

Hladiny cytokínov u pacientov pred a po uzávere defektu predsieňového septa (typ II) Amplatzovým oklúzorom

IVAN PECHÁŇ¹, MÁRIA BUCOVÁ², KATARÍNA DAŇOVÁ¹, VILIAM FRIDRICH¹, STANISLAV MIZERA¹, BRANISLAV LÍŠKA¹, LUKÁČ HALČÁK³, VIERA RENDEKOVÁ³
Bratislava, Slovenská republika

PECHÁŇ I, BUCOVÁ M, DAŇOVÁ K, FRIDRICH V, MIZERA S, LÍŠKA B, HALČÁK L, RENDEKOVÁ V. Hladiny cytokínov u pacientov pred a po uzávere defektu predsieňového septa (typu II) Amplatzovým oklúzorom. *Cardiol* 2005;14(6):313–318

Cieľ práce: Srdcovú chirurgiu a intervenčné kardiovaskulárne výkony sprevádza rozvoj viac-menej výraznej systémovej zápalovej odpovede, ktorá za nepriaznivých okolností môže poškodiť životne dôležité orgány. Cieľom práce bolo zistiť, do akej miery sa u pacientov, ktorí sa podrobili uzávere defektu predsieňového septa relatívne šetrnou, minimálne invazívnou metódou pomocou Amplatzovho oklúzora, rozvíja systémovej zápalová reakcia.

Súbor pacientov a metódy: V pilotnej štúdii sme stanovili hladiny vybraných cytokínov u 10 pacientov, ktorých sme klinicky kompletne vyšetrili a indikovali na uzáver defektu predsieňového septa pomocou Amplatzovho samocentrovateľného oklúzora. Hladiny pro- a protizápalových cytokínov sme stanovovali v periférnej krvi pacientov ráno pred a na druhý deň ráno po uzávere defektu a v srdcových predsieňach počas uvedeného výkonu.

Výsledky: Uzáver defektu predsieňového septa štatisticky významne zvýšil hladiny prozápalového cytokínu IL-6 v periférnej vénovej krvi (o 182 %, $p < 0,05$), mierne sa zvýšila aj hladina protizápalového cytokínu – transformujúceho rastového faktora – TGF- β_1 , ako aj kontraregulačného mediátora – solubilného receptora TNF-R1. Ich vzostup však nebol štatisticky významný. Koncentrácie protizápalového imunoregulačného cytokínu IL-10 sa po zákroku výrazne nezmenili. Hladiny sledovaných cytokínov okrem TGF- β_1 v krvi predsiení srdca boli nižšie v porovnaní s ich hladinami v periférnej krvi. Pozoruhodným nálezom boli podstatne vyššie koncentrácie TGF- β_1 , ako aj nižšie hladiny IL-10 v krvi oboch srdcových predsiení v porovnaní s ich hladinami v periférnej krvi.

Záver: Uzáver defektu predsieňového septa Amplatzovým oklúzorom sprevádza len mierna systémovej zápalová reakcia (zvýšenie koncentrácie IL-6 na druhý deň po výkone). Nenastáva však pri ňom rozvoj systémovej zápalovej odpovede. Vysoké hladiny TGF- β_1 v krvi ľavej a pravej predsieni sú s veľkou pravdepodobnosťou dôsledkom a prejavom dlhodobých cirkulačných zmien, ako aj zmien tlakových pomerov v srdci pacientov s defektom predsieňového septa.

Kľúčové slová: uzáver defektu predsieňového septa (typ II) – Amplatzov samocentrovateľný oklúzor – zápal – prozápalové cytokíny – protizápalové cytokíny – transformujúci rastový faktor β_1

PECHAN I, BUCOVA M, DANOVA K, FRIDRICH V, MIZERA S, LISKA B, HALCAK L, RENDEKOVA V. Cytokine levels in patients before and after atrial septal defect closure with the Amplatzer occluder. *Cardiol* 2005;14(6):313–318

Objectives: Cardiac surgery and invasive cardiovascular interventions are associated with a more or less pronounced systemic inflammatory response, that can graduate in adverse conditions to septic events. The aim of our study was to estimate, by pro- and anti-inflammatory cytokine level determination, whether a systemic inflammatory response also occurs in patients undergoing atrial septal defect closure by a relatively safe, minimally invasive method using the Amplatzer occluder.

Patients and methods: In a pilot study, in a small group of ten patients, who were clinically entirely investigated and indicated for atrial septal defect closure with the Amplatzer self-centering occluder, the levels of some cytokines were determined. Blood samples were taken from the peripheral vein before and after atrial septal defect closure and from the heart atria during the intervention.

Results: There was a statistically significant increase of levels of proinflammatory cytokine – IL-6 in the peripheral venous blood of patients after atrial septal defect closure, (up to 180 per cent - $p < 0.05$), but the levels of antiinflammatory cytokines – IL-10 and soluble TNF R1-receptor – were almost unchanged. We found markedly lower levels of these cytokines from the heart atria compared with the levels from the peripheral venous blood. It was noteworthy that the levels of transforming growth factor – TGF- β_1 – in the blood samples from both heart atria were markedly higher levels in comparison with the peripheral blood levels of this cytokine. However, neither the TGF- β_1 levels from the left heart atrium, nor the TGF- β_1 levels in the peripheral venous blood of the patients were influenced by atrial septal defect closure.

Conclusion: Cytokine levels measured in the peripheral venous blood before and after atrial septal defect closure by the Amplatzer occluder indicated that this intervention is not associated with a clinically significant systemic inflammatory response. However, high levels of transforming growth factor β_1 focused attention on the possibility of influencing the processes of fibrosis, hypertrophy and subsequent heart remodeling.

Key words: Atrial septal defect (type II) closure – Amplatzer self-centering occluder – Inflammation – Proinflammatory cytokines – Antiinflammatory cytokines – Transforming growth factor β_1

Zo ¹Slovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb v Bratislave, z ²Imunologického ústavu LF UK v Bratislave a z ³Ústavu lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LF UK v Bratislave, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 24. augusta 2005; prijaté dňa 4. októbra 2005

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ivan Pecháň, DrSc., Slovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, e-mail: pechan@susch.sk

Pred viac ako desaťročím sa štandardné chirurgické riešenie uzávere defektu predsieňového septa srdca začalo v indikovaných prípadoch postupne nahrádzať transkatérovým uzáverom pomocou špeciálneho Amplatzovho samocentrovateľného oklúzora. Táto šetrná, vcelku

bezpečná a pacienta podstatne menej zafažujúca metóda sa zaviedla i na slovenských a o niečo neskôr aj na českých pracoviskách (1, 2). Bezprostredné, krátko- i dlhodobé sledovania pacientov, u ktorých sa uvedená metóda použila, ukázali jej nesporné výhody, najmä minimum významnejších komplikácií (3, 4). Použitie tejto vysoko efektívnej intervenčnej metódy výrazne znížilo počet pacientov operovaných štandardnou chirurgickou technikou pri použití umelého krvného obehu, ktorá sa dnes používa už iba pri extrémne veľkých defektoch septa, anomálnom výstupu pľúcnych žíl do pravej predsieňe alebo pri defekte typu septum primum, čo predstavuje necelých 20 % pacientov (5).

Napriek tomu, že uzáver defektu predsieňového septa Amplatzovým samocentrovateľným oklúzorom je šetrný a pacientmi dobre tolerovaný intervenčný výkon, dochádza pri ňom k limitovanému mechanickému poškodeniu tkaniva, o čom svedčia mierne zvýšené hladiny kardiálneho troponínu I, ktoré sa detegujú krátko po uzávere najmä väčších defektov (6). V experimentoch na zvieratách sa zistilo, že opísaný výkon vyvoláva lokálnu zápalovú reakciu a ešte tri mesiace po uzávere defektu sa našiel v okolí miesta uzáveru granulomatózny zápal (7). Chceli sme sa preto presvedčiť, či táto zápalová odpoveď zostáva lokalizovaná len v mieste výkonu, alebo má tendenciu sa šíriť a vyvolať syndróm systémovej zápalovej odpovede, ktorý sa občas rozvíja po uzávere defektu predsieňového septa štandardným chirurgickým postupom pomocou umelého krvného obehu.

Zápal je prirodzenou obrannou reakciou organizmu na poškodenie buniek, tkanív a orgánov. Jeho hlavnými znakmi sú aktivácia cievneho endotelu a monocytovomakrofágového systému, pričom sa tvorí celé spektrum mediátorov, medzi ktorými dominujú prozápalové cytokíny. Každá zápalová reakcia, či už lokálna alebo systémová, má predovšetkým obranný charakter. Vzhľadom na svoje pluripotentné pôsobenie však môžu cytokíny, najmä ak ich tvorba dlhodobo pretrváva alebo sa vylúčia vo vyšších koncentráciách, zapríčiniť rozvoj syndrómu systémovej zápalovej odpovede (SIRS) – sepsy, prípadne až septický šok (8). Vysoké koncentrácie prozápalových cytokínov môžu poškodiť životne dôležité orgány (MODS) a vyvolať multiorgánové zlyhanie (MOF) (8). Zistilo sa, že prozápalové cytokíny, predovšetkým faktor nekrotizujúci nádory (TNF), výrazne ovplyvňujú kontraktilitu myokardu, spolupôsobia pri rozvoji poischemickej funkčnej depresie a preukazuje sa tiež priamy vzťah niektorých interleukínov s vývojom dyskinézy steny srdcových komôr (9 – 11).

V organizme takmer súčasne s tvorbou prozápalových cytokínov tak na lokálnej, ako aj na systémovej úrovni sa

tvoria kontraregulačné protizápalové cytokíny a ďalšie protizápalové mechanizmy, ktoré sú príčinou vzniku syndrómu kompenzačnej antagonistickej odpovede (CARS) (8). Keďže uvedené cytokíny potláčajú bunkovú imunitu, pri prestrelení kompenzačnej odpovede môže dôjsť k imunoparalýze, stavu, počas ktorého je pacient neschopný zvládať akúkoľvek infekciu. Z uvedeného vyplýva, že čím silnejšia je zápalová reakcia, tým silnejšia bude protizápalová reakcia a že hlavnou úlohou tejto reakcie je vypufrovanie aktivity vysokej koncentrácie prozápalových cytokínov a vytvorenie „správneho koktailu cytokínov“, ktorý zabezpečí adekvátnu imunitnú odpoveď (8, 12).

Cieľom našej štúdie bolo zistiť, či aj u takej bezpečnej a miniinvasívnej metóde, akou je uzáver defektu predsieňového septa Amplatzovým oklúzorom, nevzniká okrem lokálneho zápalu aj systémový zápal. Jednou z možností bolo okrem štandardných klinických vyšetrení postupov sledovanie hladín pro- a protizápalových cytokínov pred, počas a po uskutočnení tohto intervenčného výkonu.

Súbor pacientov a metodika

V tejto pilotnej štúdií sa postupne sledovalo 10 pacientov, ktorých exaktne klinicky vyšetrili a indikovali na uzáver defektu predsieňového septa intervenčnou metódou s použitím Amplatzovho oklúzora. Išlo o sedem žien a troch mužov vo veku 42 ± 5 rokov. Transezofágovou echokardiografiou zistená priemerná veľkosť predsieňového defektu bola 19 ± 2 mm, priemerná hodnota koncového diastolického priemeru pravej komory 42 ± 3 mm a priemerná hodnota systolického tlaku v pľúcnici bola 44 ± 3 mmHg. Priemerná hodnota pomerov pľúcneho a systémoveho prietoku bola $1,7 \pm 0,3$. Intervenčný výkon sa robil štandardnou technikou, používanou v ostatných desiatich rokoch v Detskom kardiocentre v Bratislave a neskôr i v Slovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb v Bratislave (13). Uzáver defektu sa uskutočnil Amplatzovým samocentrovateľným oklúzorom (AGA Medical Co., Golden Valley, USA). Podľa periprocedurálneho kontrolného transezofágového echokardiografického vyšetrenia nastal tesne po uzávere defektu signifikantný pokles maximálnej rýchlosti krvného prietoku cez a. pulmonalis o 34 % (zo 142 ± 19 cm/s na 109 ± 24 cm/s po výkone, $p < 0,05$).

Vzorky periférnej vénovej alebo predsieňovej krvi sme odoberali do štandardných jednorazových skúmaviek s prídavkom sodnej soli EDTA (BD Vacutainer) v piatich intervaloch (tabuľka 1). Po centrifúgovaní ($3\ 000$ g, 10 min, 4°C) sme odsali plazmu a zmrazili ju pri -25°C až

do vyšetrenia. V plazme po rozmrazení sme vyšetřovali šest parametrov: faktor nekrotizujúci nádory (TNF), interleukín 6 (IL-6), interleukín 8 (IL-8), interleukín 10 (IL-10), solubilný receptor TNF I (TNF-RI) a transformujúci rastový faktor β_1 (TGF- β_1).

Uvedené imunologické parametre sme stanovili komerčnými diagnostickými súpravami (R&D Systems Inc., Minneapolis, USA). Výsledky sa uvádzajú ako aritmetické priemery jednotlivých nameraných hodnôt a ich stredné chyby (S.E.M.). Pri štatistickom vyhodnotení sme použili nepárový Studentov t-test, pričom za významné sme považovali hodnoty s $p < 0,05$.

Tabuľka 1 Intervaly odberov krvných vzoriek

Table 1 Blood sampling intervals

1	ranný odber z vény pred uzáverom defektu predsieňového septa (Morning venous sampling before closure of atrial septal defect)
2	odber z pravej predsieni pred uzáverom defektu (Sampling from right atrium before defect closure)
3	odber z ľavej predsieni pred uzáverom defektu (Sampling from left atrium before defect closure)
4	odber z pravej predsieni po uzávere defektu (Sampling from right atrium after defect closure)
5	ranný odber z vény po uzávere defektu (Morning venous sampling after defect closure)

Výsledky

Stanovenie hladín pro- a protizápalových cytokínov v periférnej vénovej krvi a krvných vzoriek odoberaných z pravej a ľavej predsieni srdca dovolilo – zatiaľ u malého súboru pacientov – získať niektoré začiatkové poznatky.

Hodnoty dvoch parametrov – TNF a IL-8 – mali všetci pacienti pod hranicou stanoviteľnosti použitými, všeobecne akceptovanými diagnostickými testami.

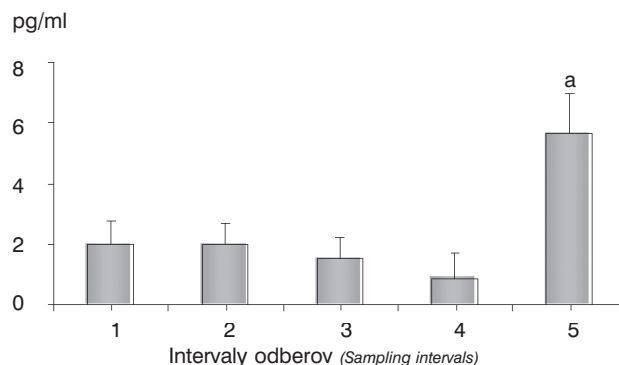
Prvý deň po uzávere predsieňového septa sa v periférnej krvi pacientov významne zvýšila hladina prozápalového cytokínu IL-6 (o 182 %, $p < 0,05$). Hladiny tohto parametra v krvi predsieni srdca boli v porovnaní s periférnou krvou výrazne nižšie, avšak priamo v srdci sa po výkone štatisticky významne nezmenili (**graf 1**).

Pri porovnaní koncentrácií protizápalového cytokínu IL-10 v periférnej krvi pred a v prvý deň po chirurgickej intervencii sa nezistili štatisticky preukazné rozdiely. Koncentrácie IL-10 boli však počas výkonu nižšie v krvi oboch srdcových predsieni v porovnaní s ich hodnotami v periférnej krvi (**graf 2**).

Hladina solubilného receptora TNF-RI po intervenčnom výkone mierne stúpla, vzostup však nebol významný. Koncentrácia TNF-RI sa počas výkonu podstatne nemenila ani v krvi srdcových predsieni (**graf 3**).

Najvýraznejšie rozdiely sa zistili v hladinách TGF- β_1 . Popri nevýznamnej zmene hladiny v periférnej krvi pred

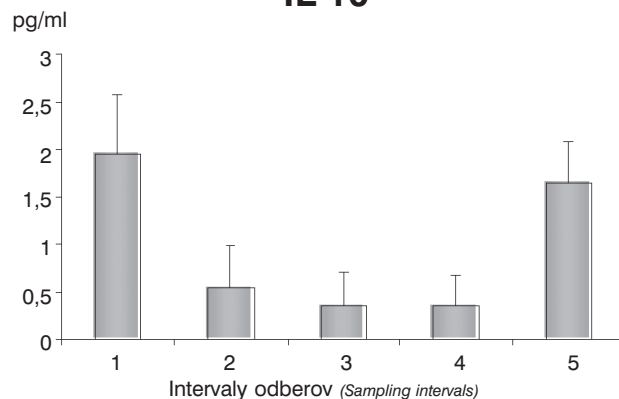
IL-6



Graf 1 Hladiny interleukínu-6 (IL-6) u pacientov pred a po uzávere defektu predsieňového septa

Graph 1 Interleukin-6 (IL-6) levels in patients before and after atrial septal defect closure. Intervaly odberov v tabuľke 1, štatistická významnosť: a = $p < 0,05$ (Sampling intervals – see Table 1. Statistical significance: a = $p < 0,05$)

IL-10



Graf 2 Hladiny interleukínu-10 (IL-10) u pacientov pred a po uzávere defektu predsieňového septa

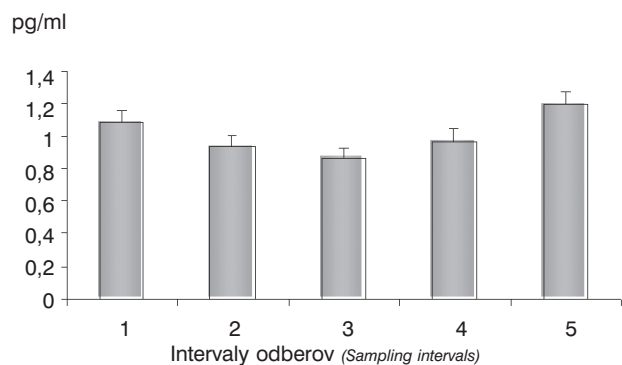
Graph 2 Interleukin-10 (IL-10) levels in patients before and after atrial septal defect closure. Intervaly odberov v tabuľke 1 (Sampling intervals – see Table 1)

a po výkone sa zistili dvoj- až trojnásobne vyššie hladiny tohto faktora v srdcových predsieňach v porovnaní s periférnou krvou ($p < 0,001$) (**graf 4**).

Diskusia

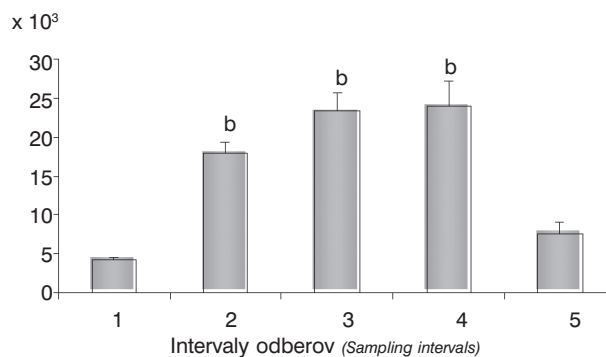
Predbežné výsledky našej pilotnej štúdie uskutočnenej na malom súbore pacientov ukázali, že lokálna zápalová odpoveď, ktorá je logickým dôsledkom uskutočneného intervenčného výkonu – uzáveru defektu predsieňového septa Amplatzovým oklúzorom – sa spája s významným zvýšením hladín IL-6 na druhý deň po výkone. Bol to jediný z vyšetřovaných cytokínov, ktorého koncentrácia sa v periférnej krvi štatisticky významne zvýšila na druhý

TNF-RI



Graf 3 Hladiny solubilného receptora tumornekrotizujúceho faktora (TNF-RI) u pacientov pred a po uzávere defektu predsieňového septa
Graph 3 Soluble receptor of tumor necrotizing factor (TNF-RI) levels in patients before and after atrial septal defect closure
Intervaly odberov v tabuľke 1 (Sampling intervals – see Table 1)

TGF- β_1



Graf 4 Hladiny transformujúceho rastového faktora- β_1 (TGF- β_1) u pacientov pred a po uzávere defektu predsieňového septa
Graph 4 Transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) in patients before and after atrial septal defect closure
Intervaly odberu v tabuľke 1. Štatistická významnosť oproti hladine v periférnej vénovej krvi pred uzáverom septa: $b = p < 0,001$ (Sampling intervals – see Table 1. Statistical significance vs. peripheral venous blood samples before defect closure: $b = p < 0.001$)

deň po zákroku. Tento prozápalový cytokín dobre koreluje s aktivitou zápalového procesu a stimuluje tvorbu proteínov akútnej fázy v pečeni (14). Potvrdilo sa stúpanie jeho hladiny pri kardiochirurgických výkonoch, kedy sa tvorí najmä v myokarde (15). Zvýšenie hladiny IL-6 po uzávere defektu predsieňového septa môže byť dôsledkom lokálneho zápalu, ktorý sa rozvíja v mieste výkonu. Syndróm systémovej zápalovej odpovede však pri uzávere defektu predsieňového septa Amplatzovým oklúzorom nevzniká. Všetkých pacientov na druhý deň po operácii prepustili do domácej starostlivosti. Prvý deň po intervenčnom výkone sa v periférnej krvi mierne zvýšila hladina protizápalového cytokínu TGF- β_1 a tiež protizápalového markera – solubilného receptora TNF-RI. Účelom tejto kompenzačnej reakcie je snaha imunitného systému organizmu po nastolení rovnovážneho stavu medzi oboma druhmi týchto bunkových mediátorov (8, 12). Pretože zápalová reakcia nebola silná, protizápalová aktivita v zmysle vzostupu TGF- β_1 a TNF-RI nebola významná. Hladinu IL-10 v periférnej krvi intervenčný výkon neovplyvnil. Zaujímavý je však nález nižšej koncentrácie IL-10 v krvi oboch predsiení v porovnaní s jej koncentráciou v periférnej krvi.

Za najvýznamnejší poznatok tejto štúdie považujeme nález výrazne vyšších hladín TGF- β_1 v krvných vzorkách z oboch predsiení srdca v porovnaní s jeho hladinami v periférnej krvi (**graf 4**). Tento protizápalový cytokín má spomedzi všetkých cytokínov najsilnejšiu imunosupresívnu aktivitu. Zvýšená hladina TGF- β_1 v krvi oboch predsiení by tak mohla byť príčinou nízkych hladín všetkých sledovaných cytokínov v krvi predsiení srdca, najmä IL-10, ktorého hladina v periférnej krvi je vyššia. TGF- β potláča totiž tvorbu prozápalových, ako aj protizápalových cytokínov (16).

Okrem toho sa TGF- β_1 považuje za jeden z hlavných faktorov, ktoré sa zúčastňujú rozvoja tkanivovej fibrózy (17). Produkuje sa predovšetkým v makrofágoch, lymfocytoch a krvných doštičkách, ale aj v myokarde (18). Zvýšená expresia TGF- β_1 sa zistila aj v ľavej komore srdca pri idiopatickej hypertrofickej kardiomyopatii (19) a dokázalo sa jej ďalšie narastanie pri prechode zo stabilnej hypertrofie do srdcového zlyhania (20). Zjavné je vzájomné pôsobenie TGF- β_1 a IL-10 – oba negatívne pôsobia na imunitnú odpoveď sprostredkovanú T-lymfocytmi a predpokladá sa ich účasť v poruche imunity pri kardiochirurgických výkonoch, ktoré sa robia v umelom krvnom obehu (21).

Významným poznatkom je zistenie, že TGF- β_1 sa v úzkom vzťahu s renín-angiotenzínovým systémom (RAS) zúčastňuje procesu remodelácie srdca. Súčasným pôsobením oboch týchto faktorov sa kontroluje rozvoj hypertrofie a fibrózy srdca, čo môže vyústiť do následnej dysfunkcie tohto orgánu (22). Hlavným faktorom v tomto procese ostáva aktívna molekula RAS – angiotenzín II (AT II), ktorý stimuluje proliferáciu fibroblastov a produkciu viacerých proteínov – kolagénu, fibronektínu, laminínu. Dlhodobé podávanie AT II môže indukovať produkciu TGF- β_1 , a to aj bez zjavného zvýšenia krvného tlaku (23). Niektorí autori sa domnievajú, že pôsobenie AT II na dospelé kardiomyocyty je nepriame a že sa uskutočňuje parakrinne cestou pomocou TGF- β_1 , ktorý sa uvoľňuje z myofibroblastov (24, 25). Proces vyvolaný jeho dlhodobou zvýšenou expresiou a uvoľňovaním spôsobuje progredujúcu hypertrofiu srdca a jeho remodeláciu (26). Ukázalo sa, že zvýšená pro-

dukcia transformujúceho rastového faktora v hypertrofovanom srdci sa môže priamo zúčastňovať prechodu stabilnej formy do srdcového zlyhania (20).

Z uvedeného možno vysloviť predpoklad, že zistené zvýšené hodnoty TGF- β_1 v krvi oboch predsiení srdca by mohli byť odpoveďou na zmenu tlakových pomerov v tejto oblasti a upozornením na nástup reparačných mechanizmov, ktoré po dlhšom trvaní môžu viesť k fibróze a remodelácii štruktúr srdca. Jednoznačný záver o bezprostredných, najmä o dlhodobých vplyvoch tohto faktora na morfológické a funkčné zmeny srdca nemožno vysloviť nielen kvôli malému súboru pacientov, ale predovšetkým pre nemožnosť dlhodobého sledovania týchto hladín v srdcových predsieniach.

Záver

Výrazný nárast hladiny prozápalového cytokínu IL-6 na druhý deň po uskutočnení uzáveru defektu predsieňového septa Amplatzovým samocentrovateľným oklúzorom svedčí o rozvoji mierneho zápalu po tomto výkone, avšak systémová zápalová odpoveď, ktorá sa objavuje pri uzávere defektov predsieňe pri použití umelého krvného obehu, sa nerozvinula ani u jedného z pacientov. Poukazuje na to skutočnosť, že hladiny protizápalových a imunoregulačných markerov ako TGF- β_1 a TNF-RI v periférnej krvi sa zvýšili len nesignifikantne. Nezaznamenali sme ani výrazné zmeny v hladinách IL-10 v periférnej krvi.

Za najvýznamnejší poznatok tejto štúdie považujeme nález výrazne vyšších hladín TGF- β_1 a tiež nižších hladín IL-10 v krvných vzorkách z oboch predsiení srdca v porovnaní s ich hladinami v periférnej krvi. Jednoznačný záver o bezprostrednom a dlhodobom význame výrazne vyšších koncentrácií TGF- β_1 v srdcových predsieniach pred a po uzávere defektu predsieňového septa v našej pilotnej štúdii si zatiaľ nedovoľujeme vysloviť. Možno však predpokladať, že zistené zvýšené hodnoty TGF- β_1 v krvi oboch predsiení srdca by mohli poukázať na zmenu tlakových pomerov v tejto oblasti, ako aj na nástup reparačných mechanizmov, ktoré by po dlhšom trvaní mohli spôsobiť fibrózu. Z teoretického, ale najmä z klinického hľadiska by mohol mať význam poznatok, že vzhľadom na úzke vzájomné prepojenie expresie TGF- β_1 a zvýšenia hladiny AT II, terapia ACE inhibítormi a blokátormi AT₁ receptorov by mohla efektívne zabrániť narastaniu hladín TGF- β_1 , čo by následne spomalilo rozvoj fibrózy a hypertrofiu srdca s remodeláciou jeho štruktúr (27, 28).

Autori vyslovujú srdečné poďakovanie pp. Viere Ujlakovej a Kataríne Suchoňovej za excelentnú technickú spoluprácu. Práca je súčasťou výskumných úloh grantov MZ SR – SÚSCH 04/04 a 12/04.

Literatúra

1. Masura J, Gavora P, Formanek A, et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering Amplatzer Septal Occluder. Initial human experience. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;42:388–393.
2. Želízko M, Mašura J, Janek B, et al. Katetrizačný uzáver defektu septa síní u dospelých. *Cor Vasa* 2000;42:519–521.
3. Masura J, Gavora P, Podnar T. Long-term outcome of transcatheter secundum-type atrial septal defect closure using Amplatzer septal occluders. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:505–507.
4. Wang JK, Tsai SK, Wu MH, et al. Short- and intermediate-term results of transcatheter closure of atrial septal defect with Amplatzer Septal Occluder. *Am Heart J* 2004;148:511–517.
5. Fischer G, Stich J, Uebing A, et al. Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart* 2003;89:199–204.
6. Tarnok A, Bocsi J, Osmancik P, et al. Cardiac troponin I release after transcatheter atrial septal defect closure depends on occluder size but not on patient's age. *Heart* 2005;91:219–222.
7. Bloch Thomsen A, Schneider M, Baandrup U, et al. Animal experimental implantation of a septal defect occluder system. *Heart* 1998;80:606–611.
8. Bucová M. Úloha cytokínov v rozvoji lokálneho a systémového zápalu a septického šoku. *Vnitř Lék* 2002;48:755–762.
9. Barry WH. Mechanisms of immune-mediated myocyte injury. *Circulation* 1994;89:2421–2431.
10. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387–389.
11. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:626–633.
12. McBride WT, McBride SJ. The balance of pro- and antiinflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesth* 1998;11:15–22.
13. Mašura J, Gavora P. Katetrizačný uzáver defektu predsieňového septa pomocou samocentrovateľného Amplatzovho oklúzora. *Cardiol* 1999;8:171–179.
14. Lorenz HM, Kalden JR. Zytokine und Mediatoren als therapeutische Ansatzpunkte. *Internist* 1999;156:1646–1653.
15. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, et al. Myocardium is the major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:806–811.
16. Bucová M. Polarizácia lymfocytov T a úloha cytokínov v iniciálnom procese rozvoja autoimunity. *Rheumatologia* 2002;16:117–124.

-
17. Border WA, Nobel NA. Transforming growth factor-b in tissue fibrosis. *A Engl J Med* 1994;331:1286–1292.
 18. Li RK, Li G, Mickle DA, et al. Overexpression of transforming growth factor-beta 1 and insulin-like growth factor-1 in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:874–881.
 19. Aziz T, Saad RA, Burgess M, et al. Transforming growth factor beta and myocardial dysfunction following heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:177–186.
 20. Song H, Foster AH, Conte JV, et al. Presentation and localization of transforming growth factor beta isoforms and its receptor subtypes in human myocardium in the absence and presence of heart failure. *Circulation* 1997;96(Suppl. I):I–362.
 21. Sablotzki A, Welters I, Lehmann A, et al. Plasma levels of immunoinhibitory cytokines interleukin-10 and transforming growth factor-beta in patients undergoing coronary surgery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:763–768.
 22. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999;79:215–262.
 23. Wenzel S, Taimor G, Piper HM, et al. Redox-sensitive intermediates mediate angiotensin II-induced p38 MAP kinase activation, AP-1 binding activity, and TGF-beta expression in adult ventricular cardiomyocytes. *FASEB J* 2001;15:2291–2293.
 24. Gray MO, Long CS, Kalinyak JE, et al. Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF-beta 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovasc Res* 1995;40:342–363.
 25. Rosenkranz S. TGF-b, and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc Res* 2004;63:423–432.
 26. Williams B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *Am J Cardiol* 2001;87(8A):10C–17C.
 27. Kang NS, Yim HE, Bar IS, et al. ACE inhibition modulates transforming growth factor-beta receptors in the young rat. *Pediatr Nephrol* 2003;18:865–871.
 28. Erman A, Veksler S, Gafter U, et al. Renin-angiotensin system blockade prevents the increase in plasma transforming growth factor beta 1, and reduces proteinuria and kidney hypertrophy in the streptozotocin-diabetic rat. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5:146–151.

Autori venujú prácu p. Prof. MUDr. Jurajovi Fabiánovi, DrSc. k jeho životnému jubileu.