

VYDÁVÁ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## VEDOUcí REDAKTOR

**Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.**

III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

## REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA  
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.  
Ústav biofyziky 1. LF UK  
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.  
Interní ambulantní oddělení – osteocentrum,  
Ústřední vojenská nemocnice  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA  
Klinika anesteziologie a resuscitace 2. LF UK  
a IPVZ FNM  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber  
Ordinace praktického lékaře pro dospělé  
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.  
II. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.  
Osteocentrum LF UK a FN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.  
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

Prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH  
Kancelář WHO v ČR  
Rytířská 31, 110 00 Praha 1

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.  
Farmakologický ústav 2. LF UK  
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

Prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA  
Ortopedická klinika 2. LF UK a VFN  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.  
Ústav klinické biochemie a laboratorní  
diagnostiky 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

**Odborný redaktor pro část původních prací**

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

**Za číslo 4/2015 odpovídá**

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

## OBSAH

### Úvodník

Svačina Š. Nová koncepce Časopisu lékařů českých ..... 155

### Přehledové články

Marešová V. Malá historie infekčních nemocí od padesátých let minulého století a význam očkování ..... 156

Svěcený J, Syková E, Tichý M, Laštůvka J. Nové možnosti terapeutické revaskularizace u ischemické choroby dolních končetin v rámci syndromu diabetické nohy autologní transplantací kmenových buněk ..... 161

Matoušovic K, Městecký J, Vondrák K, Dušek J, Chvátalová E, Háček J, Horynová Stuchlová M, Kasperová A, Rossmann P, Šterzl I, Raška M. IgA nefropatie – jistoty, pochybnosti a výhledy kauzální léčby ..... 168

Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. Výplach žaludku při perorální intoxikaci – sporné pohledy na problematiku ..... 174

### Původní práce

Dostál M, Pastorková A, Lanzinger S, Schneider A, Bastian S, Senghaas M, Erzen Z, Novák J, Kolodnítska T, Šrám RJ, Peters A. Podíl znečištěného ovzduší na vzniku nemocí způsobených životním prostředím ..... 176

Študla V, Petrová P, Píka T, Lochman P, Minařík J, Bačovský J, Srovnalík K. Analýza sérových hladin Dickkopf-1 (DKK-1) u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu ..... 181

### Dějiny lékařství

Lukáš K. Příběh apendixu ..... 189

Alušík T, Alušík Š. Dna a její výskyt, popisy a léčení ve starověku ..... 194

Čech P. Laureáti Nobelovy ceny: Baruj Benacerraf ..... 196

### Aktuality

Svačina Š, Broukal Z, Šmucler R. Prof. MUDr. Jiří Mazánek, DrSc. obdržel cenu J. E. Purkyně 2015 ..... 198

Nové složení výborů odborných společností a spolků lékařů ČLS JEP – 2015 ..... 199

Šimůnková M. Tisková konference ČLS JEP ..... 200

### Osobní zprávy

Palička V. Životní jubileum prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc. .... 202

Životní jubilea členů ČLS JEP – 70 a více let ..... 203

## CONTENTS

(No. 4, 24th August 2015) Journal of Czech Physicians

### Editorial

Svačina Š. The new concept of the Journal of Czech Physicians ..... 155

### Review Articles

Marešová V. A short history of infectious diseases since the fifties of the last century and the importance of vaccination ..... 156

Svěcený J, Syková E, Tichý M, Laštůvka J. New options for therapeutic revascularization in lower extremity limb ischemia linked to the diabetic foot syndrome by autologous stem cell transplantation ..... 161

Matoušovic K, Městecký J, Vondrák K, Dušek J, Chvátalová E, Háček J, Horynová Stuchlová M, Kasperová A, Rossmann P, Šterzl I, Raška M. IgA nephropathy. Facts, uncertainties, and potential causal therapy approaches ..... 168

Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. Gastric lavage after peroral intoxication – controversial views ..... 174

### Original article

Dostál M, Pastorková A, Lanzinger S, Schneider A, Bastian S, Senghaas M, Erzen Z, Novák J, Kolodnítska T, Šrám RJ, Peters A. Health effects of ambient ultrafine particles – the project UFIREG ..... 176

Študla V, Petrová P, Píka T, Lochman P, Minařík J, Bačovský J, Srovnalík K. Analysis of serum levels of Dickkopf-1 (DKK-1) in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma ..... 181

### History of Medicine

Lukáš K. The story of appendix ..... 189

Alušík T, Alušík Š. Gout and its manifestations, description and treatment in ancient times ..... 194

Čech P. Nobel Prize Laureates: Baruj Benacerraf ..... 196

### News

Svačina Š, Broukal Z, Šmucler R. Prof. MUDr. Jiří Mazánek, DrSc. Professor MUDr. Jiří Mazánek, DrSc. received The Award of J. E. Purkyně for 2015 ..... 198

The new composition of the committees of professional societies and associations of doctors ČLS JEP – 2015 ..... 199

Šimůnková M. Press Conference ČLS JEP ..... 200

### Personal News

Palička V. Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. celebrated his 85<sup>th</sup> birthday ..... 202

Life anniversaries of ČLS JEP members – 70th and more ..... 203

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s., Praha 2015

**ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH**

Online verze časopisu na: [www.prolekare.cz/cls](http://www.prolekare.cz/cls)

Registrací a zadáním svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: [info@prolekare.cz](mailto:info@prolekare.cz) nebo +420 602 244 819



**Vedoucí redaktor:**  
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

**Odborný redaktor pro část původních prací:**  
prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

**Odpovědná redaktorka:**  
Mgr. Helena Glezgová,  
e-mail: [helena.glezgová@seznam.cz](mailto:helena.glezgová@seznam.cz)

**Vydává: Česká lékařská společnost  
Jana Evangelisty Purkyně,**  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje Mladá fronta a. s.



**Generální ředitel:** Ing. David Hurta

**Ředitel divize Medical Services:**  
Karel Novotný, BA (Hons)

**Koordinátor odborných časopisů ČLS JEP:**  
MUDr. Michaela Lizlerová

**Produkční:** Jana Schrammová

**Grafická úprava, sazba:** Radek Hrdlička

**Marketing:**  
ředitelka marketingu: Hana Holková  
brand manager: Veronika Zofová

**Distribuce a výroba:**  
ředitelka distribuce a výroby: Soňa Štarhová  
koordinátorka výroby a distribuce:  
Lucie Bittnerová; e-mail: [bittnerova@mf.cz](mailto:bittnerova@mf.cz)

**Tisk: EUROPRINT a. s.**

**V ČR rozšiřuje:** A.L.L. production s.r.o.,  
P.O. BOX 732, 111 21 Praha 1

**V SR:** Mediaprint Kapa – Pressegrasso, a. s.,  
Vajnorská 137, P.O. BOX 183  
831 04 Bratislava

**Vychází:** 6krát ročně  
**Předplatné:** na rok pro ČR je 636,00 Kč,  
SR 32,40 €, jednotlivé číslo 106 Kč,  
SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává  
a objednávky předplatitelů přijímá:**  
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,  
tel.: 296 181 805 – J. Spalová,  
e-mail: [spalova@cls.cz](mailto:spalova@cls.cz)

**Inzerce:** František Bauer, [bauer@mf.cz](mailto:bauer@mf.cz)  
tel.: +420 225 276 393

**Rukopisy zasílejte na adresu:**  
původní práce: [jjhorak@gmail.com](mailto:jjhorak@gmail.com)  
ostatní: [czma@cls.cz](mailto:czma@cls.cz)

Rukopis byl předán do výroby 19. 6. 2015.  
Zaslané příspěvky se nevracejí.  
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,  
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých  
procházejí zdvojeným recenzním řízením.  
Articles published in the Journal of Czech  
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku  
výlučné nakladatelské právo k jeho užití.  
Vydavatel a redakční rada upozorňují,  
že za obsah a jazykové zpracování inzerátů  
a reklam odpovídá výhradně inzerent.  
Žádná část tohoto časopisu nesmí být  
kopírována za účelem dalšího rozšiřování  
v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem,  
ať již mechanickým nebo elektronickým,  
včetně pořizování fotokopíí, nahrávek,  
informačních databází na mechanických  
nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka  
autorských práv a vydavatelského oprávnění.

# Nová koncepce Časopisu lékařů českých

Čas. Lék. Čes. 2015; 154: 155

## Vážení čtenáři,

dovoluji, abych Vám představil novou koncepci Časopisu lékařů českých, která je zahajována číslem 4/2015. Časopis lékařů českých je nejstarším českým lékařským periodikem, a představuje tak jednu z nejcennějších tradic, kterou Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně má. Proto rozhodlo nové vedení ČLS JEP o změnách koncepce, která, jak doufáme, povede k otevření a zpřístupnění časopisu české lékařské veřejnosti při zachování vlastností vědeckého a recenzovaného periodika zahrnutého ve významných světových databázích.

Za dosavadní činnost jsem poděkoval bývalé redakční radě časopisu. Časopis lékařů českých je prezidiálním časopisem společnosti a ve funkci redakční rady bude pracovat celé předsednictvo ČLS JEP. Členové předsednictva tak budou mít na starost přípravu jednotlivých čísel časopisu. Nejdůležitější částí časopisu budou recenzované přehledové články. Při jejich přijímání k publikaci bude přihlíženo k tomu, aby téma bylo zajímavé pro lékaře co nejširšího počtu oborů. V omezené míře budou publikována původní recenzovaná vědecká sdělení, kde však bude přihlíženo také k tomu, aby téma bylo zajímavé pro širší spektrum lékařů, významné pro českou medicínu či publikující významné výsledky české lékařské vědy. Redaktorem této původní části časopisu zůstane bývalý vedoucí redaktor prof. MUDr. Jiří Horák, CSc. V časopise budou následovat rubriky z historie medicíny, osobní zprávy a aktuality České lékařské společnosti. Časopis bude vydáván v klasické papírové i elektronické verzi a předpokládáme, že v roce 2016 by se mohl vrátit i k měsíční periodicitě. Nové pokyny



autorům jsou vystaveny na [http://www.prolekare.cz/dokumenty/clc\\_pokyny\\_pro\\_autory.pdf](http://www.prolekare.cz/dokumenty/clc_pokyny_pro_autory.pdf).

Doufáme, že Vás zaujme toto nově koncipované číslo 4 i následující čísla roku 2015, která připraví prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., a doc. MUDr. Debora Karetová, CSc. Jakékoliv připomínky k obsahu časopisu uvítáme.

Dovolte, abych časopisu popřál do nové doby hodně čtenářů, aby se stal stejně významným pro českou lékařskou veřejnost jako po svém vzniku v roce 1862.

**prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.**  
předseda ČLS JEP

# Malá historie infekčních nemocí od padesátých let minulého století a význam očkování

Vilma Marešová

I. infekční klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Čas. Léč. čes. 2015; 154: 156-160

## SOUHRN

Očkování má na území českých zemí dlouhou historii, začíná již za Rakouska-Uherska v roce 1803 očkováním proti pravým neštovicím, koncem 19. století očkováním proti vzteklině. Ve druhé polovině 20. století byly do základního očkování zařazeny další očkovací látky. Díky dětským lékařům byla proočkovanosť dětí tak vysoká, že kromě imunity jednotlivce byla významná i imunita kolektivní. Výskyt infekčních nemocí významně poklesl. Dnešní populace, jak lékařská, tak laická, téměř nezná klasické dětské infekční nemoci ani rizika jejich komplikací. Vzniká tak v posledních letech pocit, že očkování je zbytečné a že je zdrojem komplikací, a proto je lépe neočkovat. Nemoci,

kromě pravých neštovic, ale nezmizely, pro vnímavé neočkované osoby jsou i budoucím rizikem. Navíc se nyní vyskytují v netypických věkových kategoriích, kde se na jejich diagnózu ani nemyslí. Proto je důležité vrátit se k průběhu i k možným závažným komplikacím u neočkovaných osob.

## KLÍČOVÁ SLOVA

infekční nemoci – očkování – proočkovanosť – kolektivní imunita

## SUMMARY

**Marešová V. A short history of infectious diseases since the fifties of the last century and the importance of vaccination**

Vaccination in the Czech lands has a long history; it begun during the Austro-Hungarian Empire in 1803 by vaccination against smallpox, and in the late 19th century by vaccination against rabies. In the second half of the 20th century, the basic vaccination included also other vaccines. Thanks to paediatricians, vaccination coverage of children was so high that in addition to the immunity of individuals the collective immunity was also significant. The incidence of infectious diseases has dropped significantly. Today the population, both medical and lay, almost does not know the classic chi-

ldren's infectious diseases or their risk of complications. This creates a feeling in recent years that vaccination is unnecessary and that it is a source of complication and, therefore, better not to vaccinate. However, diseases, except for smallpox, have not disappeared, and for the susceptible unvaccinated individuals they represent a great risk. There are now occurring at atypical age groups where their diagnosis is even not considered. Therefore, it is important to return to the course of disease as well as to the potentially serious complications in unvaccinated people.

## KEYWORDS

infectious diseases – vaccination – vaccination coverage – collective immunity

## ÚVOD

Infekční nemoci představovaly ještě v první polovině minulého století nejčastější příčinu úmrtí dětí již v nejútlejším věku a byly považovány společně s válkami za největší metly lidstva. Pasivní a aktivní očkování se stalo ve 20. století jedním z nejvýznamnějších opatření v prevenci, vzniku a šíření infekčních nemocí. Po 2. světové válce již významně převažuje aktivní imunizace. Největším úspěchem očkování byla v roce 1980 eradikace varioly. Na tomto úspěchu měli podíl také významní čeští lékaři – epidemiologové. I když se předpokládala v té době i poměrně rychlá eradikace dětské obrny, je eliminace polia úspěšná prozatím ve třech světadílech.

Od roku 1945 přibýlo preventabilních nemocí a z tabulek 1 až 3 je zřejmé, že zavedením očkování jejich výskyt významně klesl, nebo se vyskytují jen vzácně. Tato situace však navádí ke snížení bdělosti v pravidelném očkování a bohužel i k protivakcinačním akcím nejen u nás, ale i v dalších zemích, což se projevuje i zvýšeným výskytem některých nemocí, jako je dáivivý kašel, příušnice a v poslední době i spalničky (1). Vnímavé osoby si tyto infekce mohou importovat i ze zahraničí.

## INFEKČNÍ NEMOCI V DOBĚ OČKOVÁNÍ

Historie infekčních nemocí a očkování lze dobře sledovat od konce 2. světové války. Z tabulky 1 vyplývá, že v této době

Tab. 1 Úmrtí na infekční nemoci (EPIDAT)

Rok	Polio	Záškrt	Černý kašel	Tetanus	Spalničky	Zarděnky	Příušnice
1945	16	822	433	85 (56)	160	0	0
1950	13	139	166	57 (16)	179	0	1
1955	3	81	46	18 (3)	42	1	2
1960	1	13	4	1 (1)	48	1	0
1961–1970	0	12	12	1	291	1	4
1971–1980	0	0	0	0	0	0	3
1981–2000	0	0	0	0	0	0	1

Pozn.: V závorce jsou uvedena úmrtí novorozenců.

Tab. 2 Hlášení infekčních nemocí v letech 1955–2001 (EPIDAT)

Rok	Přenosná dětská obrna	Záškrt	Dávivý kašel	Tetanus	Spalničky	Zarděnky	Příušnice	Tuberkulóza
1955	133	1232	30 402	27	42 246	0	0	1683
1965	0	21	657	1	22 591	8763	47 559	198
1975	0	1	16	0	17 998	3059	100 553	58
1985	0	0	35	0	26	68 024	58 065	46
1995	0	0	14	0	1	420	5303	67
2000	0	0	187	0	9	749	120	21
2001	0	0	124	3	6	894	107	0

byl záškrt nejčastější příčinou dětské úmrtnosti. Kromě toho nemoc měla také významné komplikace: poškození srdce, případně nutnost tracheostomie. Dohromady bylo více než 1500 úmrtí na záškrt, tetanus, černý kašel a spalničky. V tomto pořadí se objevovaly vakcíny v našem očkovacím kalendáři (tab. 4). V roce 1946 bylo zahájeno očkování proti záškrtu. V dalším desetiletí, v roce 1952 bylo do očkovacího kalendáře zařazeno očkování proti tetanu a v roce 1959 se přidává očkování proti pertusi jako trojkombinace československé vakcíny, známé jako Alditepera, složené ze dvou toxoidů: tetanového, difterického a bakterinu proti dávivému kašli. Právě bakterin byl nejčastější příčinou vedlejšího účinku: významné horečnaté reakce po očkování. Po roce 1950 je ještě počet nemocných se záškrtem, tetanem a spalničkami dost vysoký, ale během 10 let pak výskyt uvedených nemocí významně klesá (viz tab. 2).

**Záškrt** je pouze lidské akutní až perakutní onemocnění, vyvolané toxinem *Corynebacterium diphtheriae*. Zdrojem nákazy je člověk. V současné době se záškrt vyskytuje ve východní Evropě, v bývalých státech Sovětského svazu. Klinicky je charakteristickým pablánový zánět tonzil, případně poškození i dalších sliznic dýchacích cest, ale může být také na spojivkách, kůži a genitálu. Kromě místního poškození

toxin proniká i do krve a vede k toxickému poškození vláken periferních nervů, ale i svalových vláken myokardu: difterická polyneuritida, nekróza svalových vláken, poškození myokardu a toxická nefritida. Základním lékem je difterický globulin a podání penicilinu G, intenzivní péče u pacienta s maligní diftérií, případně tracheostomie. Pokud pacient přežije – maligní diftérii a difterickému krupu podléhá 30 i více procent postižených – je prognóza dobrá, ale rekonvalescence je zdlouhavá.

**Dávivý (černý) kašel.** Původcem nákazy je *Bordetella pertussis* (*B. parapertussis*) gramnegativní kokobacil, kterého pouzdro i stěny obsahují antigeny, které se uplatňují v patogenezi nemoci. Zdrojem nákazy je vždy člověk, v současné době častěji dospělý, často s netypickým, velmi lehkým průběhem nemoci. Nakažlivost je vysoká, přenos se děje kapénkovou infekcí, inkubační doba je 7–14 dní, po katarálním stadiu se objevuje u dětí typické záchvatové stadium, těžké záchvaty kašle i 30krát za den s apnoí, s poruchou vědomí, s krvácením do CNS, očí. Pokud novorozenec nebo kojeneček přežival, bylo riziko encefalopatie, změny intelektu i epilepsie. Po plicních komplikacích se objevovala atelektáza, mohly vzniknout i bronchiektázie. I starší děti byly decimovány kašlem trvajícím i 6 měsíců.



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**Tab. 3** Výskyt preventabilních infekcí v letech 2005–2014 (EPIDAT)

Rok	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Tetanus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Záškrt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Černý kašel	412	234	186	767	955	662	324	738	1233	2521
Spalničky	0	7	2	2	5	0	17	22	15	222
Zarděnky	8	8	4	14	6	4	28	0	0	1
Příušnice	1803	5172	1297	402	357	1067	2885	3902	1553	677
Hib	16	9	8	4	4	10	2	154	133	105
VHB	361	307	307	306	247	244	192	154	133	105
Polio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Hib – *Haemophilus influenzae* typ b, VHB – virová hepatitida B

**Tab. 4** Zavedení očkování v Československu, resp. v České republice (10)

Rok zahájení očkování	Nemoc	Očkovací látka
1946	záškrt	toxoid
1952	tetanus	TAT
1953	TBC	živá vakcína BCG
1959	záškrt + tetanus + černý kašel	Alditepera (DTPwP)
1959	polio	neživá vakcína Salkova v.
1960	polio	živá vakcína Sabinova v.
1969	spalničky	živá vakcína 1 dávka
1977	spalničky	živá vakcína 2 dávky
1981	zarděnky	živá vakcína dívky 12 let
1987	příušnice	společně se spalničkami (MoPaVac)
1996	spalničky + zarděnky + příušnice	Trivivac
2001	virová hepatitida B (VHB)	novorozenci + 12letí
2001	<i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib)	vakcína DTaP + Hib
2007	záškrt + tetanus + černý kašel + Hib + IPV + VHB	hexavakcína (DtaP + Hib + IPV + VHB)
2007 a později	HPV lidský papilomavirus, rotavirové průjmy, plané neštovice, pásový opar, pneumokokové infekce, VHA, MEK	individuálně, pneumokokové infekce a HPV plošné dobrovolné očkování

HPV – lidský papilomavirus (human papilloma virus), VHA – virová hepatitida A, MEK – meningoencefalitis klíštová

**Tetanus.** Jedná se o rannou infekci s vážnou prognózou, vyvolanou neurotoxinem *Clostridium tetani*. Anaerobní tyčka má schopnost tvořit velice rezistentní spóry. Vegetativní forma produkuje neurotoxin – tetanospazmin, který vytváří charakteristický klinický obraz. Protože mikrob je běžným saprofytem střeva koní, hovězího dobytka a stolicí těchto se dostává do půdy, k nákaze dochází i po drobných, ale uzavřených zraněních kontaminovaných půdou. Toxin blokuje vedení vzruchu, které vede ke zvýšenému tonu až křečím příčně pruhovaného svalstva. Zároveň nastávají i poruchy vegetativního svalstva. Onemocnění začíná trismem, dále křečí mimického svalstva, zvýšené napětí šíjového svalstva, zad břicha až generalizací křečí. Čím je inkubační doba kratší, tím je průběh závažnější. Pacient je při vědomí. Prognóza je špatná, asi polovina nemocných umírá. U částečně imunních osob může být lokální tetanus, který má prognózu dobrou. Od šedesátých let 20. století neznáme novorozenecký tetanus (při vstupu infekce pupečním pahýlem) s velmi špatnou prognózou. Základním lékem zůstává hyperimunní antitetanický lidský globulin, chirurgické ošetření a penicilin (2).

Výsledky dobré proočkování proti uvedeným infekcím jsou však zřejmé již v roce 1970 (viz tab. 1, 2). Tetanus je díky očkování po léta onemocněním vzácným, po roce 2000 byly hlášeny pouze tři onemocnění a žádné úmrtí. Zdálo by se, že očkování je zbytečné, ale toto onemocnění eliminovat nelze. Jedná se totiž o zoonózu, spóry *Clostridium tetani* mohou přetrvávat v půdě dlouhodobě. U vnímavého neočkovaného jedince je vždy prognóza špatná (3). Záškrt nebyl od sedmdesátých let 20. století až do současné doby v České republice hlášen a v Národní referenční laboratoři (NRL) izolované kmeny *Corynebacterium diphtheriae* neprodukovaly toxin, který je příčinou onemocnění. Výskyt v některých evropských zemích byl



**Obr. 1** Spalničky u neočkovaného dítěte (archiv Infekční oddělení Nemocnice Na Bulovce)

popsán a onemocnění se vyskytuje v Asii, v Africe i v dalších zemích a vzhledem k cestování přes světadíly, často i s kojenci, nelze z hlediska prevence toto onemocnění pomíjet.

Určitým problémem zůstává výskyt dáivého kašle. I když po zavedení očkování proti pertusi významně poklesla incidence onemocnění, byla hlášena pouze jednotlivá onemocnění, maximálně desítky onemocnění, v novém tisíciletí počet onemocnění stoupl na stovky a v posledních 2 letech dosahuje až tisícovky (viz tab. 3). K vzestupu došlo nejdříve ve věkové kategorii 12letých dětí, po zařazení vakcinace pro tuto skupinu se výskyt posunul do vyššího věku. Jinak je výskyt rozptýlen do všech věkových skupin u dětí i dospělých, jež jsou pak rizikem pro nákazu novorozenců a dosud neočkovaných kojenců, kde onemocnění probíhá nejzávažněji a je rizikem i úmrtí (4). Zdrojem pro novorozence je nejčastěji matka nebo kdokoliv z rodiny, jenž je v úzkém kontaktu s novorozencem. Zvažují se různá opatření pro snížení rizika: očkování těhotných matek, očkování členů rodiny apod. Příčinou může být také změna vakcíny (bakterin versus acelulární vakcína). Snížení reaktogenicity je sledováno zřejmě sníženou protilátkovou odpovědí. Právě pro vnímavost nejzranitelnější skupiny – novorozenci a neočkovaní kojenci – je důležité se preventivně zaměřit na členy rodiny. Úmrtí tří kojenců v posledních 10 letech, kde zdrojem byli členové rodiny, jsou výstrahou (4).

Ke změně dochází také u dalších preventabilních onemocnění: spalniček, příušnic a nejméně zarděnek. Navíc

právě k této vakcíně je řada nekvalifikovaných výhrad a vůbec se neuvažuje o tíži a komplikaci u přirozených spalniček (5, 6).

**Spalničky** patřily do zavedení očkování mezi nejzávažnější exantémové nákazy dětského věku. Jedná se o vysoce nakažlivé onemocnění. Zdrojem je nemocný, který je infekční od prvních příznaků katarálního stadia až do 6. dne po výsevu vyrážky. Nákaza probíhá zpravidla manifestně. Onemocnění zanechává dlouhodobou imunitu. Vstupní branou jsou dýchací cesty, po pomnožení ve sliznicích dýchacích cest se virus přes lymfatickou tkáň dostává do krevního oběhu, dochází k virémii a krví se virus dostává do dýchacího ústrojí, kůže, mozku i dalších orgánů. V místech replikace viru vznikají zánětlivé změny, které se s maximem projeví v dýchacích cestách a vyrážkou. Onemocnění má dvě stadia: prodromální a exantémové stadium. V katarálním stadiu jsou známky zánětu v horních i dolních cestách dýchacích, stádium vyrážky začíná obvykle 4. den od začátku nemoci, výsev makulopapulózní vyrážky je charakteristický, má tendenci splývat a trvá obvykle 4–5 dní. Průběh může ovlivnit podání imunoglobulinů. Těžký, život ohrožující průběh má onemocnění u osob s poruchou buněčné imunity, s vysokou horečkou, poruchou vědomí, hemoragickou vyrážkou, těžkou intersticiální pneumonií. Komplikace jsou především u dětí mladších 3 let, primární komplikací je intersticiální pneumonie, laryngitida, zvláště obávaná je spalničková encefalitida. Riziko encefalitidy je 1 : 1000 nemocných a její prognóza závažná: 10–30 % dětí nemocných umíralo a další třetina přežívala s těžkými následky (3). Na rozdíl od přirozeně získaných spalniček, riziko encefalitidy po očkování proti spalničkám je 1 : 1 000 000 očkovaných – 1000krát nižší. Spalničky způsobují přechodné snížení buněčné imunity. Sekundární bakteriální komplikace jsou u dětí také časté: otitidy, bronchopneumonie, perakutně probíhající apendicitida. Právě snížení počtu očkovaných je příčinou epidemie spalniček ve Spojených státech amerických, Německu, Austrálii a v dalších zemích a také u nás (1, 5, 6).

**Zarděnky** jsou dalším exantémovým onemocněním, které má však většinou mírný průběh, vyrážka je drobnější, růžová, nesplývá, často vyrážce předchází nápadné zduření šjíových, nucheálních i retrourikulárních uzlin, často se vyskytuje zduření sleziny. Komplikací mohou být artralgie až artritidy spíše u dospělých žen, encefalitida není častá (1 : 5000 nemocných). Nebezpečné je onemocnění rubeolou v těhotenství s následnými vertikálně přenesenými vrozenými zarděnkami. Vrozené zarděnky podle doby nákazy mohou probíhat jako zarděnková embryopatie, zarděnková fetopatie (Gregův syndrom). Klinické a virologické projevy se označují jako vrozený zarděnkový syndrom (3). Proto se nejdříve očkovaly jen dívky. Očkování však nesnížilo počet přerušovaných těhotenství z této indikace, proto se očkování přesunulo do 2. roku života a jsou očkováni i chlapci. Výskyt zarděnek se snížil po zavedení očkování a nyní se příliš nemění.

**Příušnice** jsou akutním infekčním onemocněním s otokem slinných žláz, mohou být postiženy také pohlavní žlázy – více u mužů (orchitida, epididymitida), u žen je oophoritida vzácná, pankreatitida se může objevit také již v akutním stadiu. Relativně častá je encefalitida s vysokým počtem mononukleárů v mozkomíšním moku (1000/3). Onemocní většinou neočkované děti mezi 5–15 rokem, ale mohou onemocnět i dospělí. Před zavedením očkování byla četnost meningoencefalitid vysoká, většinou probíhaly ale příznivě. Vzácně bylo postižení sluchu. Postižení jsou přede-

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

vším mladí muži, převážně neočkovaní nebo očkovaní pouze jednou dávkou. Prognóza je většinou dobrá, po orchitidě, zvláště oboustranné, může dojít k oligospermii až sterilitě. Na přelomu století došlo k vzestupu počtu nemocných, většinou se jednalo o dospělé osoby, které nebyly očkovány nebo dostaly jen jednu dávku. V roce 2005 bylo hlášeno celkem 5172 onemocnění, nyní zaznamenáváme významný pokles, v roce 2014 bylo hlášeno již pouze 677 případů (7, 8).

Pokud se u těchto živých vakcín dodržují kontraindikace uvedené v příbalovém letáku, rizika komplikací po očkování jsou minimální. Porovná-li se riziko encefalidity po přirozeně získaných spalničkách a po očkování, riziko u očkovaného je 1000krát nižší. Navíc riziko nebylo prokázáno v souvislosti s autismem (9).

**Poliomyelitis acuta** je jedno z nejzávažnějších onemocnění postihujících CNS s ireverzibilními parézami dolních končetin a s následnými trvalým postižením. Československo zahájilo očkování v roce 1959, od roku 1960 pak živou perorální vakcínou podávanou celostátně v očkovací kampani na jaře. Vzhledem k tomu, že Evropa je považována za polio prostou a divoký virus již v odpadních vodách necirkuluje, byla jako ve většině evropských zemí změněna na neživou (IPV) a zařazena do hexavakcíny.

**Virová hepatitida typu B (VHB)** je vyvolaná virem patřícím do čeledi *Hepadnaviridae*. Virus má tři antigeny: HBcAg, HBsAg, HBeAg. K nákaze dochází krví či krví kontaminovanými nástroji, pohlavním stykem, ale také vertikálně z matky na plod transplacentárně nebo krví během porodu. Po akutním onemocnění často dochází k trvalému nosičství HBsAg. Do chronické VHB přechází asi 10 % akutních VHB. Terapie chronické hepatitidy je dlouhodobá a velice nákladná. Po očkování imunokompetentního jedince přetrvává ochrana dlouhodobě (10).

**In vazivní infekce *H. influenzae* typ B** představují hnisavé meningitidy nejčastěji ve věku od 6 měsíců do 5 let, epiglotitida ve věku 1–4 let, tyto diagnózy jsou ve více než 90 % onemocnění. Vzácně jsou sepsé či artritidy. Hnisavá meningitida byla často s ireverzibilním postižením sluchu a na perakutní probíhající epiglotitidu do zahájení očkování umřely jedno až dvě děti za rok (11). Po zavedení očkování se situace významně změnila.

### ZÁVĚR

V článku jsou uvedeny pouze nemoci, které jsou zařazeny do základního – povinného očkování. I z toho je zřejmé, že očkování významně ovlivnilo průběh kdysi život ohrožujících infekcí nebo těch, které zanechávaly celoživotní trvalé následky. I když je situace příznivá, nejsou dobré tendence k falešné bezpečnosti. Rizika očkování zůstávají stále stejně nízká, díky očkování se však výrazně změnila počty nemocných, takže se zdá, že komplikace převyšují onemocnění (12). Všude tam, kde došlo k významnému snížení proočkování, a tím i kolektivní imunitě, se infekce

velmi rychle vrací a ohrožují ty, co se nenechali z vlastní vůle očkovat, ale bohužel i ty, kteří skutečně nemohli být očkováni, kde očkování bylo opravdu kontraindikováno. Právě proto nejen v našich zemích, ale také ve Spojených státech amerických, nyní i v Německu či v UK je doporučena povinnost očkovat při vstupu do kolektivních dětských zařízení (12). Odpovědnost není jen individuální, ale také kolektivní. Rozvážným přístupem k očkování lze v České republice udržet situaci, kterou nám v Evropě již v padesátých letech 20. století záviděli. Navíc rizika nákazy rostou migrací obyvatel, cestováním do rizikových oblastí světa i s malými dětmi, které bychom měli dostatečně a rozvážně chránit (3).

### Literatura

1. Jost M, Luzi D, Metzler S, Miran B, Mutsch M. Measles associated with international travel in the region of the Americas, Australia and Europe, 2001–2013: A systematic review. *Travel Med Infect Dis* 2015; 13(1): 10–18.
2. Smišková D, Marešová V. Současnost očkování proti tetanu. *Medicina pro praxi* 2014; il(4): 147–148.
3. Havlík J, a kol. Infektologie 1990. Praha: Avicenum. Osvěta.
4. Huang Wan-Ting, Gargiullo PM, Broder KR, et al. Lack of Association Between Acellular Pertussis Vaccine and Seizures in Early Childhood. *Pediatrics* 2010; 126: 263–269.
5. Dawson B, Apte SH. Measles outbreaks in Australia. *Austral and N Zeland J Publ Health* 2015; 39(2): 104–106.
6. Durrheim DN, Criowcroft NS, Strebel PM. Measles – the epidemiology of elimination. *Vaccine* 2014; 32: 6880–6883.
7. Lexová P, Limberková R, Částková J, Kynčl J. Increased incidence of mumps in the Czech Republic in the years 2011 and 2012. *Acta virologica* 2013; 57: 347–351.
8. Rajčević S, Šeguljev Z, Petrović V, Medić S, Nedeljković J, Milošević V, Turo L, Ristić M. Ongoing mumps outbreak in Novi Sad, the autonomous province of Vojvodina, Serbia, January to April 2012. *Euro Surveill* 2012; 17(19): pii=20619. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId%20169>
9. Brown NJ, Berkovic SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and „vaccine damage“. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20: 181–187.
10. Beran J, Havlík J, a kol. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf 2008.
11. Lebedová V, Beneš Č, Křížová P. Závažná onemocnění způsobena *Haemophilus influenzae* v České republice v r. 2012. *Zprávy CEM (SZÚ Praha)* 2013; 22(4): 137–141.
12. Bonami P, Sacco C, Donato R, Capei R. Lifelong vaccination as a key disease-prevention strategy. *Clin. Microbiol. Infect* 2014; 20(Suppl 5): 32–36.
13. Esposito S, Principi NG, Cornaglia G and Cornaglia for the ESCMID vaccine Study Group (EVASG): Barriers to the vaccination of children and adolescents and possible solutions. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(Suppl 5): 25–31.
14. Fabiánová K. Očkování těhotných proti pertusi, současná situace ve světě a v České republice. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 2015; 24(1): 15–18.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.**

I. infekční klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce  
Budínova 2, 180 81 Praha 8  
e-mail: maresovv@email.cz



# Nové možnosti terapeutické revaskularizace u ischemické choroby dolních končetin v rámci syndromu diabetické nohy autologní transplantací kmenových buněk

<sup>1</sup>Jakub Svěcený, <sup>2</sup>Eva Syková, <sup>3</sup>Michal Tichý, <sup>1</sup>Jiří Laštůvka

<sup>1</sup>Všeobecná interna, Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

<sup>2</sup>Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i.

<sup>3</sup>Gastroenterologické oddělení, Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 161-167

## SOUHRN

Diabetes mellitus 2. typu, jehož incidence celosvětově stále roste, je až v 50 % případů spojen se syndromem diabetické nohy. Ten je vedle periferní neuropatie asociován s ischemickou chorobou dolních končetin, což predisponuje k tvorbě špatně se hojících defektů s vysokým počtem amputací, má zásadní vliv na kvalitu života pacientů a představuje závažný klinický problém. V posledních letech byly v řadě klinických studií demonstrovány příznivé výsledky nové léčebné modality

využívající regenerační potenciál autologně transplantovaných kmenových buněk. Toto článek se snaží shrnout dosavadní výsledky terapeutické revaskularizace užitím kmenových buněk včetně nastínění mechanismu jejich účinku.

**KLÍČOVÁ SLOVA**  
ischemická choroba dolních končetin – kmenové buňky – kritická končetinová ischemie – diabetes mellitus

## SUMMARY

**Svěcený J, Syková E, Tichý M, Laštůvka J. New options for therapeutic revascularization in lower extremity limb ischemia linked to the diabetic foot syndrome by autologous stem cell transplantation**

Type 2 diabetes incidence is growing worldwide. It is in up to 50% cases linked with diabetic foot syndrome. This is associated with peripheral neuropathy and peripheral artery disease which increases risk of defects with impaired healing. Resulting high number of amputations has major

influence on the quality of life and constitutes serious clinical issue. In recent years numerous clinical studies have shown positive effect of new treatment modality using regenerative potential of the autologous stem cells transplantation. This review tries to summarize existing results of therapeutic revascularization using stem cell and to outline mechanism of their action.

## KEYWORDS

lower extremity limb ischemia – stem cells – critical limb ischemia – diabetes mellitus

## ÚVOD

**Syndrom diabetické nohy** je dle konsenzu WHO a mezinárodní pracovní skupiny pro diabetickou nohu definován jako ulcerace či destrukce tkáně nohy u diabetika spojená s neuropatií, různým stupněm ischemie (ICHDK) a častou přítomností infekce (1). Jedná se o frekventní a závažnou chronickou komplikaci diabetu. Klinicky se manifestuje nejběžněji vředem na plosce nohy (převaha neuropatické složky) či gangrénou prstů (převaha ischemické složky). U 25 % postižených pacientů vede k nutnosti amputace (2), což celosvětově představuje přibližně 70 % netraumatických amputací dolních končetin a nese s sebou bezpochyby výrazné socioekonomické dopady. Například v roce 2010 bylo v České republice 45 100 pacientů postiženo syndromem diabetické nohy, z nichž bylo po amputaci cca 18,8 % (3).

Ischemická choroba dolních končetin se u pacientů s diabetem 2. typu vyskytuje 10krát častěji (ve srovnání se stejně starými nediabetiky) a má akcelerovanější průběh s tendencí postižení především tepen bérce a nohy, což je vedle neuropatie hlavní příčina pozdního záhytu ICHDK (4) s 5krát častější progresí do stadia **chronické kritické končetinové ischemie** definované přetrvávající klidovou bolestí, která vyžaduje pravidelné užívání analgetik déle než 2 týdny, či ulceracemi (resp. gangrénou) nohy ve spojení s kotníkovým systolickým tlakem pod 50 mm Hg nebo palcovým tlakem pod 30 mm Hg, odpovídající stadiu III. a IV. dle Fontaineovy a 4. až 6. kategorii dle Rutherfordovy klinické funkční klasifikace ICHDK (klasifikace dostupné na: <http://www.angiologist.com/arterial-disease/rutherford-classification/>, <http://www.angiologist.com/arterial-disease/fontaine-classification/>).

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Suverénní diagnostickou metodou ICHDK (zejména s ohledem na možnost intervenčního revaskularizačního řešení) je angiografie (4). Z neinvazivních vyšetření se považuje za zlatý standard diagnózy končetinové ischemie měření  $TcPO_2$  (transkutánní parciální tlak kyslíku) využívané dále i pro predikci hojení defektů, zvážení indikace léčby užitím hyperbarické oxygenoterapie, rozhodování o výšce amputační linie či sledování úspěšnosti revaskularizačních výkonů (4, 5). Další neinvazivní metodou je dopplerovské měření krevního tlaku – interpretované zejména pomocí **ABI** (ankle-brachial blood pressure index, patologické hodnoty pod 0,9).

### LÉČBA

Léčba syndromu diabetické nohy je komplexní, multioborová a pro zvolení správné léčby je nezbytné správně stanovení převládajícího typu postižení. Základem je dobrá kompenzace diabetu, uspokojivé nutriční parametry, léčba přidružených chorob (dyslipoproteinémie, hypertenze, obezita), lokální terapie (odlehčování, debridement, léčba edému, léčba přerušovaným podtlakem, eventuálně antibiotická terapie při infekci), dále symptomatická léčba neuropatie a léčba končetinové ischemie zahrnující jednak vynechání kouření, farmakoterapii (antiagregancia, hypolipidemika, antihypertenziva, vazodilatancia). Z hlediska adekvátní obnovy cévního zásobení je nejdůležitější revaskularizace (perkutánní transluminální angioplastika, cévní bypass), a to nejlépe časná, kdy lze zachránit končetinu až v 90 % (6, 7). Důležitost negativního vlivu ischemie na průběh onemocnění dokládá i multicentrická studie EURODIALE (8), kde byl u pacientů s diabetickou nohou pozorován signifikantní rozdíl jak v úspěšnosti léčby ulcerací, tak nutnosti amputace, přičemž, pokud byla zároveň přítomna ICHDK, se podařilo vyléčit pouze 69 % ulcerací a amputace byla provedena v 8 % případů, zatímco u pacientů bez ICHDK se podařilo vyléčit 84 % ulcerací a amputace se týkala pouze 2 % nemocných.

I přes maximální snahu o účinnou periferní revaskularizaci včetně provádění infrapopliteálních angioplastik či pedálních bypassů však současné intervence až u 23 % (resp. 25 %) pacientů s chronickou kritickou končetinovou ischemií selhávají a vedou k nutnosti amputace (2, 6).

Pacientům, u kterých nelze zlepšit stav výše uvedeným či je jakýkoliv intervenční výkon kontraindikován, lze nabídnout hyperbarickou oxygenoterapii (9).

Jako další modalitu revaskularizační léčby byly v experimentu či klinických studiích zkoušeny nové postupy využívající například léčbu pomocí růstových faktorů, dále pak kmenových buněk, získaných nejčastěji separací frakce mononukleárních buněk z kostní dřeně či periferní krve.

Právě **kmenové buňky** se díky stále lepšímu a detailnějšímu porozumění novotvorby cév, patologických změn tkání vystavených chronické hyperglykemii, mechanismu účinku kmenových buněk při „neovaskulogenezi“ a dle výsledků prováděných studií jeví jako efektivní léčebná revaskularizační modalita nejen u pacientů se syndromem diabetické nohy ve stadiu kritické končetinové ischemie, ale i při prosté ICHDK (10–20).

**Novotvorba cév** u pacientů s ICHDK je výsledkem několika procesů, ze kterých se jako hlavní uplatňuje **angiogeneze** tvorbou kapilární sítě větvením již existujícího řečiště většinou z postkapilárních venul (capillary growth),

dále pak **arteriogeneze** transformací preexistujících kolaterálních spojek u stávajícího tepenného řečiště, kde došlo k uzávěru či stenóze, do funkčních kolaterálních arterií s až 20násobným zvětšením cévní stěny a vznikem lumen, které můžeme zobrazit angiograficky (tedy nepřesně tzv. collateral growth) (16, 21).

Třetím a nejméně probádaným typem novotvorby cév je vaskulogeneze, což je diferenciací jak mezodermálních prekursorových buněk, tak cirkulujících cévních progenitorů směrem k angioblastům a následně zralým endotelovým buňkám (10).

Vlastní **mechanismus účinku** či přesná úloha autologně transplantovaných kmenových buněk v procesu novotvorby cév nejsou zatím zcela objasněny. Díky řadě etických otázek a právních problémů směřuje výzkum těchto buněk směrem ke tkáňově specifickým kmenovým buňkám, hlavně mezenchymálním (MSCs), jejichž schopnost diferenciací do různých buněčných typů v procesu obnovy tkání byla demonstrována jak na zvířecích modelech, tak v humánní medicíně. Díky izolaci MSCs se stejnými biologickými vlastnostmi z různých orgánů a tkání (krev, synoviální membrány, tuková tkáň, sval, pupečnicková krev) je podporována hypotéza, podle které MSCs v malém množství normálně cirkulují v periferní krvi a jsou „aktivovány“ při stresu či poranění. Následně se začnou množit a jsou chemoatraktivovány do kostní dřeně i do léze, tzv. **homing** (cílené navedení kmenových buněk pomocí regionálních růstových faktorů, zejména VEGF, do ischemické oblasti) (22). V oblasti poškození se jednak po diferenciaci začleňují do stěny tvořící se či regenerující cévy (**replacement**), zároveň však parakrinní sekrecí růstových faktorů působí antiapoptoticky a podporují regeneraci endogenních buněk (**rescue efekt**) či zlepšují dysfunkci endotelu (23), což bylo prokázáno v řadě animálních studií (16, 22–24, 26) Také v řadě klinických studií (viz dále) byla po transplantaci autologních kmenových buněk prokázána neovaskulogeneze (27).

V dosavadních klinických studiích zabývajících se revaskularizací pomocí autologní transplantace kmenových buněk byly převážně využity dva základní zdroje obsahující subpopulaci MSCs, resp. vaskulární prekursorů, jejichž společnou charakteristikou jsou povrchové markery CD34, CD133 a CD14. Jedná se jednak o frakci mononukleárních buněk získaných z kostní dřeně (bone marrow stromal cells, bone marrow derived mononuclear cells – BM-MNCs) (10–12), dále pak frakci mononukleárních buněk z periferní krve (peripheral blood progenitor cells, peripheral blood mononuclear cells – PB-MNCs) (13–15), a to často po předchozí stimulaci růstovým faktorem (G-CSF). V poslední době se můžeme setkat i se studii hodnotícími terapii pomocí expandovaných autologních mezenchymálních kmenových buněk kostní dřeně (BM-MSCs), jejichž první výsledky jsou slibné, ale náklady na tuto léčbu velmi vysoké.

**BM-MNCs** jsou získány trepanobiopsií z lopaty kyčelní kosti a požadované množství punktátu závisí na separační metodě. Tzv. Ficoll izolace využívá metodu nespojitých gradientů dělící buňky podle hustoty s užitím roztoků o různých hustotách a vyžaduje odběr 250–500 ml punktátu. Naproti tomu separace pomocí Smart PReP2 (Harvest Technologies Corporation) vyžaduje cca 120–240 ml punktátu kostní dřeně, získaného opakovanými odběry (11, 28). Získaný koncentrát jaderných buněk kostní dřeně představuje asi 16–20 % původního objemu punktátu a ob-

sahuje heterogenní směs mononukleárních buněk včetně progenitorů, jejichž zastoupení zde tvoří 3–5 % (17).

Naproti tomu **PB-MNCs** jsou separovány z periferní krve. Pro získání dostatečného množství PB-MNCs je potřebná předchozí stimulace růstovým faktorem (G-CSF, filgrastim), který byl ve studiích pacientům podáván po dobu 3–7 dní s následnou aferézou v intermitentním režimu, opakovanými recirkulacemi a s konečným objemem suspenze buněk 40–90 ml (13–15). Dosažení dostatečné koncentrace CD34+ buněk v periferní krvi lze ověřit analytickou metodou FACS (fluorescence-activated cell sorting) (17, 22).

Získaný koncentrát je pak v lokální nebo celkové anestezii aplikován buď intraarteriálně, nebo častěji přímo intramuskulárně (cca 40 vpichů 2 × 2 × 2 mm, v množství 1–2 ml), a to do musculus gastrocnemius, dále do svalů na dorzální straně nohy a do planty postižené dolní končetiny (29).

## INDIKACE A KONTRAIKACE

**Indikace** revaskularizační terapie užitím kmenových buněk u pacientů s ICHDK (nejen s diabetickou nohou) není doposud pevně stanovena. Do klinických studií byli zatím zařazováni pacienti s ICHDK ve stadiu chronické kritické končetinové ischemie, u kterých byla vyčerpána standardní léčba, jejíž nedostatečný efekt byl definován jako přetrvávající ischemie stanovená TcPO<sub>2</sub> pod 30 mm Hg (fyziologické rozmezí 50–80 mm Hg) nebo hodnotou ABI pod 0,6 (15). Současná přítomnost diabetu, která se týká převážně většiny indikovaných pacientů v České republice, nebyla v zahraničí podmínkou. (Pro srovnání zastoupení diabetiků v provedených studiích – tab. 1).

Jako **nevhodní** kandidáti pro tuto léčbu jsou pacienti v konečném stadiu renálního selhání či již zařazení do hemodialyzačního programu (tzv. non-respondeři), u kterých tato metoda často selhává díky snížené funkci endotelu a sníženému počtu (i funkčnosti) cirkulujících MSCs provázejícími chronický zánět (17), dále v akutním stadiu kritické končetinové ischemie provážené těžkým zánětem a vyžadující amputaci končetiny pro ohrožení pacienta a vyloučení byli i pacienti s předpokládanou dobou dožití menší 6 měsíců (2, 28).

Mezi jednoznačné **kontraindikace** patří zejména hluboká žilní trombóza, otok končetiny znemožňující intramuskulární aplikaci, závažná neléčená retinopatie vyžadující laserový zásah (10), hematologické onemocnění (lymfom, leukemie, myelodysplastický syndrom, metastázy v kostní dřeni) a nádorové postižení jakéhokoliv orgánu (10, 17).

Proto musí každý pacient před (i po) vlastní transplantaci kmenových buněk podstoupit příslušná vyšetření: hematologie včetně koagulace (prokoagulační efekt podaného G-CSF daný zvýšením počtu leukocytů a trombocytů v periferní krvi), vnitřní prostředí, virologie, vrozené trombofilní stavy, onkologický screening včetně mamografie a gynekologického vyšetření u žen, oční vyšetření.

Jedna z prvních studií zabývajících se terapeutickou revaskularizací pomocí kmenových buněk byla publikovaná již v roce 2002 (10). Do současnosti byla celosvětově provedena (resp. probíhá) řada dalších prací (od pilotních až po randomizované) se stovkami pacientů, které potvrdily zejména bezpečnost této nové metody, avšak z jejichž výsledků vyplývá, že se hledá optimální typ buněčné populace, není jednotný protokol odběru buněk ani stanoveno

optimální požadované množství buněk k vlastní aplikaci, způsob podání, přesná indikační kritéria či důvody selhání léčby, což s sebou nese řadu nezodpovězených otázek. (Přehled komentovaných studií viz tabulka).

Například Tateishi-Yuyama pozoroval zlepšení ve sledovaných parametrech (ABI, TcPO<sub>2</sub>, zmírnění klidové bolesti, zlepšení defektů), a to signifikantně více u končetin léčených BM-MNCs včetně lepší tvorby kolaterál oproti končetinám léčeným PB-MNCs (podobné výsledky dokládá i práce viz 16). Naproti tomu práce Dubského et. al. (20) ukázala srovnatelný a superiorní efekt léčby pomocí BM-MNCs i PB-MNCs ve srovnání s kontrolní skupinou.

Účinek intramuskulárního podání PB-MNCs separovaných z periferní krve po stimulaci G-CSF hodnotila práce od Huang et al. (13). Po 3 měsících došlo u pacientů léčených PB-MNCs k signifikantnímu zvýšení průtoku, ABI (z 0,50 na 0,63), zlepšení angiografického nálezu a dále k výraznému zlepšení bolesti oproti kontrolní skupině, léčené prostaglandinem E1. Práce dále komentuje, že cirkulující endoteliální progenitory vykazují u diabetiků horší proliferaci, adhezi a inkorporaci do vaskulárních struktur.

Na sedmi pacientech s kritickou končetinovou ischemií (tři v rámci Buergerovy choroby, čtyři pacienti s ICHDK a chronickým renálním selháním v pravidelném hemodialyzačním programu) demonstroval Kajiguchi et al. (17) důvody selhání autologní revaskularizace pomocí kmenových buněk až u 1/3 takto léčených pacientů. Zatímco všichni pacienti s Buergerovou chorobou byli označeni jako respondeři (s dobrou odpovědí na léčbu) se zlepšením ve sledovaných ukazatelích (VAS klidové bolesti, rozsah vředu, ABI, TcPO<sub>2</sub>, termografie, angiografie), všichni dialyzovaní pacienti jako non-respondeři, kde jako nejvýznamnější důvody selhání terapie autoři studie uvádějí vstupní horší stav ischemické končetiny, sníženou funkci endotelu u dialyzovaných, dále sníženou funkčnost, mobilizaci i počet cirkulujících progenitorů, kdy byl FACS analýzou v porovnávaných skupinách (po aplikaci BM-MNCs) prokázán signifikantní rozdíl v množství cirkulujících CD34+ a CD133+ progenitorů v krvi mezi respondery a non-respondery, což je prokazováno i u pacientů s hypertenzí, diabetem, kuřáků a starších lidí (obdobné výsledky viz 13).

V roce 2007 publikoval Bartsch studii (12), ve které byly pacientům s ICHDK aplikovány BM-MNCs kombinovaně, intramuskulárně i intraarteriálně, což vedlo oproti kontrolní skupině k prodloužení bezbolestné chůze, zlepšení ABI a toto zlepšení přetrvávalo i po 13 měsících.

Amann et al. (18) hodnotil efekt intramuskulární aplikace kmenových buněk u 51 pacientů s kritickou končetinovou ischemií a výrazným rizikem vysoké amputace. K separaci BM-MNCs využil jak Ficoll proceduru, tak Smart PReP2 (Harvest Tech.). Hodnocení léčby po 6 měsících ukázalo kromě bezpečnosti i významný vzestup ABI i TcPO<sub>2</sub>, zlepšení v klinické Rutherfordově funkční klasifikaci ze 4,9 na 3,3, spotřeba analgetik klesla o 62 % a prodloužila se vzdálenost bezbolestné chůze od nuly do 40 m, a to bez rozdílu v použité separační metodě.

Dvojitě zaslepená randomizovaná studie publikována Debin Lu et al. (31) se snažila identifikovat nejvhodnější typ kmenových buněk (s odlišnými CD znaky) pocházejících z kostní dřeni. Na 41 pacientech s diabetickou nohou demonstrovala lepší výsledky ve sledovaných parametrech s použitím již zmiňovaných expandovaných CD34+ auto-

# PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**Tab. 1** Přehled klinických studií

Studie	Zařazovací kritéria	Počet zařazených pacientů	Zastoupení diabetiků	Typ použitých kmenových buněk a způsob aplikace	Délka trvání	Výsledky
Tateishi-Yuyama et al. (2002)10	kritická končetinová ischemie s ABI < 0,6, klidové bolesti, ulcerace	47	69 %	BM-MNC i PB-MNC; intramuskulární	24 měsíců	zlepšení sledovaných parametrů (ABI, TcPO <sub>2</sub> , bolest, angiografický nález), a to signifikantně při použití BM-MNC
Huang et al. (2005)13	kritická končetinová ischemie (stupeň III a IV Fontaina)	28	100 %	PB-MNC intramuskulárně po pětidenní stimulaci G-CSF 600 µg/den s.c. vs. Prostaglandin E1 v dávce 90-200 µg/den i.v. kontrolní skupině	3 měsíce	signifikantní zvýšení průtoku, zlepšení ABI i zlepšení angiografického nálezu, zhojení 78 % ulcerací a žádná amputace oproti kontrolní skupině
Kajiguchi et al. (2007)17	kritická končetinová ischemie	7 (3 v rámci Buergerovy choroby a 4 při CHRS)	29 %	BM-MNC i PB-MNC; intramuskulární	4 týdny; dlouhodobá dispenzarizace u některých až 39 měsíců	pouze u pacientů s Buergerovou chorobou zlepšení klidové bolesti, rozsah vředu, ABI, TcPO <sub>2</sub> , termografie, angiografie
Bartsch et al. (2007)12	ICHDK ve stadiu kritické končetinové ischemie	25	> 50 %	BM-MNC; intramuskulární i intraarteriální	13 měsíců	prodloužení „bezbolestné“ chůze, zlepšení ABI proti kontrolní skupině
Amann et al. (2009)18	ICHDK ve stadiu kritické končetinové ischemie	51	55 %	BM-MNC; intramuskulární	6 měsíců	významný vzestup ABI i TcPO <sub>2</sub> , zlepšení v Rutherfordově klinické funkční klasifikaci, pokles spotřeby analgetik
Debin Lu et al. (2011)3	syndrom diabetické nohy ve stadiu kritické končetinové ischemie	41	100 %	BM-MNC a BM-MSC CD34-	24 týdnů	při použití BM-MSC větší počet vyřešených defektů, časnější nástup účinku, prodloužení času bezbolestné chůze, zlepšení ABI i TcPO <sub>2</sub> , bez signifikantního rozdílu v počtu provedených amputací
Procházková et al. (2009)11	syndrom diabetické nohy ve stadiu kritické končetinové ischemie (stupeň IV dle Fontaina)	37	100 %	BM-MNC; intramuskulární	90 dní	záchrana (bez nutnosti amputace) končetiny u 81 % pacientů, vzestup TcPO <sub>2</sub>
Procházková et al. (2010)2	ICHDK ve stadiu kritické končetinové ischemie	96	94 %	BM-MNC; intramuskulární	120 dní	signifikantní rozdíl u skupiny léčení BM-MNC oproti kontrolní skupině v počtu provedených amputací včetně zlepšení cirkulačních parametrů
Dubský et al. (2010)15	syndrom diabetické nohy ve stadiu kritické končetinové ischemie	14	100 %	BM-MNC i PB-MNC; intramuskulární	6 měsíců	signifikantní vzestup TcPO <sub>2</sub> (z 10 na 39,4 mm Hg), signifikantní redukce plochy defektů, snížení klidové bolesti (pokles VAS z 5,3 na 11) ve sledovaných ukazatelích nebyl pozorován signifikantní rozdíl mezi podáním BM-MNC a PB-MNC
Dubský et al. (2013)20	syndrom diabetické nohy ve stadiu kritické končetinové ischemie	50	100 %	BM-MNC i PB-MNC; intramuskulární	6 měsíců	signifikantní zvýšení TcPO <sub>2</sub> , více plně zahojených vředů (oproti kontrolní skupině 56 % vs. 16,7 %), výrazná redukce amputací (pro infekci nohy u tří pacientů oproti 10 z kontrolní skupiny), nebyl pozorován signifikantní rozdíl mezi pacienty léčenými BM-MNC či PB-MNC



logních mezenchymálních kmenových buněk z kostí dřene (BM-MSCs) oproti „klasickým“ BM-MNCs.

Stran **bezpečnosti** byla již v roce 2008 publikována metaanalýza (26) zahrnující 18 z 25 do té doby publikovaných studií s celkem 141 pacientů. Hodnocena byla všechna dosavadní data týkající se účinnosti a bezpečnosti. Metaanalýza uzavírá, že průkopnické klinické studie uvádějí slibné výsledky, ale žádný definitivní důkaz není k dispozici, protože klinické studie dosud byly malé a postrádaly dvojité zaslepené kontroly. Ve všech studiích byl v různé míře prokazován vzestup ABI, TcPO<sub>2</sub>, ústup klidové bolesti i prodloužení vzdálenosti bezbolestné chůze, a to jak po intramuskulární, intraarteriální i kombinované aplikaci.

V roce 2009 byly publikovány dvě metaanalýzy, kde v první Al Mheid (25) hodnotil vlastní mechanismus účinku a případné nežádoucí účinky podání, a to jak BM-MNCs, tak PB-MNCs (po předchozí stimulaci G-CSF) a dále i podání G-CSF samotného. Ve všech 14 studiích (8 s BM-MNCs, resp. 6 s PB-MNCs) došlo ke zlepšení prokrvení postižených končetin. Stimulace G-CSF byla hodnocena ve dvou studiích, kdy v jedné bylo pozorováno klinické zlepšení projevů ischemie i TcPO<sub>2</sub>, ve druhé nikoliv. Závěrem práce shrnuje pozitivní přínos terapie ICHDK pomocí kmenových buněk a opětovně zdůrazňuje absenci větších randomizovaných studií.

Naproti tomu Attanasio (30) hodnotil čtyři studie s podáním kmenových buněk, kdy ve všech došlo ke zlepšení sledovaných ukazatelů efektu léčby, dále podání samotného G-CSF (nedostatečná účinnost) a dále šest studií s podáním samotných antigenních růstových faktorů (VEGF, FGF-1, rFGF-2), které ovšem (kromě práce s FGF-1) nepřinesly přesvědčivé výsledky.

V následujících letech bylo publikováno několik review (32–34) zabývajících se převážně buněčnými mechanismy účinku kmenových buněk v revaskularizaci a jejich interakcemi v cílové tkáni. Dash (34) navíc komentuje nejvhodnější způsob aplikace a důležitost optimalizace podání kmenových buněk ve studiích (vhodné médium, vhodná buněčná kultura, „čistota“ podané buněčné populace) i s ohledem na porovnání provedených studií).

V **České republice** byla tato metoda poprvé představena Chocholem v roce 2007, kdy byly 33 pacientům s kritickou končetinovou ischemií intraarteriálně aplikovány BM-MNCs, což u téměř 2/3 z nich vedlo po 6 měsících ke zmírnění bolesti nebo snížení spotřeby analgetik a bylo pozorováno i mírné zvýšení ABI a TcPO<sub>2</sub>.

Avšak nejspíše první tuto metodu použil Hofírek et al. v roce 2004 u pěti pacientů s diabetickou nohou ve stadiu kritické končetinové ischemie s vyčerpanou standardní léčbou. Výsledky pak publikoval s čtyřletým odstupem (19), a to pozorovanou stabilizací končetin nejméně na 12 měsíců, provedení „pouze“ dvou amputací oproti odbornému předpokladu autorů a snížení počtu návštěv pacientů v podiatrických a angiologických ambulancích.

Dále u nás publikovala své výsledky dvě pracoviště, která použila tuto metodu převážně (s jednou výjimkou) u diabetiků se syndromem diabetické nohy.

Jedná se o studii ostravského pracoviště skupiny dr. Procházky z roku 2009 (11), kde podání BM-MNCs vedlo k záchraně končetiny u 81 % pacientů a výraznému vzestupu TcPO<sub>2</sub>, dále pak randomizovanou studii stejného autora (2) zabývajících se léčbou kritické končetinové ischemie autologní transplantací BM-MNCs oproti standardně léčeným

kontrolám s celkem 96 pacienty (u 94 % přítomen diabetes). Po 120 dnech byl pozorován signifikantní rozdíl v nutnosti provedení vysoké amputace 21 % ku 44 % a zlepšení cirkulačních parametrů ve prospěch pacientů léčených pomocí BM-MNCs. Studie dále poukazuje na s věkem se snižující množství CD34+ buněk v kostní dřeni a dále diskutuje některé možné důvody selhání této léčby, které dává do souvislosti s nízkými koncentracemi trombocytů v kostní dřeni u non-responderů, což koreluje i s faktem, že 21 % amputací bylo provedeno právě pacientům s nízkými hodnotami trombocytů v kostní dřeni. Autoři tak uzavírají, že u neovaskularizace hrají úlohu i další buněčné elementy (granulocyty, lymfocyty, destičky) a jejich působky, které jsou v určitém množství injektovány spolu s koncentrátem kmenových buněk z kostní dřene a podporují efekt hojení, a že alespoň z parciální korekce trombocytopenie před léčbou může mít pacient benefit.

Další tři práce zabývající se výhradně terapií kritické končetinové ischemie pomocí autologní transplantace kmenových buněk u syndromu diabetické nohy, publikovalo pražské pracoviště IKEM (Dubský, Jirkovská). Své první zkušenosti představili v roce 2009 v pilotní studii (35) sledující hlavně bezpečnost podání kmenových buněk. V roce 2010 byla publikována další studie se 14 pacienty (15), jejímž cílem bylo kromě ověření bezpečnosti a účinnosti posouzení případných nežádoucích účinků. Po aplikaci BM-MNCs i PB-MNCs byl pozorován signifikantní vzestup TcPO<sub>2</sub>, signifikantní redukce plochy defektů a snížení klidové bolesti, a to bez ohledu na typ frakce mononukleárních buněk. Angiografický nálezn byl zlepšen u jednoho pacienta, u ostatních pěti pacientů byl beze změny nebo nehodnotitelný. Případná další kontrolní angiografická vyšetření (z hlediska hodnocení kolaterál) nebyla provedena s ohledem na převažující riziko vlastního vyšetření nad potenciálním přínosem. Jejich nejnověji publikovaná a již zmiňovaná práce pochází z loňského roku (20). Jejím cílem bylo porovnání efektu léčby užitím BM-MNCs vs. PB-MNCs u 17, resp. 11 pacientů ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou konzervativně (22 pacientů). I tato studie ukázala srovnatelný a superiorní efekt léčby pomocí BM-MNCs i PB-MNCs v porovnání s kontrolní skupinou (signifikantní zvýšení TcPO<sub>2</sub>, vyšší počet plně zahojených vředů, výrazná redukce amputací, nebyl signifikantní rozdíl mezi pacienty léčenými BM-MNCs či PB-MNCs) a dále bezpečnost terapeutické revaskularizace pomocí kmenových buněk (nebylo zjištěno zvýšené riziko systémové vaskulogeneze definované zvýšením růstových faktorů VEGF a FGF v krvi a/nebo cévní změny v retině). Naproti tomu u skupiny léčené konzervativně nebyla pozorována žádná změna v měření TcPO<sub>2</sub>. Za jednu z hlavních limitací autoři považují nerandomizovanost studie.

## ZÁVĚR

Standardní léčba syndromu diabetické nohy selhává až u 25 % pacientů a vede k nutnosti amputace, což s sebou přináší řadu dalších problémů (psychických, společenské uplatnění atd.). Jako nová metoda terapeutické revaskularizace se jeví autologní transplantace kmenových buněk získaných af již z kostní dřene, či z periferní krve po předchozí mobilizaci G-CSF. Metoda vyšla z předpokládaného mechanismu účinku kmenových buněk při neovaskulogenezi vycházejícího z animálních studií, avšak jistým omezením těchto studií je fakt, že se jednalo o akutní kritickou končetinovou ischemii

a bylo by třeba provést specifické animální studie odpovídající chronickému degenerativnímu vaskulárnímu procesu, který provází ICHDK (resp. syndrom diabetické nohy).

V dosavadních studiích byla tato metoda zkoušena zatím u pacientů s ICHDK ve stadiu kritické končetinové ischémie, kde se jeví jako účinná (zlepšení ve sledovaných parametrech ABI, TcPO<sub>2</sub>, UZ, angiograficky, zmírnění klidových i klaudikačních bolestí, snížení množství užívání analgetik) a vzhledem k tomu, že nebyly pozorovány žádné relevantní nežádoucí účinky, také jako bezpečná. Autoři studií se ale shodují v tom, že k lepšímu posouzení účinnosti a bezpečnosti, a tím zavedení této metody do klinické praxe, vyžaduje další velké randomizované dvojité zaslepené studie (17, 20, 25, 26). Srovnávání dosavadních studií je navíc limitováno použitím různých protokolů s odlišným typem frakce mononukleárních buněk (BM-MNCs, PB-MNCs), rozdílnou metodou separace, odlišným způsobem aplikace (intramuskulární, intraarteriální), vlivem použitého média, mírou čistoty podané buněčné populace (34). To dokládá například různorodost výsledků při hledání optimální buněčné populace, kdy v některých studiích nebyl zjištěn významný rozdíl při podání BM-MNCs oproti PB-MNCs (15, 20), zatímco jiné studie ukazují na lepší výsledky s užitím BM-MNCs (16, 18), což je autory příslušných prací přisuzováno úloze dalších (CD34-) buněk obsažených v koncentráte zlepšujících výsledek neovaskularizace (26) a což koreluje i s výsledky studie Debin Lu et al. (31). Například Kirana et al. (36) v roce 2012 publikoval práci, kde srovnával výsledky revaskularizace užitím expandovaných kmenových buněk z kostní dřevě obohacených (po 12denní kultivaci) o CD90+ buňky (tissue repair cells – TRCs) oproti BM-MNCs, kdy k dosažení obdobných léčebných výsledků stačilo užití 3,8krát menšího celkového množství TRC oproti BM-MNCs. Navíc exaktní porovnání studií ztěžuje i fakt, že řada studií byla zaměřena obecně na pacienty s ICHDK, ne převážně na diabetiky (týká se hlavně zahraničí).

Další otázkou zůstává například možnost allogenního podání, kdy v dosavadních pracích byla zkoušena pouze autologní transplantace. Rozdíly se najdou i ve sledovaných parametrech účinnosti této metody, a zatímco většina prací k posouzení efektu terapie užívá měření ABI, někteří autoři záměrně ABI nepoužili pro možnou zkreslenost výsledků danou vlivem mediokalcinózy a k hodnocení volí jiné ukazatele (překonávající vliv mediokalcinózy), např. měření palcových tlaků (20).

Jako nejvýznamnější důvody selhání této léčby, a tím určení non-responderů se uvádí snížená funkce endotelu u dialyzovaných pacientů, snížený počet i funkčnost cirkulujících progenitorů u pacientů s chronickým zánětlivým onemocněním – doložitelné sníženou expresí RNA specifických molekul (17, 18, 25, 26).

Úlohou klinických hodnocení v rámci optimalizace této potenciální léčebné metody je také zvážení opakovaných aplikací MNCs u tétohož pacienta k dosažení maximálně možného zlepšení stavu končetiny či možnost kombinace s klasickými metodami (PTA, bypass).

Záměrně se nevyjadřujeme k eticko-ekonomické otázce stran smysluplnosti podání kmenových buněk u diabetiků se syndromem diabetické nohy, jejichž pětiletá mortalitní prognóza je dle epidemiologických studií 60%! (tedy daleko více než např. CMP (41 %), karcinom tlustého střeva (36 %), infarkt myokardu (20 %)). V současné době můžeme vychá-

zet pouze z poznatku, že při ročním riziku úmrtí 30 % u části pacientů zlepšujeme kvalitu života a zabráníme amputaci.

Všechny dosavadní práce však prokázaly minimálně bezpečnost této metody a mnohdy i signifikantní účinnost.

### Seznam použitých zkratk

ABI	ankle-brachial blood pressure index
BM-MNCs	bone marrow derived mononuclear cells
BM-MSCs	bone marrow mesenchymal stem cells
CMP	cévní mozková příhoda
FACS	fluorescence-activated cell sorting
G-CSF	faktor stimulující kolonie granulocytů
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
MNCs	mononuclear cells
MSCs	mesenchymal stem cells
PB-MNCs	peripheral blood mononuclear cells
PTA	perkutánní transluminální angioplastika
TcPO <sub>2</sub>	traskutánní parciální tlak kyslíku
TRCs	tissue repair cells
VAS	visual analog scale

**Konflikt zájmů:** žádný.

Podpořeno z projektu Lidské zdroje pro neurovědní výzkum v Královéhradeckém a Ústeckém kraji, registrační číslo CZ.1.07/2.3.00/20.0274, Operační program Vzdělávání pro konkurenceschopnost. Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem ČR.

### Literatura

- 1. International Working Group on the Diabetic Foot (1999).** In: International consensus on the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot, The Netherlands, 20–96.
- 2. Procházka V, Gumulec J, Jalůvka V, et al.** Cell therapy, a new standard in management of chronic critical limb ischemia and foot ulcer. *Cell Transplant* 2010; 19: 1413–1424.
- 3. Diaweb.cz.** Standardy léčby pacientů se syndromem diabetické nohy [online] [cit. 2014-04-02]. Dostupné na: <http://www.diab.cz/dokumenty/dianoha.pdf>.
- 4. Jirkovská A.** Syndrom diabetické nohy. Praha: Maxdorf 2010; 134–147, 160–165, 260–265.
- 5. Čechurová D, Rušavý Z, Lacigová S, et al.** Využití transkutánního kyslíku u syndromu diabetické nohy [online] [cit. 2014-03-02]. Dostupné na: <http://www.hpb.cz/index.php?pld=03-1-04>.
- 6. Peregrin JH, Kožnar B.** Angioplastika bérceových tepen. In: Jirkovská A. Syndrom diabetické nohy. Komplexní lékařská péče. Praha: Maxdorf 2006; 134–147.
- 7. Piňhová P.** Syndrom diabetické nohy – závažná komplikace diabetes mellitus. *Dermatol Prax* 2007; (3–4): 144–148.
- 8. Pompers L, Schaper N, Apelquist J, et al.** Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE study. *Diabetologia* 2008; 51(5): 747–755 [online] [cit. 2014-04-06]. Dostupné na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2292424/>.
- 9. Leung PC.** Diabetic foot ulcers - a comprehensive review. *Surgeon* 2007; 5(4): 219–231.
- 10. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al.** Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9331): 427–435.
- 11. Procházka V, Gumulec J, Chmelová J, et al.** Autologous bone marrow stem cell transplantation in patients with end-stage chronic limb ischemia and diabetic foot. *Vnitř Lék* 2009; 55(3): 173–178.
- 12. Bartsch T, Brehm M, Zeus T, et al.** Transplantation of autologous mononuclear bone marrow stem cells in patients with peripheral arterial disease (the TAM-PAD study). *Clin Res Cardiol* 2007; 96(12): 891–899.

13. **Huang P, Li S, Han M, et al.** Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2155–2160.
14. **Kudo FA, Nishibe T, Nishibe M, Yasuda K.** Autologous transplantation of peripheral blood endothelial progenitor cells (CD34+) for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. *Int Angiol* 2003; 22(4): 344–347.
15. **Dubský M, Jirkovská A, Bém R, et al.** Terapie kritické končetinové ischemie u pacientů se syndromem diabetické nohy pomocí autologních kmenových buněk. *Vnitř Lék* 2011; 57(5): 451–455.
16. **Lawall H, Bramlage P, Amann B.** Treatment of peripheral arterial disease using stem and progenitor cell therapy. *J Vasc Surg* 2011; 53(2): 445–453.
17. **Kajiguchi M, Kondo T, Izawa H, et al.** Safety and efficacy of autologous progenitor cell transplantation for therapeutic angiogenesis on patients with critical limb ischemia. *Circ J* 2007; 71(2): 196–201.
18. **Amann B, Luedemann C, Rätei R, Schmidt-Lucke JA.** Autologous bone marrow cell transplantation increases leg perfusion and amputations in patients with advanced critical limb ischemia due to peripheral artery disease. *Cell Transplant* 2009; 18(3): 371–380.
19. **Hofírek I, Kořístek M, Navrátil J, et al.** Pacienti s diabetickou nohou čtyři roky po transplantaci kmenových buněk. *DMEV* 2009; 12(Suppl 1): 52 [online] [cit. 2014-04-02]. Dostupné na: [http://www.tigis.cz/images/stories/DMEV/2009/suppl\\_1/05\\_abstrakta\\_posteru\\_dmev\\_s1-09.pdf](http://www.tigis.cz/images/stories/DMEV/2009/suppl_1/05_abstrakta_posteru_dmev_s1-09.pdf)
20. **Dubský M, Jirkovská A, Bém R, et al.** Both autologous bone marrow mononuclear cell and peripheral blood progenitor cell therapies similarly improve ischaemia in patients with diabetic foot in comparison with control treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29(5): 369–376.
21. **Wahlberg E.** Angiogenesis and arteriogenesis in limb ischaemia. *J Vasc Surg* 2003; 38(1): 198–203.
22. **Syková E, Jendelová P, Růžičková K.** Kmenové buňky a regenerativní medicína. In: *Molekulární medicína a biotechnologie. Soubor přednášek.* Praha: Galén 2008: 155–174.
23. **Higashi Y, Kimura M, Hara K, et al.** Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilatation in patients with limb ischemia. *Circulation* 2004; 109(10): 1215–1218.
24. **Ulicna M, Danisovic L, Vojtassak J.** Does cell therapy and tissue engineering represent a promising treatment of diabetic foot ulcers. *Bratislavské Lékařské Listy* 2010; 111(3): 138–143.
25. **Al Mheid I, Quyyumi AA.** Cell therapy in peripheral arterial disease. *Angiology* 2008; 59(6): 705–716.
26. **Sprengers RW, Lips DJ, Moll FL, Verhaar MC.** Progenitor cell therapy in patients with critical limb ischemia without surgical options. *Ann Surg* 2008; 247(3): 411–420.
27. **Mulder GD, Lee DK, Jeppesen NS.** Comprehensive review of the clinical application of autologous mesenchymal stem cells in the treatment of chronic wounds and diabetic bone healing. *Int Wound J* 2012; 9(6): 595–600.
28. **Kmenové buňky: Ischemická choroba dolních končetin.** Dostupné na: <http://www.fno.cz/ustav-radiodiagnosticky/kmenove-bunky>.
29. **Dubský M, Jirkovská A, Bém R, et al.** Perspektivy terapie kmenovými buňkami u syndromu diabetické nohy [online] [cit. 2014-04-02]. Dostupné na: <http://www.hpb.cz/index.php?pld=08-4-10>.
30. **Attanasio S, Snell J.** Therapeutic angiogenesis in the management of critical limb ischemia: current concepts and review. *Cardiol Rev* 2009; 17(3): 115–120.
31. **Debin Lu, Bing Chen, Ziwen Liang et al.** Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: A double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92: 26–36.
32. **Keats EC, Khan ZA.** Vascular stem cells in diabetic complications: evidence for role in the pathogenesis and the therapeutic promise. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 37.
33. **Yang M, Sheng L, Zhang TR, Li Q.** Therapy for Lower Extremity Diabetic Ulcers: Where do we stand? *BioMed Res Int* 2013; 2013: doi:10.1155/2013/462179.
34. **Dash SN, Dash NR, Guru B, Mohapatra PC.** Towards reaching the target: clinical application of mesenchymal stem cells for diabetic foot ulcers. *Rejuvenation Res* 2014; 17: 40–53.
35. **Dubský M, Jirkovská A, Bém R, et al.** Možnosti buněčné terapie ICHDK u syndromu diabetické nohy. *DMEV* 2009; 12(3): 128–132.
36. **Kirana S, Stratmann B, Prante C.** Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *J Clin Pract* 2012; 66(4): 384–393.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Jakub Svěcený**  
 Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.  
 Krajská zdravotní a.s.  
 Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem  
 e-mail: [jakub.sveceny@kzcr.eu](mailto:jakub.sveceny@kzcr.eu)

Inzerce A151008862

Inzerce A151008860

## PŘIJMEME ERGOTERAPEUTKU

Klinika rehabilitačního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze,  
 Albertov 7, Praha 2.

Požadujeme min. vysokoškolské bakalářské vzdělání.

Nabízíme stabilní pracovní zázemí státní organizace, zam. lékařskou péčí, 6 týdnů dovolené. Možnosti dalšího vzdělávání, studijní zahr. stáže, zapojení do vědecko-výzkumných projektů.

Možnost bydlení v ubytovně VFN.  
 Platové zařazení podle praxe a vzdělání.

Nástup 1. září 2015.

Nabídky zasílejte: [marie.balsankova@lf1.cuni.cz](mailto:marie.balsankova@lf1.cuni.cz)

## PŘIJMEME FYZIOTERAPEUTKU/TA

Klinika rehabilitačního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze přijme  
 magistra fyzioterapie na pozici ved. výuky fyzioterapie.

Požadujeme min. 5letou praxi v oboru, org. schopnosti, flexibilitu.

Nabízíme stabilní pracovní zázemí státní organizace, zam. lékařskou péčí, 6 až 8 týdnů dovolené, vysoce odborné pracoviště. Možnosti dalšího vzdělávání.

Možnost bydlení v ubytovně VFN.  
 Platové zařazení dle praxe a vzdělání.

Nástup 1. září 2015.

Nabídky zasílejte: [marie.balsankova@lf1.cuni.cz](mailto:marie.balsankova@lf1.cuni.cz)

# IgA nefropatie – jistoty, pochybnosti a výhledy kauzální léčby

<sup>1</sup>Karel Matoušovic, <sup>2</sup>Jiří Městecký, <sup>3</sup>Karel Vondrák, <sup>3</sup>Jiří Dušek, <sup>4</sup>Eliška Chvátalová, <sup>5</sup>Jaromír Háček, <sup>6</sup>Milada Horynová, <sup>6</sup>Alena Kašperová, <sup>7</sup>Pavel Rossmann, <sup>8</sup>Ivan Šterzl, <sup>6</sup>Milan Raška

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FNM, Praha

<sup>2</sup>Department of Microbiology and Medicine, University of Alabama at Birmingham AL, USA a Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Pediatrická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

<sup>4</sup>2. LF UK, Praha

<sup>5</sup>Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FNM, Praha

<sup>6</sup>Ústav imunologie LF UP, Olomouc

<sup>7</sup>Mikrobiologický ústav Akademie věd České republiky, Praha

<sup>8</sup>Endokrinnologický ústav, Praha

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 168–173

## SOUHRN

IgA nefropatie je v současné době nejvíce studovanou glomerulonefritidou. Je definována průkazem převažujících nebo s jinými imunoglobuliny „kodominujících“ depozit imunoglobulinu A1 v mezangiu glomerulů. Depozita IgA1 nejpravděpodobněji pocházejí z cirkulujících imunitních komplexů, může ale jít i o agregaci IgA1 pozměněné struktury či o vazbu na receptory pro IgA1 na mezangiálních buňkách. Příčinou tvorby imunitních komplexů odpovědných za IgA nefropatii je nedostavěný O-glykosidický řetězec imunoglobulinu A1, na jehož konci v důsledku anomálií glykosyltransferáz chybí galaktóza. Na tento cukerný antigen se váží přirozeně se vyskytující protilátky třídy IgG nebo IgA1. V klinickém obrazu rozeznáváme časné stadium obvykle se vyznačující erytrocyturií a proměnlivé stadium

pozdní, dané buď klinickou remisí, nebo perzistencí erytrocyturie či u jedné třetiny pacientů narůstající proteinurií, zvýšeným krevním tlakem a klesající funkcí ledvin. Prognózu IgA nefropatie nedovedeme v časném stadiu odhadnout ani z klinické prezentace ani z morfologického nálezu ani z množství odchylně glykosylovaného IgA1 v cirkulaci. Spolehlivým ukazatelem závažné prognózy je teprve pozdní stadium se stoupající proteinurií a hypertenzí a v biopsii s atrofií tubulů a intersticiální sklerózou. Hlavním trendem v léčbě IgA nefropatie je důraz na podávání inhibitorů ACE/sartanů, které sami podáváme již při mikroalbuminurii. Jestliže při této léčbě proteinurie nepoklesne pod 1 g/24 h, je lékem volby prednison. Nové poznatky o patogenезе choroby nabízejí možnosti zásahu na úrovni tvorby nefritogenních imunitních komplexů bloká-

## SUMMARY

**Matoušovic K, Městecký J, Vondrák K, Dušek J, Chvátalová E, Háček J, Horynová M, Kašperová A, Rossmann P, Šterzl I, Raška M. IgA Nephropathy. Facts, uncertainties, and potential causal therapy approaches**

IgA nephropathy is currently the most frequently investigated glomerulonephritis. The disease is defined by the presence of dominant or co-dominant deposits of IgA1 in the glomerular mesangium. Circulating immune complexes are most likely the source of the deposited IgA1. However, it is also possible that the aggregates of structurally altered IgA1 or enhanced binding to IgA receptors expressed on mesangial cells lead to deposition. The cause of the formation of immune complexes responsible for IgA nephropathy lies in the incomplete O-linked oligosaccharide side chains, which, due to the deficiency of

corresponding glycosyltransferases, lack terminal galactose residues leading to the exposure of N-acetylgalactosamine. Naturally occurring antibodies of the IgG or IgA1 isotype bind to this sugar antigen. In the clinical course, we differentiate between the early stage usually characterized by hematuria, and a variable late stage characterized either by a clinical remission, by persistence of hematuria, or by increasing proteinuria and blood pressure and decreasing renal function in one third of the patients. In the early stage, it is difficult to predict the prognosis of IgA nephropathy, either on the basis of clinical presentation and morphological findings, or according to the level of galactose-deficient IgA1 in the circulation. The reliable criteria of serious prognosis emerge only in the later stages of the disease and include proteinuria, hypertension, and histologically apparent tubular atrophy and interstitial sclerosis. The domi-



dou dnes již známé antigenní determinanty na imunoglobulinu A1 a/nebo na základě kompetitivní inhibice přirozeně se vyskytujících příslušných protilátek.

**KLÍČOVÁ SLOVA**  
**IgA nefropatie –**  
**imunoglobulin A –**  
**O-glykosylace – imunitní**  
**komplexy – léčba**

nant trend in the treatment of IgA nephropathy is the emphasis on administration of ACE inhibitors/sartans, which are introduced into the treatment at the time of microalbuminuria. If proteinuria does not decrease below 1 g/24 h, treatment with prednisone is justifiable. New findings concerning the molecular/cellular mechanism involved in the pathogenesis of IgA nephropathy suggest the possible the-

rapeutical interference with the generation of nephritogenic immune complexes by a selective blocking of the IgA1 molecules with altered glycan structures using monovalent reagents.

**KEYWORDS**

**IgA nephropathy –**  
**immunoglobulin A –**  
**O-glycosylation – immune**  
**complexes – therapy**

## ÚVOD

IgA nefropatie (IgAN) je v současné době nejvíce studovanou glomerulonefritidou. Po 2. světové válce poutala největší pozornost akutní glomerulonefritida (1), v sedmdesátých letech 20. století byla stanovena prognóza jednotlivých morfologických typů glomerulonefritidy (2, 3), v devadesátých letech se pozornost obrátila na patogenezi membranózní glomerulonefritidy (4, 5), s objevem ANCA protilátek (6, 7) se pojí klasifikace rychle progredujících glomerulonefritid a v posledních 20 letech je předmětem největšího zájmu právě IgAN (8–10). Ukázalo se totiž, že IgAN většinou nemá stacionární průběh, jak se původně myslelo, ale u 30 až 50 % pacientů se za 20 let rozvine chronické selhání ledvin. Výzkum patogeneze a možností terapeutického ovlivnění IgAN je proto významnou výzvou současné nefrologii.

## DEFINICE IgAN

Onemocnění popsal v roce 1968 francouzský imunolog a patolog Jean Berger a Nicole Hinglais (proto Bergerova choroba) (11) na základě imunofluorescenčního nálezu dominujících depozit imunoglobulinu A (IgA) a imunoglobulinu G (IgG) v mezangiu glomerulů, většinou doprovázených C3 složkou komplementu a vzácně imunoglobulinem M. Tito pacienti měli nápadnou erytrocyturií, někdy i přechodně makroskopickou (při běžné respirační infekci – „synfaryngitická hematurie“) a normální glomerulární filtraci. Onemocnění se proto jevílo jako benigní (11). Imunofluorescenční průkaz interkapilárních depozit IgA-IgG je až do současnosti jediným diagnostickým kritériem, na němž lze diagnózu IgAN založit. V případě jasné dominance IgA v imunofluorescenčním nálezu je diagnóza IgAN nepochybná. Ale v některých biopsiích je intenzita fluorescence IgG či C3 obdobná jako IgA či vyšší. V těchto případech vyřkneme diagnózu IgAN jen s rozpaky nebo dokonce nálezu uzavřeme jinak (imunokomplexová glomerulonefritida, C3 nefropatie, IgM nefropatie apod.). Proto byla definice IgAN později doplněna o slovo „kodominující“, čímž byly mnohé z těchto glomerulonefritid zařazeny pod pojem IgAN. Kromě toho intenzita fluorescence nemusí přesně odrážet množství deponované bílkoviny, záleží na tloušťce řezu, kvalitě a ředění protilátky, druhu a intenzitě zdroje excitačního spektra, počtu odkrytých vazebných míst a při častém zpracování z parafinových řezů je též vliv rekonstituce. Proto diagnózu IgAN považujeme za (téměř) jistou v případě jasného imunofluorescenčního nálezu depozit IgA doprovázeného typickou klinickou symptomatikou, tj. dominující erytrocyturií. Přítomnost mezangiálních depozit

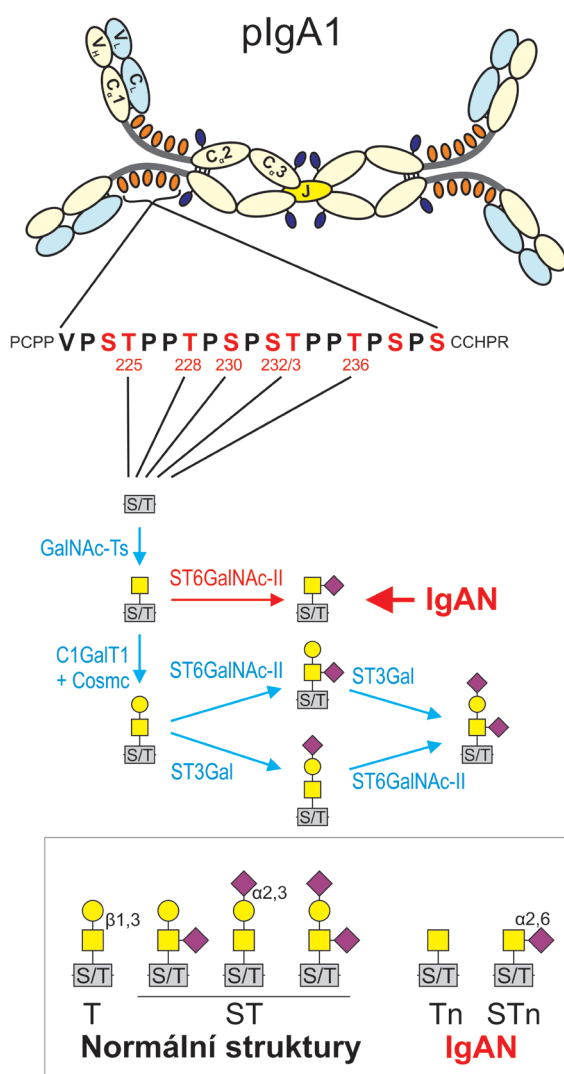
potvrdí elektronová mikroskopie. Mezangiální depozita IgA jsou ale též náhodným nálezem u řady pitvaných osob, které za svého života neměly žádné klinické příznaky IgAN (12) a rovněž přetrvávají u osob, které jsou v klinické remisi IgAN. Je tedy zřejmé, že sama depozice IgA, IgG a C3 nutně nevyvolá klinické projevy IgAN. Na druhé straně ani IgAN nemusí být chorobou jednotné patogeneze. Může jít nejen o depozici cirkulujících imunitních komplexů (CIK) obsahujících IgA, IgG a případně C3, ale i o depozita IgA pozměněné struktury se zvýšenou tendencí k mezangiální agregaci či o vazbu cirkulujícího IgA na specifický receptor či receptor pro jiné proteiny (např. receptor pro transferin) (13), který váže i IgA a je exprimován mezangiálními buňkami.

## PATOGENEZE

IgA je glykoprotein, který se pouze u člověka a některých primátů vyskytuje ve dvou podtřídách: IgA1 a IgA2. Oba proteiny jsou strukturálně podobné, ale IgA1 má oproti IgA2 delší spojovací oblast mezi první a druhou konstantní doménou těžkého řetězce, takzvanou pantovou oblast („hinge region“) a to o 13 aminokyselin, z nichž devět jsou hydroxyamino-kyseliny serin a treonin, na jejichž hydroxylovou skupinu mohou být navázány O-glykany (obr. 1).

IgAN je imunokomplexová choroba. Pacienti s IgAN mají zvýšenou hladinu CIK obsahujících IgA1, která kolísá v závislosti na aktivitě choroby (14). Tyto CIK se skládají z dimerního IgA1, který se uplatňuje jako antigen a IgG (nebo dalšího IgA1), který se uplatňuje jako autoprotilátka specificky rozlišující IgA1 (15, 16). Antigenní determinanta na IgA1, rozpoznávaná IgG autoprotilátkou není peptid, ale O-oligosacharidy nebo O-oligosacharidy včetně aminokyselinové části pantové oblasti IgA1 s abnormálním zastoupením jednotlivých monosacharidů, jež je charakteristické pro IgAN (17–21). Tvorba O-cukerného řetězce v pantové („hinge“) oblasti IgA1 probíhá v Golgiho aparátu lymfoblastů a plazmatických buněk postupně. Za normálních okolností se nejprve na OH- skupinu serinu či treoninu naváže monosacharid N-acetylgalaktózamin (GalNAc), poté se ke GalNAc připojí galaktóza (Gal) a nakonec může být připojena jak na Gal tak na GalNAc sialová kyselina (SA). Připojené oligosacharidy mohou mít i u zdravých jedinců různé varianty (obr. 1), jejich základní páteř však vždy sestává z disacharidu GalNAc-Gal. Naopak, u pacientů s IgAN je charakteristické zvýšené zastoupení O-oligosacharidů bez Gal, tedy terminálního GalNAc nebo GalNAc-SA v malé proporcii IgA1, většina molekul IgA1 má však i u pacientů s IgAN normální strukturu.

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK



**Obr. 2** Schéma polymerního IgA s detailem pantové oblasti tvořené 19 vymezenými aminokyselinami, z nichž devět je serin (S) či treonin (T) a z nich až šest (označených pozičním číslem) může být O-glykosylováno. Pod sekvencí pantové oblasti je prezentován proces postupného prodlužování O-glykosidického řetězce navázaného na serin či treonin a jeho možné varianty. Za normálních okolností začíná syntéza řetězce v Golgiho aparátu připojením GalNAc (N-acetylgalaktosamin; žluté čtverce) na serin či treonin: Reakce je katalyzována enzymem N-acetylgalaktosyltransferázou (GalNAc-Ts). Syntéza O-glykanů IgA1 pokračuje připojením galaktózy (Gal; žluté kroužky) na GalNAc, katalyzovaném  $\beta$ 1,3 galaktosyltransferázou (C1GalT1) za účasti chaperonu Cosmc. Dalším krokem je připojení sialové kyseliny (SA, fialové čtverce na koso) na galaktózu, katalyzované  $\alpha$ 2,3 sialyltransferázou (ST3Gal). Výstavba řetězce může pokračovat připojením další sialové kyseliny katalyzovaným  $\alpha$ 2,6 sialyltransferázou (ST6GalNAc-II). V případě IgAN může být tvorba O-glykanů již ve fázi připojeného GalNAc zastavena předčasnou sialyzací GalNAc za katalýzy enzymem  $\alpha$ 2,6 sialyltransferázou (uprostřed, vyznačeno červeně). Tento stav vede k tvorbě patogenních imunitních komplexů. Dolní část obrázku je souhrnem struktur O-glykanů, které se vyskytují na pantové oblasti IgA1 za normálních okolností a za IgAN. Imunitní komplexy vyvolávající IgA nefropatii vznikají jen v případě nedokončené O-glykosylace (vpravo dole).

Příčina spočívá v tom, že u pacientů s IgAN je změněná aktivita klíčových enzymů zapojených do tvorby zmíněných O-oligosacharidů (22–24) a zřejmě i jejich lokalizace v Golgiho komplexu. Protože každý člověk má přirozeně se vyskytující protilátky (IgM) se specificitou proti GalNAc a odvozeným glykopeptidům, může u predisponovaných jedinců dojít k jejich další afinitní maturaci a izotypovému přesmyku v IgC nebo IgA1 a následně tvorbě CIK, které se mohou ukládat v mezangiu glomerulu a způsobit rozvoj IgAN. Experimentálně bylo prokázáno, že nefropatogenní jsou CIK o velikosti nad 800 kDa (25). Tyto komplexy ve tkáňové kultuře mezangiálních buněk stimulují jejich proliferaci a aktivují tvorbu prozánětlivých cytokinů (18). CIK o menší molekulové hmotnosti mají opačnou biologickou aktivitu a proliferaci tlumí. Zásah do velikosti CIK by tedy mohl být novým terapeutickým přístupem.

## DĚDIČNOST

IgAN není vysloveně familiárním onemocněním, přestože rodinný výskyt byl opakovaně popsán (26, 27). Existuje však řada dokladů o významu genetických faktorů v její patogenезe (detaily viz citace 28). Asi třetina pokrevních příbuzných má vyšší hladinu IgA1 s abnormitami O-oligosacharidů, které spočívající ve sníženém množství Gal oproti kontrolní populaci, ale nikoliv klinické projevy onemocnění. V recentní celogenomové asociční studii jednonukleotidových polymorfismů (GWAS SNP) bylo identifikováno na populaci IgAN pacientů a kontrol čítající přes 20 000 jedinců nejružnějších ras 15 lokusů s významnou asociací SNP a IgAN. Dominantní roli hrají 6p21 lokusy kódující molekuly hlavního histokompatibilního systému (HLA-DQB1, HLA-DP); lokusy 1q32 spojené s delecí genů kódujících analog H faktoru komplementové kaskády; dva SNP v 16p11 lokusu kódujícím  $\alpha$ X a  $\alpha$ M podjednotky integrinů CD11/CD18, které se mimo jiné uplatňují jako receptory pro komplement a regulátory produkce IgA1. Dále byly identifikovány SNP v genech kódujících CARD9 protein (kaspázu-aktivující domény obsahující protein; 9q34), významný pro aktivaci antigen prezentujících buněk v odpovědi na některé bakteriální patogenní motivy (PAMP). Popsaná SNP je asociována s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou. Dále byla popsána asociace se SNP v lokusu VAV3 (guanin nukleotid výměnný faktor pro Rho GTPázu, 1p13) významném pro chemokinovou signalizaci, prezentaci antigenu a produkci IgA1; dvě SNP v 8p23 lokusech kódujících  $\alpha$ -defensiny významné pro přirozenou obranu včetně sliznic gastrointestinálního traktu; SNP v lokusu kódujícím PSMB8 podjednotku imunoproteasomu vedoucí k poruše syntézy PSMB8 a dalších proteinů zapojených do prezentace antigenů na HLA molekulách; SNP v lokusu TNFSF13 kódujícím APRIL molekulu zapojenou mimo jiné do izotypového přesmyku imunoglobulinu směrem k IgA1; a SNP v lokusu kódujícím HORMAD2 protein, který patří do IL-6-JAK-STAT signalizační dráhy významné obecně pro rozvoj zánětlivé odpovědi, produkci a glykosylaci IgA1 a sníženou pravděpodobnost rozvoje Crohnovy choroby (28). Popsané SNP jsou charakteristicky spojeny s fungováním slizničního imunitního systému a některé z nich jsou rizikové pro rozvoj nespecifických střevních zánětů. Zajímavá asociace vyšla srovnáním nejružnějších signalizačních drah obsahujících výše uvedené enzymy s drahami zapojenými do fungování slizničního imunitního systému a slizniční protiinfekční imunity. Rozdílný geografický výskyt IgAN

a rozdílná incidence onemocnění mezi různými etniky byly v uvedené studii asociovány s klimatickými, dietetickými a infekčními faktory, z nichž nejvýznamnější asociace byla prokázána s geografickou diverzitou parazitických červů (28). Známé skutečnosti zatím neumožňují jednoznačné závěry.

## KLINIKA IgAN

Onemocnění je často diagnostikováno náhodným průkazem erytrocyturie při preventivních prohlídkách nebo (u 1/3 pacientů) při náhle vzniklé nebolestivé makroskopické hematurii, která se objevila současně (hodiny) s běžnou respirační infekcí („synfaryngitická hematurie“). Obvykle hovoříme o „zánlivém začátku“ IgAN, neboť je velmi pravděpodobné, že depozita IgA v ledvinách byla přítomna již dříve. Co je stimulem k časné depozici CIK se neví, ale je známo, že akutní respirační infekce IgAN aktivuje (25, 29). Klasickým prvním příznakem IgAN je erytrocyturie, ať mikro-, či makroskopická s nízkou nebo žádnou proteinurií (0–1 g/24 h/1,73 m<sup>2</sup>). Krevní tlak je normální nebo mírně zvýšený. V pozdějším období je rozmanitost klinické prezentace velká a vyšší proteinurie, časněji a častěji u dětí, není výjimkou. Extrarenální projevy IgAN jsou jen subklinické (depozita IgA1 např. v cévách kůže), pokud je přítomna kožní purpura, gastrointestinální symptomatika a bolesti kloubů, klasifikujeme onemocnění jako Henochovu-Schönleinovu purpuru. Ta má stejnou patogenezi a stejný imunofluorescenční nálezy v biopsii ledviny, ale s predilekcí patogenetických a klinických projevů na kůži, v gastrointestinálním traktu a v kloubech. Renální projevy IgAN přítomny být nemusí, depozice IgA do glomerulů je však velmi pravděpodobná i při jejich nepřítomnosti. Laboratorní testy specifické pro IgAN nemáme. Polovina pacientů má zvýšenou plazmatickou hladinu IgA, což samo o sobě k rozvoji IgAN nevede. Pacienti s IgA myelomem a extrémně vysokou sérovou hladinou IgA nemají IgAN. Ta se vyvine jen v případech myelomu, který produkuje IgA se sníženým obsahem galaktózy. Zatím však nemáme vhodný laboratorní test na kvantitativní stanovení hladiny IgA deficientního v galaktóze. Slibné v tomto ohledu jsou lektiny, které se vážou na GalNAc (např. *Helix aspersa*), ale rozptýl hodnot u zdravých a IgAN je příliš široký, takže diagnóza IgAN na tomto podkladě možná není. Mnoho let je nejspolehlivějším ukazatelem aktivity IgAN výše proteinurie. Zvýší-li se, obvykle stoupne i krevní tlak a následně i kreatinin. Onemocnění potom končí v chronickém selhání ledvin, obvykle za mnoho let. Za přijatelnou hodnotu proteinurie se u dospělého jedince považuje 0,5 g/24 h. U pacientů, u kterých se IgAN klinicky vyhovila, přetrvává často mikroalbuminurie. Její prognostický význam dosud nebyl zhodnocen, lze však soudit, že u pacienta s IgAN je mikroalbuminurie známkou neúplně vyhojeného procesu či v jeho důsledku sníženého počtu fungujících a přetížených nefronů. Zatímco diagnóza IgAN je založena na imunofluorescenční mikroskopii, na prognózu se kromě výše proteinurie a arteriální hypertenze soudí z nálezu ve světelné mikroskopii. Nejvíce používaná je klasifikace dle Haase (30), která však zohledňuje pouze změny glomerulů. Tubulointersticiálních regresivních změn či změn na cévách si všimá je okrajově. Novější, tzv. Oxfordská klasifikace (31) dle očekávání prokázala významný vztah mezi stupněm atrofie tubulů a intersticiální sklerózou a závažností IgAN, což je dávno známá skutečnost u jiných typů glome-

rulonefritidy (32, 33). Vztah mezi stupněm aterosklerózy a prognózou IgAN však nedosáhl statistické významnosti ani zde. Z dlouhodobého prognostického hlediska lze dle různých studií uzavřít, že u třetiny nemocných se IgAN (obvykle už v časném stadiu) vyhojí, u druhé třetiny močový nálezy perzistuje při zachované funkci a poslední třetina dospívá po 10–20 letech od zánlivého začátku do chronického selhání ledvin. Průběh pod obrazem rychle progredující glomerulonefritidy je vzácný (34), stejně jako akutní postinfekční glomerulonefritida s dominujícími mezangiálními a subendoteliálními depozity IgA (35) či současná IgAN při nefrotickém syndromu s minimálními změnami.

## SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY

V současnosti nejvíce respektovaný doporučený postup léčby glomerulonefritid, KDIGO (kidney disease improving global outcome) (36), který je obecně velmi konzervativní, klade důraz na inhibitory ACE/sartany jako základní kameny léčby IgAN. Na přelomu tisíciletí ještě neexistovaly přesvědčivé doklady o užitečnosti inhibitorů ACE či sartanů u této choroby (37) a tyto léky byly zmiňovány především v souvislostech antihypertenzivní léčby (38). Nově se doporučují s jistotou při proteinurii vyšší než 1 g/24 h a velmi pravděpodobně již i u pacienta s proteinurií vyšší než 0,5 g/24 h. Jejich dávku je třeba zvyšovat dle tolerance pacientem tak dlouho, dokud proteinurie neklesne pod 1 g/24 h. Sami se domníváme, že inhibitory ACE/sartany mají být podávány již u pacientů s mikroalbuminurií. Další skupinou používaných léků jsou glukokortikoidy. Zatímco dříve se za indikaci k zahájení léčby prednisonem považovala poměrně vysoká proteinurie (3 g/24 h) (37), dnes mají být glukokortikoidy podávány již při proteinurii nízké (nad 1 g/24 h), a to alespoň po 6 měsících, pokud se proteinurie nesnížila po inhibitory ACE/sartanech. Je velmi pravděpodobné, že efekt glukokortikoidní léčby zahájené až v době zvýšené proteinurie (1 g/24 h), tedy v období funkční progresu, bude menší, než kdyby léčba byla zahájena dříve. Zatím však nemáme testy, kterými bychom odhalili aktivitu IgAN předtím, než se začne zvyšovat proteinurie a krevní tlak. Příznivý účinek kombinace prednisonu s cytotatiky (cyklofosfamid, azathioprin) nebyl nikdy přesvědčivě doložen a proto není (s výjimkou IgAN probíhající pod obrazem rychle progredující glomerulonefritidy) doporučována ani nyní. Rovněž efekt mykofenolátu mofetilu zatím nebyl prokázán. Dříve ani nyní není jasně prokázán účinek antiagregancií, a proto se ani v rozboru KDIGO nedoporučují. Zatímco dříve bylo doporučováno provedení tonsilektomie při recidivujících tonsilitidách (37), dle posledního rozboru není tonsilektomie u IgAN indikována z jiné než otorinolaringologické indikace. Dříve i nyní byly a jsou rozpaky nad použitím rybího oleje (39). Zřejmě v důsledku důrazu na studii provedenou v Mayo Clinic (40) je podle KDIGO doporučeno jeho použití u pacientů s proteinurií nad 1 g/24 h, u nichž proteinurie po inhibitory ACE či sartanech nepoklesla pod 1 g/24 h. V praxi je ovšem tento postup realizovatelný jen obtížně vzhledem k finančním nárokům při nutnosti vysoké dávky (12–24 g/24 h). Probíhá-li IgAN pod obrazem rychle progredující glomerulonefritidy, je indikována kombinace steroidů s cyklofosfamidem. Hlavním trendem v léčbě IgAN je tedy důraz na podávání inhibitorů ACE (sartanů) téměř u každého pacienta s proteinurií a důraz na léčbu prednisonem již při poměrně nízké proteinurii.



## VÝHLEDY KAUZÁLNÍ LÉČBY

Kauzální léčba známa není. Museli bychom znormalizovat glykosylaci IgA1, což by znamenalo definovat poruchu glykosyltransferáz (24), tedy enzymů odpovědných za správnou konfiguraci O-glykosidického řetězce pantové oblasti IgA1. Tento přístup není dosud v dohlednu. Nové poznatky o patogenezi choroby však nabízejí možnosti zásahu v časně fázi patogenetického řetězce, tj. na úrovni tvorby CIK. U IgAN, stejně jako u akutní sérové nemoci, je tkáňové poškození působeno velkými CIK (800 kDa a více), které se tvoří v oblasti rovnováhy mezi koncentrací antigenu a protilátky. Tyto CIK jsou obtížně likvidovány ve fagocytárním systému a deponují se v ledvinách. Zjištění, že odchylná skladba cukerných řetězců pantové oblasti je antigenním terčem pro vazbu IgG nebo IgA1 autoprotilátky, odkrývá imunologické přístupy, jimiž by bylo možné zabránit tvorbě těchto velkých nefropatogenních CIK. Změnou molárních koncentrací antigenu (odchylně glykosylovaný IgA1) a/nebo autoprotilátky (IgG či IgA1) by se mohlo posunout interakci mezi antigenem a protilátkou směrem ke stavu, který by připomínal buď její časně, nebo pozdní stadium, tedy období, v nichž je nadbytek antigenu nebo nadbytek protilátky, a tudíž se tvoří malé CIK, které jsou pro ledviny neškodné. Teoretických možností je několik a jsou založeny jednak na zablokování vazebného místa pro autoprotilátku (pomocí peptidu nesoucího nedostavěné O-glykosidické řetězce), jednak na snížení sérové koncentrace volné IgA1 protilátky s abnormálními O-glykany. K inhibici tvorby vysokomolekulárních a nefritogenních CIK se jeví jako vhodné různé fragmenty autoprotilátek, popsaných u IgAN, které by vzhledem k přítomnosti pouze jednoho vazebného místa pro antigen nemohly spojit molekuly IgA1. Monovalentními fragmenty protilátkových molekul mohou být buď Fab, obsahující celý lehký řetězec a polovinu těžkého řetězce s variabilními doménami, nebo Fv obsahující pouze variabilní domény lehkých a těžkých řetězců spojených přes spojovací peptid. Zcela novým přístupem by bylo využití jedinečné struktury protilátek velblouda či lamy, které postrádají lehké řetězce (41, 42), ale přesto si izolovaná variabilní doména těžkých řetězců zachovává vysokou vazebnou aktivitu a specifitu proti antigenům, spolu s neobvyklou termostabilitou a rozpustností. Tyto fragmenty nazývané VHH nebo též „nanobody“ proti několika antigenům jsou komerčně dostupné a byly použity k diagnostickým a léčebným účelům u člověka. Druhou možností je příprava syntetizovaných krátkých glykopeptidů strukturálně shodných s pantovou oblastí IgA1 popsanou u IgAN. Druhý přístup je biotechnologicky náročnější, neboť vyžaduje nejdříve přípravu polypeptidu pantové oblasti IgA1 a následnou *in vitro* glykosylaci s využitím rekombinantních enzymů zapojených do glykosylace IgA1 v buňkách pacienta s IgAN. Druhý postup byl již experimentálně vyzkoušen (43). Oběma přístupy by se změnil poměr mezi koncentrací autoprotilátky a antigenu a vznikly by CIK o nízké molekulové hmotnosti, které mají vysokou plazmatickou clearance a nepoškozovaly by ledviny.

## Seznam použitých zkratk

Gal	galaktóza
GalNAc	N-acetylgalaktosamin
IgA	imunoglobulin A
IgAN	IgA nefropatie
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
SK	sialová kyselina

Konflikt zájmů: žádný.

Práce vznikla za podpory grantu NT11081 a 15-33686A.

## Literatura

1. Brod J. Acute diffuse glomerulonephritis. Am J Med 1949; 7: 317–335.
2. Rossmann P, Brod J. Klinický průběh chronické glomerulonefritidy se zřetelem k mikroskopickému obrazu v biopsii ledviny. Čas Lék čes 1968; 107: 959–964.
3. Kinkaid-Smith P, Mathew TH, Becker EC. Glomerulonephritis. morphology, natural history and treatment. New York: John Willey and Sons 1973.
4. Kerjaschki D. Molecular pathogenesis of membranous nephropathy. Kidney Int 1992; 41: 1090–1105.
5. Kerjaschki D. Pathomechanisms and molecular basis of membranous glomerulopathy. Lancet 2004; 364: 1194–1196.
6. Davies DJ, et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology?. Brit Med J (Clinical Research ed.) 1982; 285: 606.
7. van der Woude FJ, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985; 2: 425–529.
8. Glassock RJ. The pathogenesis of IgA nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20: 153–160.
9. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. N Engl J Med 2002; 347: 738–748.
10. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. N Engl J Med 2013; 368: 2402–2414.
11. Berger J, Hinglais N. Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. J Urol Nephrol 1968; 74: 694–695.
12. Suzuki K, et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. Kidney Int 2003; 63: 2286–2294.
13. Monteiro RC. Role of IgA and IgA Fc receptors in inflammation. J Clin Immunol 2010; 30: 1–9.
14. Coppo R, et al. IgA1 and IgA2 immune complexes in primary IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. Clin Exp Immunol 1984; 57: 583–590.
15. Tomana M, et al. Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. Kidney Int 1997; 52: 509–516.
16. Tomana M, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. J Clin Invest 1999; 104: 73–81.
17. Mestecky J, et al. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. Contrib Nephrol 1993; 104: 172–182.
18. Mestecky J, et al. IgA nephropathy: molecular mechanisms of the disease. Annu Rev Pathol 2013; 8: 217–240.
19. Allen AC, et al. Galactosylation of N- and O-linked carbohydrate moieties of IgA1 and IgG in IgA nephropathy. Clin Exp Immunol 1995; 100: 470–474.
20. Barratt J, et al. Immunopathogenesis of IgAN. Semin Immunopathol 2007; 29: 427–443.
21. Matoušovic K, et al. IgA nefropatie. Význam glykozylace imunoglobulinu A pro patogenezi a její klinický obraz. Čas Lék čes 2002; 141: 729–734.
22. Raska M, et al. Identification and characterization of CMP-NeuAc:GalNAc-IgA1 alpha2,6-sialyltransferase in IgA1-producing cells. J Mol Biol 2007; 369: 69–78.
23. Suzuki H, et al. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating CIGalT1 and ST6GalNAc-II enzymes. J Biol Chem 2014; 289: 5330–5339.
24. Stuchlova Horynova M, et al. N-Acetylgalactosaminide alpha2,6-sialyltransferase II is a candidate enzyme for sialylation of galactose-deficient IgA1, the key autoantigen in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2015; 30: 234–238.
25. Novak J, et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. Kidney Int 2005; 67: 504–513.
26. Julian BA, et al. Familial IgA nephropathy. Evidence of an inherited mechanism of disease. N Engl J Med 1985; 312: 202–208.
27. Julian BA, et al. IgA nephropathy: a clinical overview. Contrib Nephrol 2007; 157: 19–26.
28. Kíryluk K, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. Nat Genet 2014; 46: 1187–1196.



- 29. Feltis JT, et al.** Active and chronic phases of Berger's disease (IgA nephropathy). *Am J Kidney Dis* 1984; 3: 349–356.
- 30. Haas M.** Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 829–842.
- 31. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society.** In Coppo R et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int* 2010; 77: 921–927.
- 32. Bohle A, et al.** The pathogenesis of chronic renal failure. *Pathol Res Pract* 1989; 185: 421–440.
- 33. Matoušovic K, Rossmann P.** Primary glomerulonephritis. Morphological and Clinical Aspects of Diagnosis and prognosis. Praha: Academia 1994.
- 34. Tumlin JA.** Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1321–1329.
- 35. Wallace E, et al.** Immune profile of IgA-dominant diffuse proliferative glomerulonephritis. *Clin Kidney J* 2014; 7: 479–483.
- 36. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis.** *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 139–274.
- 37. Nolin L, Courteau M.** Management of IgA nephropathy. Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55(Suppl 70): S56–S62.
- 38. Bedogna V.** Effects of ACE inhibition in normotensive patients with chronic glomerular disease and normal renal function. *Kidney Int* 1990; 38: 101–117.
- 39. Hogg RJ, Southwest Pediatric Nephrology Study Group.** Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 467–474.
- 40. Donadio JV, et al.** The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 791–799.
- 41. Hamers-Casterman C, et al.** Naturally occurring antibodies devoid of light chains. *Nature* 1993; 363: 446–448.
- 42. Rahbarizadeh F, et al.** Nanobody: an old concept and new vehicle for immunotargeting. *Immunol Invest* 2011; 40: 299–338.
- 43. Kasperova A, et al.** Preventing of formation of IgA1-Containing Immune Complexes in IgA 1 Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013; 23: 490A.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Karel Matoušovic, DrSc.**

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
e-mail: kmatousovic@hotmail.com

# Výplach žaludku při perorální intoxikaci – sporné pohledy na problematiku

<sup>1</sup>Rostislav Večeřa, <sup>2</sup>Peter Ondra, <sup>1</sup>Jaroslav Jezdinský, <sup>3</sup>Milan Adamus

<sup>1</sup>Ústav farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého, Olomouc

<sup>2</sup>Ústav soudního lékařství a medicínského práva Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

<sup>3</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

Čas. Léč. čes. 2015; 154: 174–175

## SOUHRN

Provedení výplachu žaludku po požití nadměrného množství léku/jedu – ano či ne? Jestliže ano, tak v jakých časových intervalech od požití? Na jedné straně stojí autoři, kteří zdůrazňují komplikace, kontraindikace a nízkou výtečnost této procedury. Výplach žaludku doporučují provést do 30 až 60 minut po požití toxických dávek léku/jedu. Podle nich jeho pozdější provedení již zpravidla nemá význam. Na druhé straně stojí řada autorů, kteří se provedení výplachu žaludku nebrání i u pacienta, u kterého od začátku intoxikace uběhlo až 6 hodin. V některých pří-

padech, kdy požitá látka zpomaluje vyprazdňování žaludku, doporučují provést výplach až do 24 hodin po intoxikaci. Na základě našich zkušeností se kloníme ke druhé skupině autorů a jednoznačně podporujeme prodloužení časových intervalů, kdy se má výplach žaludku při intoxikaci provést.

## KLÍČOVÁ SLOVA

výplach žaludku – intoxikace – doporučení

## SUMMARY

**Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. Gastric lavage after peroral intoxication – controversial views**

Gastric lavage after ingestion of excessive amounts of a drug/poison – yes or no? If yes, at what time intervals from ingestion? On one side stand some authors who emphasize the complications, contraindications, and low yield of this procedure. These authors recommended that gastric lavage should be performed only within 30–60 minutes after ingestion of toxic doses of a drug/poison. Later lavage usually has no clinical benefit. On the other

side stand some other authors who recommend gastric lavage in patients as late as 6 hours after intoxication. In some cases, when the ingested substance slows gastric emptying, they even recommend lavage until 24 hours after intoxication. Based on our experience, it is necessary to support strongly the second group of the authors and recommend the extension of the time interval when to perform gastric lavage in intoxication.

## KEYWORDS

gastric lavage – intoxication – guidelines

## ÚVOD

Na to, v jakých časových odstupech po požití nadměrného množství léčivých přípravků či toxických látek provádět výplach žaludku, existují v současné době dva významně odlišné názory. Na jedné straně jsou zde společně závěry EAPCCT (European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists) a AACT (American Academy of Clinical Toxicology) z roku 2004 (1) a 2013 (2), které do jisté míry zpochybňují provádění výplachu žaludku u intoxikovaných pacientů. Autoři zdůrazňují možné komplikace a kontraindikace při provádění této procedury a také to, že v některých klinických studiích byl benefit provedení výplachu žaludku pro pacienta nevýznamný nebo dokonce bez prokázané účinnosti. K těmto názorům se přiklánějí i někteří naši autoři, kteří doporučují provést výplach žaludku do 30–60 minut po požití toxických dávek léku/jedu (3). Podle nich jeho pozdější provedení již zpravidla nemá význam. Podobné informace

můžeme také nalézt na stránkách České lékařské společnosti JEP v sekci „Léčebné standardy – seznam doporučených postupů“, kde je tento zákrok doporučován do 60 minut od požití léku/jedu (4). Uvedené závěry se mimo jiné opírají o studie provedené na dobrovolnících, kterým bylo podáno léčivo v terapeutických dávkách a u kterých byl po delších časových intervalech výplach žaludku negativní. Nesmíme ovšem zapomínat na to, že u intoxikovaného pacienta se osud léčiva v organismu řídí tzv. toxikokinetikou. Ta je v řadě případů odlišná od běžné farmakokinetiky léků a lze ji z etických důvodů jen velmi obtížně studovat v klinických randomizovaných kontrolovaných studiích. Může to znamenat i to, že se požitá léčiva v žaludku mnohem déle zdržuje (příčinou je např. pylorospasmus nebo atonie žaludku), a proto je zde nalézáme i po 20 a více hodinách po požití.

Na druhé straně je řada autorů, kteří se provedení výplachu žaludku u pacienta po požití velkých dávek léku/jedu nebrání

(5-8). Indikování této procedury doporučují v situacích, kdy od začátku intoxikace uběhlo do 6 hodin s tím, že v některých případech, kdy požitá látka zpomaluje vyprazdňování žaludku (tricyklická antidepresiva, salicyláty, obecně látky s anticholinergním působením), je dobré provést výplach až do 24 hodin po intoxikaci (5-7). Toto časové rozpětí je vhodné dodržet i v případě, že se jedná o tablety s postupným uvolňováním léčivé látky (retardované formy). Uvedený názor je podpořen i kazuistikami nejtěžších intoxikací, kdy i po více než 24 hodinách můžeme v žaludku nalézt nerozpuštěné tablety (6, 7).

### PŘÍPAD PACIENTA Z PRAXE

Uvádíme vybraný případ pacienta z nedávné praxe. Muž ve věku 55 let přivezen ZZS v 8.40 hodin na urgentní příjem pro poruchu vědomí, která vznikla pravděpodobně v průběhu noci. Ráno nalezen rodinou v posteli, dysartrický, somnolentní. Na dotaz, zda požil alkohol nebo léky, udává, že ne (pohybem hlavy). Jeho matka, která je vyšetření přítomna, neguje užívání léků na hypertenzi, uvádí občasnou konzumaci alkoholu. Pacient se později probírá do plného vědomí a přiznává požití vína, z dechu je cítit alkohol.

Po komplexním vyšetření: konzilia (neurologické, kardiologické), EKG, ultrasonografie břicha (s podezřením na steatofibrózu jater), RTG srdce a plic (negativní nález), CT mozku (negativní nález) uzavřeno jako porucha vědomí ne zcela jasně etiologie, jistý podíl ebiety, metabolická encefalopatie.

V 10.45 hodin dechovým analyzátozem stanoveno 0,97 g/kg alkoholu. Vzhledem k protrahované hypotenzii a aktuálnímu klinickému stavu předán na JIP interní kliniky ke komplexnímu došetření a terapii. Při přijetí na JIP somnolentní, ale oslovitelný. Ztížená komunikace pro dysartrii. Neví, co se stalo, na cílené dotazy neguje bolesti břicha, hrudníku, požití alkoholu a léků. Stolice byla především, s močením problém neudává. Vstupně aplikovány volumexpandéry, pro přetrvávající hypotenzii oběh podporován noradrenalinem.

Ve 12.10 hodin ošetřujícímu lékaři nahlášeny výsledky toxikologie. Postupně prokázána přítomnost etanolu v krevní plazmě 1,21 g/kg a v moči 2,98 g/kg, metanol v krvi 0,08 g/kg, metanol v moči 0,11 g/kg, v moči dále prokázán trimetakin (pravděpodobně kontaminace při cévkování), benzoylpyridin (metabolický produkt bromazepamu), kofein a zatím neidentifikovaná látka.

V 15.05 byl identifikován metoprolol. Jeho kvantitativní stanovení nebylo v tomto čase provedeno. Během noci byl pacient kardiopulmonálně stabilizován. V 5.50 hodin náhle zástava dechu a oběhu s asystolií na monitoru. I přes neprodleně zahájenou neodkladnou kardiopulmonální resuscitaci se nedaří obnovit účinný oběh, v 6.27 konstatován exitus letalis.

### ZÁVĚR

Pitva v Ústavu soudního lékařství byla provedena za 2 dny. Odebrána krev, žaludeční a střevní obsah a tkáň jater a ledviny. Ve všech odebraných materiálech byl nalezen metoprolol a kofein. Odebraný žaludeční obsah byl při pitvě plný tabletové drtě obsahující metoprolol. V krvi (v séru) byl stanoven metoprolol (36,19 mg/l = smrtelná koncentrace). Ošetřující lékař, který postupoval dle současných doporučení, neprovedl při primárním ošetření výplach žaludku (prokazatelně uplynulo více než 60 minut od požití metoprololu, jednalo se o běžné tablety bez řízeného uvolňování), což se ukázalo jako nesprávné rozhodnutí s fatálním koncem.

S některými závěry evropské i americké toxikologické společnosti, které se týkají pečlivého výběru pacientů indikovaných pro výplach žaludku, je možné do jisté míry

souhlasit. Jedná se o invazivní výkon, který má řadu rizik a kontraindikací a měl by být prováděn zkušeným lékařem. Jednou z nejzávažnějších komplikací výplachu žaludku může být aspirace do plic (s rozvojem aspirační pneumonie), proto je při snížených obranných reflexech indikováno zajištění dýchacích cest tracheální intubací. Doporučená doba pro výplach žaludku 30-60 minut od požití léku/jedu je v řadě případů příliš krátká, jak ukazuje i náš případ (3, 4). Zde i po téměř 22 hodinách (přesný čas byl pravděpodobně delší) od požití metoprololu bylo v žaludku přítomno velké množství drté tablet tohoto léčiva, které by se dalo (ale velmi pravděpodobně pouze do jisté míry) odstranit právě provedením výplachu žaludku. V praxi je málokdy reálné provést výplach žaludku do 30-60 minut od požití léku/jedu, protože se pacient v tak krátkém časovém intervalu nemusí dostat až k lékaři. Navíc jsou anamnestické údaje nespolehlivé a ve většině případů lze velice obtížně zjistit druh, přesnější množství i čas, kdy pacient látku požil. Na závěr je třeba poznamenat, že v žádném z výše uvedených doporučení není uvedeno, že by se výplach žaludku neměl provádět vůbec. Taktéž je obecně kladen důraz na podání adsorbencia, antidota (pokud existuje), projímadla, a případně (kde je to významné) provedení dialýzy.

Odpovědnost tedy leží jednoznačně na ošetřujícím lékaři a na jeho rozhodnutí, zda bude ten který postup indikován. Úprava současných doporučení ve smyslu prodloužení časových údajů pro indikaci výplachu žaludku by mu toto rozhodování jistě usnadnila.

### Seznam zkratk

AACT	American Academy of Clinical Toxicology
EAPCCT	European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists
JIP	Jednotka intenzivní péče
ZZS	Zdravotnická záchranná služba

Autoři děkují za podporu grantu Univerzity Palackého Olomouc LF-2014-008.

Konflikt zájmů: žádný.

### Literatura

- Vale JA, et al. Position paper: Gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(7): 933-943.
- Benson BE, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol* 2013; 51: 140-146.
- Pelclová D. Aktuální trendy v léčení intoxikací. *Postgrad med* 2004; 6(1): 16-20.
- Drábková J, Ticháček M. Akutní intoxikace po požití léků. <http://www.cls.cz/seznam-doporucenych-postupu>
- Číkl J. Akutní intoxikace. *Sestra* 2010; 20(1): 60-62.
- Ševčík P. Akutní intoxikace. In: Ševčík P, et al. *Intenzivní medicína*, 2. vydání. Praha: Galén 2003; 247-270.
- Ševčík P. Intoxikace. In: Ševčík P, et al. *Intenzivní medicína*, 3. vydání. Praha: Galén 2014; 795-825.
- Balíková M. Forenzní a klinická toxikologie - laboratorní toxikologická vyšetření. Praha: Galén 2004.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**doc. MUDr. Milan Adamus, Ph.D., MBA**  
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UP a FN  
I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc  
e-mail: milan.adamus@seznam.cz

# Vliv ultrajemných prachových částic na zdraví – projekt UFIREG

<sup>1</sup>Miroslav Dostál, <sup>1</sup>Anna Pastorková, <sup>2</sup>Stefanie Lanzinger, <sup>2</sup>Alexandra Schneider, <sup>3</sup>Susanne Bastian, <sup>4</sup>Monika Senghaas, <sup>5</sup>Ziva Erzen, <sup>6</sup>Jiří Novák, <sup>7</sup>Teřana Kolodnitska, <sup>1</sup>Radim J. Šrám, <sup>2</sup>Annette Peters

<sup>1</sup>Ústav experimentální medicíny AV ČR, Praha

<sup>2</sup>Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg, Deutschland

<sup>3</sup>Saxon State Office for Environment, Agriculture and Geology, State Department for Environmental and Agricultural Operations in Saxony, Dresden, Deutschland

<sup>4</sup>Research Association Public Health Saxony and Saxony-Anhalt, Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, Technical University Dresden, Dresden, Deutschland

<sup>5</sup>The National Laboratory of Health, Environment and Food, Celje, Slovenia;

<sup>6</sup>Český hydrometeorologický ústav, Praha

<sup>7</sup>L. I. Medved's research center of preventive toxicology, food and chemical safety, Ministry of health, Chernivtsi, Ukraine (State enterprise)

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 176–180

## SOUHRN

**Východisko.** Projekt „Ultrafine particles – důkazné podklady pro rozvoj regionální a evropské politiky ochrany životního prostředí a zdraví“ (UFIREG) započal v červenci 2011 a skončil v prosinci 2014. Byl financován programem Central Europe za účasti Evropského fondu pro regionální rozvoj (European Regional Development Fund). Projektu se zúčastnilo pět měst ze čtyř evropských zemí: Augsburg (Německo), Chernivtsi (Ukrajina), Drážďany (Německo), Lublaň (Slovinsko) a Praha (Česká republika). Cílem projektu UFIREG bylo získat informace o možných negativních účincích ultrajemných prachových částic (UFP) v ovzduší na lidské zdraví a zvýšit celkovou pozornost a informovanost obyvatelstva a odpovědných veřejných institucí k této problematice.

**Metody.** Epidemiologické studie realizované v rámci projektu UFIREG se zabývaly účinky krátkodobé expozice UFP v ovzduší na úmrtnost a počet hospitalizací.

Pro analýzy asociace denních koncentrací polutantů ovzduší s denní úmrtností a počtem hospitalizací pro kardiovaskulární a respirační onemocnění byly použity údaje z oficiálních statistik. Asociace byly analyzovány pro každé město s použitím modelů Poissonovy regrese adjustovaných pro řadu matoucích faktorů.

**Výsledky.** Souhrnné výsledky studie ukazují, že se zvýšením koncentrace UFP se zvyšuje počet hospitalizací a úmrtnost z důvodu respiračního onemocnění. Vliv UFP na počet hospitalizací a úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění byl méně přesvědčivý.

**Závěr.** Je zapotřebí dalších a rozhodně delších studií, aby byl k dispozici dostatečně velký datový soubor pro zvýšení statistické průkaznosti výsledků analýz.

## KLÍČOVÁ SLOVA

znečištění ovzduší – ultrajemné částice – kardiovaskulární onemocnění – respirační onemocnění – hospitalizace – úmrtnost

## SUMMARY

**Dostál M, Pastorková A, Lanzinger S, Schneider A, Bastian S, Senghaas M, Erzen Z, Novák J, Kolodnitska T, Šrám RJ, Peters A. Health effects of ambient ultrafine particles – the project UFIREG**

**Background.** The project “Ultrafine particles – an evidence based contribution to the development of regional and European environmental and health policy” (UFIREG) started in July 2011 and ended in December 2014. It was implemented through the Central Europe Programme and co-financed by the European Regional Development Fund. Five cities in four Central European countries participated in the study: Augsburg (Germany), Chernivtsi (Ukraine), Dresden (Germany), Ljubljana (Slovenia) and Prague (Czech Republic). The aim of the UFIREG project was to improve the knowledge base on possible health effects of ambient ultrafine particles (UFP) and to raise overall awareness of environmental and health care authorities and the population.

**Methods.** Epidemiological studies in the frame of the UFIREG project have assessed

the short-term effects of UFP on human mortality and morbidity, especially in relation to cardiovascular and respiratory diseases. Official statistics were used to determine the association between air pollution concentration and daily (cause-specific: respiratory and cardiovascular) hospital admissions and mortality. Associations of UFP levels and health effects were analysed for each city by use of Poisson regression models adjusting for a number of confounding factors.

**Results.** Results on morbidity and mortality effects of UFP were heterogeneous across the five European cities investigated. Overall, an increase in respiratory hospital admissions and mortality could be detected for increases in UFP concentrations. Results on cardiovascular health were less conclusive.

**Conclusion.** Further multi-centre studies such as UFIREG are needed preferably investigating several years in order to produce powerful results.

## KEYWORDS

air pollution – ultrafine particles – cardiovascular – respiratory – hospital admissions – mortality



## ÚVOD

Znečištěné ovzduší se podle Světové zdravotnické organizace podílí na vzniku nemocí způsobených životním prostředím (1). Stejný závěr proklamoval i Světový lékařský kongres v roce 2014 (2). Existuje řada studií prokazujících, že v ovzduší přítomné prachové částice  $PM_{10}$  o aerodynamickém průměru  $\leq 10 \mu m$  a  $PM_{2,5}$  o aerodynamickém průměru  $\leq 2,5 \mu m$  mají negativní zdravotní účinky. Zvyšují počet hospitalizací pro respirační a kardiovaskulární onemocnění (3). Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (International Agency for Research of Cancer, IARC) řadí znečištěné ovzduší a prachové částice (PM) mezi karcinogeny třídy 1A. Ultrajemné částice (ultrafine particles, UFP), obecně definované jako částice s aerodynamickým průměrem rovným nebo menším než  $0,1 \mu m$ , se na celkové hmotnosti prachových částic v ovzduší podílejí jen málo, ale zato tvoří většinu jejich celkového počtu i souhrnné povrchové plochy. Z hlediska lidského zdraví proto představují závažný problém. Jsou inhalovatelné a schopné proniknout hluboko do plicního parenchymu a intersticia, kde se ukládají a vyvolávají zánětlivé procesy. Chronické infekce dýchacích cest s poškozením nosních a olfaktorických bariér umožňují přímý přístup UFP do centrálního nervového systému, kde mohou indukovat záněty (4).

Měření UFP dosud není zahrnuto do monitorovacích sítí a současných informací o negativních účincích UFP na zdraví je málo a jsou nedostačující. Tato situace vedla k návrhu a realizaci projektu s finanční podporou z operačního programu Central Europe 3CE288P3 – UFIREG – *Ultrafine particles – an evidence based contribution to the development of regional and European environmental and health policy*. Sleduje se v něm znečištění ovzduší a denní počty hospitalizací a úmrtí v pěti evropských městech (Praha, Drážďany a Augsburg v Německu, Lublaň ve Slovinsku a Chernivtsi na Ukrajině). Cílem projektu bylo objektivně zhodnotit a poskytnout další důkazy nežádoucích účinků UFP na lidské zdraví a iniciovat politické aktivity vedoucí ke snížení znečištění ovzduší a ochraně životního prostředí v Evropě v rámci akčního plánu Clean Air for Europe.

## METODIKA

V České republice se zúčastnili projektu pracovníci Ústavu experimentální medicíny AV ČR, v.v.i. a Českého hydrometeorologického ústavu v Praze. V Německu to byly Institute of Epidemiology II, Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, Neuherberg; Environmental Science Center, University of Augsburg; Saxon State Office for Environment, Agriculture and Geology, State Department for Environmental and Agricultural Operations in Saxony, Dresden; Research Association Public Health Saxony and Saxony-Anhalt, Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, Technical University Dresden; ve Slovinsku National Laboratory of Health, Environment and Food, Maribor, Slovenia; a na Ukrajině L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine, (State enterprise) Kiev.

Ve všech pěti městech byly monitorovány denní koncentrace UFP. V Praze prováděl měření Český hydrometeorologický ústav na monitorovací stanici v areálu ústavů Akademie věd v Praze Suchbátka (5, 6). Ve všech pěti městech byly analyzovány krátkodobé účinky koncentrací UFP na denní úmrtnost a denní počet hospitalizací. Byla analyzována data za 2 roky ze tříletého období 2011–2013. V Praze byly získá-

ny údaje od Ústavu zdravotnických dat a informací (ÚZIS) za roky 2012 a 2013. Datové soubory obsahovaly informace o 19 605 úmrtích a 28 616 hospitalizacích obyvatel Prahy, kteří zemřeli nebo byli hospitalizováni v Praze. Projekt UFIREG se zabýval těmito skupinami onemocnění: přirozené příčiny úmrtí (A00–R99), kardiovaskulární onemocnění (I00–I99) a jejich podskupiny, respirační onemocnění (J00–J99) a jejich podskupiny, diabetes mellitus (E10–E14), chřipka (J09–J11), vybraná onemocnění nervového systému (G20–G26, G30–G32), onemocnění ledvin (N00–N39). Z osobních dat jsou k dispozici věk, pohlaví, okres bydliště a datum hospitalizace/úmrtí. Pro zjednodušení popisu a statistiky jsme použili šest věkových skupin: 1–17 let, 18–44 let, 45–64 let, 65–74 let, 75–84 let a nad 85 let.

## Statistická analýza

Analýza vlivu UFP na úmrtí a hospitalizace byla zkoumána pro částice ve velikostním rozmezí 20–100 nm (celkový počet) a byla hodnocena jako procentuální změna relativního rizika úmrtí/hospitalizace při nárůstu denního průměru UFP o 1000 částic/cm<sup>3</sup> a  $PM_{2,5}$  o 10  $\mu g/m^3$ . Výsledky analýz z jednotlivých měst byly sdruženy a hodnoceny metaanalýzou – udáváno je poolované relativní riziko. Asociace koncentrací polutantů s úmrtností či hospitalizacemi byla analyzována s použitím modelů Poissonovy regrese pro „overdispersion“. V prvním kroku byly použity modely s adjustací pro základní matoucí faktory pro všech pět měst. Základní model obsahoval pořadí dle data (reprezentující časový trend), dále indikátorové proměnné pro den v týdnu (pondělí až neděle), svátky (svátek versus všední den), proměnnou pro pokles populace ve městech během prázdnin a svátků (letní prázdniny, vánoce, velikonoce versus ostatní dny), indikátorovou proměnnou pro epidemii chřipky (byla-li k dispozici), teplotu vzduchu (průměr lagů 0–1 – lag 0: tentýž den; lag 1: jeden den před událostí (hospitalizace, úmrtí) reprezentující krátkodobý účinek teploty vzduchu, a průměr lagů 2–13 – lag 2: dva dny před událostí; lag 13: 13 dnů před událostí reprezentující dlouhodobější účinek teploty), a relativní vlhkost vzduchu (průměr lagů 0–1 a průměr lagů 2–13). Přirozené kubické polynomiální křivky (splines) byly použity pro nelineární adjustaci matoucích faktorů. Pro pořadí dnů v roce byly fixní se čtyřmi stupni volnosti pro dlouhodobý časový efekt a sezonní rozdíly. Splines pro meteorologické proměnné měly fixně tři stupně volnosti. Pro vizuální detekci asociací mezi expozicí a zdravotními účinky byly analyzovány modely s lagem 0 (tentýž den) až do lagu 5 (5 dnů před událostí). V modelech kumulativních účinků byly analyzovány bezprostřední účinky (lag 0–1), zpožděné účinky (lag 2–5) a prodloužené účinky (lag 0–5). Propočty pro jednotlivá města byly analyzovány použitím modelů pro fixní a náhodné účinky. Heterogenita každého analytického propočtu byla testována  $\chi^2$ -testem a je uvedena hodnota pravděpodobnosti, která reprezentuje proporci celkové variance způsobené rozdíly mezi jednotlivými městy.

## VÝSLEDKY

### Znečištění ovzduší ultrajemnými částicemi

V každém městě projektu byly při měření koncentrací UFP zjištěny časové změny jak v průběhu dne a týdne, tak v závislosti na ročním období. Graf 1 ukazuje sezonní průměry UFP z pěti monitorovacích stanic/měst projektu.

## PŮVODNÍ PRÁCE

Hodnoty měřené na jednotlivých stanicích se v celém průběhu projektu lišily. Při srovnávací analýze bylo zjištěno, že koncentrace UFP závisí více než koncentrace  $PM_{2,5}$  a  $PM_{10}$  na umístění stanice a to především vzhledem k její vzdálenosti od nejbližší ulice/silnice s automobilovým provozem, na jeho intenzitě, vzdálenosti od centra města, převládajícím směru větrů a klimatických faktorech. Podrobnější analýzy jsou mimo rámec této publikace.

let, v nejstarší věkové skupině byla však výrazně nižší než úmrtnost žen. Naopak ve věku 45–74 let byla úmrtnost mužů vyšší než úmrtnost žen, také z důvodu vyššího výskytu infarktů myokardu u mužů. Úmrtnost na respirační choroby (J00–J99) byla o řád nižší než úmrtnost na kardiovaskulární choroby (I200 úmrtí). Ve věku od 45 do 74 let zemřelo na respirační onemocnění 270 mužů a 140 žen. Od věku 75 let byl počet úmrtí mužů a žen téměř totožný (373 mužů a 399 žen).

### Vliv UFP na denní úmrtnost pro kardiovaskulární a respirační choroby

Tabulka 1 uvádí denní počty a příčiny úmrtí na uvedená onemocnění v každém městě pro oba roky. V Augsburgu, Drážďanech, Lublani i v Praze bylo 40–50 % případů přirozených úmrtí spojeno s primární diagnózou kardiovaskulárního onemocnění (CVD). V Chernivtsi to bylo v roce 2013 téměř 70 % úmrtí.

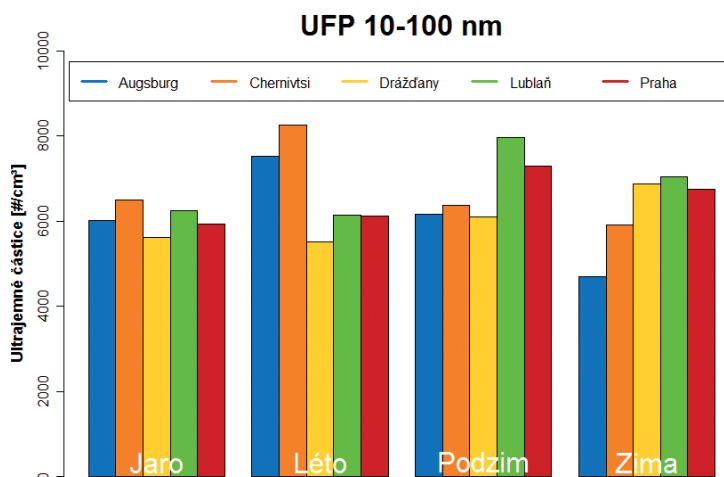
**Přirozená úmrtnost.** Poolované relativní riziko přirozené úmrtnosti (na diagnózy MKN 10 A00 až R99) stoupl o 0,36 % (95% CI 0,27; 1,00) při zvýšení koncentrace UFP v předešlém dnu (zpoždění účinku = lag 1) o 1000 částic/cm<sup>3</sup>. Zvýšení nebylo statisticky významné a nedošlo k němu při použití jiného intervalu mezi výškou expozice a účinkem.

**Kardiovaskulární úmrtnost.** Největší efekt mělo zvýšení koncentrace UFP se zpožděním 3 dny. Relativní riziko denní CVD úmrtnosti stoupl o 0,33 % [-0,57; 1,24] při zvýšení koncentrace UFP o 1000 částic/cm<sup>3</sup>. Nicméně, účinky zvýšené koncentrace UFP na přirozenou ani kardiovaskulární úmrtnost nejsou statisticky významné.

**Respirační úmrtnost.** Při metaanalýze čtyř měst (data pro Chernivtsi nebyla k dispozici) bylo zvýšení denní koncentrace UFP o 1000 částic/cm<sup>3</sup> asociováno se zvýšením denní respirační úmrtnosti o 2,13 % [-0,43; 4,75] se zpožděním 5 dnů. Účinky  $PM_{2,5}$  na přirozenou a kardiovaskulární mortalitu nebyly ve všech oblastech stejné. V Augsburgu bylo statisticky významné zvýšení relativního rizika přirozené a CDV úmrtnosti asociováno se zvýšením koncentrace  $PM_{2,5}$  se zpožděním od 2 do 5 dnů, zatímco v Drážďanech bylo relativní riziko snížené. Nevýznamná pozitivní závislost byla v Praze a Lublani. Celkově dochází k tomu, že při vzestupu koncentrace  $PM_{2,5}$  o 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  stoupá denní počet úmrtí na CDV. Ve všech městech stoupala s vyššími koncentracemi  $PM_{2,5}$  i respirační mortalita, ale vzestup nebyl statisticky významný.

### Hospitalizace obyvatel Prahy

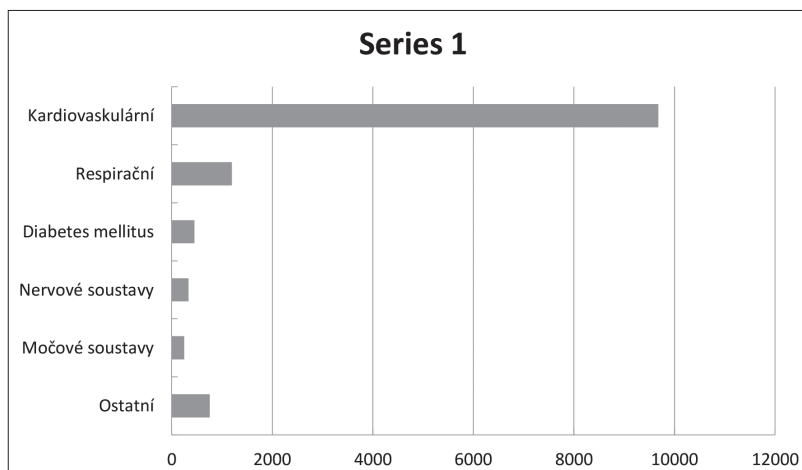
V našem souboru bylo 74 717 hospitalizovaných osob od věku 1 rok, s diagnózami A00 až R99 podle klasifikace MKN-10. Po redukci na vybrané příčiny hospitalizací (viz materiál a metody) zůstalo v souboru 28 616 případů hospitalizací. Nejvíce hospitalizací bylo pro diagnózy kardiovaskulárních onemocnění (9680). Frekvence hospitalizací ve sledovaných skupinách onemocnění je znázorněna v tabulce 2 a v grafu 3. Celkem 17 306 hospitalizací pro onemocnění kardiovaskulárního systému představuje více než polovinu všech hospitalizací pro sledovaná onemocnění. U mužů i u žen stoupá jejich denní počet s věkem až do věkové skupiny 75–84 let. Ve věku 45–74 let je u mužů vyšší počet hospitalizací pro infarkt myokardu než u žen. Hospitalizací v zimě a na jaře je četnější než v létě a na podzim. Hospitalizací pro respirační onemocnění je nejvíce u dětí do věku 6 let. Počet hospitalizací je nižší o svátcích a prázdninách. Výše uvedené faktory – pohlaví, věk, roční období atd. neovlivňují denní počty úmrtí.



**Graf 1** Průměrné koncentrace ultrajemných částic velikosti 10–100 nm v období květen 2012 až duben 2014

### Úmrtnost obyvatel Prahy

Je vyčíslena na základě údajů z matrik na území města Prahy, to jest na základě úmrtí obyvatel Prahy v Praze. V letech 2012 a 2013 bylo registrováno 19 605 úmrtí na přirozené příčiny (MKN-10 kódy A00 až R99) osob starších než 1 rok. Příčiny úmrtí jsou sumarizovány v tabulce 1 a v grafu 2. Na kardiovaskulární onemocnění (kódy I00–I99) zemřelo 9680 osob starších než 17 let (5398 žen a 4279 mužů). Úmrtnost žen na kardiovaskulární onemocnění stoupala od věkové skupiny 45–64 let a je nejvyšší ve věku nad 85 let. Úmrtnost mužů na kardiovaskulární onemocnění stoupala do 75–84



**Graf 2** Počty úmrtí na sledovaná onemocnění, Praha 2012–2013

**Tab. 1** Denní počty úmrtí (průměr, SD)

	Rok	CVD <sup>1</sup>	RESPI <sup>2</sup>	Populace
Augsburg	2011	3,1 (1,7)	0,5 (0,8)	266 647
	2012	3,1 (1,7)	0,4 (0,6)	272 699
Chernivtsi	2013	4,3 (2,1)	0,1 (0,4)	258 371
Drážďany	2011	5,7 (2,4)	0,7 (0,9)	517 765
	2012	5,8 (2,5)	0,7 (0,9)	525 105
Praha	2012	13,7 (4,1)	1,5 (1,3)	1 246 780
	2013	12,8 (3,8)	1,7 (1,4)	1 243 201
Lublaň	2012	2,3 (1,5)	0,4 (0,5)	280 607
	2013	2,3 (1,5)	0,3 (0,5)	282 994

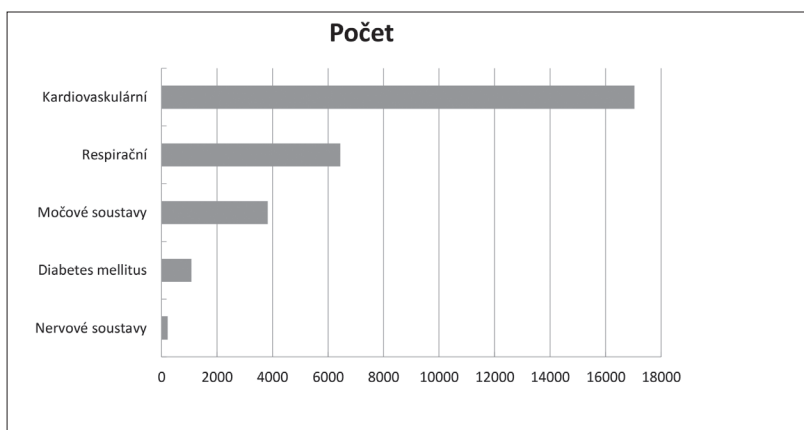
<sup>1</sup>CVD – kardiovaskulární onemocnění MKN-10 I00–I99,<sup>2</sup>RESPI – respirační MKN-10 J00–J99**Tab. 2** Denní počty hospitalizovaných (průměr, SD)

	Rok	CVD <sup>1</sup>	RESPI <sup>2</sup>	Populace
Augsburg	2011	19,5 (8,5)	11,4 (6,3)	266 647
	2012	19,7 (8,8)	11,3 (6,4)	272 699
Chernivtsi	2013	12,1 (5,7)	5,2 (3,3)	258 371
Drážďany	2011	34,0 (12,6)	14,3 (5,8)	517 765
	2012	34,3 (13,3)	14,1 (6,3)	525 105
Praha	2012	22,3 (8,7)	7,9 (4,0)	1 246 780
	2013	24,3 (8,1)	9,8 (4,8)	1 243 201
Lublaň	2012	14,4 (7,2)	8,2 (4,6)	280 607
	2013			282 994

<sup>1</sup>CVD – kardiovaskulární onemocnění MKN-10 I00–I99,<sup>2</sup>RESPI – respirační MKN-10 J00–J99**Vliv UFP na denní počet hospitalizací pro CVD a respirační choroby**

**Průměrné denní počty hospitalizací** pro kardiovaskulární choroby (CVD) jsou v rozmezí 12,1 (Chernivtsi) až 34,3 (Drážďany) (tab. 2). Nejsou lineárně úměrné velikosti populace, např. v Drážďanech jsou vyšší než v Praze. Průměrné denní počty hospitalizací pro respirační choroby jsou nižší než průměrné denní počty hospitalizací pro CVD. Hodnocení asociace hospitalizací s koncentracemi UFP prokázaly, že hospitalizace pro respirační onemocnění byly významně asociovány s průměrnými denními koncentracemi UFP.

Poolované relativní riziko hospitalizace pro respirační onemocnění významně stoupl při zvýšení expozice UFP o 1000 částic/cm<sup>3</sup> (se zpožděním 2 dny). Riziko bylo vyšší o 1,44 % [95% CI 0,38; 2,53]. Relativní riziko hospitalizace bylo významně vyšší (o 1,74 % [95% CI 0,35; 3,16]) rovněž při zvýšení průměrné expozice UFP v předchozích 6 dnech (lag 0–5). Způsob analýzy dokumentuje tabulka 3. Rovněž zvýšená den-

**Graf 3** Počty hospitalizací pro sledovaná onemocnění, Praha 2012–2013**Tab. 3** Procentuální změny počtu hospitalizací pro respirační onemocnění při zvýšení průměrné koncentrace UFP v den hospitalizace a v předchozích pěti dnech o 1000 částic/cm<sup>3</sup>

	Roky	Variance (%)	Změna (%)	95% CI
Augsburg	2011–2012	45,02	2,00	(0,51; 4,74)
Chernivtsi	2013	6,20	-1,04	(-6,38; 4,60)
Drážďany	2011–2012	36,89	2,27	(-0,03; 4,62)
Lublaň	2012	0,85	-5,91	(-19,03; 9,33)
Praha	2012–2013	11,04	-1,23	(-5,25; 2,96)
Poolováno, metaanalýza		100,0%	1,74	(0,35; 3,16)

ní koncentrace PM<sub>2,5</sub> byla asociována se zvýšeným denním počtem hospitalizací. Poolované relativní riziko hospitalizace pro respirační onemocnění při zvýšení denní koncentrace PM<sub>2,5</sub> o 10 µg/m<sup>3</sup> stoupl o 3,06 % [95% CI 1,55; 4,60] při lagu 1, o 2,29 % [95% CI 0,60; 4,00] při lagu 5, a o 5,15 % [95% CI 3,00; 7,33] při průměrné hodnotě 6 předchozích dnů.

**DISKUZE**

Nepřesnost měření početní koncentrace UFP je prozatím ± 20% vzhledem k metodě měření obecně a nové technice detekce, a je tudíž větší než u ostatních polutantů. Tato situace vyžaduje v případných dalších studiích pravidelnou kontrolu kvality měření porovnáním s daty kontrolního přístroje na místě měření. Schůdnějším přístupem by bylo pracovat jenom s celkovými počty ultrajemných částic. Na druhou stranu distribuce velikostí měřených částic umožňuje podrobnější analýzu a poskytuje rovněž informaci o zdrojích ultrajemných částic.

Výsledky projektu UFIREG ukazují, že v městských oblastech závisí početní koncentrace částic (PNC) na řadě faktorů, jako jsou



## PŮVODNÍ PRÁCE

meteorologické faktory, topografie a orografie města a aktivita zdrojů UFP. Ty zahrnují řadu spalovacích procesů jako vytápění domácností, dopravu, sběr spadaneho listí, sekání trávníků, zakládání ohňů (5). Snížení PNC lze dosáhnout především redukcí spalování biomasy a kontrolou dopravních emisí.

Výsledky epidemiologické části projektu indikují zpožděný účinek expozice UFP na respirační úmrtnost a dále opožděný a protrahovaný účinek UFP na respirační hospitalizace. Ukazují však rovněž významnou asociaci mezi  $PM_{2,5}$  a hospitalizacemi z důvodů respiračních onemocnění. Účinky  $PM_{2,5}$  na přirozenou či kardiovaskulární úmrtnost a hospitalizace nebyly jednoznačné. Zatím nebyly dokončeny další analýzy, týkající se rozdílů mezi městy z hlediska účinků více než jednoho faktoru, a modifikací jejich účinků vlivem věku, ročního období, směru větru a novotvorby UFP v atmosféře. Rovněž bude provedena podrobná kontrola účinků matoucích faktorů. Z důvodů různých začátků měření UFP v jednotlivých městech projektu UFIREG a časových prodlev poskytnutí epidemiologických dat nebylo možné provést analýzy pro všechna města ve stejných časových obdobích. Navíc pro Černovice jsou k dispozici data pouze pro 1 rok. Rozdíly v kódování zdrojových dat, potíže při výběru akutních hospitalizací a možnosti omezení souborů na obyvatele města hospitalizované ve městě by mohly ovlivnit výsledky. Na druhé straně je UFIREG první studií sledující vliv UFP na zdraví současně a stejnou metodou v několika městech centrální a východní Evropy.

Dosavadních studií ve střední Evropě je málo. Wichman et al. (7) popsali v prospektivní studii asociaci mezi mortalitou a koncentrací ultrajemných částic. Několik dalších studií bylo provedeno v Erfurtu (např. 8), v Kodani (9) a v Lipsku (10). Výsledky se někdy liší. V předchozí pražské studii Braniš et al. (11) dospěli k závěru, že s expozicí UFP jsou asociovány úmrtnost a hospitalizace pro kardiovaskulární, ale nikoliv pro respirační onemocnění. Podle našeho názoru je nedostatkem Branišovy studie chybějící údaj o tom, zda analyzoval pouze hospitalizace obyvatel Prahy v nemocnicích v Praze, což do určité míry oslabuje důkaz o jejich asociaci s koncentracemi UFP měřeními v Praze. Přehled uskutečněných studií přináší HEI Perspectives 3 (3). Je konstatováno, že UFP se díky svým fyzikálním vlastnostem liší od větších prachových částic deponic v distálnějších částech plic, mechanismy odstraňování (clearance) a potenciální možností translokace z plic do ostatních částí těla. Některé experimentální studie prokazují i translokaci UFP podél čichového nervu do mozku (12). Prokazovány byly především respirační a kardiovaskulární účinky UFP, zahrnující funkční změny, záněty dýchacích cest, alergické projevy, ovlivnění srážlivosti krve, ovlivnění endotelu, vliv na frekvenci a variabilitu srdečního rytmu, urychlení průběhu aterosklerózy a zvýšené hladiny zánětlivých markerů v CNS. Přes stoupající počet důkazů však stále ještě není možné učinit definitivní závěry o asociaci expozice UFP s negativními důsledky pro zdraví populace. Je zapotřebí dalších multicentrických studií, jako je UFIREG, které by navíc trvaly několik let, aby bylo k dispozici dostatečné množství dat pro přesvědčivou průkaznost závěrů. Výstižné je přirovnání k problému „vejce a slepice“. Je málo epidemiologických studií, protože je málo údajů o znečištění ovzduší ultrajemnými částicemi. A těch je málo proto, že je málo epidemiologických studií jejich účinku na zdraví (13). Situaci by mohla zásadně ovlivnit integrace měření ultrajemných částic do rutinních monitorovacích sítí. To by umožnilo provádění jak krátkodobých, tak dlouhodobých epidemiologických studií.

## ZÁVĚR

Metaanalýzy výsledků pro jednotlivá města naznačují, že krátkodobá předchozí expozice UFP může zvyšovat denní počty úmrtí i hospitalizací z důvodů respiračních onemocnění. Účinky se projeví za jeden i více dnů po expozici. Rovněž krátkodobá předchozí expozice  $PM_{2,5}$  zvyšuje denní počet hospitalizací pro respirační onemocnění se zpožděním jednoho či více dnů. Expozice UFP i  $PM_{2,5}$  ovlivňuje především respirační onemocnění, účinky na kardiovaskulární onemocnění jsou méně konzistentní.

## Literatura

1. WHO. Newsletter WHO Collaborating Centre for Air Quality Management and Air Pollution Control, No, 53, June 2014.
2. WMA. WMA Statement on the prevention of air pollution due to vehicle emissions. The 65th World Medical Assembly, Durban, South Africa, October 2014. <http://www.isde.org/activities.html>.
3. HEI. HEI Perspectives 3, Understanding the health effects of Ambient Ultrafine particles, Health Effects Institute, Boston, Massachusetts, January 2013, 108 s.
4. Peters A, Veronesi B, Calderon-Garciduenas L, Gehr P, Chen LC, Geiser M, et al. Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update. Part Fibre Toxicol 2006; 3: 13.
5. Novák J, Šilhavý J, Ždímal V, Ondráček J, Zíková N, Dostál M, Pastorková A. Projekt UFIREG – Central Europe. Měření ultrajemných částic a analýza dopadu expozice na lidské zdraví. Ochrana ovzduší 2012; 6: 31–34
6. Ždímal V, Janáč M, Slezáčková Zíková N. Čarodějnice kouří jako fabrika. Vesmír 2014; <http://vesmir.cz/2014/05/06/carodejnice-kouri-fabrika/>
7. Wichman HE, Spix C, Tuch T, Wölke G, Peters A, Heinrich J, Kreyling WG, Heyder J. Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany part I: role of particle number and particle mass, Res Rep Health Eff Inst 2000; 98: 5–86.
8. Stölzel M, Breitner S, Cyrus J, Pitz M, Wölke G, Peters A, Heinrich J, Kreyling WG, Heyder J. Daily mortality and particulate matter in different size classes in Erfurt, Germany. J Expo Sci Environ Epidemiol 2007; 17(5): 458–467.
9. Andersen ZJ, Olsen TS, Andersen KK, Loft S, Ketzel M, Raaschoulsen O. Association between short-term exposure to ultrafine particles and hospital admissions for stroke in Copenhagen, Denmark, Eur Hart J 2010; 16: 2034–2040.
10. Franck U, Odeh S, Wiedensohler A, Wehner B, Herbath O. The effect of particle size on cardiovascular disorders--the smaller the worse, Sci Total Environ 2011; 409(20): 4217–4221.
11. Braniš M, Vyškovská J, Malý M, Hovorka J. Association of size-resolved number concentrations of particulate matter with cardiovascular and respiratory hospital admissions and mortality in Prague, Czech Republic, Inhal Toxicol 2010; 22(Suppl 2): 21–28.
12. Calderon-Garciduenas L, Maronpot RR, Torres-Jardon R, Henriquez-Roldan C, Schoonhoven R, Acuna-Ayala H, et al. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration, Toxicol Pathol 2003; 31: 524–538.
13. Cyrus J. Importance of UFP measurements. [www.ufireg-central.eu](http://www.ufireg-central.eu)

Projekt UFIREG byl finančně podporován z Evropského fondu pro regionální rozvoj (ERDF) – Operační program Nadnárodní spolupráce Střední Evropa.

Konflikt zájmů: žádný.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Miroslav Dostál, DrSc.**

Ústav experimentální medicíny AV ČR  
Videňská 1083, 142 20 Praha 4  
e-mail: [dostal@biomed.cas.cz](mailto:dostal@biomed.cas.cz)



# Analýza sérových hladin Dickkopf-1 (DKK-1) u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu

<sup>1</sup>Vlastimil Ščudla, <sup>2</sup>Pavla Petrová, <sup>1</sup>Tomáš Pika, <sup>2</sup>Pavel Lochman, <sup>1</sup>Jiří Minařík, <sup>1</sup>Jaroslav Bačovský, <sup>3</sup>Karel Srovnalík

<sup>1</sup>3. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN, Olomouc

<sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie FN, Olomouc

<sup>3</sup>Hematologické oddělení, Nemocnice Vsetín

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 181-188

## SOUHRN

**Východisko.** Četné recentní studie se věnují rozpoznání biologických ukazatelů, jež by zpřesnily diagnostiku a stratifikaci monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. Cílem předložené analýzy bylo zhodnocení potenciálního přínosu vyšetřování sérových hladin Dickkopf-1 (DKK-1) u MGNV a MM z hlediska spolehlivějšího odlišení obou stavů a zhodnocení vztahu k vybraným laboratorním ukazatelům, jednotlivým formám a klinickým stadiím.

**Metody a výsledky.** Analyzovaná sestava zahrnovala soubor 46 jedinců s MGNV a 152 nemocných s MM vyšetřených při diagnóze před započatím léčby. K vyšetření koncentrace DKK-1 v krevním séru byla použita metoda ELISA, sérových hladin volných lehkých řetězců (VLŘ)  $\kappa$  a  $\lambda$  systém Freelite a  $\beta_2$ -mikroglobulinu ( $\beta_2$ -M) metoda Immulite 1000.

Statistické testy: Pearsonův  $\chi^2$ -test, U-test dle Manna-Whitneye a Kruskal-Wallisův test. Z analýzy vyplynulo, že v případě MGNV nebyla shledána rozdílnost hodnoty DKK-1 mezi rizikovými skupinami (0-3) a mezi stavy s rozdílnou koncentrací VLŘ včetně indexu monoklonality  $\kappa/\lambda$ . U mnohočetného myelomu byl rozpoznán vztah výše hladiny DKK-1 k hodnotě Hb ( $p < 0,008$ ), nikoliv k hladinám

VLŘ, kreatininu a  $\beta_2$ -M v séru. V případě stážování MM dle Durieho-Salmona (D-S) byla zjištěna rozdílnost hladin DKK-1 pouze mezi stadii I vs. III ( $p = 0,001$ ) a I vs. II + III ( $p = 0,002$ ), při stratifikaci dle International Staging System (ISS) pouze mezi stadii I vs. 2 + 3 ( $p = 0,045$ ). Přestože nebyla shledána významná rozdílnost mezi hladinami DKK-1 souborů MGNV vs. MM, byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi MGNV vs. stadium III ( $p = 0,001$ ) a II + III dle D-S ( $p = 0,001$ ), ale i MGNV vs. stadium 2 ( $p = 0,005$ ) a vs. spojení stadií 2 + 3 ( $p = 0,012$ ) dle ISS. Nebyla shledána rozdílnost koncentrací DKK-1 mezi MGNV vs. iniciální/asymptomatickou formou MM (stadium I).

**Závěr.** Přestože byla prokázána významná rozdílnost sérových hladin DKK-1 mezi MGNV a iniciální/asymptomatické fáze MM oproti pokročilým stadiím MM a mezi jedinci s normální vs. sníženou hodnotou Hb, nejvíce se rutinní vyšetřování sérových hladin DKK-1 k odlišení MGNV od mnohočetného myelomu a ke zpřesnění současných stratifikačních systémů MGNV a MM v klinické praxi účelným.

**KLÍČOVÁ SLOVA**  
monoklonální gamapatie nejistého významu – mnohočetný myelom – Dickkopf-1 (DKK-1) – volné lehké řetězce – stratifikace MGNV – stážování mnohočetného myelomu

## SUMMARY

**Ščudla V, Petrová P, Pika T, Lochman P, Minařík J, Bačovský J, Srovnalík K. Analysis of serum levels of Dickkopf-1 (DKK-1) in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma Background.** Several recent studies aim at the detection of biological parameters that enable more precise diagnostics and stratification of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and multiple myeloma (MM). The objective of our study was to assess the potential contribution of serum levels of Dickkopf-1 (DKK-1) in MGUS and MM from the point of more specific differentiation of both conditions, and the relationship of DKK-1 to selected laboratory parameters, individual forms and clinical stages of both conditions.

**Methods and results.** The analyzed cohort consisted of 46 individuals with MGUS and 152 patients with MM at the time of diagnosis. For the assessment of serum levels of DKK-1 we used ELISA method. We assessed also serum levels of free light chains (FLC)  $\kappa$  and  $\lambda$  using the Freelite system, and  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -M) using the Immulite 1000 method. For statistical estimation we used: Pearson  $\chi^2$ -test, U-test according to Mann-Whitney and Kruskal-Wallis test. Our analysis revealed that there was no significant difference between the levels of DKK-1 in MGUS risk groups (0-3) and between the states with different FLC concentration including the

$\kappa/\lambda$  index of monoclonality. In MM there was a significant relationship of DKK-1 to the level of hemoglobin ( $p < 0,008$ ) but not to the levels of FLC, creatinine or  $\beta_2$ -microglobulin. Within the Durie-Salmon staging system, there were significant differences of DKK-1 between the stages I vs. III ( $p = 0,001$ ) and I vs. II + III ( $p = 0,002$ ). In the International Staging System (ISS) there were significant differences only between stages 1 vs. 2 + 3 ( $p = 0,045$ ). Although there was no overall significant difference of DKK-1 levels between MGUS and MM, there was a difference between MGUS vs stage III ( $p = 0,001$ ) and II+III ( $p = 0,001$ ) according to Durie-Salmon, and also MGUS vs. stage 2 ( $p = 0,005$ ) and vs. stages 2 + 3 ( $p = 0,012$ ) according to ISS. There were no significant differences in DKK-1 between MGUS and initial/asymptomatic form of MM (stage I).

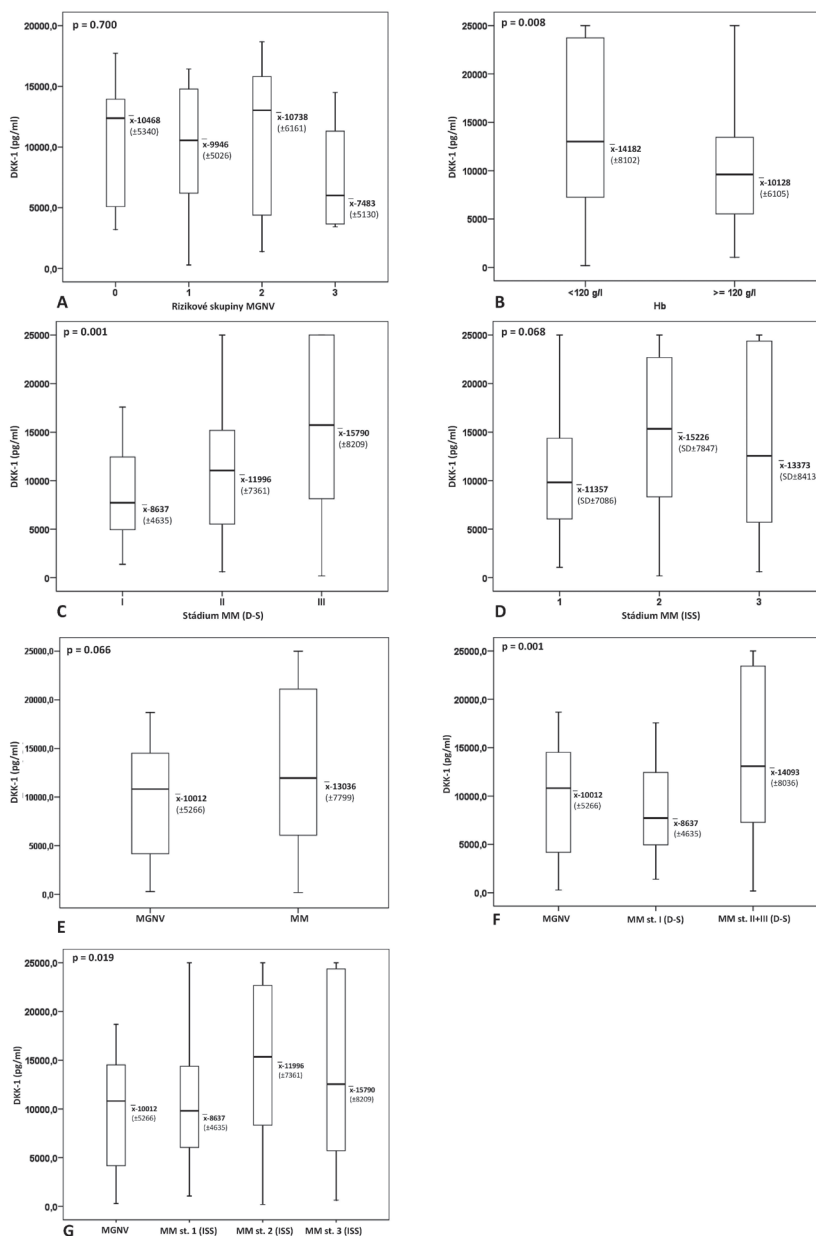
**Conclusion.** Although there was a significant difference of serum levels of DKK-1 between MGUS and initial/asymptomatic stage of MM when compared to advanced stage MM, and in patients with different Hb levels, we do not find the evaluation of serum levels of DKK-1 useful for routine discrimination of MGUS and MM, and for the specification of temporary stratification systems.

## KEYWORDS

monoclonal gammopathy of undetermined significance – multiple myeloma – Dickkopf-1 (DKK-1) – MGUS stratification – multiple myeloma staging

**ÚVOD**

Mnohočetný myelom (MM), jedno z nejčastějších zhoubných onemocnění krvetočného systému se vyznačuje monoklonální expanzí nádorově transformovaných plazmocytů v kostní dřeni vedoucí k útlaku normální krvetvorby a k rozvoji myelomové kostní nemoci (MKN), nejzávažnějšího klinického projevu MM. MKN se projevuje bolestmi v různých částech axiálního skeletu způsobených přítomností osteolytických lézí a/nebo komplikací osteoporózy a často i patologických zlomenin (1, 2). K rozvoji MKN dochází v důsledku dysbalance dynamické rovnováhy osteoklastické (OKL) resorpce a osteoblastické (OBL) kostní novotvorby, tj. v rámci zvýšené osteoklastické resorpce bez odpovídající kompenzace osteoblastickou kostní novotvorbou (2, 3). Uvedený děj je výsledkem komplexních vzájemných interakcí mezi myelomovými buňkami a elementy mikroprostředí kostní dřene (KD). Ústřední roli v aktivaci OKL hraje aktivace systému RANK/RANKL/OPG (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B/RANK ligand/osteoprotegerin), zatímco v inhibici OBL inhibitor kanonické Wnt (wingless) signální dráhy DKK-1 (4). U MM dochází v důsledku autokrinní a parakrinní stimulace k nadměrné expresi a sekreci inhibitorů Wnt signalizace Dickkopf 1-4 (DKK 1-4), významně se uplatňující v rozvoji osteolytického kostního procesu (5-10) a rovněž i v modulaci nádorové proliferace a disseminace. DKK-1, klíčový regulátor kostní remodelace a působek navozující supresi OBL, vytvářený v případě MKN zejména myelomovými buňkami je hlavním aktérem inhibice diferenciaci OBL z jeho prekurzorů. Uplatňuje se rovněž v procesu proliferace, diferenciaci a přežití OBL, inhibice tvorby a mineralizace kostní matrix, v podstatě tedy v útlumu kostní novotvorby a regenerace (11, 12). Z experimentálních studií vyplývá, že nízké hladiny DKK1 jsou provázány zvýšením objemu trabekulární i kortikální kosti (13). DKK-1, provázaný současným poklesem produkce OPG vede k inhibici OBL a nepřímo i k aktivaci OKL v důsledku vzestupu RANKL je



**Graf 1** Grafické vyjádření naměřených hladin DKK-1 v jednotlivých rizikových skupinách monoklonální gamapatie nejistého významu (n=46) a stadiích mnohočetného myelomu v období diagnózy nemoci (n=152)  
 MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, Hb – hemoglobin, MM – mnohočetný myelom, D-S – stadia myelomu podle Durieho-Salmona, ISS – stratifikace myelomu podle International Staging System,  $\bar{x}$  – aritmetický průměr  
 A – sérové hladiny DKK-1 v jednotlivých rizikových skupinách (0-3) MGNV, B – sérové hladiny DKK-1 podle hodnoty Hb, C – sérové hladiny DKK-1 v jednotlivých stadiích (I-III) MM dle D-S, D – sérové hladiny DKK-1 v jednotlivých stadiích (1-3) dle ISS, E – sérové hladiny DKK-1 u MGNV a MM, F – sérové hladiny DKK-1 u MGNV a stadiích MM (I-III) dle D-S, G – sérové hladiny DKK-1 u MGNV a v jednotlivých stadiích (1-3) dle ISS

v případě rozvinuté MKN v mikroprostředí KD významně exprimován, a má tedy v patogenezi MKN klíčovou úlohu (6, 7, 10, 12, 14-18).

Předložená studie se věnovala srovnání sérových hladin DKK-1 v souboru MGNV vs. MM v období rozpozná-

**Tab. 1** Standardní charakteristiky analyzovaných souborů MGNV a mnohočetného myelomu v období diagnózy nemoci

	MGNV (n=46)		MM-dg (n=152)	
	n (%)	(min-max)	n (%)	(min-max)
Věk (medián)	63	(31-82)	65	(32-89)
M/Ž	0,84		0,94	
Mlg/IgG (n/%)	29	(63 %)	87	(58 %)
IgM	6	(13 %)	-	-
IgA	5	(11 %)	28	(18,5 %)
Bikl.	3	(7 %)	8	(5,5 %)
B-J	2	(4 %)	24	(16 %)
IgD	1	(2 %)	1	(0,7 %)
NS	-	-	2	(1,3 %)
$\kappa/\lambda$	0,9	-	1,6	-

MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, MM – mnohočetný myelom, M – muži, Ž – ženy, Mlg – monoklonální imunoglobulin, Bikl. – biklonální typ, B-J – Bence-Jonesův typ, NS – nesekreční typ

**Tab. 2** Vztah hladin DKK-1 k rizikovým skupinám MGNV 0-3 (19)

Riziková skupina	DKK-1 v séru (pg/ml)			Statistické hodnocení*
	n (%)	$\bar{x}$	( $\pm$ SD)	
0	8 (17)	10 468	(5 340)	NS
1	23 (50)	9 946	(5 029)	
2	11 (24)	10 738	(6 161)	
3	4 (9)	7 483	(5 130)	NS
0 + 1	31 (67)	10 081	(5 026)	
2 + 3	15 (33)	9 870	(5 914)	
celá skupina	46	10 012	(5 266)	

\*Kruskalův-Wallisův a Mannův-Whitneyův U-test: NS (nesignifikantní rozdíly mezi jednotlivými rizikovými skupinami,  $p < 0,05$ )

ní nemoci, vyhodnocení vztahu výše DKK-1 k 4 rizikovým skupinám MGNV (19) a třem stadiím MM vyhodnocených s pomocí stratifikačních systémů podle Durieho-Salmona (D-S) a International Staging System (ISS) (20, 21). Zaměřené studie vyplynulo ze závěrů studií prokazujících vysokou expresi inhibitoru Wnt DKK-1 v myelomových plazmocyttech oproti plazmocytům u MGNV i zdravých jedinců, včetně průkazu mnohonásobně vyšší produkce DKK-1 v kolonii myelomových buněk než koloniích plazmocytů odebraných u MGNV a od zdravých dárců (5, 7). Podnětem byla i snaha o doplnění závěrů našich dřívějších studií, které prokázaly rozdílnost hladin řady biologických působků, tj. solubilní formy receptoru IL-6 (sIL-6R), inzulinu podobného růstového faktoru-1 (IGF-1), hepatocytárního růstového faktoru (HGF), syndecanu-1 (CD 138), zánětlivého makrofágového fakto-

**Tab. 3** Vztah hladin DKK-1 k hladinám volných lehkých řetězců  $\kappa$ ,  $\lambda$  a poměru  $\kappa/\lambda$  v souboru MGNV (n=46)

	n (%)	DKK-1 (pg/ml)		Statistické hodnocení (Mann-Whitney)
		$\bar{x}$	( $\pm$ SD)	
VLŘ $\kappa$ (mg/l)				
$\leq 19,4$	22 (48)	10 760	(4955)	NS
$> 19,4$	24 (52)	9326	(5550)	
VLŘ $\lambda$ (mg/l)				
$\leq 26,3$	31 (67,5)	10 930	(5080)	NS
$> 26,3$	15 (32,5)	8115	(5300)	
VLŘ $\kappa/\lambda$				
normální	14 (30,5)	10 512	(5466)	NS
patologické	32 (69,5)	9793	(5249)	

MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, VLŘ – volné lehké řetězce imunoglobulinu v séru

ru  $-1\alpha/\beta$  (MIP- $1\alpha/\beta$ ), angiogeninu (ANG), endostatínu (ES) a markerů kostního metabolismu, tj. osteopontinu (OPN), osteokalcinu (OC), karboxy-terminálního telopetidu kolagenu typu-I (ICTP), osteoprotegerinu (OPG), aminokoncového propeptidu prokolagenu typu-I (PINP) u MGNV a v různých stadiích MM (22-24).

## SOUBOR PACIENTŮ A POUŽITÉ METODY

Analýzovaná, 198členná sestava byla tvořena 46 jedinci s MGNV a 152 nemocnými s MM splňujícími IMWG kritéria, vyšetřené při diagnóze před zahájením terapie (25). Věkový medián MGNV byl 63 (31-82), nemocných s MM 65 (32-89) let, poměr mužů a žen a zastoupení imunochemických typů monoklonálního imunoglobulinu (Mlg) popisuje tabulka 1. K rozvrstvení jedinců s MGNV byl použit stratifikační model predikce maligní transformace, dělící jedince do čtyř rizikových skupin (0 – low, 1 – low/intermediate, 2 – high/intermediate a 3 – high risk), založený na hodnocení přítomnosti tří rizikových faktorů, tj. hladiny M-proteinu  $> 15$  g/l, non-IgG typu M-proteinu a patologického indexu VLŘ  $\kappa/\lambda$  (19). Zastoupení jednotlivých rizikových skupin MGNV je uvedeno v tabulce 2. K vyšetření sérových hladin volných lehkých řetězců (VLŘ)  $\kappa$  a  $\lambda$ , včetně jejich poměru byl použit systém Freelite™ firmy The Binding Site LTD (normální hladiny  $\kappa$  3,3-19,4 mg/l,  $\lambda$  5,5-26,3 mg/l, poměr  $\kappa/\lambda$  0,26-1,65) (26). K vyšetření hladin DKK-1 v séru byla použita souprava ELISA firmy Enzo R Life Sciences (normální rozmezí 295-2351 pg/ml). Hladina  $\beta_2$ -M byla vyšetřována metodou Immulite 1000 Siemens Medical Solutions Diagnostic (normální rozmezí 0,1 až 2,5 mg/l) (tab. 3 a 4). Ke stratifikaci nemocných s MM do tří klinických stadií byl použit klasický model dle D-S a aktuální prognostický model ISS založený na výši sérových hladin albuminu a  $\beta_2$ -M (tab. 5) (20, 21). Veškerá měření byla prováděna podle doporučení výrobce duplikátním způsobem a byla reprodukovatelná. Ke statistickému hodnocení byl použit Pearsonův  $\chi^2$ -test, neparametrický pořadový U-test

## PŮVODNÍ PRÁCE

**Tab. 4** Analýza vztahu sérových hladin DKK-1 k vybraným laboratorním ukazatelům mnohočetného myelomu vyhodnoceným při diagnóze nemoci (n=152)

Ukazatel	n (%)	DKK-1 (pg/ml)		U-test (Mann-Whitney)
		$\bar{x}$	( $\pm$ SD)	
VLŘ $\kappa$ (mg/l)				
$\leq 19,4$	52 (34)	13 039	(8523)	] NS
$> 19,4$	98 (64)	12 983	(7384)	
VLŘ $\lambda$				
$\leq 26,3$	95 (63)	12 721	(7670)	] NS
$> 26,3$	55 (37)	13 489	(7986)	
VLŘ $\kappa/\lambda$				
- normální	9 (6)	14 219	(8229)	] NS
- patologický	139 (94)	12 878	(7737)	
Hb (g/l)				
$> 120$	110 (73)	14 182	(8102)	] 0,008
$\geq 120$	41 (27)	10 128	(6105)	
kreatinin (mmol/l)				
$< 90$	79 (52)	12 649	(7670)	] NS
$\geq 90$	72 (48)	13 557	(7976)	
$\beta_2$ M (mg/l)				
$\leq 2,5$	34 (23)	11 348	(7 078)	] NS
$> 2,5$	115 (77)	13 648	(8 016)	

VLŘ - volné lehké řetězce v séru (Freelite™ test), Hb - hemoglobin,  $\beta_2$ M -  $\beta_2$ -mikroglobulin

dle Manna-Whitneye v Bonferiho modifikaci a test dle Kruskala-Wallis, s hranicí významnosti  $p < 0,05$ .

## VÝSLEDKY

Z analýzy souboru 46 nemocných s MGNV vyplynulo, že hladiny DKK-1 v séru se mezi skupinami jedinců zařazených do jedné ze čtyř rizikových skupin (0-3) neliší, a to ani v případě spojení nemocných pouze do dvou skupin s nízkým (skupina 0-1) a vysokým rizikem (skupina 2-3) maligní transformace v MM nebo jinou zhoubnou monoklonální gamapatií (tab. 2, graf 1A). Nebyla zjištěna rozdílnost výše hladin DKK-1 v séru mezi skupinami s normální a patologicky zvýšenou hladinou dominantního VLŘ  $\kappa$  nebo  $\lambda$  a normální nebo patologickou hodnotou indexu  $\kappa/\lambda$  (tab. 3).

Analýza nemocných s MM neprokázala významně odlišné hladiny DKK-1 ve skupinách s normální vs. patologickou hodnotou sérových hladin VLŘ  $\kappa$  a  $\lambda$  včetně patologických hodnot indexu  $\kappa/\lambda$ , kreatininu a  $\beta_2$ -M. Pozitivně vyznělo pouze vyhodnocení vztahu DKK-1 k hodnotám Hb s použitím diskriminační hranice pro detekci chudokrevnosti 120 g/l (tab. 4, graf 1B).

Analýza vztahu výše hladiny DKK-1 v séru ke stadiím MM vyhodnocených podle D-S prokázala statistickou rozdílnost pouze mezi stadiem I vs. III (stadium s nízkou vs. velkou myelomovou masou) a mezi stadii I vs. II + III (stadium s nízkou vs. střední a velkou myelomovou masou), nikoliv ale mezi stadii I vs. II, II vs. III, a podstadii A vs. B, tj. mezi nemocnými s dobrou vs. patologickou funkcí ledvin (tab. 5, graf 1C). Při použití stratifikace MM podle ISS byla shledána statisticky významná rozdílnost hladin DKK-1 pouze při porovnání nemocných ve stadiu 1 vs. 2 + 3 (tab. 5, graf 1D).

Souhrnný rozbor hladin DKK-1 jedinců s MGNV a nemocných vyšetřených při rozpoznání MM neprokázal mezi oběma soubory statistickou rozdílnost (tab. 6, graf 1E). Hlubší analýza ovšem ukázala, že významná odlišnost hladin DKK-1 byla vázána pouze na srovnání MGNV se symptomatickou, nejkročilejší formou MM, tj. skupinou nemocných ve stadiu III dle D-S, případně skupinou se sloučením stadií II a III, nikoliv ale s inciální, asymptomatickou formou nemoci (stadium

I) a se skupinou se středním rozsahem nádorové masy, tj. stadia II (tab. 6, graf. 1F). Jak je patrné, nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi MGNV a oběma podstadii, tj. A a B dle D-S. Při použití stratifikace dle ISS byl při analýze vztahu hladin DKK-1 u MGNV a jednotlivých MM zjištěn statisticky významný rozdíl pouze při srovnání se stadiem 2, nikoliv k inciál-

**Tab. 5** Analýza vztahu sérových hladin DKK-1 (pg/ml) ke stadiím MM dle Durieho-Salmona a International Staging System vyhodnocených při diagnóze nemoci (n = 152)

Stadium	n (%)	$\bar{x}$	( $\pm$ SD)	Kruskala-Wallis	U-test (Mann-Whitney)		
D-S I	28 (18,5)	8637	(4635)	] NS	] 0,001	] NS	] 0,0004
II	55 (36,5)	11 996	(7361)				
III	68 (45)	15 790	(8209)				
II+III	123 (81)	14 093	(8036)	] NS			] 0,002
podstadium A	119 (79)	13 340	(7834)			] NS	
podstadium B	21 (21)	12 123	(7742)				
ISS 1	57 (38)	11 357	(7086)	] NS	] 0,045	] NS	] NS
2	44 (30)	15 226	(7847)				
3	47 (32)	13 373	(8413)				
2 + 3	93 (63)	14 269	(8152)				

D-S - stadia dle Durieho-Salmona, ISS - stadia dle International Staging System



**Tab. 6** Analýza vztahu sérových hladin DKK-1 (pg/ml) jedinců s MGNV (n = 46) a jednotlivých stadií MM (n = 152) vyhodnocených při diagnóze nemoci

Ukazatel	n (%)	DKK-1		Statistické hodnocení							
		$\bar{x}$	( $\pm$ SD)	U-test (Mannův-Whitneyův)			Test dle Kruskala-Wallise				
MGNV	46	10 012	(5266)	] NS	] NS	] NS	] 0,001	] 0,018	] 0,0002	] 0,001	] NS
MM	152	13 036	(7799)								
D-S - I	28 (18)	8637	(4635)								
II	56 (37)	11 996	(7361)								
III	68 (45)	15 790	(8209)								
II + III	123 (82)	14 093	(8036)								
A	119 (79)	13 340	(7834)								
B	32 (21)	12 123	(7742)								
MGNV	46	10 012	(5266)	] NS	] 0,005	] NS	] 0,012	] 0,019	] 0,015	] 0,015	
ISS 1	57 (38)	11 357	(7086)								
2	44 (30)	15 226	(7847)								
3	47 (32)	13 373	(8413)								
2 + 3	91 (62)	14 269	(8152)								

MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, MM – mnohočetný myelom, D-S – stážovací systém dle Durieho-Salmona, ISS – stážovací systém dle International Staging System

ní, asymptomatické fázi MM (stadium 1) i ke stadiu 3. Statisticky významně vyznělo srovnání MGNV se skupinou sdružující stadia 2 a 3 (tab. 6, graf. 1G).

## DISKUZE

V klinické praxi bývá rozlišení MGNV od MM, zejména od jeho iniciální, asymptomatické fáze někdy obtížné, neboť není znám samostatný ukazatel, který by tyto, z hlediska léčby diametrálně odlišné stavy, spolehlivě odlišil. V řadě studií bylo prokázáno, že zvýšené hladiny DKK-1 v kostní dřeni a v periferní krvi jsou u MM provázeny rozvojem osteolytických lézí (6, 7, 10, 12, 15-17, 27). V pilotní, široce koncipované studii věnované této problematice bylo zjištěno, že u MM korelují hladiny DKK-1 v plazmě KD a v krevním séru nejen navzájem, ale i s expresí genu pro DKK-1 a s počtem ložiskových kostních lézí (7). Hladiny DKK-1 u nemocných s jednou a více lézemi zobrazenými MRI se významně liší od stavů s MRI a RTG negativitou (7), což je v souladu s poznatkem, že zvýšená exprese DKK-1 v myelomových buňkách významně koreluje s tíží osteolytického postižení skeletu (9), což ale nebylo potvrzeno při použití hladin DKK-1 v plazmě KD (4). DKK-1 není zřejmě jedinou příčinou rozvoje MKN, neboť 40 % nemocných s pokročilým osteolytickým postižením skeletu neexprimovalo DKK-1 (9). Z imunohistochemické analýzy vyplynulo, že detekovatelnou pozitivitou DKK-1 se vyznačují pouze myelomové plazmocyty, nikoliv plazmocyty zdravých jedinců a nemocných s Waldenströmovou makroglobulinémií. U MGNV byla v 15 z 16 vyšetření intenzita plazmocelulární exprese DKK-1 obdobná jako u MM bez MRI a RTG přítomnosti ložiskových lézí (7). Glykoprotein DKK-1 je na rozdíl od normální tkáně výrazně exprimován v myelomových buňkách (28), přičemž gen odpovídající za jeho produkci je umístěn na 10. chromozomu (29). DKK-1 produkovaný nejen myelomovými, ale i kmenovými mezenchymálními buňkami KD je

hlavním působkem inhibující prekurzory OBL v procesu preosteoblastické diferenciaci (10, 12). Experimentální i preklinické studie potvrdily, že vysoká hladina DKK-1 v mikroprostředí KD spojená s inhibicí osteoblastogeneze je provázena snížením počtu a viability OBL, což spolu s aktivací OKL vede k disharmonii kostní homeostázy, a tím i kostní regenerace (9, 11). V průběhu progresu MM provázeným rozvojem MKN dochází k posunu poměru mezi OBL a OKL ve prospěch OKL, a tím i k potlačení osteoformace ve prospěch osteoresorpce a rozvoje osteolytických lézí. DKK-1 ruší účinek kostního morfogenetického proteinu-2 (BMP-2) uplatňujícího se při diferenciaci OBL (10, 12), narušuje expresi Wnt3a-regulujícího OPK a receptoru RANKL v OBL, a tím i nepřímo funkci OKL (28). DKK-1 jako klíčový působeck v biologii kosti spolu s dalšími inhibitory Wnt-signální dráhy, tj. FRP-2 a FRP-3 (frizzled related protein), sclerostinem a Wnt inhibičním faktorem-1 se uplatňují jako hlavní řídicí síly v patogenezi MKN (4). Zatímco v případě výrazné exprese FRP-2 a -3 svou přímou vazbou na Wnt blokuje Wnt dráhy, DKK-1 blokuje pouze LRP5/6  $\beta$ -catenin-dependentní kanonickou Wnt dráhu, a to v přímé závislosti na množství myelomové masy (4, 28, 30). Nadměrná exprese DKK-1 v OBL vede nejen k osteopenii, ale i k inhibici hematopoetických kmenových buněk a obtížnému hojení kostních fraktur. Primární postižení linie OBL v rámci aktivní formy MKN je provázeno snížením hodnoty kostní frakce alkalické fosfatázy (bALP), osteokalcinu, NTX a osteoprotegerinu (31, 32).

Z analýzy naší sestavy vyznělo, že pouze tři ze 46 jedinců s MGNV mělo normální hodnotu DKK-1 v séru, což do jisté míry odpovídá závěrům studií prokazujícím produkci DKK-1 již v období transformace do časných stadií MM (29, 33). Alterace elementů mikroprostředí KD u MGNV vede k vzestupu DKK-1 provázenému redukcí trabekulární kosti (29, 33, 34). S pomocí kvantitativní počítačové tomografie s vysokým rozlišením bylo v kostních vzorcích odebraných u MGNV pozorována porucha osteoformace projevující se

snížením hustoty minerální složky a ztenčením kortikální i trabekulární kosti, a to v korelaci se současným výrazným zvýšením sérové hodnoty DKK-1 a vysokou hladinou MIP-1 $\alpha$  uplatňující se v aktivaci OKL (33). Zvýšená hodnota DKK-1 v séru u MGNV nasvědčuje inhibici funkce OBL již u tohoto premaligního stavu a vysvětluje prokázané zvýšené riziko zlomenin (33). O složitosti této problematiky nasvědčuje i závěr studie Politoua, která neprokázala významnou rozdílnost hladin DKK-1 u jedinců s MGNV a kontrolní skupinou, avšak na rozdíl od závěru naší analýzy významnou rozdílnost oproti pacientům s MM vyšetřených při diagnóze nemoci (35). Příčinou může být nejen heterogenita MGNV, ale i rozdílnost použité analytické techniky, tj. v naší studii metody ELISA vs. R $\beta$ D systém Abingdon s použitím antihumánní kozí protilátky proti DKK-1 se zcela rozdílným rozmezím normálních hodnot, anebo analýza rozdílných tkáňových substrátů, tj. krevního séra nebo plazmy vs. plazmy aspirátů kostní dřevě (7). Výsledky naší studie nepotvrdily náš úvodní, doposud nezkoumaný předpoklad, že sérové hladiny DKK-1 by měly být vyšší ve skupině nemocných s MGNV s vysokým rizikem přechodu v maligní MG, tj. ve skupině 2 a 3 („high/intermediate“ a „high risk“) než ve skupině 1 a 2 („low“ a „low/intermediate risk“). Toto zjištění svědčí pro chybný vztah mezi produkcí DKK-1 v plazmocytech, případně elementech mikroprostředí KD ke stratifikačním kritériím, tj. k výši a typu Mlg a k hladinám VLŘ u MGNV. Pro nezávislost syntézy DKK-1 plazmatickými buňkami u MGNV na syntéze lehkých řetězců  $\kappa$  a  $\lambda$ , včetně jejich poměru (index monoklonality  $\kappa/\lambda$ ) nasvědčuje i nepřítomnost jakéhokoliv vzájemného statisticky významného vztahu.

Analýza nemocných s MM, vyšetřených při rozpoznání nemoci před nasazením terapie neprokázala vztah sérové koncentrace DKK-1 k hladinám VLŘ  $\kappa$ ,  $\lambda$  a jejich vzájemnému poměru (index  $\kappa/\lambda$ ), hodnotě  $\beta_2$ M v séru a stejně jako v předchozí studii k hodnotě kreatininu v séru (27). Byl ale odhalen vztah DKK-1 k hodnotě Hb s přítomností významně vyšších hladin u anemických jedinců (Hb < 120 g/l). Toto zjištění, vysvětlitelné závislostí proliferace kmenových krvetvorných buněk na niche KD modulované OBL, neboť kapacita hematopoézy je mj. regulována impulzy kanonické Wnt signální dráhy. Již dřívější studie odhalily, že vysoké hodnoty DKK-1 disponují k imunosupresi a anémii a v průběhu autologní transplantace negativně ovlivňují mobilizaci, přichycení a proliferaci kmenových krvetvorných buněk (7).

Při rozboru vztahu sérových hladin DKK-1 ke stupni pokročilosti MM vyhodnocené podle D-S (stadium I-III) byl zjištěn pozitivní trend k nárůstu hladin DKK-1 s pokročilostí MM. V souladu se závěry předchozích studií (27, 35) byla zjištěna významná rozdílnost mezi iniciální, asymptomatickou fází MM (stadium I) a stadiem III a spojením stadií II + III, na rozdíl od studie Kaisera, ale nikoliv mezi nemocnými s malou (stadium I) a střední (stadium II) nádorovou masou. V souladu s chybným vztahem hladin DKK-1 k výši sérového kreatininu vyzněla negativně i analýza podstadií A vs. B dle D-S. Při použití stratifikace MM dle ISS nebyla zjištěna na rozdíl od předchozích studií významná rozdílnost sérových hladin DKK-1 mezi stadii 1-3 (10). V souladu se závěrem Politoua byl zaznamenán významný rozdíl hladin DKK-1 pouze mezi stadiem 1 vs. spojením stadií 2 + 3 (35). O platnosti vztahu hladin DKK-1 ke stupni pokročilosti MM nasvědčuje zjištění, že po VDT/ATKB dochází současně ke snížení klinického stadia MM dle ISS, k poklesu hladiny DKK-1 a k vzestupu hladin osteoformačních ukazatelů jako projevu zlepšení funkce OBL

(35). Uvedená zjištění odpovídají znalosti o klesající úrovni osteoformace včetně snížení počtu OBL v souladu s pokročilostí MM dokumentovanou narůstající infiltrací KD myelomovými plazmocyty (3, 10, 12). Je zajímavé, že analýza vztahu hladin DKK-1 k rozsahu MKN vyzněla v řadě studií dosti rozporupně. Většina autorů uvádí, že nemocní s nepřítomností osteolytického postižení skeletu se vyznačují nižší hladinou DKK-1 než pacienti s osteolytickou formou MKN, rovněž nález RTC a MRI zřejmých osteolytických lézí je provázen významným vzestupem hladin DKK-1 (7, 27, 36). O významnosti role DKK-1 v patogenezi osteolytické formy MKN nasvědčuje zjištění, že u nemocných s vysokým stupněm exprese DKK-1 dochází k progresi osteolytických lézí i přes intenzivní terapii bisfosfonátem (37). Nelze ale nezmínit závěry studií, které vztah hladin DKK-1 ke stupni osteolytického postižení skeletu a k hladinám markerů remodelace skeletu neprokázaly, což odpovídá poznání, že možným zdrojem DKK-1 nejsou vždy myelomové plazmocyty, ale i OBL a další elementy stromatu (35). O proměnlivosti exprese DKK-1 v myelomových plazmocytech a hladinách v plazmě KD nebo v krevním séru vypovídá důležitý poznatek, že v konečných fázích průběhu MM, v rámci extramedulární progresy s přítomností pleurálních infiltrátů, v období druhotné leukemizace myelomového procesu a v případě „high-grade“ MM s plazmoblastickou morfologií a nodulárním typem myelomových infiltrátů v KD dochází ke ztrátě detekce DKK-1 (7). Nízká úroveň exprese DKK-1 v těchto situacích může být výrazem snížené reakce buněk na oxidativní stres (36). Je zřejmé, že vysoká exprese DKK-1 je vázána na specifická stadia MM a závisí na řadě dalších faktorů, včetně interakce myelomových buněk s OKL a uplatnění dalších, doposud ne zcela objasněných patogenetických mechanismů včetně specifických biologických signálních cest uplatňujících se v rozvoji MKN (7, 9).

Překvapivým zjištěním neodpovídajícím většině předchozích studií (4, 10, 11, 27, 35, 38) je nepřítomnost statisticky významného rozdílu sérových hladin jedinců s MGNV a nemocných s MM v naší sestavě, i když např. ve studii Tiana bylo zvýšení hladiny DKK-1, a to v plazmě kostní dřevě u MGNV stejně jako v krevním séru v naší studii rovněž zjištěno (7). Vyšší hladiny DKK-1 u některých jedinců anebo i souborech s MGNV nasvědčují potenciální roli DKK-1 a zřejmě i dalších cytokinů na ztrátě kostní hmoty u MGNV v přechodu do časně fáze MM (33, 34). Hlubší rozbor odhalil, že vyšetření sérové hladiny DKK-1 rovněž nepřispívá vzhledem k výraznému překrývání hodnot k odlišení MGNV od iniciální, asymptomatické fáze MM (stadium I dle D-S a 1 dle ISS), což koresponduje s předchozími závěry (27, 38). V souladu s očekáváním byly ale výrazné rozdíly hladin DKK-1 jedinců s MGNV a nemocnými v pokročilých fázích MM, tj. stadiích dle D-S III případně II + III i stadiu 2, případně 2 + 3 dle ISS. Z uvedeného vyplývá, že vyšetřování DKK-1 nerozšiřuje paletu ukazatelů doplňujících standardní kritéria IMWG k odlišení MGNV od iniciální fáze MM, jeho vyšetřování není v této indikaci v klinické praxi přínosné (22-24).

DKK-1 je v experimentálních podmínkách testován jako terčová molekula aktivní imunoterapie MM. DKK1-DNA vakcína nebo anti-human DKK-1 neutralizační protilátka (BhQ880) se testuje v prevenci a v terapii rozvinutého myelomu (39, 40). Pokles sérových hladin DKK-1 a RANKL byl pozorován jako součást úpravy kostní remodelace v rámci kompletní nebo alespoň parciální remise po léčbě relapsu MM bortezomibem, lenalidomidem, dexametasonem a/nebo VDT/ATKB (41, 42). Léčebná inhibice DKK-1 jako

klíčového působku rozvoje MKN vede restauraci diferenciaci a funkce OBL, a tím ke snížení kostních ztrát, potlačení kostní resorpce, k stimulaci kostní novotvorby a k omezení nádorového růstu (37, 43).

#### Seznam použitých zkratk

ANG	angiogenin
ATKB	autologní transplantace kmenových buněk
bALP	kostní frakce alkalické fosfatázy
$\beta_2$ M	$\beta_2$ -mikroglobulin
CD-138	syndecan-1
DKK-1	Dickkopf-1
D-S	stážování dle Durieho-Salmona
ELISA	analýza s pomocí enzymo-imunoeseje
ES	endostatin
FRP-2/3	„frizzled related protein“-2/3
Hb	hemoglobin
HGF	hepatocytární růstový faktor
ICTP	karboxy-terminální telopeptid kolagenu typu I
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	stratifikace dle „International Staging System“
KD	kostní dřev
MGNV	monoklonální gamapatie nejistého významu
MG	monoklonální gamapatie
Mig	monoklonální imunoglobulin
MIP-1 $\alpha/\beta$	zánětlivý makrofágový faktor-1 $\alpha/\beta$
MKN	myelomová kostní nemoc
MM	mnohočetný myelom
M-protein	monoklonální protein
MRI	magnetic resonance imaging
NTX	N-terminal cross links telopeptide of type-1 collagen
OBL	osteoblast
OC	osteokalcin
OKL	osteoklast
OPG	osteoprotegerin
OPN	osteopontin
PINP	aminokoncový propetid prokolagenu typu I
RANK	receptor activator of nuclear factor kappa-B
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
sIL-6R	solubilní receptor interleukinu-6
VDT	vysokodávkovaná terapie
VLŘ	volné lehké řetězce
Wnt	wingless

Podpora grantové studie IGA ČR NT 12451-5 a NT 14393.

Konflikt zájmů: žádný.

## Literatura

- Hájek R, Adam Z, Maisnar V, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení České myelomové skupiny 2012. *Transfuzie Hematol Dnes* 2012; 18(Suppl 1): 3-90.
- Kocemba KA, Groen RW, VanAndel H, et al. Transcriptional silencing of the Wnt-antagonist DKK-1 by promoter methylation is associated with enhanced Wnt signaling in advanced multiple myeloma. *PLoS ONE* 7(2): e30359. doi:10.1371/journal.pone.0030359.
- Bataille R, Chappard D, Marcelli C, et al. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma: the importance of unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1909-1914.

- Kristensen IB, Christensen JH, Lyng MB, et al. Expression of osteoblast and osteoclast regulatory genes in the bone marrow microenvironment in multiple myeloma: only up-regulation of Wnt inhibitors SFRP3 and DKK-1 is associated with lytic bone disease. *Leukemia&Lymphoma* 2013: Early Online: 1-9. doi: 10.3109/10428194.2013.820288.
- Giuliani N, Morandi F, Tagliaferri S, et al. Production of Wnt inhibitors by myeloma cells: potential effects on canonical Wnt pathway in the bone microenvironment. *Cancer Res* 2007; 67: 7665-7674.
- Oshima T, Abe M, Asano J, et al. Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. *Blood* 2005; 106: 3160-3165.
- Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK-1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *New Engl J Med* 2003; 349: 2483-2494.
- Niehrs C. Function and biological role of the Dickkopf family of Wnt modulators. *Oncogene* 2006; 25: 7469-7481.
- Haaber J, Abildgaard N, Krudsen LM, et al. Myeloma cell expression of 10 candidate genes for osteolytic bone disease. Only overexpression of DKK-1 correlates with clinical bone involvement at diagnosis. *Brit J Haematol* 2007; 140: 25-35.
- Qiang YW, Barlogie B, Rudikoff S, et al. DKK-1 induced inhibition of Wnt signaling in osteoblast differentiation is an underlying mechanism of bone loss in multiple myeloma. *Bone* 2008; 42: 669-680.
- Heider U, Kaiser M, Mieth M, et al. Serum concentrations of DKK-1 decrease in patients with multiple myeloma responding to anti-myeloma treatment. *Eur J Haematol* 2009; 82: 31-38.
- Qiang YW, Chen Y, Stephens O, et al. Myeloma-derived Dickkopf-1 disrupts Wnt-regulated osteoprotegerin and RANKL production by osteoblasts: a potential mechanism underlying osteolytic bone lesions in multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 196-207.
- McDonald BT, Joiner DM, Oyserman SM, et al. Bone mass is inversely proportional to DKK-1 levels in mice. *Bone* 2007; 41: 331-339.
- Manier S, Sacco A, Leleu X, et al. Bone marrow microenvironment in multiple myeloma progression. *J Biomed Biotechnol*. doi:10.1155/2012/157496.
- Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 387-398.
- Edwards CM, Edwards JR, Lwin ST, et al. Increasing Wnt signaling in the bone marrow microenvironment inhibits the development of myeloma bone disease and reduces tumor burden in bone in vivo. *Blood* 2008; 111: 2832-2842.
- Cianferrotti L, Demay MB. VDR-mediated inhibition of DKK-1 a SFRP-2 suppresses adipogenic differentiation of murine bone marrow stromal cells. *J Cell Biochem* 2007; 101: 80-88.
- Robbiani DF, Chesi M, Bergsagel PL, et al. Bone lesions in molecular subtypes of multiple myeloma. *New Engl J Med* 2004; 351: 197-198.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio in an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812-817.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842-854.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-3420.
- Študla V, Budíková M, Píka T, et al. Srovnání sérových hladin vybraných biologických působků u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Čas Lék čes* 2009; 148: 315-322.
- Študla V, Budíková M, Petrová P, et al. Analýza sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2010; 23: 171-181.
- Scudla V, Petrova P, Minarik J, et al. Analysis of the serum levels of selected biological parameters in monoclonal gammopathy of undetermined significance and different stages of multiple myeloma. *Neoplasma* 2011; 58: 499-506.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121: 749-757.
- Bradwell AR. Serum free light chain analysis (plus Hevylite). 6th. ed. Birmingham: The Binding Site Ltd. 2010; 350.
- Kaiser M, Mieth M, Liebisch P, et al. Serum concentrations of DKK-1 correlate with the extent of bone disease in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008; 80: 490-494.
- Zhou F, Meng S, Song H, et al. Dickkopf-1 is a key regulator of myeloma bone disease: opportunities and challenges for therapeutic intervention. *Blood Rev* 2013; 27: 261-267.

## PŮVODNÍ PRÁCE

29. **Fowler JA, Mundy GM, Lwin ST, et al.** Bone marrow stromal cells create a permissive microenvironment for myeloma development: a new stromal role for Wnt inhibitor. *Cancer Res* 2012; 72: 2183–2189.
30. **Ling L, Nurcombe V, Cool SM.** Wnt signaling controls the fate of mesenchymal stem cells. *Gene* 2009; 433: 1–7.
31. **Silvestris F, Lombardi L, De Matteo M, et al.** Myeloma bone disease: pathogenetic mechanisms and clinical assessment. *Leuk Res* 2007; 31: 129–138.
32. **Pinzone IJ, Hall BM, Thudi NK, et al.** The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood* 2009; 113: 517–525.
33. **Ng AC, Khosla S, Charatcharoenwitthaya N, et al.** Bone microstructural changes revealed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography and elevated DKK-1 and MIP-1 $\alpha$  levels in patients with MGUS. *Blood* 2011; 118: 6529–6534.
34. **Todoerti K, Lisignoli G, Storti P, et al.** Distinct transcriptional profiles characterize bone microenvironment mesenchymal cells other than osteoblasts relationship with multiple myeloma bone disease. *Exp Hematol* 2010; 38: 141–153.
35. **Politou MC, Heath DJ, Rahemtulla A, et al.** Serum concentrations of Dickkopf-1 protein are increased in patients with multiple myeloma and reduced after autologous stem cell transplantation. *Int J Cancer* 2006; 119: 1728–1731.
36. **Colla S, Zhan F, Xiong W, et al.** The oxidative stress response regulates DKK-1 expression through the JNK signaling cascade in multiple myeloma plasma cells. *Blood* 2007; 109: 4470–4477.
37. **Wu P, Walker BA, Brewer D, et al.** A gene expression-based predictor for myeloma patients at high risk of developing bone disease on bisphosphate treatment. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6347–6355.
38. **Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood* 2010; 116: 2651–2655.
39. **Quian J, Zheng Y, Zheng C, et al.** Active vaccination with Dickkopf-1 induces protective and therapeutic antitumor immunity in murine multiple myeloma. *Blood* 2012; 119: 161–169.
40. **Pozzi S, Fulcinitti M, Yan H, et al.** In vivo and in vitro effects of a novel anti DKK-1 neutralizing antibody in multiple myeloma. *Bone* 2013; 53: 487–496.
41. **Zangari M, Terpos E, Zhan F, et al.** Impact of bortezomib on bone health in myeloma: a review of current evidence. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 968–980.
42. **Terpos E, Heath DJ, Rahemtulla A, et al.** Bortezomib reduces serum dickkopf-1 and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand concentrations and normalises indices of bone remodelling in patients with relapsed multiple myeloma. *Brit J Haematol* 2006; 135: 688–692.
43. **Yaccoby S, Ling W, Zhan F, et al.** Antibody-based inhibition of DKK-1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth in vivo. *Blood* 2007; 109: 2106–2111.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Vlastimil Študla, CSc.**

3. interní klinika – nefrologická, revmatologická  
a endokrinologická LF UP a FN  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

## PLÁNOVANÉ AKCE SLOŽEK ČLS JEP

### 10. září 2015

#### Imunoterapie nádorů

při příležitosti 95. narozenin prof. Ctirada Johna a nedožitých 90. narozenin prof. Jaroslava Šterzla

**Místo:** Praha, Nemocnice Na Homolce  
**Pořadatel:** Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP  
[www.csaki.cz](http://www.csaki.cz)

### 24. září 2015

**Lymská nemoc** – epidemiologie, klinický obraz, léčba, laboratorní diagnostika, profylaxe, „fenomén chronické Lymské nemoci“

přednáška prof. Eugena Shapira z Yale University, Connecticut, USA

**Místo:** Praha, Anatomický ústav  
1. LF UK  
**Pořadatel:** ČLS JEP

### 25. až 26. září 2015

#### Andrologie v urologické praxi

**Místo:** Mikulov  
**Pořadatel:** Česká urologická společnost ČLS JEP a Česká akademie urologie  
[www.amepra.cz/mikulov2015](http://www.amepra.cz/mikulov2015)



# Příběh apendixu

Karel Lukáš

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Čas. Léč. čes. 2015; 154: 189-193

## SOUHRN

Akutní apendicitida je nejčastější akutní břišní příhoda. Apendicitida byla pravděpodobně prvně popsána Aretaeem z Cappadocia v roce 30 našeho letopočtu. Popis apendixu pochází od anatoma Berengaria de Carpi z roku 1521. První apendektomii provedl Claudius Amyand v roce 1735. Zásadní obrat ve vnímání zánětu červovitého přívěsku patří patologu Reginaldu Fitzovi v roce 1886. Fitz zavedl používání termínu „apendicitis“.

Oblast maximální citlivosti při apendicitidě je pojmenována dle Charlese McBurneye. V příběhu apendicitidy figuruje mnoho jmen, například Niels Thorkild Rovsing, Jacob Moritz Blumberg, Otto Lanz, Frederic Trevis a další. Kurt Semm zavedl v roce 1988 poslední zásadní obrat v léčbě apendicitidy – laparoskopickou apendektomii.

**KLÍČOVÁ SLOVA**  
 apendix – apendicitida

## SUMMARY

**Lukáš K. The story of Appendix**  
 Acute appendicitis is the most frequent acute abdominal emergency. Appendicitis may have been recorded by Aretaeus the Cappadocean in 30 AD. A description of the appendix was provided by the anatomist Berengario de Carpi in 1521. The first appendectomy was performed by Claudius Amyand in 1735. Turning point in the story of appendix was public lecture of pathologist-physician Reginald

Fitz in 1886. Fitz used the term „appendicitis“. The area of maximal tenderness with appendicitis was immortalised by Charles McBurney. In the story of appendicitis many names figure, for example Niels Thorkild Rovsing, Jacob Moritz Blumberg, Otto Lanz, Frederic Treves and other. Kurt Semm introduced laparoscopic appendectomy in 1988.

**KEYWORDS**  
 appendix – apendicitis

## Motto

*Zřejmě to v té době nebyla ojedinelá příhoda: „Děti moje... již nemáte otce“ dožvíděly se sestry, když se rodina sešla 9. srpna 1892 při pobytu... Emil Jacob Schindler, jejich otec, ve věku 50 let podlehl špatně diagnostikovanému zánětu slepého střeva. (Emil Jakob Schindler byl otcem Almy Mahlerové). C. Sauvatová: Alma Mahlerová. Praha: Argo 2014; 27.*

*Appendix, -icis, f. je překládán z latiny jako přívěsek. Synonymní názvy jsou appendix vermiformis, caecal appendix, vermix, processus vermiformis. Jedná se o slepě zakončenou část střeva, které vychází z céka a je v sousedství junkce tenkého a tlustého střeva, která se vyvinula v embryonálním životě.*

Nejstarší reference o apendicitidě pochází z Egypta, když u mumie byly nalezeny adheze v pravé jámě kyčelní jako následek akutní apendicitidy (1).

První popis bolesti břicha, které snad byly považovány za bolest při apendicitidě pochází od **Aretaea z Cappadocia** (rok 30 n.l.) (2).

Klaudios Galénos, známý jako **Galén** (130–201 n.l.), prováděl anatomické studie opic, ale apendix nepopisoval (3). A tak až do období renesance, do kdy platily Galénovy spisy za neomylné, se o zánětu červovitého přívěsku nevědělo nic. Proč Galén apendix nepopsal? Protože apendix mají jen hominidé (gorila, šimpanz a orangutan) a zajícovití! Většina opic apendix nemá. A k jakým opicím Galén mohl přijít? Zřejmě jen k těm severoafrickým, pitval pravděpodobně severoafrické makaky (4).

Autoři **Salernské lékařské školy** (Schola Medica Salernitana, Scuola Medica Salernitana) (800–1100) popisují bolesti „v oblasti tenkého střeva, které by mohly být apendicitidou“ (3). Salernská lékařská škola byla v jižní

Itálii u Tyrhénského moře a základem tamního učení byla medicína řecká, židovská a arabská.

**John of Arderne** (1307–1392), který je považován za „prvního anglického chirurga“, léčil „passio iliaca, tedy zauzlení střev“, které bylo zřejmě intestinální obstrukcí a snad mohlo být i apendicitidou. John of Arderne byl chirurgem ve stoleté válce mezi Anglií a Francií. Uměl brilantně ošetřovat zranění způsobená šípy a píštěle. Užíval opium jako analgetikum (3).

Pak dlouho žádná zmínka, až **Leonardo da Vinci** (1452–1519) v roce 1507 nakreslil apendix, což je první známá ilustrace červovitého přívěsku. Ale obrazy nepublikoval. Z více než 240 podrobných výkresů vytvořil pojednání o anatomii jeho žák a dědic Francesco Melzi. Ale až 50 let po Melziho smrti, v roce 1632 byla publikována část materiálu ve Francii jako „Pojednání o malířství“.

Od **Berengaria de Carpi** (Jacobus Berengarius Carpensis, Jacopo Barigazzi, Giacomo Berengario da Carpi nebo jen Carpus) (1460–1530) z roku 1521 pochází řádný první anatomický popis apendixu: „prázdná malá dutina (addentramentum)

u céka“ (5). Berengario de Carpi byl italský chirurg a anatom, je považován za nejdůležitějšího anatoma před Vesaliem. Než se stal významnou osobností, velmi zbohatl na léčení „francouzské nemoci“. V roce 1535 vydal *Anatomia Carpi* (6).

**Erasmus Desiderius Rotterdamský**, vlastním jménem Gerrit Gerritszoon (1469–1536), představitel zaalpské renesance a humanismu popsal „fascinující osobní prožitek“ vlastního onemocnění apendikulárním abscesem, ze kterého se „díkybohu uzdravil“ (7).

**Andreas Vesalius** (1514–1564) zakladatel moderní anatomie, profesor anatomie na Univerzitě v Padově. V roce 1543 vydal knihu *De Corporis Humani Fabrica Libri Septem*, ve které popsal a ilustroval apendix. „Appendix je jedním ze tří otvorů v céku, vedle ilea a tračnicku“. Jeho kniha je první „moderní“ učebnicí anatomie. Vznikla na základě vlastních zkušeností při pitvách. Jeho postup pitvy se používá dodnes (7).

**Gabriele Falloppio** (Gabriel Fallopius, Gabriello Falloppio) (1523–1562) italský chirurg a patolog v Padově. Vydal v roce 1561 *Observationes Anatomicae*, přirovnal apendix k červu (vermiformis). Kromě jiného popsal vejcovody (*tuba Falloppii*), klitoris, hymen a je původcem slova „vagina“ a zejména vyvrátil tehdejší výklad, že penis během koitu vstupuje do dělohy. Zemřel mlád na pleuritidu.

Významný anatom **Giovanni Batista Morgagni** (1682–1771) v Padově v roce 1719 ve své knize *Adversaria Anatomica* popsal apendix. V roce 1767, ve věku 79 let, vydal *De Sedibus et Causis Morborum*, což je 70 dopisů o 700 autopsiích s korelací klinických symptomů a postmortálních změn.

**Lorenz (Laurentius) Heister** (1683–1758) jako první v roce 1711 podal patologický popis akutní apendicitidy post mortem. Heister byl žákem Boerhaveho. V roce 1711 byl na Univerzitě v Altdorfu, což je město blízko Norimberku. Byl všestranným anatomem i chirurgem, v roce 1718 provedl jako první tracheotomii. V roce 1720 přesídlil na Univerzitu v Helmstädtu. Byl i významným botanikem, je po něm popsán rod *Heisteria*. Eponymní název je i v ductus cysticus, kde je spirální slizniční řasa (Heisterova chlopeč), bránící průtoku při nízkém tlakovém gradientu. Heister byl významným autorem, jeho *Compendium anatomicum*, prvně vydané v roce 1721, se dočkalo deseti vydání. V roce 1739 prvně vyšla jeho *Chirurgie*. Ta byla vydána 15krát a byla oficiální učebnicí ve Vídni téměř 100 let (až do roku 1838). *Institutiones chirurgicae* vydal roku 1749. Heisterovy učebnice byly přeloženy do sedmi jazyků včetně japonštiny (7).

**Claudius Amyand** (1681–1740), o kterém se někdy píše jako o „zapomenutém chirurgovi“. Byl to hugenot narozený ve Francii, který v roce 1698 utekl do Anglie. Stal se chirurgem v St. George's Hospital v Londýně. Sloužil v armádě ve Flandrech za války o dědictví španělské. Roku 1715 byl jmenován řádným chirurgem krále Jiřího I. a Jiřího II. (8, 9). Dne 6. prosince 1735 operoval (bez anestezie!) 11letého pacienta Hanvila Andersona, který měl nereponovatelnou rezistenci v pravém třísle s chronickou fekální píštělí u skrota. Akutně zanícený apendix byl v inguinální hernii (je užíváno eponymní pojmenování Amyandova hernie). Vak hernie byl otevřen, apendix byl perforován a pak částečně odstraněn, rána se zahojila bez komplikací (10). Pro zajímavost „Portrét Claudia Amyanda v modrém kabátě se zlatým krumplováním“ od Thomase Gainsborougha (1727–1788) byl 30. listopadu 2000 v Sotheby's, London prodán za 40.000 liber.

V roce 1739 **J. N. Lieberkühn** napsal disertační práci o ileocékální chlopni a cékálním červovitým přívěsku (11).

**J. Mestivier** v roce 1759 provedl (další) první operaci akutní apendicitidy při perforaci (Mestivier J. Journ. gen. de med. et

de chir., 1759, X, 441.). Pacient, 45 let, byl přijat do Nemocnice sv. Ondřeje v Bordeaux pro bolesti v pravé polovině břicha. Fluktuující rezistence byla incidována, vytekla pinta hnisu a pacient zemřel krátce po operaci. Pitva prokázala perforaci apendixu způsobenou špendlíkem, kolem kterého byl absces (3, 12).

**Balthasar** (Belsazar, Baltazar) **de la Motte Hacquet** (1735–1815), rakouský lékař francouzského původu, byl válečným chirurgem v sedmileté válce. Byl později profesorem anatomie a chirurgie v Laibachu (Ljubljana); zabýval se i geologií a biologií. Pro zajímavost v roce 1777 byl prvním, kdo zdolal Triglav. Roku 1766 popsal případ bolesti, který byl (zřejmě) apendicitidou (3).

Německý lékař a hygienik **Johann Peter Frank** (1745–1821) byl profesorem na univerzitách v Pavii, Göttingen a ve Vídni, kde byl i ředitelem Allgemeines Krankenhaus. V letech 1805–1809 byl osobním lékařem ruského cara Alexandra I. V roce 1792 popsal symptomy, které odpovídají apendicitidě, ale označil onemocnění jako peritonitidu (3).

**John William Keys Parkinson** (1755–1824), syn Jamese Parkinsona (1755–1824), po kterém je eponymně pojmenována Parkinsonova nemoc. Dne 21. ledna 1812 předvedl v Medico-Chirurgical Society případ pětiletého chlapce, který zemřel na peritonitidu. Post mortem vyjmul perforovaný gangrenózní apendix a konstatoval, že byla stanovena nesprávná diagnóza a perforace byla příčinou úmrtí (13).

V roce 1827 **François Melier** (1798–1866) popsal čtyři případy s perforací apendixu s fulminantní peritonitidou, naznačil možnost operačního řešení a položil otázku, zda by nemohlo jít o chronický zánět apendixu (14). Melierův článek byl obecně ignorován, protože jej nebral na vědomí baron Guillaume Dupuytren, vůdčí chirurg té doby ve Francii (15).

Baron **Guillame Dupuytren** (1777–1835) zvaný „Napoleon chirurgie“, neuznával apendix jako možnou příčinu zánětem způsobených bolestí v pravém dolním kvadrantu. Ale později k tomuto tématu napsal. „Já jsem se mýlil, ale já mýlil jsem se méně než ostatní lékaři.“

**G. Goldbeck**, student na Univerzitě v Giessenu, v roce 1830 v doktorské práci pod vedením profesora Puchelta popsal 30 případů zánětů v pravé jámě kyčelní. A v závěru uvádí: „... aby se zabránilo chybné diagnostice a nedorozumění, je proto velmi žádoucí, aby tento zvláštní druh otoku, jehož charakteristiku jsem uvedl, byl odlišen od jiných zánětů, zejména bolestivých. A proto navrhuji označení „perityphlitis“, což je v souladu s myšlenkou výše uvedenou.“

První dokumentovaná zmínka o **analgezi** při peritonitidě a dalších onemocněních, je z Dublinu, kde v roce 1838 použil irský lékař **William Stokes** (1804–1878) velkou dávku opia při léčbě intraabdominálního zánětu (16, 17). V Dublinu byli v té době další velcí internisté – Corrigan, Graves, Cheyenne. William Stokes je znám podle eponymních pojmenování (Cheyneovo-Stokesovo dýchání, Adamsův-Stokesův syndrom, Stokesovo znamení, Stokesův zákon).

V roce 1839 **Richard Bright** a **Thomas Addison** z Guy's Hospital v Londýně napsali, že zánět apendixu je příčinou většiny zánětlivých procesů v pravé jámě kyčelní. Podobný názor měl i další z hvězdné sestavy v Guy's Hospital **Thomas Hodgkin** (15, 18).

Dne 16. října 1846 vstoupila do medicíny jedna z nejdůležitějších událostí – **anestezie**, kterou v ten den demonstroval při použití etheru americký dentista **William Thomas Green Morton** (1819–1868).

**Henry Hancock** (1809–1880), President of the Medical Society of London, roku 1848 provedl v Charing Cross Hospital

v Londýně první úspěšnou operaci (drenáž) střední perforace při abscesu apendixu. Jednalo se o 30letou těhotnou ženu s peritonitidou, která porodila, 12. den po porodu v anestezii uskutečnil drenáž abscesu, odstranil hnis, plyn a fekoliti (19).

Veledůležitou okolností byla **antiseptese**. Britský chirurg **Joseph Lister** (1827–1912) o ní prvně referoval v roce 1867 (15, 20). Ale „Listerismus“ nebyl akceptován bezprostředně většinou chirurgů, ale pokud byl přijat, operace byly bezpečnější (15).

**Willard Parker** (1800–1884), profesor chirurgie v New Yorku popsal v roce 1867 drenáž abscesu u čtyř nemocných (21). První výkon provedl již v roce 1843, ale nepublikoval ho. O lokalizaci abscesu se orientoval dle krepitu a fluktuace. Doporučoval absces drénovat mezi 5. a 12. dnem, a tím (v průběhu 15 let) zredukoval mortalitu z 50 % na 15 %! Parker měl výrazný vliv na studenta Charlese McBurneaye.

**Lawson Tait** (1845–1899) „směr určující břišní chirurg z Birminghamu“ v roce 1880 užil vertikální řez k apendektomii a odstranil gangrenózní appendix (22). Roku 1889 referoval o případu „rekurentní apendicitidy“ (23).

Významný polský chirurg působící v létech 1890–1905 v Breslau **Johann von Mikulicz-Radetzki** (1850–1905) propagoval včasnou apendektomii. Roku 1884 provedl apendektomii, ale pacient nepřežil (15).

**Rudolf Ulrich Krölein** (1847–1910) v Curychu v roce 1884, ovlivněn Mikuliczem, provedl apendektomii u 17letého chlapce, který zemřel druhý den po operaci. Případ publikoval v roce 1886.

Sir **Charters J. Symonds** (1852–1932), kanadský chirurg, publikoval práci popisující odstranění kamene z lumen apendixu u pacienta s rekurujícími atakami apendicitidy (24).

**Leonard Wheeler** z Worcesteru v Massachusetts referoval o tyflitidě roku 1884 (25).

Brooklynský chirurg **George Ryeson Fowler** (1848–1906) je autorem první americké knihy o apendicitidě (26). Fowler byl mezi prvními, kdo přijali Listerovu antiseptickou metodu.

Vedle eponymně pojmenované „Fowlerovy pozice“, kdy pacient měl během operace elevovaný hrudník (27), je známo, že apendicitidu operoval časně a kromě toho v roce 1893 provedl první torakoplastiku (28).

**John Benjamin Murphy** (1857–1916) významný americký chirurg z County Hospital v Chicagu již v roce 1885 drénoval perityfilitický absces a doporučoval časnou chirurgickou intervenci a apendektomii. Známe eponymní pojmenování Murphyho znak (bolestivost v pravém podžebří při cholecystitidě) (29).

**Richard John Hall** (1865–1928), chirurg Rooseveltovy nemocnice v New Yorku, popsal v roce 1886 v New York Medicine Journal hnisavou peritonitidu, která vznikla při ulceraci apendixu u 17letého chlapce s nereponovatelnou inguinální hernií (30).

Ústřední postavou diagnostiky a léčby apendicitidy je **Reginald Herbert Fitz** (1843–1913) z Harvardovy Univerzity, který na inaugurační schůzi American Association of Physicians 18. června 1886 ve Washingtonu ve své přednášce nahradil názvy „typhlitis“ a „perityphilitis“ čerstvě znovuzrozeným termínem „appendicitis“. Později sir William Osler napsal, že touto schůzí „přišla do Ameriky klinická medicína“. Fitz srovnal 257 případů perforace apendixu post mortem s 209 případy tyflitidy a perityflitidy. Ale nejdůležitějším závěrem je, že popřel Parkerovo dictum a doporučil operaci apendicitidy do 3 dnů (31). Slovo „appendicitis“ bylo kritizováno pro řecký základ a latinskou druhou polovinu slova, ale brzy byl termín akceptován obecně (32). Fitz byl profesorem patologické ana-

tomie na Harvardově Univerzitě, studoval v Evropě, např. u Virchowa. Fitz zavedl mikroskop do studia. V roce 1899 publikoval zajímavou práci o pankreatitidě. Fitz zemřel v 70 letech, krátce po operaci pro žaludeční vřed.

**Thomas C. Morton** z Filadelfie referoval o úspěšné apendektomii s drenáží abscesu u 27letého pacienta. Mortonův bratr a syn zemřeli na akutní apendicitidu (15).

„McBurneyův bod“ je nejobecnějším znakem akutní apendicitidy je eponymně pojmenován podle profesora chirurgie v Rooseveltově nemocnici v New Yorku **Charlese McBurneaye** (1845–1913), který popsal nálezy v roce 1889, „Místo největší bolesti vyvolané tlakem jednoho prstu na spojnici pupku a spina ilica anterior – jeden a půl palce od ní, dva palce od pupku“ (33).

Další důležitou okolností, která hrála roli v medicíně a v chirurgii zvláště, bylo zavedení gumových rukavic v roce 1890. **William Stewart Halsted** (1852–1922) byl americký chirurg v Johns Hopkins Hospital v Baltimore, nazývaný „Father of Surgical Subspecialities“. V roce 1882 provedl jednu z prvních cholecystektomií v USA, ve 2 hodiny v noci operoval svou matku, která měla cholecystitidu, doma na kuchyňském stole. Způsobil revoluci v chirurgii, požadoval jemné dovednosti a techniku, trval na striktním dodržování hygienických předpisů, užíval nová anestetika, zavedl nové operace (mastektomii). Ke sterilizaci rukou se užívala kyselina karbolová, která vrchní sestře operačního sálu Caroline Hamptonové způsobovala těžkou dermatitidu na ruku. V roce 1890 přesvědčil Halsted firmu Goodyear k výrobě tenkých gumových rukavic, ač sám rukavice nepoužíval. V červnu t. r. se slavila svatba Halstedta s Hamptonovou („Venuše přišla na pomoc Aesculapovi“).

Američtí chirurgové rychle akceptovali apendektomii a referovali o počtu provedených operací, např. již v roce 1898 **A. C. Bernays** píše o 71 případech bez úmrtí (34).

Roku 1899 dánský „famózní“ chirurg **Niels Thorkild Rovsing** (1862–1927) popsal příznak zánětu červovitého přívesku (Rovsingův příznak), což je bolest v místě zánětu, která se objeví i po zatlačení na místo, kam se zatím zánět nerozšířil (v levém dolním kvadrantu). Rovsing byl od roku 1899 profesorem operační chirurgie na Univerzitě v Kodani, od roku 1904 působil ve Frederiks Hospital a Rigshospitalet. Byl zakládajícím členem Dánské chirurgické společnosti (Dansk Kirurgisk Selskap) (1908).

**Karl Gustav Lennander** (1857–1908), švédský chirurg v roce 1899 uskutečnil ve Stockholmu první apendektomii pro perforaci apendixu ve Skandinávii. Eponymní Lennanderův příznak zní: vyzařování bolesti podél močovodu do bederní krajiny a až do stehna při zánětu apendixu.

V roce 1905 pánové **H. A. Kelly** a **E. Hurdon** referovali o 141 případech apendicitidy ošetřené v období 1860–1905 (35).

**Howard Atwood Kelly** (1858–1943), „skvělý gynekologický chirurg“ a první, kdo provedl řádnou rektoskopii, na Johns Hopkins University v roce 1905 napsal a vydal knihu *Appendicitis and other diseases of the vermiform appendix* Philadelphia and London: J. B. Lippincott Company. Popisuje v ní například incize: mediální, Battleovu, vertikální Lennanderovu a Schüllerovu, Morrisovu, Fowlerovu, McBurneyovu, Sonnenburgovu, Edebohlsovu (pro apendix a ledvinu) (35).

**Jacob Moritz Blumberg** (1873–1955) byl chirurg a gynekolog v Berlíně. Vystudoval v Breslau, kde mimo jiné byli jeho učitelé Mikulicz-Radetzki a Neisser. Blumberg v roce 1896 popsal „svůj“ znak (bolest vyvolá i oddálení ruky po zatlačení). Blumberg měl zřejmě i vynikající schopnosti organizační, když za první světové války zvládl úspěšně epidemii skvrnitého tyfu v zaja-



teckém táboře, kde bylo 10 000 zajatých Rusů. Po válce založil Rentgenologický a radiový institut v Berlíně. Ale v roce 1935 (pro svůj židovský původ) opustil Německo a pracoval v Londýně.

**Albert Oschner** (1858–1925) profesor chirurgie na University of Illinois v Chicagu, „jeden z nejvýznamnějších chirurgů ve Spojených státech“, propagoval léčbu apendicitidy „metodou hladovění“, což pomohlo snížit počet (zbytečných?) chirurgických zákroků, které byly údajně v té době v Americe časté. V roce 1906 vydal *Handbook on Appendicitis*, kde obhajoval neoperativní léčbu; pacient nesměl dostat nic ústy, prováděly se časté žaludeční výplachy a dostával výživná klysmata, předpokládal, že dojde k ohraničení peritonitidy a bude možná operace (15).

V roce 1904, již výše zmiňovaný, **John B. Murphy** z Chicaga referoval osobní zkušenosti s 2000 apendektomiemi, které provedl od 2. března 1880 do 22. června 1903, zdá se, že indikace k některým z nich byly velmi liberální (15, 36).

Renomovaný německý patolog **Karl Albert Ludwig Aschoff** (1866–1942) přesně popsal ve své moderní učebnici patologie vydané v roce 1908 apendicitidu (37). Tato vynikající učebnice patologické anatomie vyšla v mnoha vydáních a byla užívána jako standardní učebnice.

I velký internista někdy zastává mylný názor.

**Josef Thomayer** (1853–1927) velmi rezolutně bojoval proti operaci apendicitidy. Odrazoval pacienty od operace slovy: „Jestli chcete zemřít, běžte k profesorovi Maydlovi.“ V roce 1908 přednesl přednášku „Léčení septického zánětu pobříšnice“ a doporučoval absolutní klid na lůžku, vak s ledem a tekutou stravu. Chirurgie byl vyzván k polemice, ale Thomayer nebyl „polemický duch“. A spor zažehnali Pelnář a Syllaba a Kimla, kteří sepsali „Zásady, dle nichž jest léčiti zánět slepého střeva“. Petr Hora-Hořejš píše „Thomayerův věhlas způsobil, že Maydlův a Kukulův názor nezvítězil snadno a řada pacientů zemřela zbytečně“ (38).

Britský chirurg **James Sherren** (1872–1945) charakterizoval potenciální diagnostickou známku apendicitidy – hyperestezii v oblasti ohraničené *spina iliaca anterior*, symfysou a pupkem (Sherrenův trojúhelník). Byl stejně jako Oschner příznivcem a propagátorem nechirurgického konzervativního léčení apendicitidy (Oschnerovo-Sherrenovo léčení apendicitidy). A pro zajímavost odbočka: Sherren napsal tři knihy s Henry Headem (1861–1940) (39), který pracoval v Praze ve Fyziologickém ústavu. Zabýval se v letech 1884–1886 respirační fyziologií, zaváděl endotracheální intubování. Hovoří se o něm jako o „pionýru somatosenzoriky“ (Headovy zóny). Byl velkým sportovcem, a pravděpodobně to byl on, kdo přinesl do Čech fotbal.

Profesor chirurgie a patologie v Londýně (St. Thomas Hospital a Royal Free Hospital) **William Henry Marfleet Battle** (1855–1936) první popsal laparotomii pro střevní obstrukci na podkladě pooperačních adhezí. Je podle něj nazvána Battleova incize, což je vertikální pararektální incize (s mediální retrakcí *m. rectus abdominis*).

**Otto Lanz** (1865–1935) byl švýcarský chirurg z Bernu. Byl asistentem Theodora Kochera. Od roku 1902 byl profesorem chirurgie v Amsterdamu, kde zůstal až do své smrti. Zabýval se zejména chirurgií štítné žlázy a apendixu. Lanzův bod (znamení) je spojnice pravé a levé *spina iliaca anterior superior*, ve vzdálenosti 1/3 od pravé spiny, kde je výrazná bolestivost při zánětu apendixu. Otto Lanz byl znalcem a sběratelem období italské renesance. Svou sbírku, která obsahovala 430 objektů v roce 1906, instaloval v Rijksmuseum. V roce 1941 sbírku zabrali Němci pro připravované Führermuseum. Po kapitulaci Německa se sbírka vrátila do Holandska. Cena sbírky se v té době pohybovala kolem 2 milionů švýcarských franků.

**Sir Frederick Treves** (1853–1923), prominentní anglický břišní chirurg viktoriánské a edwardiánské éry, dne 29. června 1888 provedl první apendektomii v Anglii. Treves byl lékařem královské rodiny. V roce 1901 zemřela královna Viktorie a korunovace nového krále Edwarda VII. byla naplánována na 26. června 1902. 23. června byla Edwardovi stanovena diagnóza apendicitidy. V té době nebyla operace v Anglii ještě rutinně prováděna, měla i vysokou úmrtnost. Ale Treves 24. června provedl drenáž apendixu malou incizí. A další den král Edward již seděl na posteli a kouřil doutník. Dne 9. srpna 1902 proběhla odložená korunovace ve Westminsterském opatství. Sir Treves se v roce 1920 se odstěhoval do Švýcarska. Zemřel v Lausanne 7. prosince 1923 ve věku 70 let. Příčinou smrti byla peritonitida, která (ironicky před érou antibiotik) byla důsledkem ruptury apendixu.

**Sir William Heneage Ogilvie** (1887–1971) sebral v roce 1929 data z nemocnic v Londýně a zjistil, že mortalita na peritonitidu při konzervativní léčbě (Oschner-Sherren, Fowler) je 70%, při operační léčbě je mortalita (jen) 29%. Mortalita se zvyšovala při odkládání operace (40).

Další důležitou okolností, která zasáhla do léčby červovitěho přívěsku, byla **antibakteriální léčba**. Objev Alexandera Fleminga z roku 1928 uvedli v život, díky potřebám 2. světové války, Howard Florey a Ernst Chain v roce 1940. Při sepsi při apendicitidě byl penicilin šířeji používán až po roce 1950.

A pak se poměrně dlouho nic nedělo, až **Kurt Karl Stephan Semm** (1927–2003) z gynekologické kliniky Univerzity v Kielu v roce 1981 uskutečnil první laparoskopickou apendektomii. O této operaci přednesl přednášku na kongresu Německé chirurgické společnosti. Po přednášce navrhl prezident Německé chirurgické společnosti výboru Německé gynekologické společnosti, aby zprostila Semma možnosti výkonu lékařské praxe. Semm poslal článek o laparoskopické apendektomii do *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Článek byl odmítnut jako neakceptovatelný, protože technika je „neetická“. Později vyšel článek v časopisu *Endoscopy*. Semm byl neúnavným propagátorem své metody, v roce 1985 vyvinul „pelvi-trainer“ nebo „laparo-trainer“, praktický model k výuce laparoskopické techniky. O svých metodách publikoval Semm více než 1000 článků, 30 filmů a vytvořil 20 000 diapositivů a napsal i několik knih.

Kurt Semm „způsobil chirurgům „kulturní šok“, protože gynekolog zasáhl jinou metodou do jednoho „z nejzákladnějších chirurgických hájemství – do operace pro apendicitidu“ (41). Dle Google je „kulturní šok“ pocit dezorientace pro zkušeného, který je najednou vystaven neznámé kultuře, způsobu života, jinému postoji.

Další metodou, která ale zatím nedoznala širokého uplatnění, je tzv. **NOTES** (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery). Jde o experimentální chirurgickou metodu, která je prováděna endoskopem zavedeným přirozenými otvory (ústy, žaludkem, uretrou, anem, vaginou). NOTES byl původně popsán u zvířat na Johns Hopkins University (Dr. Anthony Kalloo et al.) a první transgastriční apendektomie u člověka byla provedena v Indii (42) a první transvaginální v roce 2007 v Rostocku v Německu (43).

O zřejmě nejkurióznější operaci apendicitidy existuje zpráva publikovaná v *British Medical Journal* v roce 1961 (44). Self-apendektomií si sám sobě provedl 27letý ruský chirurg **Leonid Rogozov** při nedosažitelnosti pomoci v Antarktidě. Stalo se tak při šesté Sovětské Antarktické Expedici v dubnu 1961.

Ale první dokumentovanou autoapendektomií provedl 15. února 1921 Evan O’Neill Kane (1861–1932) v Kane Summit



Hospital v Pennsylvánii, který se sám opakovaně operoval (roku 1919 realizoval autoamputaci prstu a roku 1931 self-hermiotomie) (46).

## ZÁVĚR

V roce 1889 byla apendektomie akceptována jako standardní léčba, protože zachraňovala životy (33) a od té doby platí dictum: „Odstranění zánětlivě změněného appendixu je nezbytné!“ A toto rozhodnutí se nemění (45)!

Ale! „Mnozí lékaři sahalo po skalpelu téměř automaticky. Jeho atraktivnost spočívala ve skutečnosti, že sliboval nový, rychlý a bezpečný způsob léčení...skutečnost byla ovšem hodně dlouho dosti odlišná – vždyť až do čtyřicátých let 20. století byla operační úmrtnost při apendektomiích kolem dvaceti procent...“ (46).

K diagnóze apendicitidy slouží zejména tři znaky a to Blumbergův (bolest vyvolá i oddálení ruky po zatlačení v bodě McBurneyově), Rovsingův (bolest v místě zánětu se objeví i po zatlačení na místo, kam se zatím zánět nerozšířil) a Plenièšův (bolest se snadno vyvolá poklepem na břicho). O Blumbergovi, McBurneyovi a Rovsingovi víme, jaké národnosti byli, kde působili, jaké další zásluhy mají. Ale, kdo byl Plenièš se mi nepodařilo zjistit ani v monografiích ani na internetu. Ví to někdo?

Konflikt zájmů: žádný.

## Literatura

- Bett WR.** Appendicitis. In: A short history of some common diseases. Bett WR Ed. London: Oxford Univ Press 1934; 162–167.
- Adams F.** The extant works of Aretaeus the Cappadocean. The Sydenham Society. Boston Milford House Inc. 1972 (Republication of the 1856 edition). 1856.
- Rondelli D.** The early days in the history of appendectomy. Hektoen International. A Journal of Medical Humanities Volume 5, Issue 3 – Summer 2013.
- Fischer ER.** The Primate Appendix: A Reassessment. Anatomical Record (New Anat) 2000; 261: 228–236.
- Benedictus de H.** Berengario de Carpi. Commentaria cum amplissimus additonibus super anatomica. Mundini cum textu ejusdem in pristinum et verum nitorem vedacto. Bonniae Impression 1521.
- Merlini L, Tomba P, Viganò A.** Berengario da Carpi, a pioneer in anatomy, rediscovered by Vittorio Putti. Neuromuscular Disorders 2003; 13: 421–425.
- Crumplin MKH.** Pioneers in Surgical Gastroenterology. Harley: tfm Publ Ltd. 2007; 201–216.
- Amyand C.** Of an inguinal rupture, with a pin in the appendix caeci, incruented with stone; and some observations on wounds in the guts. Philosophical Transactions of the Royal Society of London 1736; 39: 329–336.
- Psarras K, Lalountas M, Baltatzis M, et al.** Amyand's hernia—a vermiform appendix presenting in an inguinal hernia: a case series. Journal of Medical Case Reports 2011; 5: 463.
- Ashkan A, Malayeri MD, Siegelman SS.** Amyand's Hernia N Engl J Med 2011; 364: 2147.
- Lieberkühn JN.** Valvula coli et processus vermiformis. Göttingen: 1739, Thesis.
- Kellynack TN.** A Contribution to the pathology of THE vermiform appendix. London: H. K. Lewis 136. Gower Street WC, 1893.
- Parkinson J.** Case of diseased appendix vermiformis. Med. Chir. Trans. London 1812, iii, 57.
- Melier F.** Memoire et observations sur quelques maladies de l'appendice cecale. J gen Med 1827.
- Williams GR.** A History of appendicitis. Ann Surg 1983; 197: 495–506.
- Murphy EW.** Letter from doctor Murphy to doctor Stokes, on the exhibition of opium in peritonitis. The Dublin Journal of Medical Science 1839; 16: 108.
- Bostock J, Pulteney A.** The Cyclopædia of practical medicine. In Forbes J, Tweede A, Conolly J. (eds.) London: Sherwood, Gilbert, and Piper, and Baldwin, Cradock, Paternoster-Row; Whittaker, Treacher, and Co.; Ave Maria Lane. 1833.

- Bright R, Addison T.** Element of the practice of medicine. London: Longmans, Green & Co., Inc. 1839.
- Hancock H.** Disease of the appendix caeci cured by operation. Lond Med Gaz 1848; 7: 547–550.
- Lister J.** The collected papers of Joseph, Baron Lister. Oxford: Clarendon Press 1909; Spécial Edition, Birmingham: The Classic of Medicine Library 197.
- Parker W.** An operation for abscess of the appendix vermiformis caeci. Med Rec (NY) 1867; 2: 25–27.
- Tait L.** Surgical treatment of typhlitis. Birmingham Med Rev 1890; 27: 26–34.
- Tait L.** A case of recurrent perityphlitis seccesfully treated by abdominal section. Br Med J 1889; ii: 763.
- Symonds CJ.** Mr Symond's case of removal calculus. Trans Clin Soc London 1885; 18: 285.
- Wheeler L.** Typhlitis and perityphlitis. Boston Med Surg J 1884; 110: 409–411.
- Fowler GR.** A treatise on appendicitis. Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1894.
- Fowler GR.** Diffuse septic peritonitis, with special reference to a new method of treatment, namely, the elevated head and trunk posture, to facilitate drainage into the pelvis, with a report of nine consecutive cases of recovery. The Medical Record, New York 1900; 57: 617–623, 1029–1931.
- Kelleher ME, Swan KG, Kelleher DP.** George Ryerson Fowler: Brooklyn's surgical pioneer: a biographical sketch based on historical documents. Ann Surg 2011; 253: 1230–1232.
- Griffith B, Yao J.** Journal of the American College of Surgeons A Centennial History of the Chicago Surgical Society 2000; 191: 419–434.
- Hall RJ.** Suppurative peritonitis due to ulceration and suppuration of the vermiform appendix; laparotomy; resection of the vermiform appendix; toilette of the peritoneum; drainage; recovery. NY Med J 1886; 43: 662–664.
- Fitz RH.** Perforating inflammation of the vermiform appendix. Trans Ass Amer Phys 1886; 1: 107–144.
- Fitz RH.** Perforating inflammation of the vermiform appendix; with special reference to its early diagnosis and treatment. Am J Med Sci 1886; 92: 321–346.
- McBurney C.** Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. NY Med J 1889; 50: 676–684.
- Bernays AC, Heidelberg MD.** My recent work in appendicectomy. Med Rec 1898; 53: 478–482.
- Kelly HA, Hurdon E.** The vermiform appendix and its disease. Philadelphia: WB Saunders & Co 1905.
- Murphy JB.** Two thousand operations for appendicitis, with deductions from his personal experience. Am J Med Sci 1904; 128: 187–211.
- Aschoff KAL.** Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie und Veröffentlichungen aus der (Kriegs-), Gewerbe und Konstitutionspathologie. Jena: Fisher 1908.
- Hora-Hořejš P.** Toulky českou minulostí 12. Praha: Via Facti 2009; 177–178.
- Plarr's lives of the fellows online.** Royal College of Surgeons of England. February 15, 2014; <http://livesonline.rcseng.ac.uk/home.htm>
- Ogilvie WH.** In peritoneum and large intestine. Rec Adv Surg 1929; 1: 260–265.
- Ruffolo C, Fiorot A, Pagura G, et al.** Acute appendicitis: what is the gold standard of treatment? World J Gastroenterol 2013; 19: 8799–8807.
- Rao GV, Reddy DN, Banerjee R.** NOTES: human experience. Gastrointest Endosc Clin N Am. Apr 2008; 18(2): 361–370.
- Bernhardt J, Gerber B, Schober HC, Kähler G, Ludwig K.** NOTES—case report of a unidirectional flexible appendectomy. Int J Colorectal Dis 2008; 23(5): 547–550.
- Rogozov V, Bermel N.** Auto-appendectomy in the Antarctic: case report. BMJ 2009; 339: b4965.
- Wray CJ, Millas SG, Tsao K, Ko TC.** Acute Appendicitis: Controversies in Diagnosis and Management. Current Problems in Surg 2013; 50: 54–86.
- Chalmers RD.** The Kane Surgery. JAMA 1987; 257: 825–826.
- Porter R.** Největší dobrodini lidstva. Praha: Prostor 2001; 647.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Karel Lukáš, CSc.**

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2  
e-mail: [klukas@vfn.cz](mailto:klukas@vfn.cz)

# Dna a její výskyt, popisy a léčení ve starověku

<sup>1</sup>Tomáš Alušík, <sup>2</sup>Štefan Alušík

<sup>1</sup>Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Praha

Čas. Léč. čes. 2015; 154: 194–195

## SOUHRN

Dna je velice staré onemocnění, které lidstvo pronásleduje už několik tisíc let. První popisy interpretované jako projevy dny se objevují již v egyptských lékařských papýrech ze 3. tisíciletí před Kristem. V antickém světě se příčinami, diagnostikou a léčením dny zabývala celá řada lékařů, mezi nimi např. Hippokratés z Kósu, Dioklés z Karystu nebo Claudios Galénos. Dna v personifikované

podobě (jako bohyně Podagra) si však našla místo i v antické mytologii a kultuře. Ze starověku se také dochovalo několik kosterních ostatků osob, které trpěly dnou.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**dna a její léčení – Podagra – starověk – paleopatologie**

## SUMMARY

**Alušík T, Alušík Š. Gout and its manifestations, description and treatment in ancient times**

Gout is a very old disease, which exists for thousands of years. The first descriptions interpreted as the symptoms of gout can be found already in the Egyptian medical papyri dating to the 3<sup>rd</sup> mill. BC. In the Ancient world, many physicians dealt with the causes, diagnostics and the treatments of gout,

such as Hippocrates of Cos, Diocles of Carystus or Claudios Galenos. A personified gout (as the goddess Podagra) is also to be found in the Ancient mythology and culture. Several human remnants of the people suffering from gout are preserved from the Antiquity as well.

## KEYWORDS

**gout and its treatment – Podagra – Antiquity – paleopathology**

## ÚVOD

Dna je revmatické onemocnění charakterizované záchvaty akutní artritidy a zvýšenou koncentrací kyseliny močové v krvi. V přesyceném roztoku kyselina močová za působení lokálních faktorů v kloubu krystalizuje ve formě natriumurátu, a to vyvolává bouřlivou zánětlivou reakci. Kloub je oteklý, červený a velmi bolestivý. Často postihuje metatarzofalangeální kloub palce nohy. Artritida odeznívá po několika dnech, ale často recidivuje. V chronickém stadiu dochází k ukládání natriumurátů ve formě tzv. tofů. Krystaly se ukládají kromě kloubu i kolem něj (periartikulárně) a dochází přitom k charakteristickému postižení kostí (ostře ohraničené kostní eroze, jakoby vyražené průbojníkem). Kromě kloubů se krystaly natriumurátu ukládají také v šlachách, vazech a ledvinách. Ve vyspělých zemích je dnes dna nejčastější formou artritidy, trpí jí asi 1–2 % populace (především muži).

Dna je velice staré onemocnění, které bylo popsáno již u Tyrannosaura Rexe žijícího v době před více než 60 miliony let (1). Lidstvo pronásleduje už několik tisíc let. První popisy interpretované jako projevy dny se objevují již v egyptských papýrech, tzv. Ebersově papýru a Papýru Edwina Smitha (2, 3). Smithův papýrus se datuje do tzv. druhého přechodného období (asi polovina 18. – polovina 16. století před Kristem), Ebersův z doby rané 18. dynastie (přibližně 2. polovina 16. století před Kristem). Oba jsou však s největší pravděpodobností opisy mnohem starších děl, pocházejících už ze Staré říše (asi 28. až 23. století před Kristem) (4, 5).

## DNA V ANTICKÝCH TEXTECH

V antických řeckých textech se setkáváme s termínem podagra (z řeckých slov pous – noha a agra – záchvat), který popisuje především projevy dny, ale může patrně zahrnovat i projevy jiných kloubních artritid (6, 7). Příznaky dny v antickém světě popsal až „otec evropské medicíny“ Hippokratés z Kósu (asi 460–375 před Kristem), který se domníval, že dna je výsledkem přemnožení jedné ze čtyř základních tělesných šťáv (humorů) v organismu. Jeho aforismy se dodnes tradují v učebnicích revmatologie (2, 7). Vzhledem k tomu, že si také všiml souvislosti s nestřídmým životním stylem, jako terapii doporučoval především dietu, případně úpravu jídelníčku a podávání vysokých dávek výtažku z čemeřice (7). Také Dioklés z Karystu (4. století před Kristem) považoval za příčinu této nemoci zánět zapříčiněný vysokou koncentrací jednoho z humorů v kloubech. Žluč podle něj způsobovala „studenou“ dnu a hlen „teplou“ dnu (7). Rufus z Efesu (1. století po Kristu) si poprvé uvědomil možné systémové komplikace dny. Ve svém díle totiž uvádí, že vnitřní „dnové“ humory mohou způsobit až život ohrožující mozkové, dýchací nebo renální komplikace. Pedanios Dioskoridés (asi 40–90 po Kristu), lékař a patrně nejlepší farmaceut antiky, ve svém díle *De Materia Medica* popisuje celou řadu prostředků pro léčení dny, např. brambořík nebo přípravek z rozmačkané vrbové kůry a listů, slupky z granátového jablka a růžového oleje (7). Claudios Galénos z Pergama (asi 130–215(?) po Kristu), jeden z nejvýznamnějších lékařů antiky, jako první popsal charakteristické dnové tofy (2, 6, 7). Pro léčení doporučoval celou

řadu různých prostředků; pro akutní záchvaty (např. tablety z aloe, semen bohlelavu, hub a jeleního mozku) i chronické stadium nemoci (např. mandragoru, blín nebo kapary).

Dnes bude možná úsměvně působit skutečnost, že dna v personifikované podobě zasáhla i do antické kultury a mytologie. Řekové věřili, že Podagra byla dcerou boha vína a veselí Dionýsa a bohyně lásky Afrodity (8). Jiná tradice dna spojovala s Artemidou, bohyní lovu. Podle Klementa Alexandrijského (vlastním jménem Titus Flavius Clemens, asi 150–211/216 po Kristu), významného církevního otce, existoval v Lakónii na jižním Peloponésu chrám zasvěcený Artemis Podagře, kam se chodili modlit lidé postižení dnou (Protreptikos pros Hellénas, česky Výzva Řekům, kapitola II) (9). Athénský dramatik Sofoklés (asi 496–406 před Kristem) nechal ve své tragédii Filoktétes hlavního hrdinu trpět bolestivými záchvaty dny (8, 10). Nejpozoruhodnější díly, v nichž se objevuje dna v personifikované podobě jako bohyně Podagra, jsou dvě krátké hry významného satirika Lúkiana ze Samostaty (asi 120–180 po Kristu). V Tragédii o Podagře vystupuje samotná bohyně dna doprovázená personifikovanými bolestmi. Nejprve vypočítává celou řadu různých léčivých prostředků, které tehdejší lékaři předepisovali nemocným, a uvádí významné mytologické postavy (mezi nimi trojského krále Priama nebo hrdinu Achillea) trpící dnou. Poté dokonce uzavře sázku se dvěma mastičkáři, zda svým uměním dokážou pomoci nemocnému podagrikovi. Ten ale – společně se sborem – musí uznat, že Podagra „lidstvo ovládá, to každý dosvědčí“ (11). Podagra vystupuje i ve hře Rychlonožka. Hlavní hrdina vynikal krásou a byl výborným atletem. Při pohledu na lidi ovládané Podagrou se smál a říkal, že to není vůbec žádná nemoc. Bohyně se proto rozhněvala a jeho nohama mu vběhla do těla. I přes zásah přivolaného lékaře byl stížen akutním bolestivým záchvatem. Když přemáhal bolest ze všech sil a nehlásil se k ní, Podagra ho povalila naznak. Tíhu této choroby totiž „rod lidský unést nemůže“ (11).

## DNA V PALEOPATOLOGII

Ze starověku se také dochovalo několik kosterních zbytků osob, které trpěly dnou. V paleopatologii se k identifikaci této choroby využívá především makroskopické zkoumání charakteristických lézí a/nebo „trnů“ dnavých tofů (pokud nebyly urátové krystaly vyplaveny dlouhotrvajícím působením spodní vody) na povrchu kloubních ploch (6, 12, 13), ale v poslední době také chemických analýz a fyzikálních metod (polarizující mikroskopie) urátových krystalů z tofů (14). Již na počátku 20. století byla chemickými metodami prokázána dna u mumifikovaného egyptského kněze z chrámu ve Philae z křesťanského období (15). V Anglii v Cirencestru byla nalezena kostra asi 55letého muže, který zemřel okolo poloviny 2. století po Kristu. Nejen na palci u nohy, ale i dalších kloubech dolní končetiny, ruky a obou loktech jsou jasně patrné typické dnové destrukce a léze (16, 17). Nejstarším případem možného výskytu dny ve starověkém světě – a podle znalostí obou autorů také nejstarším možným případem dny u člověka na světě – jsou ostatky asi 35letého muže žijícího na počátku střední doby bronzové (přibližně na začátku 2. tisíciletí před Kristem) v řecké lokalitě Lerna na Peloponésu. Na levém lokti jsou patrné purpurové žluté depony a kloub pravého palce u nohy vykazuje typické dnové léze, pravděpodobně pozůstatky tofu (18). Možný výskyt dny u tohoto muže však byl diagnostikován pouze na základě makroskopického pozorování, žádné chemické ani fyzikální analýzy usazenin ze zasažených kloubních povrchů zatím nebyly provedeny.

## ZÁVĚR

V dávných dobách byla dna označována jako „onemocnění králů“, kterým trpěli především bohatí. Dnes je bohužel také v „bohatých“ zemích výskyt dny na vzestupu. Z dochovaných starověkých pramenů je jasné, že se od nejstarších dob toto onemocnění příliš nezměnilo. Vzhledem k možnostem dobré výživy ve vyspělých zemích se dá očekávat, že se s touto chorobou lidstvo bude potýkat i nadále.

Výzkum byl financován z programu PRVOUK P21 (Dějiny univerzitní vědy a vzdělanosti).

Konflikt zájmů: žádný.

## Literatura

1. Rotschild BM, Tanke D, Carpenter K. Tyrannosaurs suffered from gout. *Nature* 1997; 387: 357.
2. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8(Suppl 1): S1.
3. Schwartz SA. Disease of distinction. [http://www.stephanaschwartz.com/PDF/disease\\_of\\_distinction.pdf](http://www.stephanaschwartz.com/PDF/disease_of_distinction.pdf)
4. Bryan CP. *The Papyrus Ebers*. London: Geoffrey Bles 1930.
5. Strouhal E, Vachala B, Vymazalová H. Lékařství starých Egyptanů I: Staroegyptská chirurgie. Péče o ženu a dítě. Praha: Academia 2013 (mj. obsahuje české překlady obou zmíněných papyrů).
6. Aufderheide AC, Rodríguez-Martín C. *The Cambridge encyclopedia of human paleopathology*. Cambridge: Cambridge University Press 2011.
7. Gritzalis KC, Karamanou M, Androutsos G. Gout in the writings of eminent ancient Greek and Byzantine physicians. *Acta Medico-Historica Adriatica* 2011; 9(1): 83–88.
8. Savica V, Santoro D, Ricciardi B, Ricciardi CA, Calo LA, Bellinghieri G. Morbus dominorum: gout as the disease of lords. *Journal of Nephrology* 2013; 26(Suppl 22): S113–S116.
9. Klemens Alexandrijský/Clement of Alexandria. *Exhortation to the Heathen*, OrthodoxEbooks, 2012 (česky Pobídka Řekům, úvod, překlad a poznámky Matyáš Havrda. Praha: Herrmann a synové 2001).
10. Sofoklés. *Tragédie* (přeložili Ferdinand Stiebitz, Václav Dědina a Radislav Hošek). Praha: Svoboda 1975.
11. Lúkianos. *Pravdivé výmysly* (přeložili Ladislav Varcl, Zdeněk K. Vysoký a Václav Bahník). Praha: Odeon 1983.
12. Horáčeková L, Strouhal E, Vargová L. *Základy paleopatologie*. Brno: Masarykova univerzita a Nakladatelství a vydavatelství NAUMA 2004.
13. Rogers J, Waldron T. *A Field guide to joint disease in archaeology*. Chichester: Wiley 1995.
14. Limbrey S, Brickley M, Marques C, Swinson D. Identification of urate crystals in gouty individuals. *Journal of Archaeological Science* 2011; 38: 2497–2501.
15. Eliot-Smith DG, Dawson WR. *Egyptian mummies*. New York: George Allen & Unwin 1924.
16. Wells C. A paleopathological rarity in a skeleton of Roman date. *Medical History* 1973; 17: 399–400.
17. Wells C. The human burials. In Mc Whirr A, Viner L, Wells C. *Cirencester Excavations II. Romano-British Cemeteries at Cirencester, England*. Cirencester: Cirencester Excavations Committee, Corinium Museum 1982; 135–202.
18. Angel JL. Lerna – A Preclassical site in the Argolid. Results of excavations conducted by the American School of Classical Studies at Athens. Volume II: The people. Princeton: American School of Classical Studies-Washington: Smithsonian Institution Press 1971.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**PhDr. Tomáš Alušík, PhD., MCIaF**  
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK  
U Nemocnice 4, 121 08 Praha 2  
e-mail: alusikt@seznam.cz



# BARUJ BENACERRAF

(1920–2011)

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 196–197



Do venezuelské metropole Caracasu se krátce po 1. světové válce přestěhovali manželé Benacerrafovi, sefardští Židé ze severní Afriky (Abraham pocházel ze Španělského protektorátu v Maroku, Henriette rozená Lasryová z Alžírsko), a 29. října 1920 se jim tu narodil syn s hebrejským jménem Báruch (Požehnaný), ve španělském přepisu Baruj. Otec Abraham, který se v Caracasu vypracoval v úspěšného obchodníka s obuví a textilem i bankéře, přesídlil v roce 1925 s rodinou do Paříže, kde 6 let nato přišel na svět druhý syn Paul, budoucí filozof matematiky. Báruch (psáno i v Paříži Baruj) tehdy v proslulém Jansonově lyceu získával klasické francouzské vzdělání, k maturitě se však už nedostal, neboť v roce 1939 zahnila 2. světová válka rodinu zpět do Venezuely.

Rok nato byl Baruj poslán do USA, aby v New Yorku dokončil francouzské lyceum a ve Filadelfii začal studovat textilní inženýrství. Po 2 týdnech však zběhl na newyorskou Kolumbijskou univerzitu k předlékařskému studiu, načež jako bakalář přírodních věd se tento cizinec a k tomu Žid v roce 1942 marně ucházel o přijetí na lékařských fakultách 25 univerzit, než díky osobní intervenci kamarádova otce uspěl na Virginské lékařské koleji v Richmondu. Během následujícího roku byl odveden do armády, získal americké občanství a oženil se s Annette Dreyfusovou z rodu slavného vězně na Dábelových ostrovech, jejíž strýc Monod dostane v roce 1965 Nobelovu cenu za medicínu.

Po tříletém studiu lékařství byl Benacerraf v roce 1945 v Richmondu promován, klinickou praxi absolvoval ve všeobecné nemocnici newyorského obvodu Queens a po 6 týdnech základního výcviku v texaské Pevnosti Sama Houstona byl odeslán do Paříže a pak do Nancy, kam ho následovala Annette, aby v hodnosti nadporučíka sloužil ve vojenských nemocnicích.

Po propuštění z armády v roce 1947 zvolil dráhu výzkumníka. Jako dětský astmatik, odedávna zaujatý imunologií, nastoupil v únoru 1948 v Neurologickém ústavu Kolumbijské univerzity v New Yorku ke studiu povahy přecitlivělosti v laboratoři průkopníka imunochemie E. A. Kabata, přísného učitele s kvantitativním přístupem k vědě (A Quantitative Study of the Arthus Phenomenon Induced Passively in the Guinea Pig. *J Immunol* 1950; 64: 1–19; s Kabatem).

Rok 1949 mu přinesl mnohé změny. Narodila se dcera Beryl, jeho rodiče se vrátili z Venezuely do Paříže, kde žili

i Dreyfusovi, a otce Abrahama ochromila mozková příhoda. Baruj mu chtěl být nablízku, a tak v roce 1950 přestěhoval do Paříže i svou rodinu a našel si práci v laboratoři B. N. Halperna v Broussaisově univerzitní nemocnici, kde studoval působení jednojaderných fagocytů měřením clearance jater a sleziny pokusných zvířat od jednotlivých látek (Influence of Portal Blood Flow and of Partial Hepatectomy on the Granulopectic Activity of the Reticuloendothelial System. *J Physiol* 1955; 128: 1–8; s Biozzim, Cuendetem a Halpernem). Vedle toho v péči o otcovy obchodní záležitosti také často navštěvoval Venezuelu. Doufal, že francouzské vzdělání mu pomůže k vědecké dráze v Paříži, ani po 6 letech však neměl vlastní laboratoř, a tak se vrátil do USA.

Své první placené akademické místo získal v roce 1956 jako „assistant professor“ patologie na Lékařské fakultě Newyorské univerzity, kde mohl konečně ve vlastní moderní laboratoři provozovat vlastní výzkum s plným nasazením, když rodinné finance úspěšně převedl do USA a na řízení Colonial Trust Company z jejího sídla v Rockefellerově středisku mu stačil 1 den v týdnu. Zprvu pokračoval ve studiu odklínění komplexů antigen-protilátka systémem mononukleárních fagocytů, brzy však (od roku 1958 jako „associate professor“) přešel k analýze specifity buněčné a protilátkové imunity a **prokázal u imunopatologických reakcí časného typu specifitu pro haptenu a u reakcí pozdního typu specifitu pro nosič** (Studies on Hypersensitivity. I. Delayed and Arthus Type Skin Reactivity to Protein Conjugates in Guinea Pigs. *Immunology* 1959; 2: 53–63; s Gellem). Dosud navíc řídil rodinnou banku, nyní se však mezi zájmy obchodními a vědecko-pedagogickými rozhodl pro laboratoř a studenty. V roce 1960 byl jmenován řádným profesorem patologie Newyorské univerzity.

S Edelmanem, Ovarym a brněnským rodákem Miroslavem Poulikem studoval strukturální základ specifity protilátek (Structural Differences among Antibodies of Different Specificities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1961; 47: 1751 až 1758) v řadě experimentů, na jejichž konci byla jak Nobelova cena pro Edelmana (1972), tak i významný Benacerrafův objev, když ho při zkoumání imunogenicity 2,4-dinitrofenyl-poly-L-lysinu překvapila imunitní odpověď u pouhých 40 % autbredních morčat, kdežto ostatní morčata nereagovala. Benacerraf křížil příslušníky obou skupin a zjistil, že tento jev je ovládán dominantním autosomálním genem. Takto **objevil gen imunitní odpovědi** (Studies on Artificial Antigen. III. The Genetic Control of the Immune Response to Hapten-poly-L-lysine Conjugates in Guinea Pigs. *J Exp Med* 1963; 118: 953–957; s Levinem a Ojedou).

U morčat rovněž zjistil, že protilátky podtřídy IgG1 prostředkují přecitlivělost I. typu (anafylaxi), kdežto protilátky podtřídy IgG2 odpovídají za fixaci komplementu a opsonizaci mikroorganismů v přípravě na jejich fagocytózu, čímž **prokázal, že jednotlivé třídy a podtřídy imunoglobulinů**



**prostředkují odlišné funkce** (Properties of Guinea Pig 7S Antibodies. I.-VI. J Exp Med 1963, Proc Soc Exp Biol Med 1963; s Ovarym, Franklinem, Blochem a Kourilským).

Na povrchu některých imunitních buněk **objevil Fc receptor**, protein s vazební specificitou pro krystalizovatelný fragment (Fc) protilátky na poškozené buňce organismu nebo na mikrobu před jejich následnou fagocytózou nebo cytotoxickým poškozením (Properties of Antibodies Cytophilic for Macrophages. J Exp Med 1966; 123: 119-144; s Berkenem).

V akademickém roce 1966/1967 se na děkanův podnět ucházel o opuštěnou stolicí anatomie, k obecnému údivu však příslušnou komisí nebyl doporučen. V roce 1968 tedy se svými žáky Paulem a Greenem newyorskou univerzitu opustil a přijal vedení imunologické laboratoře Národního ústavu alergie a infekčních nemocí v marylandské Bethesdě se skvělým vybavením a jedinečným chovem dvou imbredních kmenů morčat, lišících se v alelních formách genů imunitní odpovědi. Natolik se mu však stýskalo po akademickém prostředí a živém styku se studenty, že už v červenci 1970 nastoupil jako přednosta patologického ústavu a profesor srovnávací patologie na Harvardově univerzitě.

Přes značnou administrativní zátěž se Benacerraf ponořil do výzkumného programu, v němž studium úlohy genů v ovládnutí specifické imunity a v kontrole jevů imunosuprese zůstalo v popředí jeho zájmu. V roce 1972 byl zvolen členem Americké akademie umění a věd, v roce 1973 prezidentem Americké asociace imunologů a členem Národní akademie věd, v roce 1974 prezidentem Americké společnosti pro experimentální biologii a medicínu, téhož roku vydal knihu o imunologické snášenlivosti (Immunological Tolerance: Mechanisms and Potential Therapeutic Applications. Academic Press 1974, s Katzem).

V roce 1979 mu newyorský Memorial Sloan Kettering Cancer Center nabídl prezidentství. Zatímco se rozmýšlel, přihlásil se harvardský Danaův-Farberův onkologický ústav s toužou nabídkou, Benacerraf ji přijal a jako prezident a předseda správní rady uplatňoval od roku 1980 schopnosti prokazané už v dobách vedení rodinného podniku: stabilizoval finance ústavu, založil fond, zasloužil se o dvě novostavby včetně čtrnáctipodlažního věžáku. V roce 1980 byl zvolen prezidentem Mezinárodní unie imunologických společností.

Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství získala toho roku „za své **objevy týkající se geneticky určených struktur na povrchu buňky, řídicích imunologické reakce**“ trojice imunologů: objevitel histokompatibilních genů u myši George Snell z Bar Harboru v americkém státě Maine, pařížský objevitel lidských leukocytárních antigenů Jean Dausset

a objevitel genů imunitní odpovědi Baruj Benacerraf. Ten v nobelovské přednášce ve Stockholmu 8. prosince 1980 vylíčil proces vývoje studia genetické kontroly imunitních odpovědí (The Role of MHC Gene Products in Immune Regulation and Its Relevance to Alloreactivity. In: Lindsten J. (ed.). Nobel Lectures. Singapore 1992; 597-623).

Svůj díl Nobelovy ceny věnoval na kampaň pro založení fondu ve prospěch Danaova-Farberova onkologického ústavu. V roce 1990 obdržel Národní medaili za vědu. Přednostou harvardského ústavu patologie byl do roku 1991, prezidentem Danaova-Farberova ústavu do roku 1992. V roce 1998 vyšla jeho autobiografie (From Caracas to Stockholm: A Life in Medical Science. Amherst, NY: Prometheus Books 1998).

Byl stejně doma ve světě imunochemie, mezinárodního bankovníctví i klasické hudby. Tu pěstoval aktivně jako flétnista v duetu s cembalistkou Annette, s níž sdílel hrdost na dceru Beryl, profesorku radiologie a průkopnici sonografické prenatalní diagnostiky vrozených abnormalit, na zetě Petera Libbyho, profesora kardiologie, na vnuka Olivera, vedoucího poradenskou firmu v oborech energetiky, infrastruktury a biologických věd, i na vnučku Brigitte, klasickou filoložku v Bostonské koleji, a sdílel s ní i radost ze soudržnosti rodiny, trávicí prázdniny společně ve velkém letním domě v massachusettském Falmouthu. Nerozlučnou dvojicí zůstali s Annette až do její smrti 3. června 2011, on ji pak 2. srpna téhož roku následoval.

## LITERATURA

1. **Benacerraf B.** Biography. In: Lindsten J. (ed.). Nobel Lectures. Singapore 1992; 593-596.
2. **Benacerraf B.** From Caracas to Stockholm. Amherst, N.Y. 1998.
3. **Hašek M, Viklický V.** Vesmír 1981; 60(1): 15-16.
4. **Cantor H.** J Clin Invest 2011; 121(11): 4206.
5. **Germain RN, Burakoff SJ.** J Immunol 2011; 187: 5465-5469.
6. **Germain RN, Paul WE.** Nature 2011; 477(7362): 34.
7. **Klein G.** Presentation Speech. In: Lindsten J. (ed.). Nobel Lectures. Singapore 1992; 589-591.
8. **Letvin NL.** Immunity 2011; 35(2): 147-148.
9. **Paul WE.** Baruj Benacerraf 1920-2011. Washington, D.C. 2014.
10. **Pincock S.** The Lancet 2011; 378(9796): 1066.

**MUDr. Pavel Čech**

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK  
Ruská 87, 100 00 Praha 10  
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz

## Prof. MUDr. Jiří Mazánek, DrSc., FCMA, obdržel cenu J. E. Purkyně 2015



Na zasedání předsednictva ČLS bylo 5. května 2015 v tajném hlasování rozhodnuto o udělení ceny J. E. Purkyně pro letošní rok prof. MUDr. Jiřímu Mazánkovi, DrSc. Voleno bylo celkem z šesti navrhovaných a prof. J. Mazánek byl navržen Českou stomatologickou společností ČLS JEP a Společnost estetiké a laserové medicíny ČLS JEP.

Cena je udělována od roku 1962 a v posledních letech byla udělena například prof. T. Fučíkové, DrSc., prof. J. Tichému, prof. B. Hučínovi, prof. P. Klenerovi, prof. V. Benešovi st., prof. R. Königové a prof. J. Kouteckému.

Profesor Jiří Mazánek se narodil 21. dubna 1943 v Poděčelech, okr. Chrudim, v roce 1965 ukončil studium stomatologického směru FVL UK, v roce 1976 ukončil studium terapeutického směru FVL UK, v roce 1983 se stal kandidátem lékařských věd, v roce 1988 docentem pro obor stomatologie, v roce 1988 doktorem lékařských věd a roku 1990 profesorem pro obor stomatologie.

Prof. MUDr. Jiří Mazánek, DrSc., FCMA, emeritní přednosta Stomatologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, je významnou osobou české medicíny zasahující svou činností do mnoha oborů, zejména stomatologie, čelistní a obličejové chirurgie, chirurgie a onkologie. V neposlední řadě stál u rozvoje laserové medicíny v České republice i v Evropě. Za činnost na tomto poli obdržel Cenu za medicínský výzkum v roce 2008 za rozvoj v oblasti fotodynamické terapie. Byl průkopníkem řady postupů zejména v nelukrativní, ale o to více potřebné problematice laserové onkologie. Vychoval řadu žáků, kteří dnes pokračují v jeho práci. Vykonával pro české zdravotnictví i školství mnoho nejen po stránce odborné, ale i organizační. Zejména je třeba podtrhnout jeho práci pro českou stomatologii, kde dlouhá léta vedl největší klinické pracoviště, působil jako proděkan 1. lékařské fakulty, aktivně pracoval v České stomatologické komoře a obor zastupoval v mnoha odborných radách. Je autorem klíčových učebnic a dalších učebních textů. Bez jeho práce si nelze představit současnou podobu čelistní a obličejové chirurgie, práci léčebně-preventivní počínaje přes vědeckou až po formulování náplně

oboru spolu s koncepcí vzdělávání. Jeho práce v orofaciální onkologii navazuje zejména na vynikající dílo jeho učitele prof. MUDr. Jaroslava Tomana, DrSc., které prof. Mazánek rozvinul a dovedl do nového tisíciletí se začleněním všech soudobých trendů.

V neposlední řadě je prof. Mazánek výjimečnou lidskou osobností, vždy připravenou pomáhat spolupracovníkům, žákům i pacientům. Nezištně pracoval a pracuje nejen pro ČLS JEP, ale i pro celou českou vědu a školství. Hluboký odborný základ se v jeho osobě spojuje s vynikajícími osobnostními vlastnostmi. Je tak příkladem už pro několikátou generaci lékařů. Profesor Mazánek byl mnoho let členem řady vědeckých rad, např. vědecké rady Univerzity Karlovy, vědecké rady 1. LF UK, Vědecké rady MZ ČR, vědecké rady Stomatologické komory. Vykonával řadu funkcí. Byl členem předsednictva České společnosti maxilofaciální chirurgie, členem řady redakčních rad časopisů, členem několika zahraničních vědeckých společností. Byl hlavním řešitelem celé řady grantových projektů a byl oceněn mnoha cenami a medailami: Cena Českého literárního fondu, Medaile Za rozvoj fakulty – 1. LF UK 1998, Diplom za přínos k rozvoji oboru stomatologie – Česká stomatologická společnost ČLS (2000), Pamětní medaile Pavla Jozefa Šafárika a pamětní list za dlouholetou spolupráci a aktivity ve prospěch LF UPJŠ Košice (2003), Medaile Za zásluhy – k životnímu jubileu – 1. LF UK (2003), Cena ministra zdravotnictví za výzkum za rok 2008, Osobnost české stomatologie – medaile ČSK za celoživotní přínos zubnímu lékařství (2013), Stříbrná medaile Univerzity Karlovy (2008), Zlatá medaile Univerzity Karlovy (2014), Medaile a Cena Josefa Hlávky pro významné osobnosti české vědy (2013), Poděkování a diplom Slovenské komory zubních lékařů (2013), Laureát Maydlovy přednášky Spolku českých lékařů Praha pro rok 2015.

Profesor Mazánek je významnou osobností českého lékařství a důstojně se zařadil do dlouhé řady nositelů Ceny Jana Evangelisty Purkyně.

**prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.**  
za předsednictvo ČLS

**prof. MUDr. Zdeněk Broukal, CSc.**  
za Stomatologickou společnost ČLS JEP

**doc. MUDr. Roman Šmucler, CSc.**  
za Společnost estetiké a laserové medicíny ČLS JEP

# Nové složení výborů odborných společností a spolků lékařů ČLS JEP – 2015

## ČESKÁ GASTROENTEROLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc. (předseda)  
 MUDr. Ondřej Urban, Ph.D. (1. místopředseda)  
 MUDr. Ing. Filip Závada, Ph.D. (2. místopředseda)  
 MUDr. Jiří Cyrany, Ph.D. (vědecký sekretář)  
 MUDr. Ivana Líbalová (pokladník)  
 Členové výboru: doc. MUDr. Radan Keil, Ph.D.  
 prof. MUDr. Aleš Hep, CSc.  
 MUDr. Vladimír Nosek  
 MUDr. Martin Bortlík  
 MUDr. Petr Vítek, Ph.D.  
 doc. MUDr. Zdena Zádorová, Ph.D.  
 prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.  
 doc. MUDr. Jan Martínek, Ph.D.

**Revizní komise:** MUDr. Karel Lukáš, CSc. (předseda)  
 Členové RK: prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.  
 MUDr. Jana Koželuhová

## ČESKÁ SPOLEČNOST NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY ČLS JEP

doc. MUDr. Pavel Koranda, Ph.D. (předseda)  
 prof. MUDr. Petr Vlček, CSc. (1. místopředseda)  
 MUDr. Otto Lang, Ph.D. (2. místopředseda)  
 doc. MUDr. Otakar Bělohávek, CSc. (vědecký sekretář)  
 prim. MUDr. Petr Libus (pokladník)  
 Členové výboru: doc. MUDr. Jiří Prašek, CSc.  
 MUDr. Jiří Hrbáč  
 prof. MUDr. Milan Kamínek, Ph.D.  
 RNDr. Karel Zelený, CSc.

**Revizní komise:** MUDr. Jaromír Bernátek (předseda)  
 Členové RK: MUDr. Kateřina Tábořská  
 Mgr. Jarmila Drymllová

## ČESKÁ SPOLEČNOST POPÁLENINOVÉ MEDICÍNY ČLS JEP

prof. MUDr. Pavel Brychta, CSc. (předseda)  
 MUDr. Zdenka Němečková Crkvenjaš (místopředsedkyně)  
 MUDr. Robert Zajíček (vědecký sekretář)  
 MUDr. Yvona Kaloudová (pokladník)  
 Členové výboru: doc. MUDr. Leo Klein, CSc.

**Revizní komise:** MUDr. František Hošek (předseda)  
 Členové RK: MUDr. Pavel Měříčka, Ph.D.  
 MUDr. Ivan Suchánek

## ČESKÁ FARMACEUTICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D. (předseda)  
 PharmDr. Pavel Grodza (místopředseda)  
 PharmDr. Helena Rotterová, MBA (místopředsedkyně)  
 PharmDr. Josef Malý, Ph.D. (vědecký sekretář)  
 Mgr. Jiří Kotlár (pokladník)  
 Členové výboru: Mgr. Michal Hojný,  
 PharmDr. Vladimír Holub  
 prof. RNDr. Luděk Jahodář, CSc.  
 prof. RNDr. Petr Solich, CSc.  
 prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.  
 PharmDr. Marie Zajícová

**Revizní komise:** PharmDr. Martina Lisá, Ph.D. (předsedkyně RK)  
 Členové RK: PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.  
 PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA

## SPOLEČNOST PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ ČLS JEP

MUDr. Dana Galuszková, Ph.D., MBA (předsedkyně)  
 MUDr. Vít Řeháček (místopředseda)  
 doc. MUDr. Zdeňka Gašová, CSc. (vědecký sekretář)  
 Mgr. Hana Tereza Bolcková (pokladník)  
 Členové výboru: Zdeňka Drobníková  
 MUDr. Petr Turek, CSc.  
 MUDr. Renata Procházková, Ph.D.  
 pplk. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.  
 MUDr. Jiří Masopust

MUDr. Martin Písačka, Bc. Martina Adamcová  
**Revizní komise:** MUDr. Petr Biedermann (předseda)  
 Členové RK: MUDr. Vladimír Bouček,  
 RNDr. Eliška Rýznarová  
 MUDr. Ivana Meluzínová

## ČESKÁ SPOLEČNOST HYPERBARICKÉ A LETECKÉ MEDICÍNY ČLS JEP

MUDr. Michal Hájek (předseda)  
 MUDr. Miloš Sázel, CSc. (místopředseda)  
 PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D. (místopředseda)  
 prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D. (vědecký sekretář)  
 Mgr. Jana Maršálková (pokladník)  
 Členové výboru: MUDr. Peter Křiška

MUDr. Alena Malíková  
 MUDr. Štěpán Novotný  
 MUDr. Jana Šůvová  
 MUDr. Karel Šustr  
 MUDr. David Skoumal  
**Revizní komise:** Pavel Jungmann (předseda RK)  
 Členové RK: MUDr. Zdeňka Křišková  
 Alena Vitoušková

## ČESKÁ SPOLEČNOST PLASTICKÉ CHIRURGIE ČLS JEP

doc. MUDr. Luboš Dražan, Ph.D. (předseda)  
 prim. MUDr. Bohumil Zálešák, Ph.D. (místopředseda)  
 doc. MUDr. Aleš Nejedlý (vědecký sekretář)  
 MUDr. Daneš Raška (pokladník)  
 Členové výboru: doc. MUDr. Jan Měšťák, CSc.  
 prim. MUDr. Vlastimil Bursa  
 doc. MUDr. Miroslav Tvrdek, CSc.  
 prof. MUDr. Jiří Veselý, CSc.  
 MUDr. Vladimír Mařík.  
**Revizní komise:** MUDr. Andrej Sukop, Ph.D. (předseda RK)  
 Členové RK: prim. MUDr. Alena Schmoranzová  
 MUDr. Bronislav Věeský

(pokračování v dalším čísle)



## Tisková konference ČLS JEP

**Tisková konference nového vedení ČLS JEP k novým plánům činnosti a k aktuálním otázkám českého zdravotnictví a péče o zdraví se konala 2. dubna 2015 v hlavním sále Lékařského domu v Praze. Předseda ČLS JEP, prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., informoval novináře o novém složení předsednictva a o historii ČLS JEP a jejím poslání.**

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně (ČLS JEP) je dobrovolné nezávislé sdružení fyzických osob – lékařů, farmaceutů a ostatních pracovníků ve zdravotnictví a příbuzných oborech, případně právnických osob. ČLS JEP není Česká lékařská komora, s níž má aktuálně přátelské vztahy a sdílí postupy. ČLS JEP v současnosti sdružuje (k 28. únoru 2015) 116 odborných společností, 39 spolků lékařů a má 34 522 členů.

Celkový počet členství v organizačních složkách ČLS JEP činí 86 490. ČLS JEP vychází z historických tradic spolků lékařů a odborných lékařských společností. Založení Spolku českých lékařů se datuje k 26. červnu 1862, kdy J. E. Purkyně a jeho spolupracovníci dosáhli toho, že císař František Josef založení spolku potvrdil. Spolek s centrálním sídlem v Praze budoval odbočky v dalších městech, a tím se dařilo stimulovat lékaře k sledování pokroku v medicíně. K tomu přispíval i spolkový Časopis lékařů českých, který začal vycházet 15. ledna 1862. Od druhé poloviny devadesátých let 19. století vznikaly další české vědecké společnosti (Společnost pro veřejné zdravotnictví, Spolek zubních lékařů, Spolek českých lázeňských lékařů). Po roce 1918 se počet odborných společností stále zvětšoval. Valná hromada v Lékařském domě v Praze 30. června 1949 schválila stanovy Československé lékařské společnosti J. E. Purkyně, která sdružovala jednotlivé Spolky lékařů a lékařské společnosti. Předsedou byl zvolen profesor Ladislav Borovanský, místopředsedou pro Prahu profesor Josef Pelnář. Ustavující sjezd samostatné České lékařské společnosti se pak konal 23. května 1969.

Poslání ČLS JEP je podrobně uvedeno na [www.cls.cz](http://www.cls.cz) ČLS JEP zejména dbá o rozvoj a rozšiřování vědecky podložených poznatků lékařských věd a příbuzných oborů, usiluje o jejich využívání v péči o zdraví občanů se zvláštním důrazem na preventivní činnost.

ČLS JEP se podílí na zvyšování úrovně odborných znalostí svých členů v oblasti lékařských věd a příbuzných oborů a na šíření zdravotnické osvěty mezi občany.

**Dr. Otto Herber přednesl stanovisko ČLS JEP k odmítnutí očkování v současné české společnosti.**

V poslední době narůstají aktivity odpůrců očkování. Předsednictvo ČLS JEP konzultovalo závažnost této problematiky se dvěma odbornými společnostmi: Českou vakcinologickou společností a Odbornou společností praktických dětských lékařů. Na základě výsledků, které vyplynuly z jednání, zaslalo předsednictvo ministrové zdravotnictví dopis s těmito závěry:

Nezbytnost očkování na populační úrovni řeší jednotlivé země různým způsobem. Je nepochybné, že vysoká proočkovanost je jednoznačně v zájmu státu a systému veřejného zdravotnictví. Individuální rozhodování o vlastní osobě nemůže být upřednostňováno před zájmem celku.

V populaci existuje jisté procento jedinců, které očkovat nemůžeme pro přítomnost absolutních kontraindikací. Tyto jedince můžeme ochránit pouze nepřímo proočkováním okolí, neboť jinou možnost ochrany před závažnými infekčními chorobami nemají.

Je pravdou, že většina zemí nemá povinnost očkování zakotvenou zákonem, avšak vymahatelnost je jednoznačně umožněna nepřímou formou. Nejčastějším případem je, že neočkovaný jedinec nemůže vstoupit do školního či jiného kolektivu. Tedy schopnost vymoci toto opatření z úrovně státu je velmi silná. Ústavnost tohoto opatření byla nedávno potvrzena rozhodnutím Ústavního soudu ČR.

V Evropě se proočkovanost pohybuje na úrovni 90–95 i více procent. Proto tedy ČLS JEP plně podporuje dosažení vysoké proočkovanosti populace odpovídající jiným evropským zemím vhodnou zákonnou úpravou.

**Stanovisko předsednictva ČLS JEP k léčbě kmenovými buňkami pro nemocné s ohrožením končetiny při kritické končetinové ischémii a diabetické noze pak přednesla doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.**

Pro trvajících rozpaky ve výsledcích a hlavně pro nedostačující definitivní průkaz pozitivního účinku (na základě metodicky validních studií) se neobjevila metoda aplikace kmenových buněk do svalů ohrožených končetin dosud v žádných mezinárodních, oficiálně doporučených postupech pro léčbu kritické končetinové ischémie a diabetické nohy („Guidelines“). Z tohoto důvodu se domníváme, že jde stále ještě o metodu experimentální, se slibnými výsledky, která by měla být podporována v rámci grantů a výzkumných projektů, ale nelze ji prohlásit v tuto chvíli za metodu *lege artis*.

**Nová legislativa k léčebnému využití konopí byla tématem komentáře prof. MUDr. Jana Švihovce, DrSc.**

Stát povolí užívat konopí k léčbě, zároveň bude udělovat licence k jeho pěstování. Pěstování rostlin pro vlastní potřebu ovšem ani nadále nebude povoleno. ČLS JEP nedoporučuje podávání konopí u dětí a mladistvých, předložený současný návrh novely toto umožňuje.

**Jak nahlíží česká gynekologická a porodnická společnost na domácí porody, referoval doc. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.**

Stanovisko k domácím porodům bylo vypracováno již roku 2012, na jeho tvorbě se podílelo 26 odborných společností ČLS JEP a jeho zásady lze shrnout: Domácí porod není v ČR ilegální, ale odborná obec varovala před jeho riziky. Legislativní úpravy ve prospěch domácích porodů nejsou žádoucí. Každá žena může porodit, kde chce, ale nesmí být do této věci zatahována zdravotnický systém. Zdravotnický pracovník by tedy neměl být nucen asistovat u domácího porodu.

**Transparentní spolupráce mezi farmaceutickými společnostmi a lékaři je předmětem bouřlivé diskuze. Její principy vysvětlil novinářům výkonný ředitel Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP), Mgr. Jakub Dvořáček a z hlediska vedení ČLS JEP lze problematiku uzavřít:**



Spolupráce lékařů s farmaceutickým průmyslem je nezbytná a AIFP se adekvátně snaží o této zkušenosti informovat veřejnost, například na svých stránkách a v mnoha materiálech. Veřejnost má právo být informována o vztazích ovlivňujících hospodaření s veřejnými prostředky. Je jen otázkou, proč je toto akcelerováno právě ve zdravotnictví dříve než v jiných rezortech. Formy, které volí AIFP ve zveřejňování informací, jsou adekvátní a odpovídají situaci ve vyspělých evropských zemích. Ve většině evropských zemí proběhla iniciativa transparentní spolupráce bez větších problémů. Kdyby však nebyla možnost zveřejnění informací odmítnout, byl by zvolený postup zcela jistě neústavní. Odmítání

zveřejnění informací ať už individuální či kolektivní je vyvoláno především předbíháním situací v ostatních rezortech a povoláních a celkovým podfinancováním zdravotnictví. Odmítání zveřejnění informací je legitimní a v žádné evropské zemi nevedla iniciativa transparentní spolupráce k plnému zveřejnění všech informací.

**MUDr. Marta Šimůnková**  
koordinátorka tiskových konferencí ČLS JEP  
e-mail: [marta.simunkova@yourcomm.cz](mailto:marta.simunkova@yourcomm.cz)

# Životní jubileum prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc.



Foto M. Stavinoha

Na konci června oslavil krásné životní jubileum – 85 let – pan profesor Jaroslav Blahoš. Zcela vědomě píšu „krásné“, protože dožít se takového jubilea v perfektní fyzické formě a hlavně skvělé duševní činnosti, aktivitě a čilosti je opravdu krásné. Snoubí-li se to s životní moudrostí, pak lze jen obdivovat – a to mnozí z nás činí.

Životní kariéra Jaroslava Blahoše přitom nebyla jednoduchá – už svým původem nepatřil mezi oblíbence totalitního režimu (otec byl známý právník), a tak neměl začátky lehké. Se svou houževnatostí, pracovitostí a poctivou prací ale dokázal vše překonat. Vystudoval Lékařskou fakultu UK v Plzni („samozřejmě“ s vyznamenáním), po ní

začal pracovat jako sekundární lékař ve Františkových Lázních. Ale už po povinné vojenské službě nastoupil jako vědecký pracovník do Výzkumného ústavu endokrinologického v Praze. Měl štěstí na své učitele a kolegy – už ve Františkových Lázních to byl prim. MUDr. Josef Lavička, v Endokrinologickém ústavu doc. MUDr. Karel Šilink, později prof. MUDr. Ota Gregor, DrSc. a mnozí další. V endokrinologickém ústavu setrval 10 let a byla to léta velmi plodná. Tady (a ve Františkových Lázních) pramení jeho celoživotní zaměření (a pracovní lásky) – endokrinologie, metabolismus – nejen kyseliny močové, ale i vápníku, fosforu, kostní tkáně. V roce 1969 odešel na interní kliniku nemocnice Pod Petřínem, kde strávil plodná klinická i pedagogická léta. Jak jinak, než že se postupně habilitoval, stal profesorem a posléze i přednostou kliniky. Vychoval mnoho mladších kolegů, kteří na něj dodnes s láskou a obdivem vzpomínají – hodně je toho naučil a stále udivoval tím, co všechno držel v paměti, jak o každém pacientovi věděl „vše“. Po zrušení kliniky Pod Petřínem přešel do Ústřední vojenské nemocnice ve Střešovicích (pochopitelně jako přednosta interní kliniky VLA), založil zde Osteocentrum, které dodnes vede.

I jeho mezinárodní aktivity jsou obdivuhodné. Lidskost ho vedla k tomu, že 2 roky působil jako vedoucí polikliniky

v Hararu v Etiopii, pracoval ale také na prestižních pracovištích v Leedsu, Padově, Tokiu, Paříži a mnohde jinde. Všude se prosadil nejen jako výborný vědec a lékař, ale také svou obdivuhodnou jazykovou erudicí – ani nechce prozrazovat, kolika jazyky plynně hovoří a kolika řečem rozumí.

Profesor Blahoš se hned po listopadových událostech stal (ve svobodných volbách) předsedou České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně a vrátil jí její odbornou, medicínskou, ale i lidskou a humánní slávu. Nejméně jedna generace českých lékařů vlastně dosud ani jiného předsedu ČLS JEP nepoznala, protože ve čele vždy „jaksi samozřejmě“ stál profesor Blahoš. Ovšem, že to nebylo „samozřejmě“, ale důsledkem toho, jak kvalitně a noblesně společnost vedl. To, že se v letošním roce rozhodl z vedení ČLS JEP odstoupit, mělo logický důsledek – nové předsednictvo jej zvolilo „alespoň“ čestným předsedou.

Mnoha uznání se samozřejmě dočkal nejen u nás, ale i ve světě. Přednášel na desítkách světových kongresů (mnohdy jako vyzvaný řečník), v letech 1999–2001 byl prezidentem World Medical Association, sdružující 8 milionů lékařů z 90 zemí, je členem Francouzské i Ruské lékařské akademie (samozřejmě i České), dostal medaile za zásluhy od American Medical Association i Japan Medical Society. Mimo to, že je čestným občanem svých rodných Horažďovic, má čestné občanství také v Miami a v Manile. Je čestným členem mnoha zahraničních i českých odborných společností, členem mnoha světových výborů. Je rytířem francouzského Řádu čestné legie.

Prezident Václav Havel jej ocenil Státním vyznamenáním za zásluhy 1. stupně.

Při tom všem je Jaroslav přátelský, otevřený a kamarádský člověk, který si rád zahráje na harmoniku, v klidu domova rád hraje na klavír, je znalcem (dobrých!) vín, zná neuvěřitelně mnoho věcí z historie, miluje Arthura Rimbauda (a napsal o něm knihu) – dalo by se pokračovat do nekonečna. A to jsem nezmínil, že vydal 10 monografií, publikoval téměř 400 vědeckých článků, je skvělým přednášejícím na odborných fórech a má přátele po celém světě.

Vážený pane profesore, milý Jaroslave, přejeme Ti vše nejlepší, hodně zdraví, svěžesti a dalších úspěchů a spokojenosti se svými nástupci.

**prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c.**  
jménem předsednictva České lékařské společnosti  
Jana Evangelisty Purkyně

# Životní jubilea členů ČLS JEP – 70 a více let

**V červenci a srpnu 2015 oslavili významné životní jubileum tito členové České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně:**

## ČERVENEC 2015

### 95 let

MUDr. Bašný Zdeněk, Praha

### 90 let

prof. MUDr. Bilder Josef, DrSc., Brno  
RNDr. PhMr. Starý František, CSc., Praha

### 85 let

MUDr. Filip Vladimír, Praha  
MUDr. Mimra Jaroslav, Praha  
MUDr. Tutoky Julius, Benešov u Prahy  
prof. MUDr. Vonka Vladimír, DrSc., Praha

### 80 let

MUDr. Bastecký Jan, CSc., Hradec Králové  
doc. MUDr. Kálal Jan, CSc., Praha  
MUDr. Mondscheim Vladimír, Říčany u Prahy  
RNDr. Němec Václav, CSc., České Budějovice  
MUDr. Žároský Vladimír, Hodonín

### 75 let

MUDr. Adamíková Magdalena, Třinec  
MUDr. Herčíková Zuzana, Liberec  
MUDr. Jezdinská Věra, Olomouc  
MUDr. Kosorinová Darina, Karlovy Vary  
MUDr. Lelková Anna, Slaný  
prof. MUDr. Martínková Jiřina, CSc., Hradec Králové  
MUDr. Novotná Vladimíra, Řevnice  
RNDr. Toršová Věra, Ostrava  
MUDr. Vondráčková Jana, Brno

prim. MUDr. Blecha Jiří, CSc., Trutnov  
MUDr. Dlouhý Václav, Ostrava  
MUDr. Hlavinka Pavel, Ostrava  
MUDr. Leder Antonín, Palkovice  
prof. MUDr. Pafko Pavel, DrSc., Praha  
MUDr. Papajík Jan, Olomouc  
MUDr. Prokop Lumír, Brno  
MUDr. Slezáček Vladimír, Znojmo  
MUDr. Stehlík Jiří, Jablonec nad Nisou  
prof. MUDr. Štěpán Jan, DrSc., Praha  
MUDr. Zubina Pavel, Ústí nad Labem  
prof. MUDr. Živný Jaroslav, DrSc., Praha

### 70 let

prim. MUDr. Aschermannová Alexandra, Mníšek pod Brdy  
MUDr. Hrdličková Alena, Kroměříž  
MUDr. Krausová Vlasta, Praha  
MUDr. Matlochová Jitka, CSc., Olomouc  
MUDr. Miličková Eva, Brno  
MUDr. Němečková Zuzana, Olomouc  
MUDr. Petrášová Marie, Ostrov nad Ohří  
MUDr. Pokorná Eva, Sokolov  
MUDr. Potočková Dagmar, Praha  
MUDr. Procházková Marie, České Budějovice  
doc. MUDr. Vlachová Ivanka, Olomouc

MUDr. Hovorka František, Praha  
doc. MUDr. PhDr. Kalina Kamil, CSc., Praha  
RNDr. Kvičala Jan, CSc., Praha  
MUDr. Macura Václav, Libice nad Cidlinou  
MUDr. Otáhal František, Sedlnice  
MUDr. Roubík Karel, Bohdaneč u Pardubic  
MUDr. Švehlák Jiří, Zlín  
MUDr. Tušek Zdeněk, Praha  
MUDr. Vysloužil Vlastimil, Prostějov

## SRPEN 2015

### 95 let

prof. MUDr. John Ctirad, DrSc., Praha

### 90 let

JUDr. Holeček Pavel, Dobrá Voda u Českých Budějovic  
MUDr. Martínek Jan, st., Praha  
MUDr. Pavelek Jaromír, Brno

### 85 let

MUDr. Burgetová Zdeňka, Praha

doc. MUDr. Faltus František, DrSc., Praha  
doc. MUDr. Hort Vladimír, CSc., Praha  
prof. MUDr. Koutecký Josef, DrSc., Praha

### 80 let

MUDr. Bílková Hana, Karlovy Vary  
MUDr. Hůlková Jindřiška, Mladá Boleslav  
MUDr. Jechová Jaroslava, Praha  
doc. RNDr. Machová Jitka, CSc., Praha  
MUDr. Smolíková Viera, Brno

MUDr. Sacha Ivan, Cheb

## OSOBNÍ ZPRÁVY

### 75 let

MUDr. Havlíková Helena, Praha  
MUDr. Holubová Jana, Hradec Králové  
prim. MUDr. Jelínková Alena, Janov u Litvínova  
MUDr. Vykopalová Vladimíra, Praha  
MUDr. Zahradková Jana, Brno

MUDr. Heralt Zdeněk, Opava  
doc. MUDr. Hynek Karel, CSc., Praha  
MUDr. Lunda Petr, Praha  
prof. MUDr. Perlík František, DrSc., Praha  
prof. MUDr. Rybka Vratislav, DrSc., Praha  
prof. MUDr. Šteiner Ivo, CSc., Hradec Králové  
MUDr. Tichý Alexandr, Habartov

### 70 let

MUDr. Broulová Jarmila, Tisá  
MUDr. Furstová Bohumila, Velký Beranov  
MUDr. Grossmannová Helena, Zlín  
MUDr. Hubová Jaromíra, Ostrava  
MUDr. Jandourková Olga, Slaný  
MUDr. Knotová Marie, Písek  
MUDr. Křemenová Soňa, Praha  
MUDr. Marková Jitka, Opava

prof. MUDr. Pospíšilová Alena, CSc., Brno  
MUDr. Příbylová Eva, Ostrava  
MUDr. Sobotová Doris, CSc., Brno  
Stupková Dana, Trutnov  
MUDr. Šlajsová Věra, Karlovy Vary  
prof. MUDr. Šulcová Alexandra, CSc., Brno  
MUDr. Tilandyová Darina, Trenčín

MUDr. Halman Ladislav, Praha  
MUDr. Klar Ivo, Praha  
MUDr. Kohler Radovan, Milevsko  
doc. PhDr. Konečný Josef, CSc., Hodonín  
MUDr. Kulhánek Petr, Louny  
doc. MUDr. Pára František, CSc., Staré Hradiště u Pardubic  
MUDr. Ranc Jiří, Toušeň  
MUDr. Rataj Milan, Písek  
MUDr. Rosický Hubert, Slaný  
prim. MUDr. Sís Radovan, Brno  
MUDr. Šafránek Hynek, Náchod  
MUDr. Špatenka Jaroslav, CSc., Praha  
MUDr. Vosátka Josef, Benátky nad Jizerou  
MUDr. Zvoník Jan, Kladno

**Všem jubilantům srdečně blahopřejeme.**

Inzerce A151003779

## 3. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

11.–12. 12. 2015  
Clarion Congress Hotel Prague

[www.crc2015.cz](http://www.crc2015.cz)

Pořádá:  
**Společnost pro gastrointestinální  
onkologii ČLS JEP**

Sekretariát kongresu:  
**GUARANT International**  
Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4  
Tel.: +420 284 001 444  
Fax: +420 284 001 448  
E-mail: [crc2015@guarant.cz](mailto:crc2015@guarant.cz)



**SGO**

SPOLEČNOST PRO  
GASTROINTESTINÁLNÍ  
ONKOLOGII ČLS JEP



## Susan Avers, Richard de Visser

# Psychologie v medicíně

(Z angličtiny přeložila H. Hartlová)

Praha: Grada Publishing 2015, 1274 Kč. ISBN 978-80-247-5230-3



Recenzovaná učebnice lékařské psychologie je určena v první řadě pro studenty medicíny. Svým pojetím odpovídá angloamerickému přístupu k této problematice, zdůrazňujícímu biopsychosociální paradigma medicíny a vědeckost ve významu medicíny založené na důkazech (EBM). Biopsychosociální paradigma lékařských věd znamená, že tradiční biomedicínský přístup je doplněn o psychosociální dimenzi poruch zdraví,

jejich prevenci, terapii a případnou rehabilitaci. Toto spojení není teoreticky jednoduché, v praxi je však snadnější – vzpomeňme jen uplatnění psychologie v pediatrii, psychiatrii či v praktickém lékařství. Učebnice vede čtenáře (a nemusí to být pouze student) k přiblížení biopsychosociálního způsobu myšlení a k osvojení psychologického minima.

Vedoucí autorkou publikace je psychologka Susan Avers působící jako profesorka na City University London a zaměřující se na oblast duševního zdraví a behaviorální terapie. Jejím autorským kolegou je Richard de Visser, činný na lékařské fakultě University of Sussex. Jeho specializací je veřejné zdraví, genderová studia, oblast sexuality atd.

Knih sestává z 19 kapitol a autoři ji rozdělili do čtyř hlavních oddílů, jimž předchází úvodní část **Psychologie a medicína**, která je všeobecná a přibližuje různé definice zdraví, biopsychosociální a biomedicínské přístupy ve zdravotní péči.

První oddíl nese název **Psychologie a zdraví**. Je v něm probrána problematika motivace, emocí a jejich vztahu ke zdraví, stresu, poučíme se o psychologických stránkách vnímání symptomů a o změně chování za účelem podpory a nastolování zdraví. Zvláštní pozornost autoři věnují chronickým onemocněním, smrti a umírání, včetně psychologických intervencí v těchto hraničních životních situacích.

Druhý oddíl se jmenuje **Základy psychologie**. V něm jsou čtenáři seznamováni především se základy biologické psychologie, vývojové, sociální a kognitivní psychologie. Probírány jsou například otázky spánku, vědomí a biologických hodin, psychologie self, antisociálního a prosociálního chování, učení, paměti (ve výčtu témat by bylo možné pokračovat).

Ve třetím oddílu **Tělesné systémy** jsme ve stručnosti seznamováni s jednotlivými tělesnými systémy (kardiovaskulární a respirační, gastrointestinální atd.) a psychosomatickými vztahy. Z důrazněna je imunita a její psychologické aspekty. Zvláštní zájem je věnován psychiatrii a neurologii včetně neuropsychologického vyšetření a léčebné rehabilitace.

Čtvrtý oddíl **Psychologie v medicínské praxi** čtenáře blíže seznámí s principy vědecké, na důkazech založené medicíny (EBM) a v této souvislosti též se zásadami komunikace mezi lékařem a pacientem. Zvláštní pozornost je zaměřena na vedení klinického rozhovoru, obtížným rozhovorům (rozzlobený pacient, úzkostný pacient, rozrušený pacient) a sdělováním zpráv pro pacienta nepříznivých. Závěr tohoto oddílu pak patří oboru psychoterapie, tedy léčebnému ovlivňování poruch zdraví psychologickými (komunikačními a vztahovými) prostředky a vůbec možnostem psychologické intervence ve zdravotnictví (např. krizová intervence, neuropsychologická rehabilitace, intervence prostřednictvím podpůrných skupin).

Na konci celé publikace nalezneme rozsáhlý seznam doporučené a použité literatury, naproti tomu věcný a jmenový rejstřík je společný a poměrně stručný.

Důležitým pozitivem recenzované učebnice je její formálně didaktické pojetí a úprava. Každá z devatenácti kapitol má jednotné a přehledné členění. Začíná obsahem, následují cíle učení, vlastní a poměrně stručný text, rámečky dokreslující klíčové pojmy užívané a popisované v textu, dále pak obrázky (fotografie, diagramy, teoretické modely). Součástí každé kapitoly jsou též případové studie dokreslující zkušenosti a problémy nemocných s problémy popisovanými v textu současně s tím, jak lze v klinické praxi využívat psychologické teorie a konkrétní postupy ve prospěch nemocných. Dále jsou zde uvedeny výzkumné studie. Je jimi ilustrována vědeckost prezentovaných poznatků, v klinických poznámkách jsou uvedena základní doporučení pro lékaře v praxi. Méně obvyklou součástí kapitol jsou tzv. aktivity, v nichž je text vztažen k vlastním profesním i osobním zkušenostem lékařů. Průběžně jsou v kapitolách umístěny kreslené vtipy týkající se psychologie, medicíny a právě probírané látky. Na konci každé kapitoly je zařazen souhrn vztažený k cílům učení a k opakování učiva, jež spolu s doporučenou literaturou ke každé kapitole zvláště ji uzavírají.

Je zřejmé, že učebnice je koncipována originálně, náročně a jistě se z ní snadno studuje. Ve srovnání s našimi učebními texty je rozsáhlejší, ovšem méně náročná a někdy až příliš zjednodušující. Čtenáři ocení řadu návodů, jak v konkrétních situacích u konkrétních pacientů postupovat. Užitečné je mj. i vodítko ke čtení výzkumných zpráv, což je užitečné při kritické četbě příspěvků referujících o původním výzkumu. Osobně mne překvapilo zjištění o „šuplíkovém efektu“ u metaanalýz vědeckých výzkumů v rámci medicíny založené na důkazech. Dochází prý k tomu, že do výpočtů

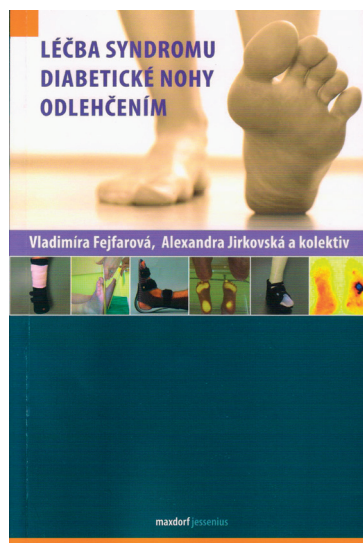
léčebného efektu někdy nebývají zařazovány ty empirické studie, které nepotvrdily předpokládané trendy, a proto nebyly publikovány. Také mne udivilo, že v učebnici téměř nenalezneme odkazy a poznatky z dynamické psychologie a psychoterapie, což bylo asi záměrem autorů v rámci přístupu zdůrazňujícího vědeckost a fakta. Jako příklad bych uvedl maďarsko-anglického (původně internistu) M. Balinta (1896–1970) působícího v Anglii. Vynalezl a uvedl v život supervizní skupiny pro lékaře v praxi, jež jsou i u nás (byť sporadicky) provozovány a jednoznačně přispívají ke zvýšení kvality jejich práce a k prevenci syndromu vyhoření.

Celkově bych uzavřel, že recenzovanou učebnici lékařské psychologie lze doporučit nejen studentům medicíny a psychologie, ale i lékařské veřejnosti v klinické praxi. Lékaři v ní jednak naleznou teoretické zdůvodnění a bližší upřesnění toho, co znají z vlastní práce, ale i inspiraci k zacházení s nemocnými a jejich nejbližšími.

**prof. PhDr. Jan Vymětal**  
Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK  
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2

## Vladimíra Fejfarová, Alexandra Jirkovská a kolektiv Léčba syndromu diabetické nohy odlehčením

Praha: Maxdorf Jessenius 2015, 351 s, cena 495 Kč. ISBN 978-80-7345-436-4



Autorky publikace není třeba příliš široce představovat, stačí jen připomenout jejich jména, protože: MUDr. Vladimíra Fejfarová, Ph.D. i prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc., obě dlouholeté pracovnice Centra diabetologie pražského IKEM, jsou nejen v diabetologické obci dobře známé.

Hlavní autorky knihy přizvaly k spolupráci deset dalších spoluautorů z různých pracovišť (Ústav fyziky a ma-

teriálového inženýrství Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, Technická ortopedie Ostrava, Podiatrická ambulance a Ortopedicko-protetické oddělení Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem, Protetika s.r.o. Praha, Oddělení klinické rehabilitace a Centrum diabetologie IKEM Praha).

Kniha je monotematická, zabývá se problematikou velmi důležité části léčby syndromu diabetické nohy, a to odlehčením postižených nohou. Je rozdělena do 12 samostatných kapitol: *Předmluva – význam podiatrie a léčby odlehčením* (3 s.), *Syndrom diabetické nohy – závažná komplikace diabetu* (9 s.), *Biomechanika a její diagnostika* (41 s.), *Typy odlehčovacích pomůcek* (182 s.), *Problematika amputací u diabetiků* (31 s.), *Kompenzační pomůcky pro částečně nebo úplně imobilní pacienty* (12 s.), *Rehabilitace*

*a cvičení pacientů se syndromem diabetické nohy* (18 s.), *Charcotova neuropatická osteoartropatie a odlehčení* (11 s.), *Lokální terapie v léčbě syndromu diabetické nohy a následné komplikace* (7 s). Následují: Přehled použitých zkratk, Seznam ilustrací, Medailonky hlavních autorů a Rejstřík. Literatura je uváděna za každou kapitolou, je úměrná tématu, je aktuální, poslední v roce je z roku 2014. Citace českých pramenů i českých autorů nebyly opomenuty. Kapitoly jsou proporcionální, text je psán dobrou češtinou, je plně srozumitelný a lehce se čte. Pro větší přehlednost využívá desetinné třídění na úrovni třetího řádu podřazenosti. Je doplněn (jen) čtyřmi tabulkami, zato 199 vesměs barevnými obrázky. Cíl knihy, pomoci odborníkům různých profesí, kteří se léčbou syndromu diabetické nohy zabývají, pochopit základní principy biomechaniky a ukázat možnosti jejich aplikace v léčbě, kniha jako celek splňuje. Umožnil to především polyprofesní přístup k syndromu diabetické nohy i koncepcí knihy.

**Komu knihu doporučit?** Kniha je určena především diabetologům, ambulantním i klinickým, protože především ti se setkávají s nemocnými s diabetem. Ale nejen jim. Rozhodně by se s ní měli seznámit i další specialisté – chirurgové, ortopedi, angiologové, neurologové, rehabilitační lékaři, dermatologové, ortopedičtí protetiky a všichni zabývající se podiatrií. Přínosem bude i pro zdravotní sestry spolupracující s těmito specialisty.

Nezapomeňme, že diabetiků je v České republice téměř 900 000 a že jich stále přibývá.

**prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.**  
3. interní klinika 1. LF UK a VFN  
e-mail: jan.petrasek@lf1.cuni.cz

## POZVÁNKA

na společnou pracovní schůzi  
České společnosti alergologie a klinické imunologie, České imunologické společnosti a Sekce onkologické imunologie při České onkologické společnosti  
pořádaná při příležitosti 95. narozenin prof. Ctirada Johna  
a nedožitých 90. narozenin prof. Jaroslava Šterzla,  
která se koná ve **čtvrtek 10. září 2015** od 13.00 hodin  
v Kongresovém sále Nemocnice Na Homolce v Praze

## IMUNOTERAPIE NÁDORŮ

Moderuje Jiřina Bartůňková a Blanka Říhová

Laudatio: Profesorka Ludmila Prokešová

### PROGRAM

#### **Imunoterapie – současná a budoucí klinická praxe**

*prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha*

#### **Pohľad klinického imunológa na onkologického pacienta**

*doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., OKIA OÚSA, Bratislava*

#### **Vývoj imunoterapie v klinické onkologii – imunoterapie jako znovuobrozená modalita v léčbě solidních nádorů**

*prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Onkologická klinika LF Univerzity Palackého a FN, Olomouc*

#### **Imunoterapie maligního melanomu**

*MUDr. Ivana Krajsová, Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha*

#### **Imunologie a imunoterapie urologických malignit**

*doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha*

#### **Spolupráce klinického imunologa s klinickým onkologem**

*doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc., MUDr. Eva Závařová, CSc., Imuno-onkologická ambulance, Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha*

**prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.**

předseda ČIS

**doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.**

předseda ČSAKI

Akce má charakter postgraduálního vzdělávání a je garantována ČLK (ohodnocena třemi kredity)  
jako akce kontinuálního vzdělávání.

## SPOLEK ČESKÝCH LÉKAŘŮ

**Spolek českých lékařů** v Praze pořádá v **září a říjnu 2015** pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek vždy v **17 hodin** v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

### DNE 14. ZÁŘÍ 2015

Přednáškový večer Chirurgické kliniky dospělých 2. LF UK a FNM  
Přednosta: prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

#### Kritické náhlé příhody břšní

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

Předsedající: prof. MUDr. Richard Škába, CSc.

1. Jech Z., Bocková M. Závažná poranění anorekta a perinea (10 min)
2. Bavor P. Komplikace divertikulózy tenkého střeva (10 min)
3. Pazdírek F., East B. Barotrauma tlustého střeva (10 min)
4. Kocián P., Bavor P. Perforační TBC peritonitida (10 min)
5. East B. Nechirurgická krvácení na chirurgii (10 min)

Diskuze

### DNE 21. ZÁŘÍ 2015

Přednáškový večer Gynekologicko-porodnické kliniky 3. LF UK a FNKV

Přednosta: doc. MUDr. Eduard Kučera, CSc.

#### PADOVCŮV VEČER

##### Onkogynekologie

Koordinátor: doc. MUDr. Eduard Kučera, CSc.

Předsedající: prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

1. Kučera E. Analýza onkogynekologických výkonů Gynekologicko-porodnické kliniky FNKV (12 min)
2. Kubešová B. Úskalí neinvazivní diagnostiky maligních nádorů (12 min)
3. Kubecová M. Onkogynekologická léčba v gynekologii (12 min)
4. Mardešić T. Onkofertilita (12 min)
5. Kolářová D. Výsledky COP FNKV (12 min)

Diskuze

### DNE 5. ŘÍJNA 2015

Přednáškový večer Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN

Přednosta: prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.

#### HOŘEJŠÍHO VEČER

Koordinátor: prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.

Předsedající: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

1. Kvasnička T., Malíková I., Brzežková R., Zenáhlíková Z., Kvasnička J. Monitorace nových antikoagulantů (NOAC) – zkušenosti z Trombotického centra (10 min)
2. Špaček M. Současné aplikace průtokové cytometrie v hematologii (10 min)
3. Jančíková M. Vyšetření cirkulujících nádorových buněk u pacientů s karcinomem prsu a prostaty (10 min)
4. Svobodová K., Zemanová Z., Lhotská H., Nováková M., Michalová K. Získaná uniparentální disomie v buňkách kostní dřeně nemocných s myelodysplastickými syndromy (10 min)
5. Vecka M. Analýzy lipidů: nové metody a nové postupy (10 min)
6. Kudláčková J. Chronická osteomyelitida obličejového skeletu – možnosti laboratorní diagnostiky (10 min)

Diskuze

### DNE 12. ŘÍJNA 2015

Přednáškový večer Kardiologické kliniky IKEM

Přednosta: prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

#### WEBERŮV VEČER

##### Moderní zobrazovací metody v kardiologii

Koordinátor: prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

Předsedající: prof. MUDr. Vladimír Staněk, CSc.

1. Kautzner J. Úvod (5 min)
2. Šikule V., Pravečková A. Trojrozměrná echokardiografie – principy a praktické využití (15 min)
3. Lupínek P. Role echokardiografie během nekoronárních intervencí (15 min)
4. Bláha M. Radioizotopové metody v moderní kardiologii (15 min)
5. Kočková R. Magnetická rezonance srdce (15 min)

Diskuze

### DNE 19. ŘÍJNA 2015

Přednáškový večer I. interní kliniky 1. LF UK a VFN

přednosta: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

#### EISELTŮV VEČER

Koordinátor: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

Předsedající: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

1. Trněný M. Úvod (3 min)
2. Neuwirtová R. Historická data MDS od preleukémie k MDS (12 min)
3. Jonášová A. Centrum MDS a AML na I. interní klinice, základní data MDS dnes, klasifikace, prognóza, terapie a perspektivy (12 min)
4. Konířová E. AML ve stáří, specifické aspekty diagnózy a terapie (12 min)
5. Zemanová Z., Michalová K., Březinová J. a kol. Význam cytogenetických změn a klonální heterogenity u MDS (12 min)
6. Stopka T. Pokroky v molekulární genetice u MDS a AML, kam směřujeme (12 min)

Diskuze

### DNE 26. ŘÍJNA 2015

Přednáškový večer Ústavu patologie 1. LF UK a VFN

Přednosta: doc. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.

#### ŠIKLŮV VEČER

##### Význam patologicko-anatomické pitvy v současné době

Koordinátor: doc. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.

Předsedající: prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.

1. Dundr P. Patologicko-anatomická pitva – současná situace (12 min)
2. Galko J. Zhoubné nádory imitující zánětlivá onemocnění (12 min)
3. Rohan Z. Nečekaný nálezn Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkerova syndromu – význam správné pitvevní diagnostiky pro příbuzné (12 min)
4. Planičková L. Spondylokostální dysostóza typ 1 – význam mezioborové spolupráce (12 min)
5. Rosmusová J. Mykobakteriální diagnostikované až při pitvě (12 min)

Diskuze

Vzdělávací akce jsou pořádány dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a jsou ohodnoceny dvěma kredity. Přednášky jsou zařazeny jako volitelný předmět pro studenty 1. LF UK Praha.

**prof. MUDr. Richard Škába, CSc.**  
vědecký sekretář

**prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.**  
předseda