

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Dlouhý pentraxin 3 - prediktivní biomarker poškozující zánětové  
odpovědi u nemocných operovaných na srdci?**

**Zdeňka Holubcová**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program Chirurgie**

**Hradec Králové**

**2016**

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Chirurgie na Kardiologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové a na Katedře chirurgie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Zdeňka Holubcová  
Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff Heart and Lung Center,  
Bad Nauheim, Germany  
Kardiologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK  
v Hradci Králové

Školitel: Prof. MUDr. Jiří Mandáček, Ph.D.  
Kardiologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK  
v Hradci Králové

Školitel konzultant: Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.  
Ústav klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice  
a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Oponenti: Prof. MUDr. Vladimír Lonský, Ph.D.  
Kardiologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty  
UP v Olomouci

doc. MUDr. Vilém Rohn, CSc.

Klinika kardiologické chirurgie 2. Lékařské fakulty UK a Fakultní  
nemocnice Motol v Praze

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Chirurgie dne 18. 01. 2017, v Hradci Králové, od 14 hod.

Tato práce vznikla za podpory programu Univerzity Karlovy v Praze [PRVOUK P37/N10, PRVOUK P37/04].

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

doc. MUDr. RNDr. Milan Kaška, Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu Chirurgie, Garant studijního programu

## OBSAH

---

1.	Souhrn .....	5
2.	Summary .....	6
3.	Úvod do problematiky .....	7
3.1.	Imunitní systém .....	7
3.1.1	<i>Pattern recognition</i> receptory (PRR; receptory nebezpečných vzorů).....	7
3.1.2	Interleukin 8 .....	8
3.1.3	Interleukin 18, IL-18BP .....	9
3.1.4	Matrixová metaloproteináza 7 (MMP7) .....	9
3.1.5	Matrixová metaloproteináza 8 (MMP8) .....	9
3.1.6	Solubilní Fas, Fas-Ligand .....	9
3.2.	Syndrom systémové zánětové odpovědi (SIRS) .....	10
3.3.	Kardiologické operace a komplikace v pooperačním období.....	10
4.	Cíle dizertační práce .....	11
5.	Metodika .....	11
5.1.	Soubor nemocných .....	11
5.1.1	Pacienti s odlišným klinickým projevem poškození zánětové odpovědi po kardiologické operaci (s odlišnou závažností SIRS a/nebo jeho komplikací).....	11
5.1.2	Pacienti s odlišným klinickým projevem zánětové odpovědi po kardiologické operaci s ohledem na fibrilaci síní.....	11
5.2.	Charakteristika a klinické údaje souborů nemocných .....	12
5.3.	Pooperační management .....	13
5.3.1	Pooperační klinická data skupin dle rozsahu zánětové odpovědi v pooperačním období.....	13
5.3.2	Pooperační klinická data skupin dle výskytu fibrilace síní.....	13
5.4.	Časný pooperační management .....	13
5.4.1	Dle rozsahu zánětové odpovědi v pooperačním období .....	13
5.4.2	Dle výskytu a rozsahu fibrilace síní.....	14
5.5.	Sběr vzorků a zpracování .....	14
5.6.	Zpracování získaných dat a jejich statistická analýza .....	15
6.	Výsledky .....	15
6.1.	Analýza vzorků u pacientů dle rozsahu zánětové odpovědi v pooperačním období .....	15
6.1.1	Sérové hladiny a dynamika PTX3 .....	15
6.1.2	Sérové hladiny a dynamika CRP .....	16
6.2.	Analýza vzorků u pacientů s ohledem na fibrilaci síní.....	16
6.2.1	Sérové hladiny a dynamika PTX3 .....	16
6.2.2	Sérové hladiny a dynamika CRP .....	17
6.2.3	Sérové hladiny a dynamika IL-8 .....	17
6.2.4	Sérové hladiny a dynamika TLR2 .....	18
6.2.5	Sérové hladiny a dynamika IL-18 .....	18
6.2.6	Sérové hladiny a dynamika IL-18BP .....	18
6.2.7	Sérové hladiny a dynamika MMP7 .....	18
6.2.8	Sérové hladiny a dynamika MMP8 .....	19
6.2.9	Sérové hladiny a dynamika sFas .....	19
6.2.10	Sérové hladiny a dynamika sFasL .....	19
7.	Diskuze.....	20
8.	Závěry .....	22

9.	Použitá literatura.....	23
10.	Přehled publikační činnosti.....	29
10.1.	Původní články v časopisech s IF.....	29
10.2.	Přehledové články v časopisech s IF.....	30
10.3.	Původní články v časopisech bez IF.....	30
10.4.	Přehledové články v časopisech bez IF.....	30
10.5.	Přednášky na odborných setkáních.....	31

## 1. SOUHRN

**ÚVOD.** Při kardiochirurgické operaci dochází k rozvoji systémové zánětové odpovědi. Stále však nejsou známy biomarkery s jistou prediktivní hodnotou, jež by identifikovaly rizikové pacienty.

**CÍL.** Popsat a porovnat dynamiku hladin pentraxinu 3 (PTX3) a dalších zánětvých biomarkerů (CRP, TLR2 a IL-8) u dvou skupin pacientů s odlišným klinickým projevem poškozující zánětové odpovědi po kardiochirurgické operaci. Dále popsát a porovnat dynamiku hladin pentraxinu 3 a dalších zánětvých biomarkerů (CRP, IL-8, IL-18, IL-18BP, TLR2, MMP7, MMP8, sFas a sFasL) u týž pacientů operovaných na srdci s ohledem na fibrilaci síní.

**METODIKA.** Zařazeno bylo 42 kardiochirurgických pacientů operovaných s použitím mimotělního oběhu, kteří byli dle rozsahu klinické manifestace zánětové odpovědi rozděleni na dvě skupiny. U pacientů ve skupině A (n = 21) byl pooperační průběh komplikován klinickými známkami syndromu systémové zánětové odpovědi (SIRS) nebo jeho stadii. Pacienti ve skupině B (n = 21) měli nekomplikovaný pooperační průběh (bez SIRS). Stejný soubor 42 pacientů byl dále rozdělen do tří skupin dle přítomnosti a rozsahu fibrilace síní. U 22 pacientů nebyla pooperačně fibrilace síní dokumentována (skupina A: *no atrial fibrillation*). U 11 pacientů byla fibrilace síní dokumentována po operaci (skupina B: *temporary atrial fibrillation*). U 9 pacientů byla fibrilace síní známa již předoperačně (skupina C: *persistent atrial fibrillation*). Sérové hladiny PTX3 a ostatních biomarkerů byly měřeny v následujících časech: před operací, bezprostředně a 6 hodin po operaci, první, třetí a sedmý pooperační den (POD).

**VÝSLEDKY.** Studie dle rozsahu klinické manifestace zánětové odpovědi ukázala v dynamice PTX3 časnější vzestup sérových hladin s dosažením maxima první POD v obou skupinách (36,3 ng/ml vs 4,7 ng/ml). Významný statistický rozdíl mezi oběma skupinami byl shledán třetí POD (31,1 ng/ml vs 7,0 ng/ml;  $p < 0,006$ ), ukazující pomalejší pokles hladin PTX3 u pacientů s klinickými známkami SIRS či jeho stadii (skupina A). Dynamiky hladin CRP, TLR2 a IL-8 nedosahovaly po dobu sledování statisticky významných rozdílů. Ve studii dle přítomnosti a rozsahu fibrilace síní byl statisticky významný rozdíl v sérových hladinách PTX3 mezi skupinami A a C třetí POD ( $p < 0,050$ ) a sedmý POD ( $p < 0,0001$ ). Hladiny IL-8 byly statisticky významně rozdílné mezi skupinami A a C bezprostředně po operaci ( $p < 0,050$ ), 6 hodin po operaci ( $p < 0,050$ ) a třetí POD ( $p < 0,050$ ). Statisticky významný rozdíl mezi skupinami B a C byl shledán první POD ( $p < 0,050$ ). Sérová hladina sFAS byla statisticky významně rozdílná mezi skupinami A a C třetí POD ( $p < 0,010$ ) a sedmý POD ( $p < 0,050$ ). Taktéž byl pozorován statisticky významný rozdíl mezi skupinami B a C sedmý POD ( $p < 0,050$ ). U ostatních sledovaných biomarkerů nebyl žádný statistický rozdíl zaznamenán.

**ZÁVĚRY.** Studie ukazuje statisticky významný rozdíl v dynamice hladin PTX3 u kardiochirurgických pacientů s pooperačním SIRS oproti pacientům s nekomplikovaným pooperačním průběhem, což by mohlo pomoci identifikovat rizikové pacienty a časně zahájit adekvátní terapii. Ve studii dle rozsahu fibrilace síní se ukázaly statisticky významné rozdíly v dynamice PTX3, IL-8 a sFas u kardiochirurgických pacientů. Jelikož se jednalo o studii s malým počtem pacientů, bude nutné provést studie s větším počtem pacientů a ideálně s kratšími časovými intervaly mezi odběry vzorků, aby mohla být prediktivní hodnota pentraxinu 3 potvrzena.

## 2. SUMMARY (LONG PENTRAXIN 3 – A PUTATIVE BIOMARKER WITH PREDICTIVE VALUE TO IDENTIFY THE ADVERSE INFLAMMATORY RESPONSE IN CARDIAC SURGICAL PATIENTS?)

**INTRODUCTION.** Cardiac surgery is well established for development of systemic inflammatory response. There are still no biomarkers with significant predictive value to identify patients at risk.

**AIM.** The aim of this study was to compare the dynamics of pentraxin 3 (PTX3) and other inflammatory biomarkers (CRP, TLR2 and IL-8) after cardiac surgery with particular regards to different postoperative clinical manifestation of inflammatory response. Furthermore to evaluate the association between perioperative inflammatory biomarkers (PTX3, CRP, IL-8, IL-18, IL-18BP, TLR2, MMP7, MMP8, sFas and sFasL) and atrial fibrillation (AF) in cardiosurgical patients.

**METHODS.** Forty-two patients undergoing open heart surgery with the use of cardiopulmonary bypass were included in the study and divided in 2 groups according to the extent of clinical manifestation of inflammatory response: Group A (n = 21) – patients with different severity of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and Group B (n = 21) – patients with uneventful postoperative period (no SIRS). The same group of 42 patients were divided in 3 groups according to occurrence of atrial fibrillation (AF): Group A (n = 22) – patients with no AF, Group B (n = 11) – patients with new onset AF postoperatively and Group C (n = 9) – patients with preoperative history of AF. The serum levels of PTX3 and all other biomarkers were measured at following time points: before surgery, immediately and 6 h after surgery and on the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 7<sup>th</sup> postoperative day (POD).

**RESULTS.** The dynamics of PTX3 showed an earlier increase of serum levels with the peak on the 1<sup>st</sup> postoperative day in both groups divided due to different severity of SIRS (36.3 ng/ml vs 42.7 ng/ml). Importantly, a significant difference of PTX3 levels was found on the 3<sup>rd</sup> postoperative day (31.1 ng/ml vs 7.0 ng/ml;  $p < 0.006$ ) between the two groups showing significantly delayed decrease of PTX3 levels in patients with SIRS (group A). The dynamics of CRP, TLR2 and IL-8 levels were comparable between both groups, showing no statistical differences. In study regarding occurrence of atrial fibrillation serum levels of PTX3 showed a difference between the Group A and C on 3<sup>rd</sup> POD ( $p < 0.050$ ) and on 7<sup>th</sup> POD ( $p < 0.0001$ ). IL-8 levels were different between Group A and C immediately after surgery ( $p < 0.050$ ), 6 hours after surgery ( $p < 0.050$ ) and on 3<sup>rd</sup> POD ( $p < 0.05$ ). There was a difference between Group B and C on 1<sup>st</sup> POD in IL-8 levels ( $p < 0.05$ ). The sFAS levels differed between group A and C on 3<sup>rd</sup> POD ( $p < 0.010$ ) and 7<sup>th</sup> POD ( $p < 0.050$ ). There was also difference on the 7<sup>th</sup> POD ( $p < 0.050$ ) between the Group B and C. No significant differences of other biomarkers were seen between the groups.

**CONCLUSIONS.** The study demonstrates significantly different dynamics of PTX3 levels after cardiac surgery in patients with SIRS and patients without SIRS, thus it may be indicative to start the appropriate therapy. The study regarding occurrence of atrial fibrillation demonstrates significantly different dynamics of PTX3, IL-8 and sFas levels after cardiac surgery. Further studies with larger number of patients and ideally shorter periods between blood sampling are needed to elucidate the real predictive value of pentraxin 3.

### 3. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

#### 3.1. Imunitní systém

Imunitní systém se podílí na udržování rovnováhy organismu v podmínkách neustále se měnícího vnějšího a vnitřního prostředí. Jeho funkcí je udržování integrity organismu tím, že rozpoznává škodlivé od neškodného, čímž chrání organismus proti škodlivinám zevního i vnitřního původu.<sup>1</sup> Složkami vrozeného imunitního systému, které jsou zapojeny do rozpoznání patogenu a zahájení imunitní odpovědi jsou tzv. *pattern recognition* receptory (PRR; někdy označovány jako molekuly, *pattern recognition molecules* – PRMs).<sup>2,3</sup>

##### 3.1.1 *Pattern recognition* receptory (PRR; receptory nebezpečných vzorů)

*Pattern recognition* receptory se dělí dle funkce a buněčné lokalizace na dvě hlavní skupiny: buněčné a solubilní.<sup>4</sup> Solubilní receptory nebezpečných vzorů (*opsoniny*) jsou zapojeny do opsonizace či např. aktivace komplementu.<sup>5</sup> Jsou heterogenní skupinou molekul, nezbytných modulátorů vrozené rezistence u zvířat i lidí. Zahrnují *collectins*, *ficolins* a pentraxiny.<sup>6,7</sup> Mezi buněčné receptory nebezpečných vzorů patří např. signální receptor *toll-like* receptor (TLR).<sup>4</sup>

##### 3.1.1.1 Pentraxiny

Pentraxiny jsou proteinové komponenty, které jsou významnou složkou humorální vrozené imunity. Jedná se o reaktanty akutní fáze, které jsou dle struktury děleny na dvě skupiny: krátké a dlouhé pentraxiny.<sup>8</sup> Mezi krátké pentraxiny řadíme C-reaktivní protein (CRP) a sérový amyloid P (SAP), zatímco pentraxin 3 (PTX3) patří do podskupiny dlouhých pentraxinů. Krátké pentraxiny jsou syntetizovány především pod vlivem interleukinu 6 (IL-6) v játrech. Pentraxin 3 je produkován několika typy imunitních a cévních buněk v odpovědi na prozáněťové signály (kromě IL-6) a zapojením se *toll-like* receptorů. Schopností pentraxinů je vazba s velkým množstvím ligand (mikroorganismy, komplementový systém, mrtvé buňky, modifikované plazmové proteiny, buněčné receptory a mimobuněčné matrixové komponenty), čímž mohou ovlivňovat řadu biologických funkcí.

##### 3.1.1.1.1 Pentraxin 3

Pentraxin 3 byl identifikován v devadesátých letech 20. století jako IL-1 inducibilní gen endoteliálních buněk, resp. jako TNF-stimulační gen 14 (TSG-14).<sup>9,10</sup> Lidský gen PTX3 je lokalizován na dlouhém raménku třetího chromozómu (3q25).<sup>9</sup> Syntéza PTX3 je podporována cytokiny *tumor necrosis factor alfa* (TNF  $\alpha$ ) a IL-1 $\beta$  a jeho exprese je popisována buňkami cévního endotelu, epitelu ledvin, monocytů, makrofágů či svalových buněk.<sup>9-13</sup> Je produkován především lokálně v místě postižení. Jeho diagnostický potenciál je nejen u infekčních chorob, kdy dochází k rychlé produkci PTX3 během infekce.<sup>14</sup> Ze své normální sérové koncentrace (pod 2 ng/ml) rychle vzrůstá i na stonásobné hodnoty a dosahuje maxima již za 6–8 hodin.<sup>15,16</sup> Ukazuje se, že dlouhodobě zvýšené hladiny pentraxinu 3 mohou prodlužovat záněťovou odpověď a být spojeny s následnými nežádoucími záněťovými odpověďmi, jako je poškození tkáně a koagulopatie. Měření a sledování hladiny PTX3 při klinických známkách sepsy by mohlo lépe identifikovat pacienty s vyšším rizikem vzniku komplikací a tím vést k časnějšímu zahájení adekvátní léčby.<sup>17</sup> Dle Liu a spol. mají sérové hladiny PTX3 malý diagnostický potenciál u kriticky nemocných pacientů se SIRS, sepsí či bakteriemií. Zároveň se ale zdá, že sérové hladiny PTX3 mají vyšší prognostický potenciál než běžně užívané biologické markery. Hladiny PTX3 pozitivně korelovaly se známkami orgánové dysfunkce a s klasifikačními skórovacími systémy. Hladiny PTX3 zůstaly zvýšené v době akutního zánětu, ale klesaly

v době rekonvalescence.<sup>18</sup> Jedinečný způsob lokální produkce PTX3, ale i možnost okamžitého vyplavení dávají předpoklady, že by se PTX3 mohl stát velice senzitivním biomarkerem, který reaguje na prvotní lokální signály přirozené imunity a zánětu. Současná data ukazují na možnou prognostickou schopnost PTX3 s ohledem na kardiovaskulární onemocnění.<sup>19</sup> PTX3 je spojen s kardiovaskulárními onemocněními a jejich rizikovými faktory nezávisle na hladinách CRP.<sup>20</sup> V případě vztahu fibrilace síní a hladiny pentraxinu 3 je počet studií velmi limitovaný.<sup>21,22</sup>

### 3.1.1.1.2 C reaktivní protein

První zprávy o CRP pocházejí z třicátých let 20. století.<sup>23</sup> Byl popsán a pojmenován díky jeho schopnosti na kalcium závislé vazby C-polysacharidu bakterie *Streptococcus pneumoniae*.<sup>24</sup> CRP je znám také pod pojmem PTX1. Gen je lokalizován na dlouhém raménku prvního chromozomu (1q23.2).<sup>25</sup> CRP je tvořen především hepatocyty za podpory silně prozánětového cytokinu interleukinu 6 (IL-6).<sup>26</sup> CRP obecně zesiluje zánětovou aktivitu. Detekovatelný je i u zdravých lidí, avšak jeho koncentrace v séru se může zvýšit v mnoha patologických podmínkách (infekce, nádorové a autoimunitní choroby, poškození tkáně nebo jiné prozánětové stimuly).<sup>25</sup> U zdravých dospělých dárců krve je mediánem hladiny CRP hodnota 0,8 mg/l, devadesátý percentil je 3,0 mg/l, a devadesátý devátý percentil je 10 mg/l.<sup>27</sup> Následkem akutního inzultu mohou hodnoty stoupat z méně než 50 µg/l na více než 500 mg/l, tedy až 10 000 násobně. Stanovování hladiny CRP je hodnotné u některých klinických jednotek nejen k ujištění diagnózy, ale i k monitoraci onemocnění či efektu léčby (a to nejen antibiotické, ale i např. imunosupresivní léčby). Nevýhodou CRP je jeho nízká specifita. Zvýšení hladiny začíná již po 6 hodinách a maxima dosahuje přibližně za 48 hodin po prvotním inzultu. Biologický poločas CRP je přibližně 19 hodin a je konstantní za všech podmínek (ve zdraví, i v průběhu nemoci). Když stimulus, který zapříčinil vzestup hladiny CRP přestane působit, klesá hladina CRP velmi rychle, téměř s plazmatickou *clearance* CRP.<sup>28</sup> Jelikož stanovování hladin CRP je již velmi dobře etablovanou metodou, není divu, že stanovování CRP je v řadě studií prováděno spolu s dalšími, novými biomarkery. V případě nejčastěji se vyskytující arytmie, fibrilace síní, jsou názory na stanovování hladin CRP, respektive možnou diagnostickou či prognostickou schopnost CRP, velmi různorodé.<sup>29-33</sup>

### 3.1.1.2 Toll-like receptor 2 (TLR2)

*Toll* receptory (TR) byly objeveny na konci 90. let. Doposud bylo popsáno 10 druhů TLR u lidí a 12 TLR receptorů u myši.<sup>34</sup> TLR2 utváří heterodimerický komplex buď s TLR1 nebo s TLR6, který se může vázat k lipopeptidům nebo lipoproteinům bakteriální membrány.<sup>35</sup> TLR2 je exprimován na lidských myeloidních dendritických buňkách, na monocytech, ale i na granulocytech. Důležitou roli vrozené imunity hrají TLR proti infekci vazbou na mikrobiální molekuly. Zprostředkovaně regulují i specifickou imunitu aktivací buněk prezentující antigen a tvorbou humorálních působků.<sup>36</sup> TLR se podílejí na mechanismech, které na konci zánětové reakce zajišťují procesy tkáňové reparace. TLR2 a TLR4 ovlivňují vznik ischemicko-reperfuzního poškození, ke kterému dochází např. při infarktu myokardu, mrtvici, transplantacích nebo kardiochirurgických operacích s použitím mimotělního oběhu. Inhibice signalizace TLR2 a TLR4 vedla ke snížení ischemicko-reperfuzního poškození u myšičího modelu.<sup>37</sup>

### 3.1.2 Interleukin 8

Interleukin 8 patří do skupiny prozánětových interleukinů s chemotaktickými vlastnostmi (rodina chemokinů).<sup>38,39</sup> Lidský gen IL-8 je lokalizován na dlouhém raménku čtvrtého chromozómu (4q13-q21). Patří mezi polymorfní geny.<sup>40</sup> Protein je produkován



monocyty, neutrofilů, endoteliálními a mezoteliálními buňkami na podkladě různých stimulů (infekce, trauma, akutní koronární syndrom reperfuze).<sup>41,42</sup> Jeho funkcí je aktivovat neutrofilů s jejich následnou migrací do místa zánětu.<sup>43</sup> Z normální sérové hladiny (méně než 3 pg/ml)<sup>44</sup> dochází velmi rychle k jejímu vzestupu až na stonásobné hodnoty během několika málo hodin (1–3 h) s maximem okolo 4.–5. h po inzultu.<sup>45</sup> Role interleukinu 8 vzhledem k infarktu myokardu, ale i fibrilaci síní se zdá být rozporuplná.<sup>46,47</sup>

### 3.1.3 Interleukin 18, IL-18BP

Interleukin 18 byl v roce 1989 zprvu popsán jako indukující faktor pro interferon gama (*interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ )-inducing factor*).<sup>48</sup> Je produkován především aktivovanými makrofágy a hraje důležitou roli v Th1 zprostředkované imunitní odpovědi, díky jeho schopnosti indukovat produkci INF $\gamma$  v T lymfocytech a NK buňkách.<sup>49</sup> Lidský gen IL-18 je lokalizován na dlouhém raménku 11. chromozómu (11q22.2-q22.3)<sup>50</sup> a jeho protein patří do skupiny silně prozánětových cytokinů. K měření jeho hodnot se využívá ELISA.<sup>51</sup> Celková hladina IL-18 u zdravých jedinců byla zjištěna  $64 \pm 17$  pg/ml a většina z této hodnoty, přibližně 85 %, je ve volné formě, zbylých 15 % tvoří komplex IL-18 s IL-18BPa.<sup>52</sup> Přírodním inhibítozem IL-18 je jeho vazebný protein *interleukin-18 binding protein* (IL-18BP). Interleukin 18 může zvýšit expresi některých matrixových metaloproteináz – *matrix metalloproteinases* (MMPs). Bylo zjištěno, že některé typy MMPs, ale i změny hladiny IL-18 mohou mít vliv na vznik fibrilace síní.<sup>53</sup>

### 3.1.4 Matrixová metaloproteináza 7 (MMP7)

MMP7 je známa též pod názvy *matrilysin pump-1 protease* (PUMP-1) nebo *uterine metalloproteinase*. Byla popsána v roce 1988.<sup>54</sup> Hlavní roli aktivované MMP7 je rozložit mimobuněčnou hmotu degradací makromolekul různých typů kaseinů, proteoglykanů a fibronektinů. Důležitou roli hraje v hojení ran. MMP7 byla zjištěna v různých typech epiteliálních buněk a z buňky je sekretována ve formě proenzymu, který je podle potřeby pro samotné štěpení aktivován ionty zinku. MMP7 se od většiny ostatních metaloproteináz liší nepřítomností typické, konzervované C-terminální proteinové části na hemopexinové doméně a tím se jedná o nejmenší bílkovinu z řad MMPs.<sup>55</sup> Hladiny MMP7 se určují pomocí ELISA s rozpětím 0,15–10 ng/ml.

### 3.1.5 Matrixová metaloproteináza 8 (MMP8)

MMP8, zvaná též *neutrophil collagenase* se nachází v lidské pojivové tkáni. Degraduje kolagen I., II. a III. typu. Je produkována neutrofilů (odtud alternativní název), endoteliálními buňkami, buňkami hladké svaloviny a makrofágy v aterosklerotických plátech. Především kolagen I. typu je hlavní komponentou aterosklerotických plátů a MMP8 tento typ kolagenu preferenčně štěpí, přičemž zvýšená hladina MMP8 je spojována s přítomností a tíží ischemické choroby srdeční.<sup>56</sup>

### 3.1.6 Solubilní Fas, Fas-Ligand

Systém *Fas-Fas ligand* je velmi důležitý v buňkách (především NK) zprostředkované apoptóze, buněčné smrti. Fas (APO-1; CD 95) je membránový protein typu I patřící do rodiny *tumor necrosis faktorů*, jež spouštějí apoptózu.<sup>57</sup> Gen pro Fas je umístěn na chromozómu 10q24.1 a kóduje devět exonů.<sup>58</sup> Fas se může vyskytovat ve dvou formách: jako membránový (mFas) nebo jako solubilní (sFas) protein. Solubilní forma inhibuje vazbu Fas-FasL a tím i blokuje Fas-zprostředkovanou apoptózu.<sup>59</sup> Fas se nachází na mnoha buněčných typech, především buňkách thymu, srdce a ovarií. Exprese Fas tak není vyhraněna pouze buňkám imunitního systému. V některých buňkách není apoptotický signál aktivován pouhou aktivací Fas, ale je třeba vazby Fas-Fas Ligand. Fas-ligand se také

nazývá faktorem smrti a Fas je jeho receptorem (receptor smrti). Výsledkem aktivace apoptotické dráhy je programovaná smrt buňky bez imunitní odezvy. Fas se podílí na buněčné diferenciaci T-lymfocytů.<sup>57</sup>

### 3.2. Syndrom systémové zánětové odpovědi (SIRS)

Syndrom systémové zánětové odpovědi je popsán jako komplex patofyziologických odpovědí organismu na podkladě neinfekčních a infekčních inzultů. Koncept pochází z roku 1991, kdy byl popsán *American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine* jako výsledek konference konané v Chicagu.<sup>60</sup> Jedná se o generalizovanou zánětovou reakci rozšiřující se na celý organismus. Reakce spočívá v nevyvážené a usilovné imunitní odpovědi na prvotní lokální nebo mnohočetné poškození. Zánět při SIRS ztrácí svůj původní obranný charakter a mění se v delokalizovaný a deregulovaný autoagresivní proces.<sup>61</sup> Bez terapeutické intervence vede k multiorgánovému selhání a smrti organismu.<sup>62</sup>

Klinická diagnóza SIRS se opírá o zjištění přítomnosti alespoň dvou ze 4 následujících kritérií<sup>60</sup>:

- **teplota těla nad 38° Celsia nebo teplota těla pod 36° Celsia**
- **srdeční frekvence nad 90 tepů za minutu**
- **dechová frekvence nad 20 dechů za minutu, nebo PaCO<sub>2</sub> méně než 32 mmHg**
- **počet bílých krevních elementů více než 12 000 mm<sup>3</sup>, resp. méně než 4 000 mm<sup>3</sup> nebo více jak 10 % nezralých forem**

Klinické stavy začínající od SIRS a pokračující přes prohlubující se komplikace až k multiorgánovému selhání (MOF), případně k smrti, tvoří kontinuum: SIRS – těžký SIRS – SIRS šok – MODS/MOFS – smrt.<sup>63</sup> Jako těžký SIRS označujeme stav s hypotenzí a známkami hypoperfuze a/nebo orgánové dysfunkce. Hypoperfuze a orgánová dysfunkce se mohou klinicky manifestovat několika způsoby jako změny mentálního stavu, oligurie, hypotenze, hypoxémie nebo laktátová acidóza.<sup>64</sup> Jakmile se u SIRS/septického pacienta objeví hemodynamická nestabilita a/nebo acidóza, nazývá se tento stav šokem. V případě syndromu multiorgánového selhání (MOFS) se jedná o přítomnost takového stavu, kdy je poškozena funkce orgánu natolik, že bez terapeutické intervence není schopna udržet homeostázu organismu.<sup>63</sup> Kardiochirurgická operace má jistě výhodu v znalosti časového údaje vzniku vlastního poranění (čas 0), na rozdíl od řady jiných klinických jednotek, kdy načasování prvotního okamžiku není známo.<sup>65</sup> Kardiochirurgická operace je tedy vhodným modelem studování zánětové odpovědi.

### 3.3. Kardiochirurgické operace a komplikace v pooperačním období

Každý výkon na srdci je spojen s určitým rizikem úmrtí a výskytu komplikací. Riziko úmrtí při jednotlivých operacích roste především s jejich komplexností, věkem a biologickým stavem pacienta. Nejčastější arytmiologickou komplikací v pooperačním období je fibrilace či flutter síní, s četností mezi 30–60 % u všech kardiochirurgických pacientů.<sup>66</sup> Příčina vzniku je multifaktoriální: operační trauma, zánětová odpověď, zvýšený síňový tlak, dysbalance autonomního nervového systému, metabolický a elektrolytový rozvrat, postperfuzní syndrom.<sup>67,68</sup> Výskyt fibrilace síní je vyšší u výkonů na chlopních než izolovaných revaskularizací myokardu, respektive nejvyšší je výskyt při kombinovaných výkonech. Nejčastěji se tato arytmie vyskytuje v prvních čtyřech pooperačních dnech, s maximem výskytu druhý pooperační den.<sup>69</sup> Studie ukazují, že zvýšení některých biomarkerů zánětu může být spojeno s rizikem vzniku fibrilace síní, výsledky jsou ovšem různorodé a to i v případě nejznámějšího biomarkeru zánětu – CRP.<sup>33,70,71</sup> Kromě CRP, byly zkoumány i jiné biomarkery zánětu, především IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  a leukocyty, ale i u těchto markerů jsou výsledky nejednoznačné.<sup>72</sup>

#### 4. CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE

1. Popsat a porovnat dynamiku hladin pentraxinu 3 a dalších zánětových biomarkerů (CRP, TLR2 a IL-8) u dvou skupin pacientů s odlišným klinickým projevem poškozující zánětové odpovědi po kardiochirurgické operaci (pacienti s odlišnou závažností SIRS a/nebo jeho komplikacemi ve srovnání s pacienty s nekomplikovaným pooperačním průběhem) s cílem identifikovat kardiochirurgické pacienty s vyšším rizikem vzniku poškozující zánětové odpovědi.
2. Popsat a porovnat dynamiku hladin pentraxinu 3 a dalších zánětových biomarkerů (CRP, IL-8, IL-18, IL-18BP, TLR2, MMP7, MMP8, sFas a sFasL) u pacientů operovaných na srdci s ohledem na fibrilaci síní (pacienti bez výskytu fibrilace síní, pacienti s nově vzniklou fibrilací síní pooperačně, pacienti s již předoperačním výskytem fibrilace síní, u kterých byla provedena MAZE procedura).

**Základní hypotéza výzkumu:** sledované markery zánětové odpovědi, především pentraxin 3, mají odlišnou dynamiku ve vztahu k různým klinickým situacím u kardiochirurgických pacientů.

#### 5. METODIKA

##### 5.1. Soubor nemocných

V období od května 2010 do července 2012 bylo do studie zařazeno 136 pacientů s písemným informovaným souhlasem, kteří podstoupili kardiochirurgickou operaci na Kardiochirurgické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Pro potřeby studie byl soubor rozdělen dle pooperačního průběhu, respektive rozsahu klinické manifestace zánětové odpovědi.

##### 5.1.1 Pacienti s odlišným klinickým projevem poškozující zánětové odpovědi po kardiochirurgické operaci (s odlišnou závažností SIRS a/nebo jeho komplikací)

Zařazeno bylo 42 kardiochirurgických pacientů operovaných s použitím mimotělního oběhu, kteří byli dle rozsahu klinické manifestace zánětové odpovědi rozděleni na dvě skupiny. U pacientů ve skupině A (21 pacientů) byl pooperační průběh komplikován minimálně klinickými známkami SIRS či jeho stadii (těžký SIRS, šokový stav, sepse, multiorgánové selhání). Tito pacienti vyžadovali kombinovanou vazoaktivní a inotropní podporu, z důvodu klinických známek vystupňované zánětové odpovědi byly podávány kortikoidy. SIRS byl definován přítomností minimálně dvou z výše uvedených kritérií (kapitola SIRS). U 21 pacientů byl pooperační průběh zcela nekomplikovaný (skupina B). Tito pacienti nevyžadovali žádné z vazoaktivních léků, nebyly podávány glukokortikoidy.

##### 5.1.2 Pacienti s odlišným klinickým projevem zánětové odpovědi po kardiochirurgické operaci s ohledem na fibrilaci síní

Stejný soubor 42 pacientů, primárně vybraných dle rozsahu klinické manifestace poškozující zánětové odpovědi, byl zařazen do podstudie a rozdělen do tří skupin dle přítomnosti a rozsahu fibrilace síní. U 22 pacientů nebyla předoperačně, ani pooperačně fibrilace síní dokumentována (skupina A: *no AF – no atrial fibrillation*). U 11 pacientů byla fibrilace síní dokumentována pomocí kontinuální EKG monitorace minimálně do 48 h po operaci (skupina B: *temporary AF – temporary atrial fibrillation*). U 9 pacientů (skupina C: *persistent AF – persistent atrial fibrillation*) byl již z důvodu předoperačně známé fibrilace síní proveden MAZE výkon. U těchto pacientů byla fibrilace síní dokumentována i v pooperačním období.

## 5.2. Charakteristika a klinické údaje souborů nemocných

U všech pacientů byly získány standardní anamnestické, klinické, laboratorní a echokardiografické údaje.

Demografické a předoperační údaje pacientů s odlišnou závažností SIRS a/nebo jeho komplikací jsou uvedeny v Tabulce 1.

**Tabulka 1.** Předoperační charakteristika skupin dle rozsahu zánětové odpovědi v pooperačním období

	Skupina A	Skupina B	p-hodnota
Počet pacientů (n)	21	21	
Věk (roky; medián, variační rozpětí)	68,0 (38–82)	62,0 (27–76)	0,232
Ženské pohlaví (n)	6 (28,6 %)	9 (42,9 %)	0,334
BMI (průměr ± SD)	28,2 ± 4,9	28,5 ± 4,0	0,848
Arteriální hypertenze (n)	16 (76,2 %)	16 (76,2 %)	1,000
Dyslipidémie (n)	12 (57,1%)	11 (52,4 %)	0,757
DM (n)	6 (28,6 %)	3 (14,3 %)	1,000
CHOPN (n)	5 (23,8 %)	0	0,048
Fibrilace síní (n)	9 (42,9 %)	1 (4,8 %)	0,009
Předchozí KCH operace (n)	3 (14,3 %)	2 (9,5 %)	1,000
Logistické EuroScore I (%; median, variační rozpětí)	9,6 (1,5–37,9)	4,7 (0,9–16,8)	0,097
LK ejekční frakce (%; n)			
> 50	10 (47,6 %)	17 (81,0 %)	0,057
30–50	9 (42,9 %)	4 (19,0 %)	
< 30	2 (9,5 %)	0	

Skupina A – pacienti s odlišnou závažností SIRS a/nebo jeho komplikací, skupina B – pacienti s nekomplikovaným pooperačním průběhem. BMI – body mass index; DM – diabetes mellitus; CHOPN – chronická obstrukční nemoc plicní; LK – levá komora; SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 2 uvádí demografické a předoperační údaje pacientů s ohledem na fibrilaci síní.

**Tabulka 2.** Předoperační charakteristika skupin s ohledem na fibrilaci síní

	Skupina A	Skupina B	Skupina C	p-hodnota
Počet pacientů (n)	22	11	9	
Věk (roky; medián, variační rozpětí)	58 ± 14	70 ± 6	66 ± 11	0,035
Ženské pohlaví (n)	6 (27,3 %)	4 (36,4 %)	5 (55,6 %)	0,366
BMI (průměr ± SD)	29,1 ± 4,4	26,5 ± 3,7	28,8 ± 5,1	0,255
Dyslipidémie (n)	12 (54,5 %)	9 (81,8 %)	2 (22,2 %)	0,030
DM (n)	1 (4,5 %)	2 (18,2 %)	2 (22,2 %)	0,242
CHOPN (n)	2 (9,1 %)	2 (18,2 %)	2 (22,2 %)	0,600
Předchozí KCH operace (n)	2 (9,1 %)	2 (18,2 %)	1 (11,1 %)	0,820
Logistické EuroScore I (%; median, variační rozpětí)	4,7 (0,9–16,8)	8,0 (2,9–14,9)	10,3 (2,3–37,9)	0,134
LK ejekční frakce (%; n)				
>50	17 (77,3 %)	7 (63,6 %)	3 (33,3 %)	0,078
30–50	5 (22,7 %)	3 (27,3 %)	5 (55,6 %)	0,243
<30	0	1 (9,1 %)	1 (11,1 %)	0,221

Skupina A – pacienti bez fibrilace síní, skupina B – pacienti s nově vzniklou pooperační fibrilací síní, skupina C – pacienti s před i pooperační fibrilací síní a výkonem MAZE. BMI – body mass index; DM – diabetes mellitus; CHOPN – chronická obstrukční nemoc plicní; LK – levá komora; SD – směrodatná odchylka.

### 5.3. Peroperační management

Jednalo se o heterogenní skupinu pacientů operovaných s použitím mimotělního oběhu, u kterých byly provedeny jednoduché operace typu CABG, výkonů na chlopních, na aortě či kombinovaných výkonů.

#### 5.3.1 Peroperační klinická data skupin dle rozsahu zánětové odpovědi v pooperačním období

Výkon na mitrální a trikuspidální chlopni byl proveden v 67 % a 53 % ve skupině A, oproti 24 % a 14 % ve skupině B ( $p = 0,005$  a  $p = 0,02$ ). Čas mimotělního oběhu/doba srdeční zástavy byl 130/94 minut ve skupině A, oproti 110/87 minut ve skupině B, bez statisticky významného rozdílu mezi skupinami ( $p = 0,450$  a  $p = 0,443$ ).

#### 5.3.2 Peroperační klinická data skupin dle výskytu fibrilace síní

Statisticky významně byl chirurgický výkon na mitrální a trikuspidální chlopni proveden častěji ve skupině C ( $< 0,001$ ), ostatní údaje (četnost CABG, výkon na aortální chlopni či aortě, doba mimotělního oběhu a doba srdeční zástavy) nevykazovaly statisticky významné rozdíly.

### 5.4. Časný pooperační management

#### 5.4.1 Dle rozsahu zánětové odpovědi v pooperačním období

Po operaci byli pacienti převezeni na jednotku intenzivní péče. V případě výskytu komplikací byla zahájena adekvátní terapie. Dle hemodynamického stavu byly aplikovány tekutiny a/nebo nasazena vazoaktivní podpora. Pacienti ve skupině A byli léčeni noradrenalinem a minimálně jedním z dalších vazoaktivních léků (dobutamin, levosimendan, milrinon). Na základě klinické manifestace SIRS a/nebo jejích komplikací (známky hypoperfuze a/nebo orgánové dysfunkce) bylo zahájeno podávání glukokortikoidů. Léčba glukokortikoidy byla zahájena kdykoliv v období od operace do 3. pooperačního dne. Čas zahájení, typ glukokortikoidů, doba podávání i dávka byly určovány na studii nezávislým lékařem jednotky intenzivní péče. Pacienti skupiny B nebyli léčeni ani glukokortikoidy, ani nebylo třeba podávání vazoaktivních léčiv při stabilním hemodynamickém stavu pacienta na jednotce intenzivní péče. Časná pooperační data ukazuje Tabulka 3.

**Tabulka 3.** Časná pooperační data skupin dle rozsahu zánětové odpovědi v pooperačním období.

	Skupina A	Skupina B	p-hodnota
Počet pacientů	21	21	
Výdej do drénů za 24h (ml; median, variační rozpětí)	800 (300–3 050)	400 (150–2 000)	0,007
Revize pro krvácení či tamponádu (n)	2 (9,5 %)	1 (4,8 %)	1,000
Ventilační čas (hodiny; median, variační rozpětí)	26 (5–265)	7 (3–20)	< 0,001
Reintubace (n)	4 (19,0 %)	0	0,107
ARDS (n)	6 (28,6 %)	0	0,021
Akutní renální selhání vyžadující dialýzu (n)	4 (19,0 %)	0	0,107
Cévní mozková příhoda (n)	2 (9,5 %)	0	0,488
Multiorgánové selhání (n)	2 (9,5 %)	0	0,488
Fibrilace síní (n)	16 (76,2 %)	4 (19,0 %)	0,001
Hluboká sternální infekce (n)	0	0	
Pobyt na JIP (hodiny; median, variační rozpětí)	119 (21–996)	45 (15–96)	< 0,001

Doba hospitalizace (dny; median, variační rozpětí)	20 (12–90)	10 (8–53)	< 0,001
30ti denní mortalita	0	0	
Skupina A – pacienti s odlišnou závažností SIRS a/nebo jeho komplikací, skupina B – pacienti s nekomplikovaným pooperačním průběhem. ARDS – syndrom akutní respirační tísně; JIP – jednotka intenzivní péče			

#### 5.4.2 Dle výskytu a rozsahu fibrilace síní

Po operaci byli pacienti převezeni na jednotku intenzivní péče. V případě výskytu fibrilace síní, ať již nově, nebo u pacientů po provedené MAZE proceduře, byla zahájena antiarytmická terapie amiodaronem a podávána antikoagulační terapie nízkomolekulárním heparinem subkutánně v terapeutických dávkách. Amiodaron se podával iniciálně v nasycovacích dávkách, později v dávce udržovací. Pokud to dovozovala hemodynamická situace, byla současně zahájena terapie betablokatory. Časná pooperační data ukazuje Tabulka 4.

**Tabulka 4.** Časná pooperační data skupin s ohledem na fibrilaci síní

	Skupina A	Skupina B	Skupina C	p-hodnota
Výdej do drénů za 24h (ml; median, variační rozpětí)	575 (150–2 000)	500 (200–1 500)	1150 (300–3 050)	0,101
Revize pro krvácení či tamponádu (n)	1 (4,5 %)	0	1 (11,1 %)	0,451
Ventilační čas (hodiny; median, variační rozpětí)	9 (3–24)	15 (5–96)	29 (5–78)	0,015
Reintubace (n)	0	1 (9,1 %)	3 (33,3 %)	0,012
ARDS (n)	2 (9,1 %)	1 (9,1 %)	2 (22,2 %)	0,686
Akutní renální selhání vyžadující dialýzu (n)	1 (4,5 %)	0	3 (33,3 %)	0,042
Cévní mozková příhoda (n)	0	0	0	
Multiorgánové selhání (n)	1 (4,5 %)	0	1 (11,1 %)	0,451
Hluboká sternální infekce (n)	0	0	0	
Pobyt na JIP (hodiny; median, variační rozpětí)	45 (15–140)	117 (21–144)	119 (44–996)	0,008
Doba hospitalizace (dny; median, variační rozpětí)	10 (7–52)	13 (7–39)	21 (12–90)	0,110
30ti denní mortalita	0	0	0	
Skupina A – pacienti bez fibrilace síní, skupina B – pacienti s nově vzniklou pooperační fibrilací síní, skupina C – pacienti s před i pooperační fibrilací síní a MAZE. ARDS – syndrom akutní respirační tísně; JIP – jednotka intenzivní péče				

#### 5.5. Sběr vzorků a zpracování

Odběr krve pro sběr vzorků byl prováděn z centrálního žilní katetru (subklaviálního či jugulárního) nebo odběrem z žilní kanyly (nejčastěji na předloktí) do dvou zkumavek – BD Vacutainer® EDTA a BD Vacutainer® (BD, Plymouth, Velká Británie) v následujících časech: před operací, bezprostředně po skončení operace (po ukončení sutury rány), 6 hodin po operaci, první, třetí a sedmý den po operaci. Plazma a sérum byly odděleny centrifugací a skladovány při teplotě -70°C.

Solubilní parametry byly kvantifikovány za použití metody ELISA a *luminex assay*. ELISA-destičky byly odečteny za pomoci 450 nm filtru na mikrodestičkové čtečce (Multiskan™ FC Microplate Photometer; Thermo Fisher Scientific, Inc., MA, USA) a výsledky analyzovány programem Genesis (Genesis-Software GmbH, Bochum,

Německo). *Luminex assays* byly prováděny pomocí systému Bio-Plex 200 a Bio-Plex Manager 6.1 softwaru (Bio-Rad, CA, USA).

Plazmatické hladiny PTX3 byly stanovovány ELISA kitem určeným k detekci lidského PTX3 (R&D Systems®, Minneapolis, MN, USA). Rozmezí esaje bylo 0,15–200 ng/ml. Hladina CRP v séru byla stanovována nefelometricky. CRP bylo analyzováno na přístroji Immage 800 (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA) za použití nefelometrického kitu od výrobce Beckman Coulter. Detekovatelné rozmezí hodnot bylo 1–960 mg/l. ELISA kity pro stanovení lidského sFasL a IL-8, stejně jako *luminex assay* pro zjištění koncentrace lidského MMP-7, MMP-8 a IL-18BP byly zakoupeny od R&D Systems (R&D Systems®, MN, USA). ELISA kity určené pro stanovení solubilní molekuly Fas byly zakoupeny od Cohesion Biosciences Limited (Čína) a kity pro detekci solubilního receptoru TLR2 pak od USCN Life Science, Inc. (Wuhan, Čína). ELISA kity pro kvantifikaci lidského IL-18 byly zakoupeny od Medical & Biological Laboratories Co., Ltd. (Japonsko). Výrobci se zaručují, že protilátky použité v ELISA kitech a *luminex assays* byly testovány pro možnou interference s podobnými proteiny a tedy detekují pouze protein, pro jehož detekci byly navrženy.

## 5.6. Zpracování získaných dat a jejich statistická analýza

Z Získané anamnestické a klinické údaje pacientů byly prospektivně ukládány do databáze vytvořené v programu Excel (MS Office Excel 2007; Microsoft, Redmond, Washington, USA) a umístěné na serveru Kardiochirurgické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Data byla následně seřazena, zpracována a statisticky analyzována. Klinické kontinuální a diskrétní proměnné jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka (SD) nebo jako medián a variační rozpětí (*range*), pokud neměla data normální rozložení. Klinické kategorické a ordinální proměnné jsou uvedeny formou absolutní či relativní (%) četnosti výskytu. Kontinuální a diskrétní proměnné byly porovnány párovým *t*-testem, dvouvýběrovým *t*-testem a jednocestnou analýzou rozptylu nebo Mann-Whitney testem, Kolmogorov-Smirnovov testem a Kruskal-Wallis analýzou rozptylu, pokud neměla data normální rozložení. Kategorické a ordinální proměnné byly porovnány Pearsonovým *chi*-kvadrátovým testem nebo Fischer exaktním testem, pokud byla četnost v jedné nebo obou skupinách nižší než 5. Sérové hladiny biomarkerů jsou uvedeny jako median a byly porovnány Kruskal-Wallis jednocestnou analýzou rozptylu s následným *post-hoc* Dunn testem a Bonferroni korekcí. Za statisticky významnou byla považována hodnota  $p < 0,05$ . Statistická analýza byla provedena programem IBM® SPSS® Statistics (verze 22.0.0.0 pro MS Windows; IBM Corporation, Armonk, New York, USA) a programem Statistica 10 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

## 6. VÝSLEDKY

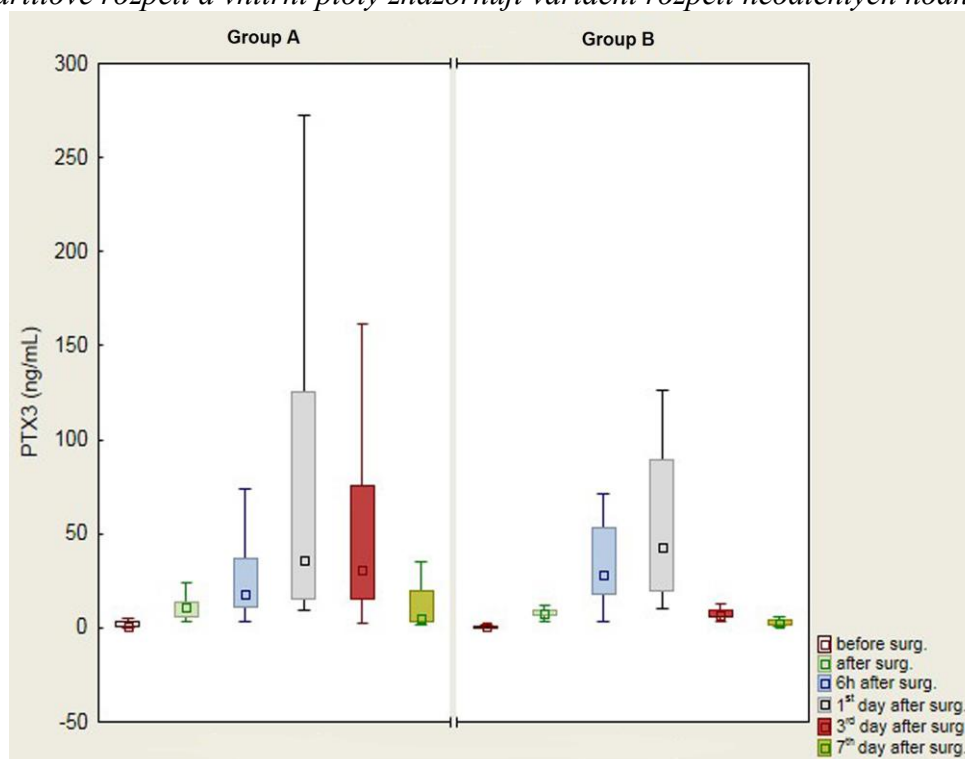
### 6.1. Analýza vzorků u pacientů dle rozsahu zánětové odpovědi v pooperačním období

#### 6.1.1 Sérové hladiny a dynamika PTX3

Předoperační sérová hladina PTX3 byla 0,6 ng/ml ve skupině A a 0,4 ng/ml ve skupině B. Ke zvyšování sérových hladin došlo po ukončení chirurgického výkonu a maximum bylo dosaženo první pooperační den (36,3 ng/ml ve skupině A oproti 42,7 ng/ml ve skupině B;  $p > 0,600$ ). Následně docházelo k poklesu hladin. Třetí pooperační den zůstala hladina PTX3 statisticky významně zvýšená ve skupině A (31,1 ng/ml) oproti skupině B (7,0 ng/ml);  $p < 0,006$ . Jednalo se o jediný statistický rozdíl pozorovaný mezi oběma skupinami. Zvýšené hladiny PTX3 zůstaly po celou dobu

pozorování, tedy do 7. pooperačního dne zvýšené oproti normálním, respektive výchozím hodnotám (Obr. 1).

**Obrázek 1.** Sérové hladiny PTX3 v obou skupinách. Čtverečky znázorňují medián, krabičky interkvartilové rozpětí a vnitřní ploty znázorňují variační rozpětí neodlehých hodnot.



### 6.1.2 Sérové hladiny a dynamika CRP

V obou skupinách byla pozorována podobná dynamika sérových hladin CRP a nedosahovala po celou dobu sledování statisticky významných rozdílů. Výchozí, předoperační hodnoty CRP byly 0,6 mg/l ve skupině A a 0,4 mg/l ve skupině B. K vzestupu hladin došlo šest hodin po chirurgickém výkonu. Maxima dosahovaly sérové hodnoty CRP třetí pooperační den s hodnotami 113 mg/l ve skupině A oproti 132 mg/l ve skupině B ( $p = 0,615$ ). Zvýšené sérové hladiny CRP zůstaly po celou dobu sledování (26,0 mg/l ve skupině A oproti 26,2 mg/l ve skupině B;  $p = 0,730$ ).

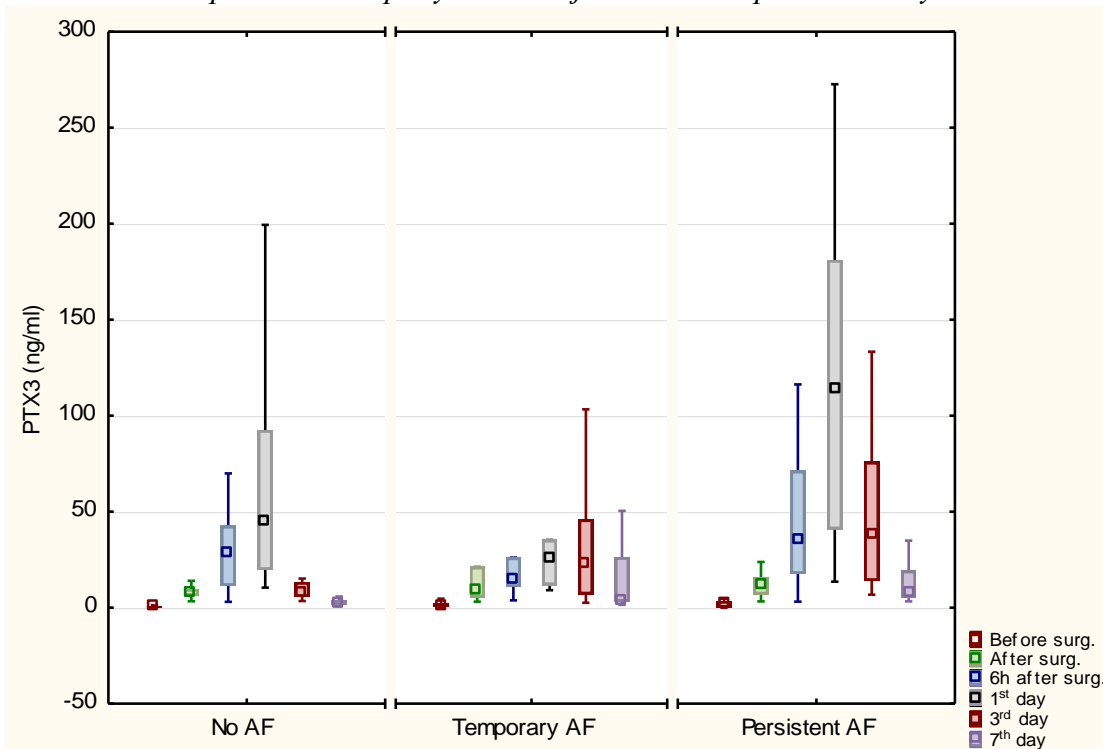
## 6.2. Analýza vzorků u pacientů s ohledem na fibrilaci síní

### 6.2.1 Sérové hladiny a dynamika PTX3

Předoperační sérové hladiny PTX3 byly 0,3 ng/ml ve skupině A, 0,5 ng/ml ve skupině B a 2,8 ng/ml ve skupině C, nedosahující statistické významnosti. Dynamika PTX3 vykazovala časnější vzestup sérových hladin oproti CRP s dosažením maxima 1. pooperační den (45,6 ng/ml, 26,0 ng/ml a 113,5 ng/ml;  $p = 0,075$ ). Významný statistický rozdíl hladin PTX3 byl pozorován třetí pooperační den (7,9 ng/ml oproti 37,5 ng/ml;  $p < 0,050$ ) a sedmý pooperační den (2,6 ng/ml oproti 8,0 ng/ml;  $p < 0,001$ ) mezi skupinou A (*no AF*) a skupinou C (*persistent AF*). V průběhu celého sledování nebyl shledán statisticky významný rozdíl mezi skupinami A a B, ani mezi skupinami B a C (Obr. 2).



**Obrázek 2.** Sérové hladiny a dynamika PTX3. Čtverečky znázorňují medián, krabičky interkvartilové rozpětí a vnitřní ploty znázorňují variační rozpětí neodlehých hodnot.



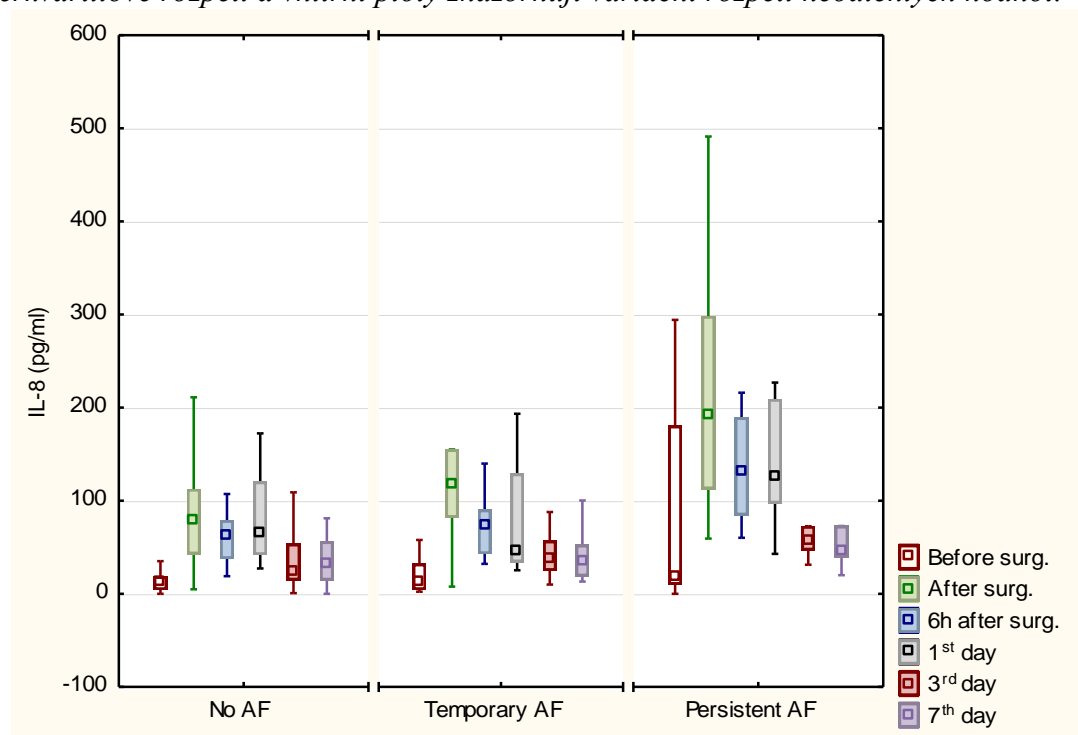
### 6.2.2 Sérové hladiny a dynamika CRP

Ve všech třech skupinách byla pozorována podobná dynamika hladin CRP a mezi jednotlivými skupinami nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v průběhu celého pozorovaného období. Výchozí sérová hladina CRP byla 2,5 mg/l ve skupině A, 1,6 mg/l ve skupině B oproti 4,4 mg/l ve skupině C. K dosažení maxima došlo 3. pooperační den s hodnotami 144,5 mg/l, 79,4 mg/ml a 96,2 mg/l ve skupinách A, B, C a ani v tomto případě nebyl rozdíl statisticky významný. Zvýšené hodnoty sérového CRP zůstaly nad výchozí předoperační hladinou i v 7. pooperační den (36,3 mg/l, 19,8 mg/l a 24,1 mg/ml).

### 6.2.3 Sérové hladiny a dynamika IL-8

Předoperační sérová hladina lidského IL-8 byla 13 pg/ml, 14 pg/ml a 18 pg/ml ve skupině A, B a C, nevykazující statisticky významný rozdíl. Bezprostředně po ukončení operace dosáhly hodnoty hladin maxima se 79 pg/ml ve skupině A, 118 pg/ml ve skupině B a 191 pg/ml ve skupině C, přičemž mezi skupinami A a C byl sledován statisticky významný rozdíl ( $p < 0,050$ ). Statisticky významný rozdíl byl pozorován mezi skupinami A a C i 6 hodin po operaci (63 pg/ml oproti 131 pg/ml;  $p < 0,050$ ) a ve 3. pooperační den (25 pg/ml oproti 57 pg/ml;  $p < 0,050$ ). Mezi skupinami B a C byl statisticky významný rozdíl pozorován 1. pooperační den (46 pg/ml oproti 125 pg/ml;  $p < 0,050$ ). Hodnoty IL-8 postupně klesaly od ukončení operace až k sedmému pooperačnímu dni. Ani 7. pooperační den však hodnoty neklesly pod hodnoty předoperační (31 pg/ml, 36 pg/ml a 47 pg/ml) (Obr. 3).

**Obrázek 3.** Sérové hladiny a dynamika IL-8. Čtverečky znázorňují medián, krabičky interkvartilové rozpětí a vnitřní ploty znázorňují variační rozpětí neodlehklých hodnot.



#### 6.2.4 Sérové hladiny a dynamika TLR2

Předoperační sérové hodnoty TLR2 byly 1,12 ng/ml, 1,17 ng/ml a 1,16 ng/ml ve skupině A, B a C. Hladiny TLR2 dosáhly maxima bezprostředně po ukončení operace (2,01 ng/ml, 4,26 ng/ml a 8,89 ng/ml;  $p = 0,093$ ). Rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významný. Od dosažení maximální hladiny hodnoty rychle klesaly (již v období šesti hodin po operaci) a v podstatě dosahovaly hodnoty předoperační, zejména sedmý pooperační den (1,2 ng/ml, 1,31 ng/ml a 1,19 ng/ml).

#### 6.2.5 Sérové hladiny a dynamika IL-18

Předoperační hladiny IL-18 byly 313 pg/ml, 305 pg/ml a 329 pg/ml ve skupině A, B a C. Po ukončení operace poklesly hladiny IL-18 pod hodnoty předoperační, kdy dosahovaly zároveň minima (276 pg/ml, 210 pg/ml a 216 pg/ml ve skupině A, B a C). Následoval postupný vzestup hladin a maximum bylo pozorováno 3. pooperační den ve skupině A a C (347 pg/ml a 478 pg/ml). Ve skupině B dosáhly hodnoty maxima 7. pooperační den (360 pg/ml). Během sledované periody nebyl mezi skupinami shledán statisticky významný rozdíl.

#### 6.2.6 Sérové hladiny a dynamika IL-18BP

Předoperační hladiny IL-18BP byly 13 pg/ml ve skupině A, 16 pg/ml ve skupině B a 14 pg/ml ve skupině C. Maxima dosahovaly hodnoty ve všech třech skupinách 1. pooperační den (38 pg/ml, 51 pg/ml a 34 pg/ml). Následoval pokles hladin, nicméně ani sedmý pooperační den nepoklesly hodnoty na úroveň předoperační (20 pg/ml ve skupině A, 29 pg/ml ve skupině B a 17 pg/ml ve skupině C). V průběhu sledovaného období nebyl mezi skupinami shledán statisticky významný rozdíl.

#### 6.2.7 Sérové hladiny a dynamika MMP7

Předoperační hladiny sérového MMP7 byly 110 pg/ml ve skupině A, 114 pg/ml ve skupině B a 123 pg/ml ve skupině C. Maximum bylo dosaženo 6 hodin po operaci

(253 pg/ml a 411 pg/ml) ve skupině A a C. Ve skupině B zůstaly hladiny na podobné úrovni s hodnotami 219 pg/ml bezprostředně po ukončení operace, 200 pg/ml šest hodin po operaci a 223 pg/ml 1. pooperační den. Hodnoty předoperační byly opět dosaženy třetí pooperační den ve skupině A a B (110 pg/ml a 115 pg/ml), následované mírným vzestupem 7. pooperační den (176 pg/ml a 172 pg/ml). Ve skupině C zůstaly třetí a sedmý pooperační den hladiny zvýšené (169 pg/ml a 196 pg/ml) oproti skupinám A a B, nedosahovaly však statisticky významného rozdílu.

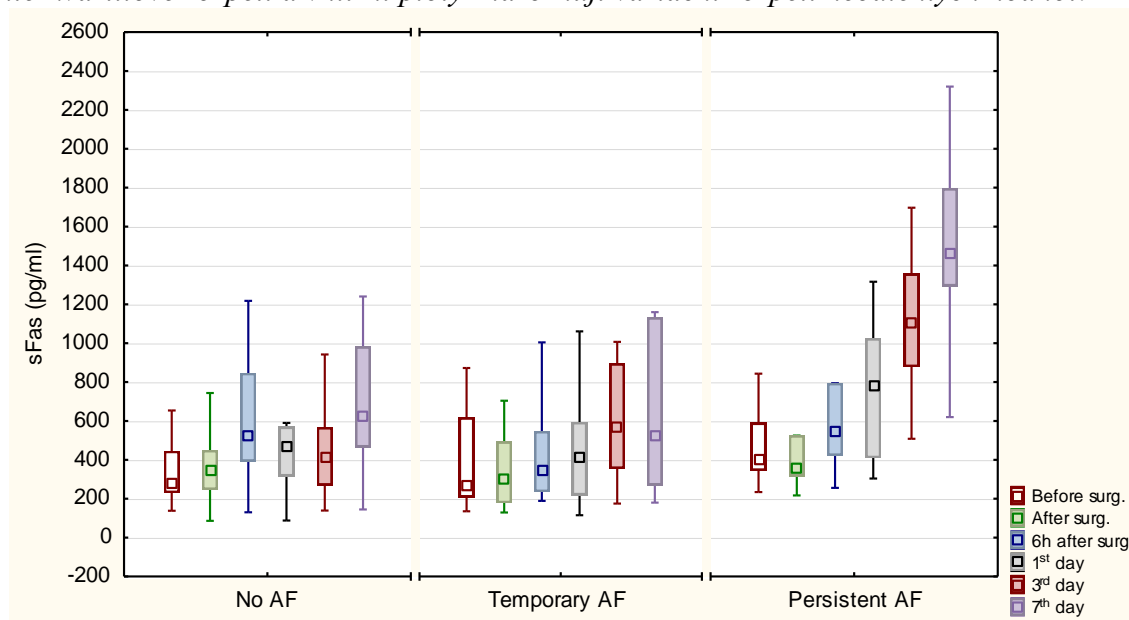
### 6.2.8 Sérové hladiny a dynamika MMP8

Předoperační hladiny MMP8 byly 756 pg/ml ve skupině A, 398 pg/ml ve skupině B a 397 pg/ml ve skupině C. Hladiny stoupaly od operace k dosažení maxima třetí pooperační den (2 562 pg/ml) a postupně klesaly na 2 308 pg/ml 7. pooperační den ve skupině A. Ve skupině B vzrůstaly postupně hodnoty po celé sledované období (předoperační hodnota 398 pg/ml a 7. pooperační den 1 966 pg/ml). Dynamika hladin ve skupině C byla podobná dynamice hladin ve skupině A s maximem 3. pooperační den (1 941 pg/ml) a mírným poklesem na 1 762 pg/ml 7. pooperační den. Během sledované periody nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl, ačkoliv ve skupině A byly hodnoty po celé sledované období vyšší ve srovnání s ostatními dvěma skupinami.

### 6.2.9 Sérové hladiny a dynamika sFas

Předoperační hodnoty sFas byly 275 pg/ml ve skupině A, 272 pg/ml ve skupině B a 406 pg/ml ve skupině C. Statisticky významný rozdíl v sFas hladinách byl pozorován 3. pooperační den (409 pg/ml oproti 1103 pg/ml;  $p < 0,010$ ) a 7. pooperační den (627 pg/ml oproti 1459 pg/ml;  $p < 0,050$ ) mezi skupinami A a C. Statisticky významný rozdíl byl pozorován 7. pooperační den (527 pg/ml oproti 1459 pg/ml;  $p < 0,050$ ) mezi skupinami B a C (Obr. 4).

**Obrázek 4.** Sérové hladiny a dynamika sFas. Čtverečky znázorňují medián, krabičky interkvartilové rozpětí a vnitřní ploty znázorňují variační rozpětí neodlehých hodnot.



### 6.2.10 Sérové hladiny a dynamika sFasL

Předoperační hladiny solubilní FasL byly ve skupině A 67 pg/ml, ve skupině B 56 pg/ml a 59 pg/ml ve skupině C. Bezprostředně po ukončení operace byl mezi skupinami A a B zaznamenán statisticky významný rozdíl v hladinách (85 pg/ml ve skupině A oproti 60 pg/ml ve skupině B;  $p < 0,010$ ). V těchto skupinách dosahovala

tato hodnota zároveň maxima. Minima a zároveň statisticky významného rozdílu mezi skupinami A a B bylo dosaženo 3. pooperační den (46 pg/ml oproti 35 pg/ml;  $p < 0,050$ ). Sedmý pooperační den došlo opět k mírnému vzestupu hladin ve skupině A a B, nicméně tyto hodnoty byly nižší než výchozí předoperační hodnoty (49 pg/ml ve skupině A oproti 34 pg/ml ve skupině B). Ve skupině C byla zaznamenána mírně odlišná dynamika hladin s iniciálním vzestupem a dosažením maxima na 71 pg/ml šest hodin po operaci. Následoval pokles pod hodnoty předoperační od prvního pooperačního dne (58 pg/ml) až k sedmému dni (32 pg/ml).

## 7. DISKUZE

Kardiochirurgická operace s použitím mimotělního oběhu slouží jako model zánětové odpovědi charakterizovaný zvýšením hladin jak prozánětových, tak protizánětových biomarkerů. Zvýrazněná zánětová odpověď může vést ke klinické manifestaci, k pooperačním komplikacím, orgánovým dysfunkcím či selhání až ke smrti organismu. Cílem je rozeznat tuto nežádoucí reakci co nejdříve, aby byla včasné zahájena adekvátní léčba vedoucí ke snížení pooperační morbidita a mortality pacientů.

V této práci došlo k pooperačnímu zvýšení všech sledovaných zánětových biomarkerů. U některých byla potvrzena jejich známá dynamika po inzultu, jímž kardiochirurgická operace je. U některých biomarkerů nebyla dynamika po kardiochirurgické operaci doposud popsána.

V případě sledování hladin PTX3 a CRP, TLR2, IL-8 ve skupinách rozdělených na podkladě vystupňované zánětové reakce byl nalezen statisticky významný rozdíl hladin PTX3 mezi oběma skupinami třetí pooperační den s vyšší hladinou ve skupině A, definované pooperačními známkami hypoperfuze a/nebo orgánovou dysfunkcí vyžadující terapii kombinací vazoaktivních léků a podáním glukokortikoidů. Nicméně očekávaný signifikantní rozdíl, již první pooperační den nebyl potvrzen. Je možné, že kardiochirurgická operace má nejspíše dlouhodobější a komplexnější pooperační průběh a tím se pravděpodobně možné komplikace na podkladě vystupňované zánětové odpovědi objeví později. Ve studii Salia a spol., kdy dynamika hladin PTX3 byla pozorována na myším modelu po akutním infarktu myokardu, zjistili, že k vzestupu hladin PTX3 dochází po 8 hodinách po permanentním uzávěru věnčité tepny myši. Hladina dosahovala maxima za 24 hodin a zůstala zvýšená po dobu 72 hodin od inzultu.<sup>73</sup> Ve studii publikované Perim a spol. s 37 pacienty po akutním infarktu myokardu dosahovaly sérové hodnoty PTX3 maxima mnohem dříve, již 7,5 hodiny po infarktu.<sup>16</sup> Tento rozdíl může být dán rozdílným časem prvotního inzultu. V naší studii je prvotní inzult jasně definován začátkem kardiochirurgické operace, v případě myšího modelu podvazem věnčité tepny. U pacientů z Periho souboru byl první odběr proveden při příjmu na jednotku intenzivní péče, což nebývá časem prvních klinických symptomů infarktu myokardu. U ostatních sledovaných biomarkerů nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientů rozdělených dle odlišného klinického projevu poškozující zánětové odpovědi po kardiochirurgické operaci (s odlišnou závažností SIRS a/nebo jeho komplikací).

Co se týče studie zabývající se zánětovými biomarkery u kardiochirurgických pacientů v peroperačním období s ohledem na fibrilaci síní je z literatury známé, že zánětová reakce není pouze jediným z faktorů, který může ovlivnit vznik a udržování fibrilace síní. Zánětová reakce se nejspíše významněji podílí na vzniku fibrilace síní u takzvané izolované (*lone*) fibrilace síní a nikoliv však u strukturálně postiženého srdce. Řada publikovaných prací zabývajících se zánětlivými biomarkery s ohledem na fibrilaci síní byla prováděna u pacientů bez strukturálního srdečního postižení.<sup>53,74,75</sup> Námi zařazení pacienti podstupovali kardiochirurgickou operaci z důvodu strukturálního postižení srdce.

Dynamika hladin CRP ve vztahu k fibrilaci síní a kardiochirurgické operaci byla často studována, nicméně publikovaná data jsou různorodá a nekoherentní. V naší studii jsme byli schopni ukázat a potvrdit známou dynamiku CRP s dosažením maxima třetí pooperační den po prvotním inzultu (kardiochirurgické operaci). V průběhu sledování nebyl mezi jednotlivými skupinami zaznamenán statisticky významný rozdíl hladin CRP.

Při důkladné rešerši literatury v databázi PubMed v březnu 2016 byla nalezena pouze jediná studie zabývající se problematikou PTX3 a fibrilace síní. V této studii pacienti, kteří měli vyšší hladiny PTX3, měli vyšší četnost výskytu pooperační fibrilace síní, než ti, kteří měli hodnoty PTX3 nižší.<sup>76</sup> Soeki a spol. zjistil významně vyšší hladiny PTX3 v krvi odebrané z levého ouška síně oproti hladinám zjištěným z periferně odebrané krve u pacientů s fibrilací síní (3,7 ng/ml oproti 3,3 ng/ml;  $p < 0,010$ ). Toto nebylo prokázáno u kontrolní skupiny pacientů s *Wolff-Parkinson-White* syndromem (2,4 ng/ml oproti 2,4 ng/ml). Odběry byly prováděny u pacientů podstupujících katetrizační izolaci plicních žil.<sup>21</sup> Masson a spol. zahrnul do své studie 382 pacientů s anamnézou fibrilace síní, kteří však v době zařazení do studie měli sinusový rytmus. Vstupní hodnoty IL-6, hsCRP ani PTX3 nebyly významně spojeny s vyšším rizikem návratu (opětovné epizody) fibrilace síní.<sup>22</sup> V naší studii došlo k vzestupu hladin PTX3 bezprostředně po operaci s dosažením maxima první pooperační den. Byl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi skupinou A (*no AF*) a skupinou C (*persistent AF*) třetí a sedmý pooperační den, nicméně nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi skupinami A a B. Toto by mohlo být vysvětleno krátkým biologickým časem PTX3, dlouhým intervalem mezi jednotlivými odběry vzorků a většinou pouze krátce trvající epizodou fibrilace síní v pooperačním období (řádově hodiny).

Ve studii publikované Wu a spol. byly hladiny IL-8 významně vyšší dvě hodiny po chirurgické revaskularizaci myokardu a první a druhý pooperační den u pacientů s pooperační fibrilací síní ve srovnání s těmi, u kterých v pooperačním období žádná epizoda fibrilace síní pozorována nebyla. Nicméně v této studii nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi skupinami šest hodin pooperační.<sup>77</sup> Tento výsledek je v rozporu s naším pozorováním, kdy statisticky významné rozdíly byly pozorovány bezprostředně po operaci, šest hodin po operaci a první pooperační den mezi skupinami A a C. Dynamika hladin v naší studii byla shodná s dynamikou popsanou Tsakiridisem a spol. u pacientů podstupujících chirurgickou koronární revaskularizaci. Na rozdíl od naší studie byly v této studii pozorované hodnoty IL-8 vyšší (maximum až 200 pg/ml).<sup>78</sup> Tato studie se však nezabývala vztahem dynamiky IL-8 k fibrilaci síní. Hladiny IL-8 byly v naší studii zvýšené ve všech třech skupinách již předoperačně (skupina A: 13 pg/ml, skupina B: 14 pg/ml a skupina C: 18 pg/ml) oproti normě ( $< 3 \text{ pg/ml}^{44}$ ), nedosahovaly však statisticky významného rozdílu.

Doposud nebyla publikovaná žádná studie zabývající se sérovou hladinou TLR2 u pacientů s fibrilací síní. Publikované studie se zabývaly a měřily lokální expresi TLR2 v srdečních strukturách (nejčastěji v oušku pravé síně) anebo na krevních buňkách. Xu a spol. publikoval studii ukazující vzestup lokální hladiny TLR2 u pacientů s perzistentní nebo permanentní fibrilací síní ve srovnání s pacienty, kteří měli sinusový rytmus či paroxysmální fibrilací síní.<sup>74</sup> Jediný pozorovaný rozdíl v sérových hladinách TLR2 byl bezprostředně po ukončení operace s nejvyššími hodnotami ve skupině C (*persistent AF*), ale rozdíly mezi skupinami nedosahovaly statistické významnosti ( $p = 0,093$ ).

Podobně jako sérové hodnoty TLR2, doposud nebyly publikovány studie zabývající se sérovými hladinami lidského MMP8 a pouze jedna studie zabývající se problematikou MMP7 s ohledem na fibrilaci síní byla publikovaná v *Chinese Biomedical Literature*, která neprokázala vztah mezi MMP7 a fibrilací síní.<sup>79</sup> Podle nedávno publikované metaanalýzy

Liu a spol. nejvíce sledované sérové hladiny matrixových metaloproteináz se týkají MMP9. Všechny tyto studie ukazují, že sérové hladiny cirkulujícího proteinu MMP9 jsou vyšší u pacientů s fibrilací síní. Jiné studie se týkaly lokální exprese matrixových metaloproteináz v srdečních síních, také převážně MMP9. I tyto studie ukázaly, že pacienti s fibrilací síní mají významně vyšší expresi matrixových metaloproteináz.<sup>74,79-85</sup> Tento fakt může přispět k strukturálnímu a elektrickému remodelingu síní a tím pádem inhibice matrixových metaloproteináz může ovlivnit síňovou přestavbu a náchylnost ke vzniku fibrilace síní.<sup>81</sup> Stejně tak jako zmiňovaná studie týkající se cirkulující MMP7<sup>79</sup>, tak ani naše studie nepotvrdila statisticky významně rozdílné sérové hladiny MMP7 ani MMP8 mezi skupinami. Zdá se, že tyto biomarkery nemají žádný diagnostický ani prognostický potenciál u pacientů s fibrilací síní.

Pouze jedna studie publikovaná Luanem a spol. se týkala sérových hladin IL-18 u pacientů s perzistentní, paroxysmální fibrilací síní a pacientů bez fibrilace síní u nestrukturálního postižení srdce. Tato studie ukázala, že sérové hladiny lidského IL-18 byly nezávislým prediktorem pro fibrilaci síní (perzistentní > paroxysmální) a tento marker by mohl být nadřazen jiným biomarkerům ve vztahu k fibrilaci síní.<sup>53</sup> Tato studie se zabývá pouze jednou, výchozí hladinou IL-18 (odběr byl proveden před srdeční katetrizací). V naší studii jsme byli schopni ukázat dynamiku tohoto markeru v peroperačním období. Předoperační hladiny se mezi jednotlivými skupinami statisticky významně nelišily ( $p = 0,796$ ) a to i přesto, že pacienti ve skupině C měli již předoperačně pozitivní anamnézu fibrilace síní. Současně sérové hladiny IL-18 ve skupině perzistentní fibrilace síní byly vyšší než v naší studii a dosahovaly hodnot vyšších, než námi naměřené maximum třetí pooperační den ve skupině C (535 pg/ml oproti 478 pg/ml). Tento fakt může přispět k teorii, že fibrilace síní u pacientů se strukturálním postižením srdce nemusí být tak významně spojena se zánětovou reakcí, jako je tomu u izolovaných (*lone*) fibrilací síní.

Několik studií se zabývalo solubilním Fas v oblasti kardiologie, především u chronického srdečního selhání.<sup>86-89</sup> Pouze jedna studie zabývající se solubilním Fas a fibrilací síní u neoperovaných pacientů ukázala vzájemný vztah.<sup>90</sup> My jsme tento výsledek mohli potvrdit. Statisticky významný rozdíl solubilního Fas mezi skupinami A a C byl pozorován třetí a sedmý pooperační den. Statisticky významný rozdíl v podílu sFas/sFasL byl v naší studii pozorován taktéž mezi skupinami A a C třetí a sedmý pooperační den.

## 8. ZÁVĚRY

Studie zabývající se dynamikou zánětových biomarkerů u pacientů s odlišným klinickým projevem poškozující zánětové odpovědi po kardiochirurgické operaci (s odlišnou závažností SIRS a/nebo jeho komplikací) ukázala statisticky významný rozdíl hladin sérového PTX3 u pacientů s/bez SIRS po kardiochirurgické operaci. Dá se tedy předpokládat, že by tento relativně nový biomarker mohl rozšířit v současné době klinicky používané spektrum zánětových biomarkerů k diagnostice poškozující zánětové reakce v peroperačním období. Díky lepší a především časnější diagnostice této nežádoucí reakce by mohla být zahájena adekvátní léčba a tím snížena četnost možných komplikací, délka hospitalizace, včetně z toho vyplývajícího vyššího komfortu a spokojenosti pacientů. Při současných znalostech však stále není možné stanovit hranici hladin (*cut-off*) PTX3, která by poukazovala na zvýšené riziko vzniku nežádoucí zánětové odpovědi. Proto jsou nutné další studie, které by objasnily skutečný diagnostický a prognostický potenciál PTX3.

Ve studii zabývající se zánětovými biomarkery v peroperačním období kardiochirurgických pacientů s ohledem na fibrilaci síní (pacienti bez výskytu fibrilace

síní, pacienti s nově vzniklou fibrilací síní pooperačně a pacienti s již předoperačním výskytem fibrilace síní, u kterých byla provedena MAZE procedura) bylo sledováno velké množství zánětových markerů, včetně jejich dynamiky. Studie prokázala statisticky významné rozdíly v dynamice PTX3, IL-8, sFas a sFasL. Naproti tomu studie neprokázala statistické rozdíly mezi skupinami rozdělenými dle fibrilace síní v případě CRP, TLR2, MMP7, MMP8 a IL-18 a IL-18BP. Zajímavé je, že u žádného ze sledovaných biomarkerů nebyly pozorovány statistické rozdíly mezi skupinami již předoperačně. Zdá se tedy, že žádný ze sledovaných biomarkerů není silným prediktivním faktorem ve vztahu k fibrilaci síní. Slibným faktorem ve vztahu k fibrilaci síní u kardiochirurgické operace se však zdá být IL-8, k jehož zvýšení a zároveň statistickým rozdílům mezi skupinami došlo již bezprostředně po operaci a tyto rozdíly přetrvávaly až do třetího pooperačního dne. Nadále však zůstává nejasné, zda vzestup zánětových biomarkerů je možnou spolupodílejší se příčinou vzniku fibrilace síní nebo naopak reakce na vzniklou fibrilaci síní. Další studie, zejména s vyšším počtem pacientů a případně s delší a intenzivnější dobou sledování, budou nutné k definitivním závěrům objasňujícím tyto specifické mechanismy. V současné době stále není jasné, zdali pentraxin 3 a další studované biomarkery mají diagnostickou či prediktivní schopnost zánětové odpovědi u nemocných operovaných na srdci.

## 9. POUŽITÁ LITERATURA

1. Hořejší V, Bartůňková J *Základy imunologie*. 4. vydání edition, 2009. Triton, Praha. ISBN 978-80-7387-280-9.
2. Iwasaki A, Medzhitov R Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science (New York, N.Y.)*, 2010, vol. 327, no. 5963, s. 291-295.
3. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006, vol. 124, no. 4, s. 783-801.
4. Moalli F, Jaillon S, Inforzato A, Sironi M, Bottazzi B, Mantovani A, Garlanda C Pathogen recognition by the long pentraxin PTX3. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2011, vol. 2011, no. s. 830421.
5. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annual review of immunology*, 2010, vol. 28, no. s. 157-183.
6. Bottazzi B, Garlanda C, Salvatori G, Jeannin P, Manfredi A, Mantovani A Pentraxins as a key component of innate immunity. *Current opinion in immunology*, 2006, vol. 18, no. 1, s. 10-15.
7. Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annual review of immunology*, 2003, vol. 21, no. s. 547-578.
8. Deban L, Jaillon S, Garlanda C, Bottazzi B, Mantovani A Pentraxins in innate immunity: lessons from PTX3. *Cell and tissue research*, 2011, vol. 343, no. 1, s. 237-249.
9. Breviario F, D'aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, Saccone S, Marzella R, Predazzi V, Rocchi M, Et Al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *The Journal of biological chemistry*, 1992, vol. 267, no. 31, s. 22190-22197.
10. Lee GW, Lee TH, Vilcek J TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 1993, vol. 150, no. 5, s. 1804-1812.

11. Alles VV, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Inrona M, Mantovani A Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood*, 1994, vol. 84, no. 10, s. 3483-3493.
12. Lee GW, Goodman AR, Lee TH, Vilcek J Relationship of TSG-14 protein to the pentraxin family of major acute phase proteins. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 1994, vol. 153, no. 8, s. 3700-3707.
13. Inrona M, Alles VV, Castellano M, Picardi G, De Gioia L, Bottazzai B, Peri G, Breviario F, Salmona M, De Gregorio L, Dragani TA, Srinivasan N, Blundell TL, Hamilton TA, Mantovani A Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood*, 1996, vol. 87, no. 5, s. 1862-1872.
14. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, Mantovani A Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Critical care medicine*, 2001, vol. 29, no. 7, s. 1404-1407.
15. Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, Sagara M, Kodama T, Inoue K Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*, 2009, vol. 47, no. 4, s. 471-477.
16. Peri G, Inrona M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, Pizzetti F, Maggioni AP, Moccetti T, Metra M, Cas LD, Ghezzi P, Sipe JD, Re G, Olivetti G, Mantovani A, Latini R PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation*, 2000, vol. 102, no. 6, s. 636-641.
17. Ketter P, Yu JJ, Cap AP, Forsthuber T, Arulanandam B Pentraxin 3: an immune modulator of infection and useful marker for disease severity assessment in sepsis. *Expert review of clinical immunology*, 2016, vol. 12, no. 5, s. 501-507.
18. Liu S, Qu X, Liu F, Wang C Pentraxin 3 as a prognostic biomarker in patients with systemic inflammation or infection. *Mediators of inflammation*, 2014, vol. 2014, no. s. 421429.
19. Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P, Vago L, Pasqualini F, Signorini S, Soldateschi D, Tarli L, Schweiger C, Fresco C, Cecere R, Tognoni G, Mantovani A Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*, 2004, vol. 110, no. 16, s. 2349-2354.
20. Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, Tracy RP, Psaty BM Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all-cause death: the Cardiovascular Health Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2009, vol. 29, no. 4, s. 594-599.
21. Soeki T, Bando S, Uematsu E, Matsuura T, Niki T, Ise T, Kusunose K, Hotchi J, Ueda Y, Tomita N, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Taketani Y, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Sata M Pentraxin 3 is a local inflammatory marker in atrial fibrillation. *Heart and vessels*, 2014, vol. 29, no. 5, s. 653-658.
22. Masson S, Aleksova A, Favero C, Staszewsky L, Bernardinangeli M, Belvito C, Cioffi G, Sinagra G, Mazzone C, Bertocchi F, Vago T, Peri G, Cuccovillo I, Masuda N, Barlera S, Mantovani A, Maggioni AP, Franzosi MG, Disertori M, Latini R Predicting atrial fibrillation recurrence with circulating inflammatory markers in patients in sinus rhythm at high risk for atrial fibrillation: data from the GISSI atrial fibrillation trial. *Heart (British Cardiac Society)*, 2010, vol. 96, no. 23, s. 1909-1914.
23. Tillett WS, Francis T Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *The Journal of experimental medicine*, 1930, vol. 52, no. 4, s. 561-571.
24. Abernethy TJ, Avery OT The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood : i. distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C polysaccharide of



- pneumococcus. *The Journal of experimental medicine*, 1941, vol. 73, no. 2, s. 173-182.
25. Russell AI, Cunninghame Graham DS, Shepherd C, Robertson CA, Whittaker J, Meeks J, Powell RJ, Isenberg DA, Walport MJ, Vyse TJ Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Human molecular genetics*, 2004, vol. 13, no. 1, s. 137-147.
  26. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, Yamamoto N, Szalai AJ, Fuller GM C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *The Journal of experimental medicine*, 1999, vol. 189, no. 3, s. 599-604.
  27. Shine B, De Beer FC, Pepys MB Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 1981, vol. 117, no. 1, s. 13-23.
  28. Pepys MB, Hirschfield GM C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*, 2003, vol. 111, no. 12, s. 1805-1812.
  29. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 2015, vol. 79, no. 3, s. 495-502.
  30. Al-Zaiti SS Inflammation-induced atrial fibrillation: pathophysiological perspectives and clinical implications. *Heart & lung: the journal of critical care*, 2015, vol. 44, no. 1, s. 59-62.
  31. Galea R, Cardillo MT, Caroli A, Marini MG, Sonnino C, Narducci ML, Biasucci LM Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect? *Texas Heart Institute journal/from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*, 2014, vol. 41, no. 5, s. 461-468.
  32. Ko D, Magnani JW, Hylek EM Biomarkers in lone atrial fibrillation - an additional 'fine tuning' of risk? *Current pharmaceutical design*, 2015, vol. 21, no. 5, s. 646-658.
  33. Hogue CW, Jr., Palin CA, Kailasam R, Lawton JS, Nassief A, Davila-Roman VG, Thomas B, Damiano R C-reactive protein levels and atrial fibrillation after cardiac surgery in women. *The Annals of thoracic surgery*, 2006, vol. 82, no. 1, s. 97-102.
  34. Krejsek J, Kolackova M, Mand'ak J, Kunes P, Holubcova Z, Holmannova D, Abuattieh M, Andrys C TLR2 and TLR4 expression on blood monocytes and granulocytes of cardiac surgical patients is not affected by the use of cardiopulmonary bypass. *Acta medica (Hradec Kralove)/Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Kralove*, 2013, vol. 56, no. 2, s. 57-66.
  35. Kang JY, Lee JO Structural biology of the Toll-like receptor family. *Annual review of biochemistry*, 2011, vol. 80, no. s. 917-941.
  36. Iwasaki A, Medzhitov R Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nature immunology*, 2004, vol. 5, no. 10, s. 987-995.
  37. Arslan F, Keogh B, Mcguirk P, Parker AE TLR2 and TLR4 in ischemia reperfusion injury. *Mediators of inflammation*, 2010, vol. 2010, no. s. 704202.
  38. Baggiolini M, Imboden P, Detmers P Neutrophil activation and the effects of interleukin-8/neutrophil-activating peptide 1 (IL-8/NAP-1). *Cytokines*, 1992, vol. 4, no. s. 1-17.
  39. Solomkin JS, Bass RC, Bjornson HS, Tindal CJ, Babcock GF Alterations of neutrophil responses to tumor necrosis factor alpha and interleukin-8 following human endotoxemia. *Infection and immunity*, 1994, vol. 62, no. 3, s. 943-947.
  40. Baghel K, Srivastava RN, Chandra A, Goel SK, Agrawal J, Kazmi HR, Raj S TNF-alpha, IL-6, and IL-8 cytokines and their association with TNF-alpha-308 G/A polymorphism and postoperative sepsis. *Journal of gastrointestinal surgery: official*

- journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 2014, vol. 18, no. 8, s. 1486-1494.
41. Hoch RC, Rodriguez R, Manning T, Bishop M, Mead P, Shoemaker WC, Abraham E Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Critical care medicine*, 1993, vol. 21, no. 6, s. 839-845.
  42. Kukielka GL, Smith CW, Larosa GJ, Manning AM, Mendoza LH, Daly TJ, Hughes BJ, Youker KA, Hawkins HK, Michael LH, Et Al. Interleukin-8 gene induction in the myocardium after ischemia and reperfusion in vivo. *The Journal of clinical investigation*, 1995, vol. 95, no. 1, s. 89-103.
  43. Huber AR, Kunkel SL, Todd RF, 3rd, Weiss SJ Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8. *Science (New York, N.Y.)*, 1991, vol. 254, no. 5028, s. 99-102.
  44. Ida N, Sakurai S, Hosoi K, Kunitomo T A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of interleukin-8 in biological fluids. *Journal of immunological methods*, 1992, vol. 156, no. 1, s. 27-38.
  45. Kanda T, Hirao Y, Oshima S, Yuasa K, Taniguchi K, Nagai R, Kobayashi I Interleukin-8 as a sensitive marker of unstable coronary artery disease. *The American journal of cardiology*, 1996, vol. 77, no. 4, s. 304-307.
  46. Velasquez IM, Frumento P, Johansson K, Berglund A, De Faire U, Leander K, Gigante B Association of interleukin 8 with myocardial infarction: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program. *International journal of cardiology*, 2014, vol. 172, no. 1, s. 173-178.
  47. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, vol. 60, no. 22, s. 2263-2270.
  48. Dinarello CA, Novick D, Puren AJ, Fantuzzi G, Shapiro L, Muhl H, Yoon DY, Reznikov LL, Kim SH, Rubinstein M Overview of interleukin-18: more than an interferon-gamma inducing factor. *Journal of leukocyte biology*, 1998, vol. 63, no. 6, s. 658-664.
  49. Dinarello CA Interleukin-18. *Methods (San Diego, Calif.)*, 1999, vol. 19, no. 1, s. 121-132.
  50. Nolan KF, Greaves DR, Waldmann H The human interleukin 18 gene IL18 maps to 11q22.2-q22.3, closely linked to the DRD2 gene locus and distinct from mapped IDDM loci. *Genomics*, 1998, vol. 51, no. 1, s. 161-163.
  51. Taniguchi M, Nagaoka K, Kunikata T, Kayano T, Yamauchi H, Nakamura S, Ikeda M, Orita K, Kurimoto M Characterization of anti-human interleukin-18 (IL-18)/interferon-gamma-inducing factor (IGIF) monoclonal antibodies and their application in the measurement of human IL-18 by ELISA. *Journal of immunological methods*, 1997, vol. 206, no. 1-2, s. 107-113.
  52. Novick D, Schwartsburd B, Pinkus R, Suissa D, Belzer I, Stoeber Z, Keane WF, Chvatchko Y, Kim SH, Fantuzzi G, Dinarello CA, Rubinstein M A novel IL-18BP ELISA shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18. *Cytokine*, 2001, vol. 14, no. 6, s. 334-342.
  53. Luan Y, Guo Y, Li S, Yu B, Zhu S, Li S, Li N, Tian Z, Peng C, Cheng J, Li Q, Cui J, Tian Y Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 2010, vol. 12, no. 12, s. 1713-1718.

54. Woessner JF, Jr., Taplin CJ Purification and properties of a small latent matrix metalloproteinase of the rat uterus. *The Journal of biological chemistry*, 1988, vol. 263, no. 32, s. 16918-16925.
55. Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 1998, vol. 12, no. 12, s. 1075-1095.
56. Kato R, Momiyama Y, Ohmori R, Taniguchi H, Nakamura H, Ohsuzu F Plasma matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 2005, vol. 69, no. 9, s. 1035-1040.
57. Nagata S Apoptosis regulated by a death factor and its receptor: Fas ligand and Fas. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 1994, vol. 345, no. 1313, s. 281-287.
58. Inazawa J, Itoh N, Abe T, Nagata S Assignment of the human Fas antigen gene (Fas) to 10q24.1. *Genomics*, 1992, vol. 14, no. 3, s. 821-822.
59. Cheng J, Zhou T, Liu C, Shapiro JP, Brauer MJ, Kiefer MC, Barr PJ, Mountz JD Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science (New York, N.Y.)*, 1994, vol. 263, no. 5154, s. 1759-1762.
60. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992, vol. 101, no. 6, s. 1644-1655.
61. Veselý J. Patofyziologická a klinická charakteristika SIRS a MODS. In., 2012.
62. Janota J. *Syndrom systémové zánětové odpovědi organizmu (Systemic inflammatory response syndrome – SIRS) a Syndrom multiorgánové dysfunkce (Multiple organ dysfunction syndrome – MODS)*. In., 2008.
63. Balk RA Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*, 2013, vol. 5, no. 1, s. 20-26.
64. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest*, 2009, vol. 136, no. 5 Suppl, s. e28.
65. Semler MW, Wheeler AP Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery: time for a change. *Chest*, 2014, vol. 145, no. 6, s. 1181-1182.
66. Bidar E, Maesen B, Nieman F, Verheule S, Schotten U, Maessen JG A prospective randomized controlled trial on the incidence and predictors of late-phase postoperative atrial fibrillation up to 30 days and the preventive value of biatrial pacing. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*, 2014, vol. 11, no. 7, s. 1156-1162.
67. Hogue CW, Jr., Creswell LL, Gutterman DD, Fleisher LA Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*, 2005, vol. 128, no. 2 Suppl, s. 9S-16S.
68. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2004, vol. 291, no. 14, s. 1720-1729.

69. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Alessie M, Schotten U Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 2012, vol. 14, no. 2, s. 159-174.
70. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001, vol. 104, no. 24, s. 2886-2891.
71. Ahlsson AJ, Bodin L, Lundblad OH, Englund AG Postoperative atrial fibrillation is not correlated to C-reactive protein. *The Annals of thoracic surgery*, 2007, vol. 83, no. 4, s. 1332-1337.
72. Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, Tong S, Shu M, Song Z, Li Y, Zhong L Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *International journal of cardiology*, 2013, vol. 169, no. 1, s. 62-72.
73. Salio M, Chimenti S, De Angelis N, Molla F, Maina V, Nebuloni M, Pasqualini F, Latini R, Garlanda C, Mantovani A Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*, 2008, vol. 117, no. 8, s. 1055-1064.
74. Xu Y, Sharma D, Du F, Liu Y The role of Toll-like receptor 2 and hypoxia-induced transcription factor-1alpha in the atrial structural remodeling of non-valvular atrial fibrillation. *International journal of cardiology*, 2013, vol. 168, no. 3, s. 2940-2941.
75. Ichiki H, Orihara K, Hamasaki S, Ishida S, Oketani N, Iriki Y, Ninomiya Y, Okui H, Kuwahata S, Fujita S, Matsushita T, Yoshifuku S, Oba R, Hirai H, Nagata K, Tei C The role of infection in the development of non-valvular atrial fibrillation: up-regulation of Toll-like receptor 2 expression levels on monocytes. *Journal of cardiology*, 2009, vol. 53, no. 1, s. 127-135.
76. Sezai A, Nakai T, Hata M, Yoshitake I, Shiono M, Kunimoto S, Hirayama A Feasibility of landiolol and bisoprolol for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a pilot study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2012, vol. 144, no. 5, s. 1241-1248.
77. Wu ZK, Laurikka J, Vikman S, Nieminen R, Moilanen E, Tarkka MR High postoperative interleukin-8 levels related to atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *World journal of surgery*, 2008, vol. 32, no. 12, s. 2643-2649.
78. Tsakiridis K, Zarogoulidis P, Vretzkakis G, Mikroulis D, Mpakas A, Kesisis G, Arikas S, Kolettas A, Moschos G, Katsikogiannis N, Machairiotis N, Tsiouda T, Siminelakis S, Belevlis T, Zarogoulidis K Effect of lornoxicam in lung inflammatory response syndrome after operations for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of thoracic disease*, 2014, vol. 6 Suppl 1, no. s. S7-S20.
79. Liu Y, Xu B, Wu N, Xiang Y, Wu L, Zhang M, Wang J, Chen X, Li Y, Zhong L Association of MMPs and TIMPs With the Occurrence of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Canadian journal of cardiology*, 2015, vol. no. s.
80. Hoit BD Matrix metalloproteinases and atrial structural remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, vol. 42, no. 2, s. 345-347.
81. Nakano Y, Niida S, Dote K, Takenaka S, Hirao H, Miura F, Ishida M, Shingu T, Sueda T, Yoshizumi M, Chayama K Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004, vol. 43, no. 5, s. 818-825.

82. Chen CL, Huang SK, Lin JL, Lai LP, Lai SC, Liu CW, Chen WC, Wen CH, Lin CS Upregulation of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases in rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2008, vol. 45, no. 6, s. 742-753.
83. Hu XR, Wang XH, Liu HF, Zhou WJ, Jiang H High mobility group box 1 protein: possible pathogenic link to atrial fibrillation. *Chinese medical journal*, 2012, vol. 125, no. 13, s. 2346-2348.
84. Wang W, Wu PS, Yang XL [Role of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*, 2010, vol. 30, no. 5, s. 1160-1162.
85. Wang X, Li Y, Liu L, Hu SS, Song YH, Wang W The role of matrix metalloproteinase-2 in the treatment of atrial fibrillation recurrence after a radiofrequency modified maze procedure. *Cardiology*, 2013, vol. 126, no. 1, s. 62-68.
86. Kinugawa T, Kato M, Yamamoto K, Hisatome I, Nohara R Proinflammatory cytokine activation is linked to apoptotic mediator, soluble Fas level in patients with chronic heart failure. *International heart journal*, 2012, vol. 53, no. 3, s. 182-186.
87. Hou YP, Wu JL, Fan Q, Liu MB, Yin BL, Zhang L Plasma concentration of Fas/Fas ligand and left ventricular function in response to metoprolol in conjunction with standard treatment. *Clinical science (London, England: 1979)*, 2007, vol. 112, no. 5, s. 299-304.
88. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Ohtsuka T, Seimiya K, Takano T Ongoing myocardial damage in chronic heart failure is related to activated tumor necrosis factor and Fas/Fas ligand system. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 2004, vol. 68, no. 8, s. 747-750.
89. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadou C, Kostakis G, Rigas A, Kyrzopoulos S, Iliodromitis E, Kremastinos D Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *The American journal of cardiology*, 2004, vol. 93, no. 10, s. 1309-1312.
90. Watson T, Shantsila E, Blann A, Lip GY Circulating progenitor cells in patients with atrial fibrillation and their relation with serum markers of inflammation and angiogenesis. *Thrombosis and haemostasis*, 2010, vol. 104, no. 2, s. 327-334.

## 10. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

### 10.1. Původní články v časopisech s IF

1. **Holubcova Z**, Kunes P, Mandak J, Vlaskova D, Kolackova M, Holmannova D, Andrys C, Krejsek J, Holubec T. Pentraxin 3 and other inflammatory biomarkers related to atrial fibrillation in cardiac surgery. *Perfusion*. (In press; IF 1,442)
2. Holmannova D, Kolackova M, Mandak J, Kunes P, **Holubcova Z**, Holubec T, Krejsek J. Effects of conventional CPB and mini-CPB on neutrophils CD162, CD166 and CD195 expression. *Perfusion*. 2016 Sep 13. (Epub ahead of print; IF 1,442)
3. Holmannova D, Kolackova M, Mandak J, Kunes P, **Holubcova Z**, Krejsek J, Vlaskova D, Andrys C. Inhibitory CD200R and proapoptotic CD95/CD95L molecules on innate immunity cells are modulated by cardiac surgery. *Perfusion*. 2015;30:543-55. (IF 0,935)

4. **Holubcova Z**, Kunes P, Mandak J, Kolackova M, Andrys C, Krejsek J, Holubec T. Could Pentraxin 3 be a new diagnostic marker for excessive inflammatory response in cardiac surgery? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62:670-6. (IF 1,075)
5. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D,..., **Holubcova Z**,... Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med.* 2013;368:1179-88. (IF 53,486)
6. Kolackova M, Krejsek J, Svitek V, Kunes P, Mandak J, **Holubcova Z**, Lonsky V. The effect of conventional and mini-invasive cardiopulmonary bypass on neutrophil activation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:152895. (IF 2,059)
7. Jankovicova K, Kolackova M, Kunes P, **Holubcova Z**, Krejsek J, Mandak J. Interferon gamma receptor expression on granulocytes of cardiac surgical patients is modulated differently by the type of cardiopulmonary bypass used. *Perfusion.* 2012;27:49-55. (IF 0,745)
8. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D,..., **Holubcova Z**,... Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. *N Engl J Med.* 2012;366:1489-1497. (IF 53,486)
9. Holubec T, Laco J, **Holubcova Z**, Vojacek J, Dominik J, Steiner I, Harrer J. Repair of thoracic aortic aneurysm due to non-infectious aortitis. *J Cardiac Surg.* 2012;27:199-204. (IF 0,865)
10. Laco J, Steiner I, Holubec T, Dominik J, **Holubcova Z**, Vojacek J. Isolated thoracic aortitis: clinicopathological and immunohistochemical study of 11 cases. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20:352-360. (IF 1,881)

#### 10.2. Přehledové články v časopisech s IF

1. Kunes P, Mandak J, **Holubcova Z**, Kolackova M, Krejsek J. Actual position of interleukin (IL)-33 in atherosclerosis and heart failure: Great Expectations or En Attendant Godot? *Perfusion.* 2015;30:356-74. (IF 0,935)
2. Kunes P, Mandak J, **Holubcova Z**, Kolackova M, Krejsek J. The long pentraxin PTX3: a candidate anti-inflammatory mediator in cardiac surgery. *Perfusion.* 2013;28:377-89. (IF 0,745)
3. Kunes P, **Holubcova Z**, Kolackova M, Krejsek J. Pentraxin 3 (PTX 3): an endogenous modulator of the inflammatory response. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:920517. (IF 2,059)
4. Kunes P, **Holubcova Z**, Kolackova M, Krejsek J. Interleukin-33, a novel member of the IL-1/IL-18 cytokine family, in cardiology and cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58:443-9. (IF 0,753)

#### 10.3. Původní články v časopisech bez IF

1. Krejsek J, Kolackova M, Mandak J, Kunes P, **Holubcova Z**, Holmannova D, Abuattieh M, Andrys C. TLR2 and TLR4 expression on blood monocytes and granulocytes of cardiac surgical patients is not affected by the use of cardiopulmonary bypass. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2013;56:57-66.

#### 10.4. Přehledové články v časopisech bez IF

1. Kunes P, **Holubcova Z**, Kolackova M, Krejsek J. Paradoxes and Pitfalls of Interleukin-33 in Atherosclerosis. *Open Clin Chem J.* 2012;5:13-20.
2. Kunes P, **Holubcova Z**, Kolackova M, Krejsek J. The counter-regulation of atherogenesis: a role for interleukin-33. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2010;53:125-9.

3. Kunes P, **Holubcova Z**, Krejsek J. Occurrence and significance of the nuclear transcription factor Krüppel-like factor 4 (KLF4) in the vessel wall. Acta Medica (Hradec Králové). 2009;52:135-9.

#### 10.5. Přednášky na odborných setkáních

1. Holubec T, **Holubcova Z**, Kunes P, Vlaskova D, Kolackova M, Andrys C, Krejsek J, Mandak J. Could Pentraxin 3 be a prognostic marker for excessive inflammatory response in cardiac surgery? 32nd Cardiovascular Surgical Symposium – CSS, Zürs, Austria, 22.–29. 03. 2014.
2. Holubec T, **Holubcová Z**, Vojáček J, Laco J, Tuna M, Dominik J, Šteiner I, Harrer J. Naše zkušenosti s operacemi výdutí hrudní aorty pro neinfekční aortitidu. Kardiochirurgický den, Hradec Králové, 10.02.2011.
3. Holubec T, **Holubcová Z**, Vojáček J, Laco J, Tuna M, Dominik J, Šteiner I, Harrer J. Naše zkušenosti s operacemi výdutí hrudní aorty pro neinfekční aortitidu. IV. sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie, České Budějovice, 04.–05.11.2010.
4. **Holubcová Z**, Holubec T, Vojáček J, Laco J, Tuna M, Dominik J, Šteiner I, Harrer J. Operace výdutí hrudní aorty pro neinfekční aortitidu. XVIII. Výroční sjezd České kardiologické společnosti. Brno, 16.–19.05.2010.
5. Holubec T, Harrer J, **Holubcová Z**, Brzek V, Mandák J, Žáček P., Vojáček J, Omran N. Nadnárodní grantová studie „CORONARY“ – aktuální stav. Kardiochirurgický den, Hradec Králové, 24.11.2009.
6. Harrer J, Šorm Z, Holubec T, **Holubcová Z**. Současná pozice miniinvazivních revaskularizačních výkonů (MID-CAB). Kardiochirurgický den, Hradec Králové, 26. 09. 2008.
7. Harrer J, Holubec T, **Jodasová Z**, Žáček P, Dominik J, Harrerová L. Complete versus incomplete revascularization in patients with severe left anterior descending coronary artery (LAD) stenosis and right coronary artery (RCA) occlusion. 5<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of International Society for Minimally Invasive Cardiac Surgery, New York, USA, June 20.–23.2002.
8. Harrer J, Holubec T, **Jodasová Z**. Oprávněnost revize teorie nutnosti kompletní revaskularizace v souvislosti s miniinvazivními výkony. Společný seminář Kardiocentra FN v Hradci Králové, 23.01.2002.
9. Harrer J, Holubec T, **Jodasová Z**. Je oprávněná revize teorie nutnosti kompletní revaskularizace v souvislosti s miniinvazivními výkony? IV. Letní setkání českých a slovenských kardiochirurgických center, Brno, 15.-17.06. 2001.