.
- Linke A. Sense and stretchability: The role of titin and titin-associated proteins in myocardial stress-sensing and mechanical dysfunction. *Cardiovasc Res* 2008; 77: 637-48.
- Borbely A, van der Velden J, Papp Z, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 774-81.
- van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1966-73.
- De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure: Different phenotypes of the same disease? *Eur J Heart Failure* 2007; 9: 136-43.
- De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias? *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49: 275-83.
- Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Cardiac Fail* 2007; 13: 569-76.
- Chinnaiyan KM, Alexander D, Maddens M, et al. Curriculum in cardiology: integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. *Am Heart J* 2007; 153: 189-200.
- Susic D, Frohlich ED. Optimal treatment of hypertension with diastolic heart failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4: 117-24.
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Leborgne L, et al. Prognostic impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in diastolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101: 639-44.
- Dhar S, Koul D, D'Alonzo GE Jr. Current concepts in diastolic heart failure. *J Am Osteopath Assoc* 2008; 108: 203-9.