

Markery procesu zapalnego a niewydolność serca

Markers of inflammation and heart failure

Agnieszka Pawlak i Robert J. Gil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSWiA w Warszawie

Abstract

Heart failure is a clinical syndrome where intravascular and interstitial volume overload (dyspnea, oedema, crepitant rale) and insufficient tissue perfusion (fatigue and small tolerance of exercise) are characteristic symptoms. Mechanical damage of heart muscle induces only a few symptoms, the rest of them we try to explain using hemodynamic, immunological and neurohormonal mechanisms. The activation of the mechanisms mentioned above can cause physiological benefits at the very beginning, but eventually because of generation of ischemia, arrhythmia, vascular and structural changes in heart it can lead to further damages of heart. The new concept of pathogenesis of heart failure is related to two phenomena: ventricular remodeling and neuroendocrine activation. Ventricular remodeling is a complex process during which myocyte hypertrophy, changes in intercellular matrix and so called myocyte slippage are observed. Within the neurohormonal system, there is evidence for sympathetic and renin-angiotensin system activation. Also, higher levels of atrial and brain natriuretic peptides and endothelin-1 were found. Neurohormonal system and ventricular remodeling contribute to activation of the immunological system. Increased production of inflammatory cytokines, activation of macrophages, lymphocytes T and B are the examples. These are likely to influence the heart function and also indirectly affect muscles, endothelium and other organs. We can classify markers of inflammation process into two groups: classic — unspecific (leukocytosis, fibrinogen, CRP, hsCRP, OB) and modern: interleukins (-1, -2, -6 and -10), tumor necrosis factor (TNF α) and adhesion molecules. It is supposed that more precise knowledge about these markers, their role and mechanisms of action will not only allow to better explain clinical symptoms and make a sound prognosis but also they can help in choosing the best possible treatment. (Folia Cardiol. 2004; 11: 861–871)

heart failure, inflammatory process, interleukins.

Zapalenie a niewydolność serca

Uwagę na podwyższone stężenia czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α , *tumor necrosis*

factor alpha) i amin katecholowych u osób z uszkodzonym mięśniem sercowym po raz pierwszy zwrócił Levine [1]. Było to w 1990 roku. Jego odkrycie zapoczątkowało rozwój badań nad układami neuroendokrynnym i immunologicznym, powodując tym samym zmianę kierunku badań u chorych z niewydolnością serca.

Zarówno czynniki wywołujące niewydolność serca — infekcje, uwarunkowania genetyczne, miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, wiek, alkohol, jak i procesy, które są uruchamiane u cho-

Adres do korespondencji: Dr Agnieszka Pawlak
 Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSWiA
 ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
 e-mail: kardiologia.inwazyjna@cskmswia.pl
 Nadesłano: 18.10.2004 r. Przyjęto do druku: 8.10.2004 r.

rych z niewydolnym już sercem — aktywacja neurohormonalna, zmiana ekspresji genów płodowych, remodeling, stres oksydacyjny, prowadzą do aktywacji procesów zapalnych.

Czynniki infekcyjne, takie jak wirusy, bakterie, chlamydie, mogą inicjować proces zapalny poprzez aktywację neutrofilów, makrofagów, komórek NK, aktywację produkcji cytokin, degranulację komórek tucznych czy aktywację dopełniacza na drodze alternatywnej. Genetyczne predyspozycje dotyczące uszkodzenia śródbłonna, zmian strukturalnych komórki mięśniowej, zwiększonej aktywności prozakrzepowej wydają się równie ważnym czynnikiem rozwoju zapalenia. Także miażdżycza, leżąca u podłoża rozwoju choroby niedokrwiennej serca, jest stanem, w którym obserwuje się bardzo silnie wyrażoną aktywację procesów zapalnych (wzrost stężenia IL-6, IL-1, IL-8, aktywacja limfocytów T, B, wzrost stężenia białka C-reaktywnego). Również sam wiek predysponuje do rozwoju zapalenia na skutek nasilenia mechanizmów prowadzących do zmian w naczyniach i miocytach (ryc. 1).

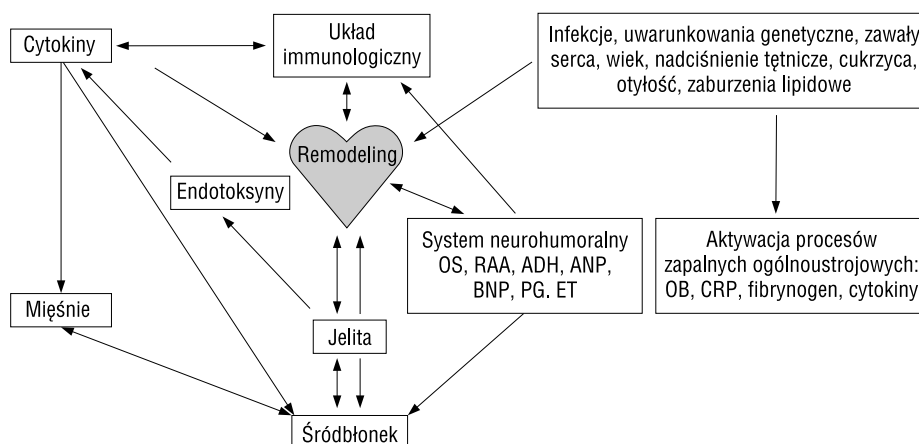
W wyniku uszkodzenia mięśnia sercowego dochodzi do zmian hemodynamicznych, warunkowanych zmianą funkcji miocytów i kształtu mięśnia sercowego. Lewa komora ulega dylatacji na skutek wydłużenia i przerostu miocytów. W ramach tego procesu dochodzi również do pogorszenia funkcji skurczowej w wyniku zmniejszenia liczby miocytów (apoptoza). Wydaje się, że to ostatnie zjawisko jest wywołane przerostem i rozstrzenią lewej komory. Bardzo liczne zmiany zachodzą także w przestrzeni zewnątrzkomórkowej — degradacja kolagenu I i III

oraz wzrost syntezy kolagenu II, IV i V (na skutek niedotlenienia, bodźców mechanicznych), zwiększona aktywność metaloproteinaz i tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (TIMP, *tissue inhibitor of metalloproteinase*). Zmiany te sprzyjają zwiększeniu produkcji angiotensyny, aldosteronu czy cytokin (IL-1, IL-6).

Cytokiny (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), obok zmian hemodynamicznych (powodujących wzrost naprężenia ścian mięśnia sercowego), zmian neurohormonalnych (angiotensyna II, endotelina 1, mózgowy czynnik natiuretyczny, przedsionkowy czynnik natiuretyczny), oddziałują na receptory w błonie komórkowej kardiomyocytu, powodując aktywację wielu szlaków sygnalizacyjnych, działających za pośrednictwem złożonego systemu wewnątrzkomórkowych kaskad. Pobudzenie wymienionych kaskad może doprowadzić zarówno do uwalniania tlenu azotu, jak i do wystąpienia stresu oksydacyjnego. W efekcie poprzez modulowanie aktywności stosownych szlaków enzymatycznych i transkrypcję czynników wpływających na fenotyp aparatu kurczliwego prowadzi to do wzrostu albo śmierci komórek mięśnia sercowego. W trakcie tego zjawiska może dochodzić do syntezy licznych czynników procesu zapalnego (ryc. 2).

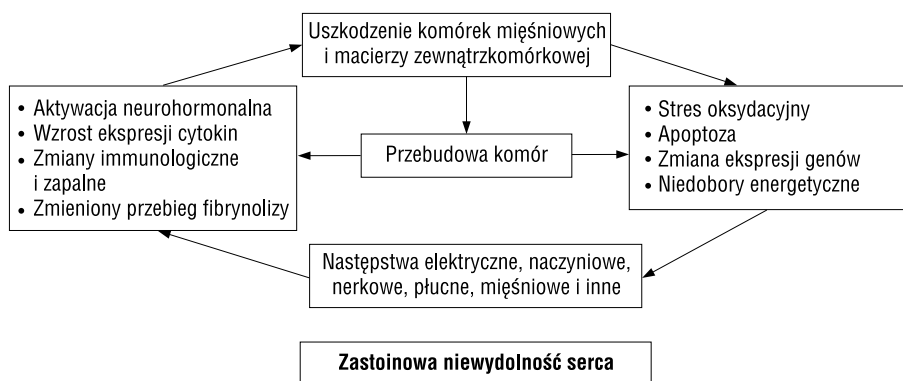
Wykładniki procesu zapalnego

Istnieje wiele parametrów, które mogą świadczyć o obecności procesu zapalnego w organizmie. Można je podzielić na dwie grupy: klasyczne i nowoczesne. Do podstawowych klasycznych paramet-



Rycina 1. Zależności między narządami, tkankami i komórkami generującymi proces zapalny; RAA — renina-angiotensyna-aldosteron, ADH — hormon antydiuretyczny, ANP — przedsionkowy czynnik natiuretyczny, BNP — mózgowy czynnik natiuretyczny, PG — prostaglandyny, ET — endotelina, OS — współczulny układ nerwowy

Figure 1. Interrelation between organs, tissues and cells creating inflammatory process. RAA — renin-angiotensin-aldosteron, ANP — atrial natiuretic peptide, BNP — brain natiuretic peptide, PG — prostaglandins, ET — endothelin, OS — sympathetic nervous system



Rycina 2. Aktywacja szlaków sygnalizacyjnych w uszkodzonym mięśniu, prowadzących do powstania niewydolności serca

Figure 2. Activation of signal pathways in the damaged myocardium which contributes to the development of heart failure

trów często używanych w praktyce klinicznej należą: liczba leukocytów, fibrynogen, OB, kwas moczowy, białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), zaś do nowoczesnych wskaźników procesu zapalnego coraz częściej używanych w badaniach klinicznych: interleukina 1 (IL-1), interleukina 2 (IL-2), interleukina 6 (IL-6), interleukina 10 (IL-10), czynnik martwicy nowotworów (TNF α), monocytarny chemotaktyczny czynnik białkowy-1 (MPC-1, *monocyte protein chemotactic factor 1*), czynnik transkrypcyjny NF- κ B (*nuclear factor κ B*) oraz aktywowane makrofagi, populacje limfocytów T i dopełniacz. U chorych z niewydolnością serca stwierdza się podwyższone wartości powyższych markerów.

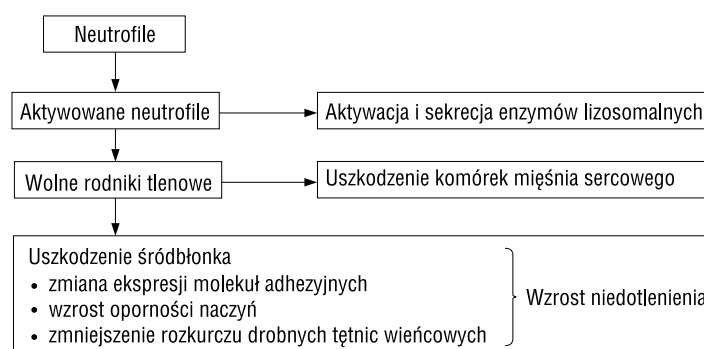
Klasyczne markery procesu zapalnego

Białe krwinki krwi — leukocyty (WBC, *white blood cells*) — są jednym z bardziej uniwersalnych niespecyficznych markerów procesu zapalnego. U chorych z ostrym zespołem wieńcowym i podwyższoną liczbą WBC stwierdza się częstsze nawroty ostrego zespołu wieńcowego, większą

śmiertelność oraz częstszy rozwój niewydolności serca [2]. Jednak nie tylko sama liczba białych krwinek, ale również procentowy udział poszczególnych frakcji wpływa na rozwój niewydolności serca. Okazuje się, że większe prawdopodobieństwo rozwoju niewydolności serca stwierdza się u osób z podwyższonym mianem neutrofilii (leukocytów obojętnochłonnych). Obecność neutrofilii (> 65% w rozmazie) w ciągu 12 godzin od początku objawów jest silnie związana z rozwojem niewydolności serca [3]. Neutrofile powodują uszkodzenie naczyń z następnym niedokrwieniem oraz nekrozę miokardium, co prowadzi do aktywacji kaskady procesów zapalnych (ryc. 3).

Białko ostrej fazy (CRP, *C reactive protein*)

— białko zbudowane z 5 identycznych podjednostek (pentamer) o masie cząsteczkowej 118 000 kDa, opisane po raz pierwszy 70 lat temu w grupie chorych z pneumokokowym zapaleniem płuc; nazwane tak ze względu na obserwowaną zdolność wiązania pneumokokowego polisacharydu typu C [4]. U ludzi gen dla CRP jest położony na chromosomie 1 [5].



Rycina 3. Rola neutrofilii w uszkodzeniu mięśnia sercowego

Figure 3. The role of neutrophils in heart failure

Na jego wartość nie wpływa płeć, wiek i spożycie pokarmów, nie wykazuje zmienności dobowej. Stężenie CRP bardzo dobrze koreluje z niską frakcją wyrzutową ($p < 0,001$) [6]. Białko ostrej fazy bierze udział w aktywacji układu dopełniacza i moduluje funkcje fagocytów poprzez wiązanie się z fosfolipidami uszkodzonych komórek. Stężenia CRP, wytwarzanego w wątrobie pod wpływem krążącej IL-6, są skorelowane ze stężeniami zarówno tej interleukiny, jak i $TNF\alpha$ i IL-1 [7]. Wydaje się, że wartości stężeń CRP zależą również od insulinooporności, co sugeruje związek między przewlekłym zapaleniem a dysfunkcją śródbłonka. Hipotezę tę potwierdzają obserwacje dotyczące związku stężeń CRP ze stopniem nadwagi i otyłości. Podwyższone stężenie CRP u osób po zawale serca jest niezależnym czynnikiem prognostycznym przewidującym pojawienie się niewydolności serca. Śmiertelność wśród chorych, którzy przebyli zawał serca, była większa u osób z podwyższoną wartością CRP w 3. dobie po zawale. Stężenie CRP u pacjentów z niewydolnością serca w niezależny sposób może wpływać na dłuższą hospitalizację i ponowne przyjęcie do szpitala w krótszym czasie u osób z zaostrzeniem niewydolności. Podwyższone stężenie CRP u chorych z niewydolnością serca wiąże się z wyższą śmiertelnością i gorszą odpowiedzią na terapię [8].

Białko C-reaktywne jest nie tylko markerem zapalenia, ale również ważnym czynnikiem wpływającym na jego rozwój [9] (ryc. 4).

Fibrynogen — to kolejne białko ostrej fazy. Na początku lat 80. stwierdzono po raz pierwszy w badaniu prospektywnym zależność między wysokimi stężeniami fibrynogenu a ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego [10]. Związek ten potwierdziły również późniejsze metaanalizy badań. Na stężenie fibrynogenu może wpływać nie tylko toczący się proces zapalny w ścianie na-

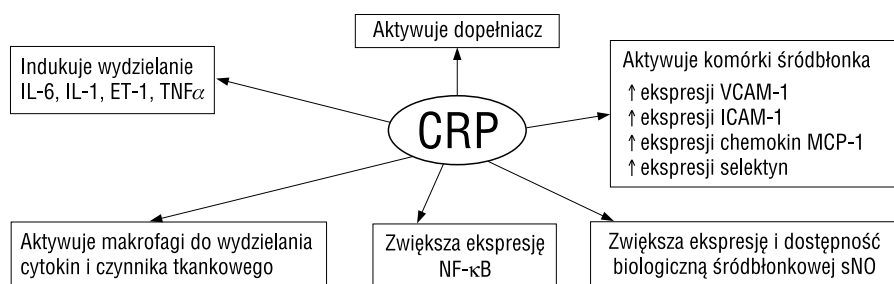
czynia lub w mięśniu sercowym, ale również wiele innych czynników, m.in.: wiek, predyspozycje genetyczne, palenie tytoniu, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, menopauza, otyłość, cukrzyca, spożycie alkoholu, nosicielstwo HbsAg. Niezależnie od tego, czy wzrost stężenia fibrynogenu traktuje się jako wyraz reakcji zapalnej, czy też uznaje się go za wynik głównie genetycznych i indywidualnych predyspozycji, jest on czynnikiem wpływającym niekorzystnie na rokowanie pacjentów z niewydolnością serca [11].

Nowoczesne markery procesu zapalnego

Cytokiny (w tym limfokiny i interleukiny) są peptydami lub glikopeptydami, często złożonymi z jednego łańcucha, podobnymi do hormonów o stosunkowo niskiej masie cząsteczkowej. Substancje te regulują wszystkie ważne procesy biologiczne — wzrost komórki, jej aktywację, proces zapalenia, odporność, naprawę tkanek, włóknienie.

Termin „limfokiny” pierwotnie odnosił się do mediatorów uwalnianych przez limfocyty. Interleukiny otrzymały swoją nazwę w 1981 roku. Zostały określone jako substancje produkowane przez leukocyty i działające na nie. Mimo że w najnowszych badaniach wykazano, iż niektóre interleukiny mogą być wytwarzane przez komórki nieleukocytarne, a także oddziaływać na inne komórki, nomenklatura nie uległa zmianie. Interleukiny działają na komórki różnego pochodzenia — od limfocytów T i B do fibroblastów i komórek śródbłonka (tab. 1).

Czynnik martwicy nowotworów α ($TNF\alpha$) — jest jedną z najlepiej poznanych cytokin, stwierdzoną u osób z niewydolnością serca, a odkrytą w 1975 roku. Nie występuje w zdrowym sercu, choć stwierdza się obecność jego obu receptorów TNFR-1 i TNFR-2 [12]. Stany, takie jak podwyższone ciśnienie późnorozkurczowe, podwyższone stężenie tlen-



Rycina 4. Miejsce białka C-reaktywnego (CRP) w kaskadzie procesów zapalnych. VCAM-1 — *vascular cell adhesion molecule*, ICAM-1 — *intercellular adhesion molecule* MCP-1 — *monocytic chemotactic protein*, monocytarny chemotaktyczny czynnik białkowy-1, $TNF\alpha$ — czynnik martwicy nowotworów alfa, ET — endotelina, $NF-\kappa B$ — czynnik jądrowy κB

Figure 4. The place of CRP in the inflammatory cascade VCAM-1 — *vascular cell adhesion molecule*, ICAM-1 — *intercellular adhesion molecule* MCP-1 — *monocytic chemotactic protein*, $NF-\kappa B$ — *nuclear factor κB*

Tabela 1. Charakterystyka cytokin**Table 1.** The characteristics of cytokines

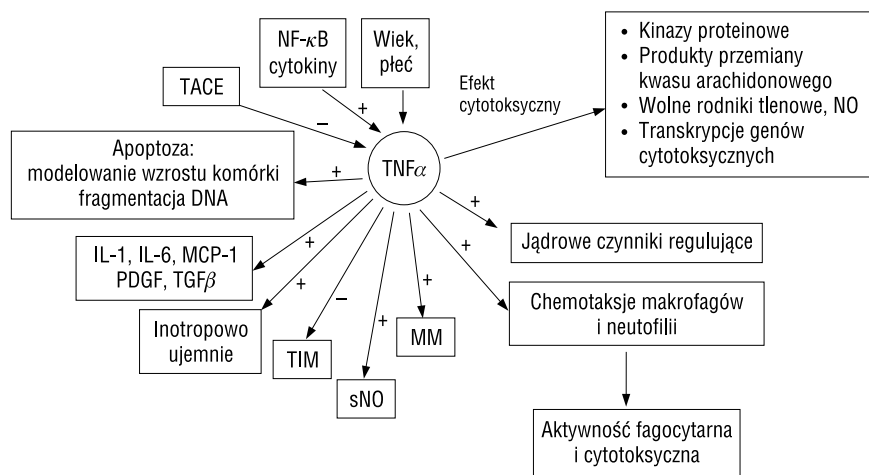
Cytokina	Masa cząsteczkowa	Główne źródło	Przedmiot działania	Główne funkcje
TNF α	50 000, trymer	Makrofagi, limfocyty	Fibroblasty, komórki śródbłonka	Zapalenie, katabolizm, zwłóknienie, produkcja cytokin i molekuł adhezyjnych
IL-1	17 500	Monocyty, komórki dendrytyczne, niektóre komórki B, fibroblasty, makrofagi, komórki śródbłonka, astrocyty	Tymocyty, neutrofile, komórki T i B, komórki tkanek	Zapalenie, gorączka, immunomodulacja
IL-6	20 000	Makrofagi, komórki T i B, fibroblasty	Komórki T i B, tymocyty, hepatocyty	Synteza białek ostrej fazy, różnicowanie
IL-10		Limfocyty T i B, monocyty, makrofagi, keranocyty	Limfocyty T i B, makrofagi	Hamowanie odpowiedzi zapalnej i odpowiedź komórkowa

ku azotu, stała stymulacja β -adrenergiczna, mogą być przyczyną produkcji TNF *de novo* w sercu [13]. Czynniki martwicy nowotworów α ma działanie pleiotropowe, przy niskich stężeniach powoduje chemotaksję makrofagów i neutrofile oraz aktywuje ich fagocytarną i cytotoksyczną aktywność [14]. W dużych stężeniach uwalniany do krążenia wywołuje efekty endokrynne i egzokrynne, np.: rozkurcz naczyń obwodowych, wyniszczenie, gorączkę, zakrzepy w mikronaczyniach [15, 16]. Efekt cytotoksyczny wywołuje na drodze ich aktywacji różnych wtórnych przekaźników, takich jak: kinazy proteinowe, produkty przemiany kwasu arachidonowego, wolne rodniki tlenowe, tlenek azotu, transkrypcje różnych genów cytotoksycznych, aktywację jądrowych czynników regulujących [17]. Ponadto TNF może inicjować apoptozę poprzez modelowanie wzrostu komórki i fragmentację DNA [18, 19].

Na krążące stężenie cytokin wpływają: wiek, płeć i czynniki prowadzące do niewydolności serca. U mężczyzn stężenie TNF wzrasta wraz z wiekiem, zaś u kobiet jest stałe do okresu menopauzy, a następnie szybko wrasta, uzyskując porównywalne stężenia jak u 70-letnich mężczyzn [13]. Inne badania wykazują korelację między stężeniem TNF a anemią, natomiast nie zaobserwowano zależności między stężeniem TNF a masą ciała [20].

Levie w 1990 roku jako pierwszy wykazał, że podwyższone stężenie TNF może odgrywać rolę w rozwoju niewydolności serca u chorych z niewydolnością serca i pacjentów kachektycznych [1]. Dotychczas przeprowadzono wiele różnych badań (m.in. SOLVD), które potwierdzają, że u chorych z niewydolnością serca, że stężenie TNF α jest podwyż-

szone [21]. U osób z tej grupy leczonych za pomocą urządzeń wspomagających pracę lewej komory i u chorych z kardiomiopatią przerostową leczoną ablacją alkoholową obserwowano znaczące obniżenie stężenia TNF w mięśniu sercowym. Może to sugerować, że u człowieka ekspresja sercowego TNF jest regulowana zmianą objętości i ciśnienia [22, 23]. U transgenicznych myszy z podwyższoną ekspresją TNF w sercu szybciej rozwija się kardiomiopatia i wcześniej umierają. Kardiomiopatia pojawia się u nich nawet podczas nieobecności podwyższonego stężenia TNF w osoczu, co może oznaczać, że raczej lokalny niż obwodowy poziom TNF wpływa na rozwój choroby [24, 25]. Potwierdzają to obserwacje prowadzone wśród chorych z podwyższonym stężeniem TNF na skutek innych chorób, u których nie rozwija się kardiomiopatia. Ostatnie badania wykazują, że stężenie tej cytokiny i jej receptora jest niezależnym czynnikiem zwiększonej śmiertelności u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca [26]. Stężenie receptorów TNF zmniejsza się w uszkodzonym sercu, ale osoczowe stężenie ich rozpuszczalnych form (TNFR-1, TNFR-2 wzrasta u pacjentów z średnim i poważnym uszkodzeniem serca). Możliwe, że gubienie połączonych z błoną mięśnia sercowego receptorów TNF prowadzi do wzrostu obwodowego stężenia, a to z kolei neutralizuje krążące białko TNF [13]. W badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano, że TNF może efektywnie odłączyć receptory β -adrenergiczne od cykazy adenylowej, aktywować metaloproteinazy, blokować uwalnianie tkankowych inhibitorów metaloproteinaz i wywoływać syntezę tlenu azotu [13]. Obserwowano podwyższone war-



Rycina 5. Czynniki wpływające na TNF α oraz rola TNF α u chorych z niewydolnym sercem; NF- κ B — czynnik jądrowy κ B, IL-1 — interleukina 1, IL-6 — interleukina 6, MCP-1 — monocytarny chemotaktyczny czynnik białkowy-1, PDGF — płytkopochodny czynnik wzrostu, TGF β — transformujący czynnik wzrostu β , MM — metaloproteiny, TIM — tkankowe inhibitory metaloproteinaz, TACE — enzym konwertujący TNF α

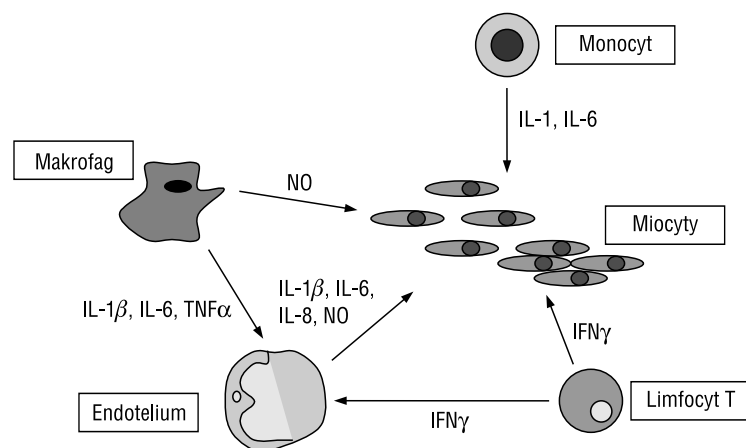
Figure 5. The influence of factors on TNF α and the role of TNF α for patients with heart failure; NF- κ B — nuclear factor κ B, IL-1 — interleukin 1, IL-6 — interleukin 6, MCP-1 — monocyte chemoattractant protein 1, PDGF — platelet-derived growth factor, TGF β — transforming growth factor β , MM — metalloproteinase, TIM — tissue inhibitor of metalloproteinase

tości IL-6 i IL-1 β u osób ze zwiększonym stężeniem TNF [27] (ryc. 5).

Interleukina 1 (IL-1) — to jeden z głównych regulatorów odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. Jest produkowana przez wiele różnych komórek, głównie przez aktywowane makrofagii i komórki śródbłonna. Czynniki wywołujące jej wydzielanie są lipopolisacharydy (LPS), wirusy, interferon γ (IFN γ), TNF α . Interleukina 1 stymuluje aktywację limfocytów T, przez co odgrywa rolę w indukcji procesów zapalnych i wpływa na produkcję cytokin [28]. Obecność mRNA dla IL-1 wykazano w komórkach mięśnia sercowego u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową i w mniejszym stopniu u pacjentów z pozawałowym uszkodzeniem mięśnia sercowego [29]. Biologiczna jej rola nie jest do końca poznana. Możliwe, że działa inotropowo ujemnie poprzez stymulację syntazy tlenku azotu [29]. Thaik i wsp. wykazali w izolowanych komórkach mięśnia sercowego, że interleukina 1 β pobudza wzrost komórek, na co wskazują zwiększona synteza białek, reekspresja genów płodowych kodujących łańcuch ciężkie β -miozyny i przedsionkowy czynnik natriuretyczny oraz zmniejszona ekspresja niektórych typowych dla osobników dorosłych genów, takich jak geny zależnej od jonów wapnia ATP-azy sercowej siateczki sarkoplazmatycznej czy geny kanałów uwalniających jony wapniowe [30]. Interleukina 1 może powodować dysfunkcję komórek mięśnia ser-

cowego w różny sposób (dysregulacja apoptozy, bezpośredni wpływ na szlaki związane z wapniem, uszkodzenie przesyłania sygnału przez receptory β -adrenergiczne [31] (ryc. 6).

Interleukina 6 (IL-6) — wielofunkcyjna, prozapalna cytokina uczestnicząca w odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. Jest ona wydzielana przez leukocyty, śródbłonek, komórki mięśni gładkich naczyń, miocyty, fibroblasty i narządy (płuca) [32]. Zwiększenie wydzielania następuje pod wpływem TNF, hipotonii, endoteliny 1 (ET-1) [33, 34]. Indukuje iNOs, co prowadzi do zwiększenia stężenia tlenku azotu, a następnie wazodylatacji poprzez cGMP. Interleukina 6 stymuluje różnicowanie komórek B i produkcję białek osoczowych w hepatocytach [35]. Podwyższone stężenie IL-6 koreluje z pogorszeniem klasy niewydolności według klasyfikacji NYHA i funkcji lewej komory. W badaniu PRAISE wykazano, że podwyższone miano IL-6 wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością i ponownymi hospitalizacjami u chorych z niewydolnością serca [36]. Interleukina 6 jest cytokiną, która wywołuje przerost mięśnia sercowego poprzez zwiększoną aktywację podjednostki receptora dla IL-6-glikoproteiny 130 (gp130) obecnej na kardiomiocytach. Ponadto stężenie IL-6 i gp130 koreluje z parametrami echokardiograficznymi i hemodynamicznymi [37]. Stwierdza się podwyższone wartości IL-6 w łożysku płucnym (produkcja lokalna), co najprawdopodobniej przy-



Rycina 6. W niewydolności serca stwierdza się odmienne stężenia krążących cytokin, szczególnie podwyższone stężenie $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, które korelują z klasą niewydolności według NYHA

Figure 6. In heart failure the level of circulating cytokines differs considerably (higher level of $TNF\alpha$). $TNF\alpha$ has an indirect influence on muscular contractility

czynia się do wzrostu oporów płucnych, indukując proliferację fibroblastów i komórek mięśni gładkich [38—40]. Mabuchi i wsp. wykazali podwyższone wartości IL-6 u osób z nadciśnieniem płucnym [32]. Produkcję IL-6 w łożysku płucnym zmniejszają β -blokery, zaś β -mimetyki zwiększają stężenie IL-6 w płucach [41].

Interleukina 10 (IL-10) — produkowana głównie przez limfocyty T, ale też przez limfocyty B, monocyty i makrofagi. Główne działanie to hamowanie odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego i zapalnego. Interleukina 10 blokuje produkcję TNF przez makrofagi, monocyty i neutrofile, co prowadzi do ograniczenia produkcji pochodzącego z makrofagów tlenku azotu, wolnych rodników tlenowych [42] oraz wzrostu stężenia przeciwzapalnych mediatorów immunologicznych, takich jak: rozpuszczalne receptory dla TNF, antagoniści dla receptora IL-1 [43]. Interleukina 10 redukuje produkcję $TNF\alpha$ w obwodowych jednojądrzastych komórkach krwi (PBMCs, *peripheral blood mononuclear cells*) stymulowane przez LPS u chorych z przewlekłym uszkodzeniem mięśnia sercowego [44]. U pacjentów z uszkodzonym mięśniem sercowym stwierdza się podwyższone stężenie IL-10 (badanie MERIT-HF) [45]. Aukrust i wsp. wykazali, że stężenie TNF, czynnika stymulującego monocytny chemotaktyczny czynnik białkowy-1 (MCP-1) — ważny czynnik biorący udział w rozwoju i progresji niewydolności serca, obniża się w wyniku działania IL-10 u szczurów z kardiomiopatią [46].

Układ dopełniacza — składa się z ponad 20 białek osoczowych, które wytwarzają produkty mające zarówno immunoprotekcyjne, jak i prozapal-

ne właściwości [47]. Mechanizm aktywacji układu dopełniacza nie jest znany. Wydaje się, że autoprzeciwciała obecne u chorych z uszkodzonym mięśniem sercowym mogą prowadzić do aktywacji układu dopełniacza [48]. Ponadto CRP [49], niedokrwienie, a także produkty rozpadu uszkodzonych tkanek mogą aktywować zarówno klasyczną, jak i alternatywną drogę aktywacji układu dopełniacza [50]. W szczególności składowe dopełniacza C5a i C5b-9 mogą powodować uszkodzenie komórek serca poprzez aktywację leukocytów, produkcję cytokin, rozpad miocytów, aktywację śródbłonna, skurcz naczyń i zakrzepy. Stężenie C5b-9 jest znacząco podwyższone u chorych z niewydolnością serca, najwyższe wartości stwierdzano u chorych w IV klasie według NYHA [51]. Układ dopełniacza może uszkadzać serce i powodować jego dysfunkcję poprzez apoptozę komórek mięśnia sercowego *in vivo* (blokowanie aktywowanego dopełniacza w czasie niedokrwienia mięśnia sercowego zapobiega apoptozie) [52]. Aktywowany komplement może bezpośrednio prowadzić do skurczu naczyń i niedokrwienia. Jest też kojarzony z obniżeniem funkcji lewej komory, co stwierdzono w badaniach przedklinicznych [53]. Może uczestniczyć w uszkodzeniu poprzez współdziałanie z innymi cytokinami, szczególnie z TNF.

Cząsteczki adhezyjne — warunkują migrację leukocytów. Dzielą się one na kilka strukturalnie spokrewnionych rodzin: cząsteczki adhezji komórkowej ICAM-1 (cząsteczka CD54 — cząsteczka adhezji międzykomórkowej), VCAM-1 (cząsteczka CD106 — cząsteczka adhezji międzykomórkowej naczyń), integryny LFA-1 (cząsteczka CD11A/CD18 — an-

tygen związany z czynnością limfocytów) oraz selektyny — selektyna P, selektyna E. W zapaleniu, które jest reakcją ustroju na zakażenie, bodziec antygenowy lub nawet na prosty uraz fizyczny, dochodzi do migracji komórek do miejsca zapalenia. Migracja ta jest możliwa dzięki obecności cząsteczek adhezyjnych. Wzrost ekspresji tych cząsteczek na powierzchni komórek (neutrofilii, limfocytów, monocytów, śródbłonna) lub zwiększenie stężenia w osoczu wskazują na toczący się proces zapalny. Nasiloną ekspresję niektórych cząsteczek adhezyjnych stwierdza się u chorych z niewydolnym sercem.

Devaux i wsp. wykazali zwiększoną ekspresję cząsteczek ICAM-1 u chorych z zapaleniem mięśnia sercowego, kardiomiopatią niedokrwienną i kardiomiopatią rozstrzeniową [54]. U chorych z niewydolnością serca stwierdza się większą liczbę cząsteczek LFA-1 (CD 11a/CD18) i ICAM-1. Tsutamoto i wsp. stwierdzili podwyższone stężenie rozpuszczalnych ICAM-1 u chorych, u których nastąpiło istotne nasilenie choroby. Rozpuszczalne cząsteczki ICAM-1 mogą być użytecznym markerem prognostycznym, podobnie jak TNF i stężenie katecholamin [55]. Andressen i wsp. wykazali wzrost obwodowego stężenia VCAM-1, rozpuszczalnych form selektyny P (sP — selektyny) i E (sE — selektyny) u chorych z przewlekłą niewydolnością serca bez względu na etiologię [56]. W innych badaniach wykazano u chorych z zastoinową niewydolnością serca podwyższone stężenie nie tylko ICAM-1, ale i VCAM-1, niezależne od przyczyny, korelujące ze stopniem nasilenia choroby.

Stwierdza się też związki między nieswoistym markerem zapalenia (jakim jest CRP) a ICAM-1. Na ekspresję cząsteczek VCAM i ICAM wpływa stężenie TNF α i IL-1.

Podsumowanie

W niewydolności serca dochodzi do aktywacji wielu układów (układ renina-angiotensyna-aldosteron, układ współczulny), wzrostu stężenia wielu substancji, takich jak mózgowy czynnik natiuretycz-

ny (BNP, *brain natriuretic peptide*) czy markerów procesu zapalnego (CRP, TNF α , IL-1, IL-6 czy IL-10). Niestety metody diagnostyczne czy też oceniające proces leczenia (badanie echokardiograficzne serca, EKG, RTG klatki piersiowej, koronarografia) wydają się niewystarczające, nie tłumaczą przebiegu procesów i działania powyższych substancji. Dlatego trwają poszukiwania nowych substancji czy rozwiązań technologicznych, które pozwoliłyby dokładniej poznać przebieg wielu złożonych procesów obserwowanych w niewydolności serca. Ostatnio taką substancją, uznawaną za marker pozwalający dobrze ocenić zaawansowanie choroby, jest BNP.

Wydaje się, że włączenie do diagnostyki i obserwacji chorych, oprócz niespecyficznych, klasycznych wykładników procesu zapalnego, nowych, bardziej czułych markerów dawałoby możliwość lepszej oceny stanu chorego, jego rokowania czy też wyboru optymalnej terapii. W tej grupie na szczególną uwagę zasługują IL-6, IL-10 oraz TNF α .

Lista leków potencjalnie wspomagających terapię niewydolności serca o możliwej do wykazania aktywności przeciwzapalnej nie jest krótka i szybko się powiększa. Do takich preparatów należą: kwas acetylosalicylowy, statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny, klopidogrel, fibraty, leki z grupy tiazolidynodionu (działające na receptory aktywowane proliferatorami peroksyksomu), heparyny drobnocząsteczkowe (zwłaszcza enoksaparyna i tinazaparyna), antagoniści płytkowego receptora glikoproteiny IIb/IIIa (zwłaszcza abcixymab) i inhibitory cyklooksygenazy-2.

Jak dotąd nie udało się znaleźć odpowiednich blokerów IL-6, a próby blokady TNF α nie są zadowalające. Skuteczność leczenia interleukiną przeciwzapalną IL-10 ogranicza się do aktywnego procesu zapalnego toczącego się w mięśniu sercowym.

Jednak, jak twierdzi Dean J. Kereikes, niebawem dojdzie do wykrycia leków przeciwzapalnych działających bardzo selektywnie. Osiągany szybko postęp w innych dziedzinach medycyny napawa optymizmem.

Streszczenie

Niewydolność serca jest zespołem klinicznym charakteryzującym się objawami wewnątrzczyniowego i śródmiąższowego przeciążenia objętościowego (duszność, trzeszczenia nad polami płucnymi, obrzęki) lub objawami niedostatecznej perfuzji tkankowej (zmęczenie czy niewielka tolerancja wysiłków fizycznych). Jedynie część tych objawów wynika z mechanicznego uszkodzenia mięśnia sercowego. Pozostałe próbuje się wyjaśnić udziałem mechanizmów hemodynamicznych, immunologicznych, neurohumoralnych oraz stresu oksydacyjnego. Aktywacja tych

układów początkowo może powodować fizjologiczne korzyści, ale ostatecznie prowadzi do uszkodzenia poprzez generowanie niedokrwienia, zaburzeń rytmu, zmian naczyniowych i strukturalnych w mięśniu sercowym, przyczyniając się do powstania wielu objawów niewydolności serca. Obecna koncepcja patogenezy niewydolności serca opiera się na dwóch pojęciach: remodelingu komory i neuroendokrynnej aktywacji. Remodeling komory jest złożonym procesem, w trakcie którego obserwuje się przerost miocytów, zmiany w macierzy zewnątrzkomórkowej oraz tzw. wyslizgiwanie się miocytów (myocyte slippage). W obrębie neurohumoralnego układu dochodzi do aktywacji dobrze poznanych układów, takich jak układ współczulny i układ renina-angiotensyna-aldosteron, ale też obserwuje się zwiększone stężenia przedsionkowego czynnika natiuretycznego, mózgowego czynnika natiuretycznego czy endoteliny-1. Zarówno układ neurohumoralny, jak i remodeling mięśnia sercowego prowadzą do aktywacji układu immunologicznego. W efekcie tego obserwuje się zwiększone uwalnianie cytokin prozapalnych, aktywację makrofagów, limfocytów B i T, które mogą wpływać na funkcję mięśnia sercowego bezpośrednio lub pośrednio — poprzez oddziaływanie na mięśnie obwodowe, śródbłonek lub inne narządy. Obecnie koncepcja patofizjologiczna niewydolności serca podkreślająca rolę aktywacji procesów immunologicznych jest powszechnie akceptowana, podobnie jak prognostyczna rola markerów procesu zapalnego. Wykładniki procesu zapalnego można podzielić na klasyczne, mniej specyficzne, ale nadal często używane, takie jak leukocyty, fibrynogen, białko C-reaktywne, w tym oznaczane metodą wysokoczułą (hsCRP, high sensitivity CRP), OB oraz nowoczesne, do których można zaliczyć interleukiny (liczne podtypy, m.in. 1, 2, 6, 10), czynnik martwicy nowotworów — $TNF\alpha$, układ dopełniacza, ekspresję molekuł adhezyjnych, aktywację makrofagów czy limfocytów. Wydaje się, że dokładniejsze poznanie czynników stanu zapalnego, ich roli i mechanizmów działania pozwoli nie tylko na lepsze wytłumaczenie obecności objawów klinicznych lub określenie rokowania chorego, ale również wpłynie na dobór terapii, co w konsekwencji może zahamować niektóre procesy uszkadzające serce lub nawet poprawić jego czynność. Rozwój technik umożliwi dokładniejsze wykrywanie i pomiar stężenia coraz bardziej specyficznych markerów procesu zapalnego, w tym cytokin i ich receptorów. W przypadku kilku markerów procesu zapalnego (TNF, IL-6) udało się poznać ich mechanizmy działania, znaleźć zależność między stężeniem cytokiny a klasą niewydolności serca według klasyfikacji NYHA czy też śmiertelnością. (Folia Cardiol. 2004; 11: 861–871)

niewydolność serca, interleukiny, molekuly adhezyjne

Piśmiennictwo

1. Levine B., Kalman J., Mayer L. i wsp. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 236–241.
2. Cannon C.P., McCabe C.H., Wilcox R.G., Bentley J.H., Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2001; 5: 636–639.
3. Kyne L., Hausdorff J.M., Knight E., Dukas L., Azhar G., Wei J.Y. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2000; 139: 32–34.
4. Tillett W.S., Francis T.Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J. Exp. Med.* 1930; 52: 561–571.
5. Whitehead A.S., Bruns G.A.P., Markham A.F., Colten H.R., Woods D.E. Isolation of human C-reactive protein complementary DNA and localization of the gene to chromosome 1. *Science* 1983; 21: 69–71.
6. Havercate F., Thompson S.G., Pyke S.D.M. i wsp. for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462–466.
7. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., Avid M., Fabra R., Trullenque R., Heinrich P.C. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12: 1179–1186.

8. Alonso-Martinez J.L., Lorente-Diez B., Echegaray-Agara M. i wsp. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4: 331–336.
9. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh T.H.E. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165–2168.
10. Meade T.W., North W.R., Chakrabarti R. i wsp. Hemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; I: 1050–1054.
11. Woodhouse P.R., Khaw K.T., Plummer M. i wsp. Seasonal variation of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infection and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994; 343: 435–439.
12. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J. i wsp. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation* 1995; 92: 704–711.
13. Feldman A.M., Kadokami T., Higuichi R., Ramani R., McTiernan C.F. The role of anticytokine therapy in heart failure: recent lessons from preclinical and clinical trials? *Med. Clin. North Am.* 2003; 87: 419–440.
14. Djeu J.Y., Blanchard D.K., Richards A.L. i wsp. Tumor necrosis factor induction by candida albicans from human natural killer cells and monocytes. *J. Exp. Med.* 1988; 141: 4047–4052.
15. Dinarello C.A., Cannon J.G., Wolff S.M. i wsp. Tumor necrosis factor cachectin in endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J. Exp. Med.* 1986; 163: 1433–1450.
16. Kwak E.L., Larochelle D.A., Beaumont C. i wsp. Role for NF-kappa B in the regulation of ferritin H by tumor necrosis factor-alpha. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 15285–15293.
17. Larrick J.W., Wright S.C. Cytotoxic mechanism of tumor necrosis factor α . *Faseb. J.* 1990; 4: 3215–3223.
18. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. i wsp. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1975; 72: 3666–3670.
19. Old L.J. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985; 230: 630–632.
20. Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. i wsp. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1479–1486.
21. Kapaia S., Oral H., Lee J. i wsp. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor gene expression in adult feline myocardium. *Circ. Res.* 1997; 81.
22. Nagueh S.F., Stetson S.J., Lakkis N.M. i wsp. Decreased expression of tumor necrosis factor alpha and regression of hypertrophy following non-surgical septal reduction therapy for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 1844–1850.
23. Torre-Amione G., Stetson S.J., Youker K.A. i wsp. Decreased expression of tumor necrosis factor-alpha in failing human myocardium following mechanical circulatory support: A potential mechanism for cardiac recovery. *Circulation* 1999; 100: 1189–1193.
24. Bristow M.R., Ginsburg R., Minobe W. i wsp. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic receptor density in failing human hearts. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 205–211.
25. Bryant D., Becker L., Richardson J. i wsp. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation* 1998; 77: 62–67.
26. McNarmara D.M., Rosenblum W.D., Janosko K.M. i wsp. Intravenous immunoglobulin in the myocarditis and acute cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 77–82.
27. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. i wsp. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1201–1206.
28. Arai K., Lee F., Miyajima A. i wsp. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Ann. Rev. Biochem.* 1999; 59: 783–382.
29. Francis S.E., Holden H., Holt C.M. i wsp. Interleukin-1 in myocardium and coronary arteries of patients with dilated cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998; 30: 215–223.
30. Thaik C.M., Calderone A., Takahashi N., Colucci W.S., Interleukin-1b modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 1093–1099.
31. Finkel M.S., Oddis C.V., Jacob T.D. i wsp. Negative inotropic effect of cytokine on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992; 257: 387–389.
32. Mabuchi N., Tsutamoto T., Wada A. i wsp. Relationship between Interleukin-6 production in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with congestive heart failure. *Chest* 2002; 121: 1195–1202.
33. Yamauchi-Takahara K., Ihara Y., Ogata A. i wsp. Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6. *Circulation* 1995; 91: 1520–1524.
34. Zhang Y., Lin J.X., Vilcek J. Synthesis of interleukin-6 (interferon-beta 2/B cell stimulatory factor 2) in human fibroblasts is triggered by an increase in intracellular cyclic AMP. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 6177–6182.
35. Kihimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74: 1–10.
36. Mohler E.R. III., Sorensen L.C., Ghali J.K. i wsp. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE heart failure trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 35–41.

37. Petretta M., Condorelli G.L., Spinelli L. i wsp. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure. *Am. Heart J.* 2000; 140 (6): E28 (streszczenie)
38. Elias J.A., Frundlich B., Kern J.A. i wsp. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest.* 1990; 97: 1439–1445.
39. Ikeda U., Ikeda M., Oohara T. i wsp. Interlukin 6 stimulates growth of vascular smooth muscle cells in a PDGF — dependent manner. *Am. J. Physiol.* 1991; 260: H1713–H 1717.
40. Fries K.M., Felch M.E., Phipps R.P. i wsp. Interleukin 6 is an autocrine growth factor for murine lung fibroblast subsets. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1994; 11: 552–560.
41. Mabuchi N., Tsutamoto T., Kinoshita M. Therapeutic use of dopamine and beta-blokery modulates plasma interleukin-6 level in patients with congestive heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 36 (supl.): S87–S91.
42. Selzman C.H., Shames B.D., Miller S.A. i wsp. Therapeutic implications of interleukin-10 in surgical disease. *Shock* 1998; 10: 309–318.
43. Pretolani M. Interleukin-10 an intrainflammatory cytokine with therapeutic potential. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 1164–1171.
44. Bolger A.P., Sharma R., von Healing S. i wsp. Effect of interleukin-10 on the production of tumor necrosis factor alpha by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 384–389.
45. Gullestad L., Ueland T., Brunsvig A. i wsp. Effect of metoprolol on cytokine levels in chronic heart failure — a substudy in the Metoprolol Controlled-release Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Am. Heart J.* 2001; 141: 418–421.
46. Aukrust P., Ueland T., Muller F. i wsp. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998; 97: 1136–1143.
47. Muller-Eberhard H.J. Molecular organization and function of the complement system. *Annu. Rev. Biochem.* 1988; 57: 321–347.
48. Alvarez R.J., Fertig N., Wright T.M. i wsp. Prevalence of autoantibodies in patients with acute cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 98 (supl. D): I–75.
49. Pye M., Rae A.P., Cobbe S.M. C-reactive protein concentration in cardiac failure. *Br. Heart J.* 1990; 63: 228–230.
50. Collard C.D., Agah A., Buras J.A. i wsp. Endothelial reoxygenation activates the lectin complement pathway: inhibition with anti-human mannose binding lectin (MBL) therapy. *Mol. Immunol.* 1999; 36: 278.
51. Clark D.J., Cleman M.W., Pfau S.E. i wsp. Serum complement activation in congestive heart failure. *Am. Heart J.* 2001; 141: 684–690
52. Vaceva A.P., Agah A., Rollins S.A. i wsp. Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition anti-C5 therapy. *Circulation* 1998; 97: 2259–2267.
53. Del Balzo U., Sakuma I., Levi R. Cardiac dysfunction caused by recombinant human C5A anaphylatoxin: mediation by histamine, adenosine and cyclooxygenase arachidonate metabolites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 253: 171–179.
54. Devaux B., Scholz D., Hirche A. i wsp. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low — grade inflammation in human chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 470–479.
55. Tsutamoto T., Hisanaga T., Fukai D. i wsp. Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patient with chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 803–808.
56. Andressen A.K., Nordoy I., Simonsen S. i wsp. Levels of circulating adhesion molecules in congestive heart failure and after heart transplantation. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 604–608.

