

# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 144  
2005, č. 6, s. 361–432  
CLC EAL 144 (4)  
361–432 (2005)

INDEXED IN:  
EMBASE/Excerpta Medica  
MEDLINE/Index Medicus  
INIS Atomindex  
CHEMICAL ABSTRACTS  
Excerptováno v Bibliographia  
medica čechoslovaca

ROČNÍK 144 / 2005, č. 6

## VEDOUcí REDAKTOR

*Doc. MUDr. Petr Bartánek, CSc.*  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

## REDAKČNÍ RADA

*Prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.*  
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 00 Praha 10

*Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.*  
ÚVN, 169 02 Praha 6

*Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.*  
Ústav hematologie a krevní transfuze  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

*Prof. MUDr. Evžen Čech, DrSc.*  
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN  
Apolinářská 18, 128 08 Praha 2

*Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.*  
Urologická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

*MUDr. Norbert Gaier, CSc.*  
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN  
Albertov 4, 128 00 Praha 2

*Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.*  
Chirurgická klinika ÚVN  
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

*Pavel Hamet, M.D., PhD.*  
Centre hospitalier de l'université de Montreal  
Hotel Dieu, 3840, rue Saint-Urban  
Montreal (Québec) H2W 1T8, Canada

*Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.*  
Ústav sociálního lékařství LF MU  
Komenského nám. 2, 662 43 Brno

*Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.*  
II. interní klinika LF UK a FN  
Pospíšilova 13, 500 05 Hradec Králové

*MUDr. Pavel Jerie*  
Leymenstrasse 49  
4153 Reinach, BL 1  
Švýcarsko

*Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.*  
1. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

*Doc. MUDr. Josef Kopecký, DrSc.*  
Zdravotně sociální fakulta Ostravské univerzity  
Syllabova 19, 703 00 Ostrava - Zábřeh

*MUDr. Lubomír Kukla, CSc.*  
Oddělení preventivní a sociální pediatrie LF MU  
Bieblova 16, 613 00 Brno

*Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.* – čestný člen redakční rady  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

*Doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.*  
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

*Prof. Alexander Schirger, M.D.*  
Mayo Clinic, Hypertension W-9  
Rochester, Minnesota 55905, USA

*Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.*  
Psychiatrická klinika LF UK a FN  
500 05 Hradec Králové

*Prof. MUDr. Martin Vizek, CSc.*  
Ústav patologické fyziologie 2. LF UK  
Plzeňská 130/221, 150 00 Praha 5

*Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.*  
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

*Doc. MUDr. Aleš Žák, DrSc.*  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

## KONZULTANTI

*Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.*  
Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2

*Prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.*  
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

*Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.*  
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN  
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

**OBSAH**

**Přehledové články**

*Pirk J.*: 34 450 dnů kardiologie v českých zemích ..... 363  
*Petrák J.*: Proteomika a její místo v medicíně ..... 365  
 Komentář *Jiráček J.* ..... 370  
*Chlumský J.*: Tolerance fyzické zátěže u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí ..... 372  
*Kuneš P.*: Pentraxin 3 v zánětlivé a imunitní odpovědi ..... 377  
 Komentář *Haluzík M.* ..... 382  
 Komentář *Štípek S.* ..... 383

**Původní práce**

*Kalousová M., Žák A., Soukupová J., Štípek S., Malbohan I. M., Zima T.*: Produkty pokročilé glykace a oxidace u pacientů s aterosklerózou ..... 385  
 Komentář *Poledne R.* ..... 389  
*Půtová I., Čimbuřová M., Jarošová K., Vencovský J., Horák J.*: Mutace v genu HFE u osob s revmatickým postižením ..... 391  
 Komentář *Šilhánová E.* ..... 397  
*Daniška J., Šramková K., Kopčková J.*: Prevalence nadhmotnosti a obezity v náhodně vybrané skupině mladých žen a ich klinicko-somatické parametre ..... 399

**Kazuistika**

*Paleček T., Linhart A., Jansa P., Lubanda J.-C., Bělohávek J., Humhal J., Susa Z., Aschermann M.*: Takotsubo kardiomyopatie: popis případu a přehled literatury ..... 405  
 Komentář *Gregor P.* ..... 408

**Speciální sdělení**

*Tichý J.*: Dopravní nehody z hlediska neurologa ..... 410  
 Komentář *Honzák R.* ..... 415  
*Šnuderl M., Hoch J.*: Co lze očekávat od patologa v diagnostice karcinomu rektu? Několik zkušeností ze studijní stáže v USA ..... 417  
 Komentář *Povýšil C.* ..... 420  
*Nešpor K., Zima T., Csémy L.*: Poškození jater alkoholem ..... 422  
*Seifert B., Dítě P., Vojtíšková J.*: Jak hodnotí gastroenterologové postupy praktických lékařů v České republice – příspěvek k mezioborové spolupráci ..... 424  
 Komentář *Kment M.* ..... 429

**Osobní zprávy**

..... 431  
**Knihy** ..... 384, 398, 409  
**Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty**  
*Hlaváčková L.*: Karl Toldt ..... 432

**CONTENTS**

(No. 6, 9th Juni 2005) Journal of Czech Physicians

**Review Articles**

*Pirk J.*: 34 450 Days of Cardio-surgery in the Czech Republic ..... 363  
*Petrák J.*: Proteomics and Its Role in Medicine ..... 365  
 Commentary *Jiráček J.* ..... 370  
*Chlumský J.*: Exercise Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease ..... 372  
*Kuneš P.*: The Role of Pentraxin 3 in the Inflammatory and Immune Response ..... 377  
 Commentary *Haluzík M.* ..... 382  
 Commentary *Štípek S.* ..... 383

**Original Articles**

*Kalousová M., Žák A., Soukupová J., Štípek S., Malbohan I. M., Zima T.*: Advanced Glycation and Oxidation Products in Patients with Atherosclerosis ..... 385  
 Commentary *Poledne R.* ..... 389  
*Půtová I., Čimbuřová M., Jarošová K., Vencovský J., Horák J.*: Mutations in the HFE Gene in Patients with Rheumatic Diseases ..... 391  
 Commentary *Šilhánová E.* ..... 397  
*Daniška J., Šramková K., Kopčková J.*: Prevalence of the Overweight and Obesity in the Random Selected Group of Young Females and Their Clinical-somatic Parameters ..... 399

**Case Reports**

*Paleček T., Linhart A., Jansa P., Lubanda J.-C., Bělohávek J., Humhal J., Susa Z., Aschermann M.*: Takotsubo Cardiomyopathy: Case Report and Literature Review ..... 405  
 Commentary *Gregor P.* ..... 408

**Special Articles**

*Tichý J.*: Traffic Accidents from the View of Neurologist ..... 410  
 Commentary *Honzák R.* ..... 415  
*Šnuderl M., Hoch J.*: What to Expect from the Pathologist in the Diagnostics of Colorectal Cancer? Experience from the Clerks in the US ..... 417  
 Commentary *Povýšil C.* ..... 420  
*Nešpor K., Zima T., Csémy L.*: Alcoholic Liver Disease ..... 422  
*Seifert B., Dítě P., Vojtíšková J.*: Management of Gastrointestinal Disorders in General Practice from the Perspective of Specialists – Contribution to Interdisciplinary Cooperation ..... 424  
 Commentary *Kment M.* ..... 429

**Personal News**

..... 431  
**Books** ..... 384, 398, 409  
**The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty**  
*Hlaváčková L.*: Karl Toldt ..... 432

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2005

**ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH**

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.  
 Vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.

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

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5.

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, ve Slovenské republice Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, Vajnorská 137, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3, tel.: 00421/244 458 821, 244 442 773, fax: 00421/244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk  
 Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Spalová, e-mail: spalova@cls.cz  
 Informace o podmínkách inzercí poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 252-3, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntinszerc@cls.cz  
 Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.  
 Rukopis předán do výroby dne 5. 3. 2005. Zaslání příspěvků se nevracejí, jsou archivovány ČLS JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučně nakladatelské právo k jejich užití. Otiskované příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s.r.o., U Kněžské louky 53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 956, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## 34 450 dnů kardiologie v českých zemích\*

Pirk J.

Kardiologická klinika IKEM, Praha

## SOUHRN

Profesor Karel Maydl se narodil v Rokytnici nad Jizerou, kde jeho otec pracoval u místního soudu. Česká kardiologie se zrodila prvním úspěšným ošetřením bodného poranění srdce, které provedl Rychlík v roce 1910. Několik dalších let byla poté kardiologie pouze příležitostným ošetřením poranění srdce. Až v roce 1934 Jiří Diviš vyřadil ganglion stelatum při léčení anginy pectoris a v roce 1936 provedl operaci konstriktivní perikarditidy. V práci jsou dále zmíněny všechny zásadní okamžiky rozvoje kardiologie v Čechách a na Moravě. Ve druhé části práce jsou probrány nejčastější výkony prováděné v současné době. Je konstatováno, že česká kardiologie co do počtu i kvality operací je na západoevropské úrovni. V závěru je opět citován prof. Maydl, který zemřel na srdeční selhání a posteskl si, proč onemocněl nemocí, která by se dala ovládat nožem. A za 100 let od té doby možno konstatovat, že v IKEM bylo operováno 283 lékařů pro onemocnění srdce a výsledky operací jsou lepší než u nelékařů, takže tím se vyvrací pověst o tom, že lékaři jsou špatnými pacienty.

Klíčová slova: historie kardiologie.

## SUMMARY

*Pirk J.: 34 450 Days of Cardio-surgery in the Czech Republic*

Professor Karel Maydl was born in Rokytnice nad Jizerou, where his father was employed at the local court. Czech cardio-surgery was born with the first successful treatment of the stab in the heart, which was done by professor Rychlík in 1910. The next few years the cardio-surgery was represented only by occasional treatment of heart injury. Only in 1934 Jiří Diviš excised ganglion stelatum to cure angina pectoris and in 1936 he performed surgical treatment of constrictive pericarditis. Article reviews all Essentials moments in the development of cardio-surgery in Bohemia and Moravia. The second part of the paper gives at present the most frequently performed surgeries. It is concluded that the Czech cardio-surgery has according to the numbers and quality of the treatment the west-European level. At the end Professor Maydl, who died for heart failure, is quoted, why he himself had to be stroked by the disease, which is not possible to treat with the knife. In the 100 years since that it is possible to evaluate that in IKEM 283 medical doctors have been treated for the heart disease and results of their operations were better than in standard population. It disproves the bad record of doctors to be bad patients.

**Key words:** History of cardio-surgery.

Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 363–364.

**K**dyž jsem byl pověřen čestným úkolem, připravit letošní slavnostní Maydlovu přednášku, začal jsem přemýšlet o tom, jakou mohl mít Karel Maydl spojitost s kardiologií. Bylo mi jasné, že on sám ji aktivně provozovat nemohl, protože jeden z předních chirurgů Theodor Billroth roku 1882 řekl: „Chirurg, který by zkusil sešit ránu srdce, by měl ztratit úctu svých kolegů“ a dále paracentezi perikardu přirovnal k „prostituci chirurgického umění a chirurgické frivolitě.“

Začal jsem tedy od narození Karla Maydla. Ten se narodil 10. března 1853 v Rokytnici nad Jizerou a jeho celé jméno bylo Karel Josef Franc Maydl. Ve spolupráci se Státním archivem v Zámruku se mi podařilo získat zápis v matrice, ze kterého jsem zjistil, že se narodil v Rokytnici č.p. 227, což je dům nad náměstím, ve kterém je dnes penzion. Jeho otec Karel se narodil roku 1820 a pracoval jako příručí u Okresního soudu v Rokytnici. Matka Anna byla rozená Peřinová a narodila se roku 1825. Karel Maydl byl prostřední ze tří dětí, měl starší sestru Wilhelminu, narozenou v roce 1851, a mladší Annu, narozenou 1854. Budova soudu dodnes stojí, je na náměstí hned vedle radnice a je v ní prodejna zeleniny. Rokytnice je první souvislost mezi kardiologií a Karlem Maydlem. Několik českých kardiologů všech generací jezdí do

Rokytnice lyžovat. Prof. Jiří Bartoš z I. chirurgické kliniky 1. LF UK jezdil lyžovat mnoho let na chatu Lovčanka, já se jezdím rekreovat v létě i v zimě do Rokytnice již od roku 1968 a z nejmladší generace kardiologů dr. Jan Votava, zástupce přednosty Kardiologické kliniky FN Královské Vinohrady, si Rokytnici zamiloval natolik, že si zde postavil krásný dům.

Druhá souvislost mezi Karlem Maydlem a kardiologií je Maydlova medaile. Tuto se rozhodla udělovat Česká chirurgická společnost a Česká lékařská společnost J. E. Purkyně zvláště zasluhujícím chirurgům.

Jejím prvním nositelem v roce 2003 byl Jaroslav Procházka, zakladatel plicní a srdeční chirurgie v Hradci Králové u příležitosti jeho 90. narozenin.

Česká kardiologie se narodila roku 1910. Za její zrození považují první úspěšné ošetření bodné rány srdce, o kterém referoval prof. Emanuel Rychlík na schůzi Spolku českých lékařů v Praze 31. října 1910 v poslušárně prof. Kukuly. Předvádí 25letého muže, který před 10 dny spáchal pokus o sebevraždu. Referuje: „Vzdor desperátosti případu provedena operace. Bez narkózy otevřen kotočutální chernierovy lalok dle Fontana. Rozstřížen perikard, vybaveny z něho sraženiny krevní a za komprese digitální provedena

prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc.  
140 00 Praha 4, Vídeňská 1958/4  
fax: 241 721 362, e-mail: jan.pirk@medicon.cz

sutura bodné rány levé komory. Průběh hladký, bez komplikací, rána per prima zhojena.“ O tom, že došlo skutečně ke zhojení svědčí i to, že když prof. Rychlík slavil osmdesátiny, přišel mu tento pacient, v té době již 70letý, popřát všechno nejlepší. S osobou prof. Rychlíka jsou spojeny i další zajímavé údaje. Partnerka jiného sebevraha, kterého obdobným způsobem zachránil, řekla, že „měl toho neřáda raději nechat umřít“. Prof. Rychlík se proslavil i tím, že vedl úspěšný porod syna jedné ze známých siamských dvojčat Blažkových. A konečně další zajímavost je, že byl dědečkem premiéra Vladimíra Špidly.

V dalších letech se kardiologie zabývala především léčením poranění. V roce 1917 Otakar Kukula vyjmul projektíl ze srdce, v roce 1919 František Burian vyjmul šicí jehlu ze srdce.

První plánovaný chirurgický výkon pro srdeční onemocnění provedl v roce 1934 Jiří Diviš, který vyřadil ganliom stelatum pro léčení anginy pectoris a v roce 1936 provedl operaci konstriktivní perikarditidy. Když bylo kardiologii 27 let, tj. v roce 1937, Jan Bedrna provedl operaci tepenné dučeje a o dva roky později Vladislav Rapant provedl subklaviopulmonální spojku dle Balocka a Taussigové a operaci pro koarktaci aorty. V roce 1952 pak byl Bohumilem Špačkem zahájen kardiologický program Ústavu klinické a experimentální chirurgie v Praze. Konečně v roce 1958 provedl Jan Navrátil v Brně první operaci v mimotělním oběhu, a to operaci defektu atrioventrikulárního septa. Když bylo kardiologii 55 let, tj. v roce 1965, Jan Navrátil provedl první implantaci chlopenní náhrady a při šedesátinách v roce 1970 Jaroslav Lichtenberg a Jiří Bartoš provedli první aortokoronární bypass žilou na I. chirurgické klinice FN na Karlově náměstí. O půl roku později zahájil program aortokoronárních rekonstrukcí ten, koho můžeme považovat za skutečného zakladatele české školy koronární chirurgie, a to Libor Hejhal v pražském IKEMu. Koronární chirurgie se záhy dostala do popředí programu tohoto chirurgického pracoviště a ročně byly prováděny stovky výkonů. V roce 1984 poté Pavel Firt v týmu vedeném Vladimírem Kočandrlem provedl první úspěšnou transplantaci srdce. A konečně jsme v roce 1985, a to přesně před 20 lety a jedním dnem před dnešní přednáškou, provedli první aortokoronární bypass pomocí tepny, a to arteria mamma interna. Z počátku byla stále prováděna většina operací bez této tepny, ale během let je na všech kardiologických pracovištích prováděno více než 90 % operací s použitím této tepny.

Stručný historický výčet, ve kterém nebylo možno zmínit všechny, kteří se podíleli na rozvoji kardiologie, bych ukončil rokem 1989, kdy se kardiologie prováděla na šesti pracovištích. V Praze to bylo na Karlově náměstí ve Všeobecné fakultní nemocnici, dále v Dětském kardiocentru v Motole, v Ústřední vojenské nemocnici a v IKEM, dále v Hradci Králové a v Brně.

A jaká je současnost? V roce 2005 se kardiologie provádí na 13 pracovištích, z nichž více než dost jich je v Praze, a to 6. Kromě již dříve zmíněných center přibyla ve FN Královské Vinohrady, Dospělé kardiocentrum Motol a Homolka a zaniklo pracoviště v Ústřední vojenské nemocnici. Dále přibyla pracoviště v Plzni, v Českých Budějovicích, v Olomouci, v Ostravě a v Třinci. Počtem i spektrem operací může dnešní kardiologie nabídnout veškeré výkony a kapacita je dostatečná, takže se této pomoci dostane každému nemocnému. Největšími dvěma centry je IKEM, které provádí 15 % všech operací v České republice, a dále Brno s 13 %. Ostatní se pohybují mezi 7–9 % všech výkonů. Speciální postavení má Dětské kardiocentrum v Motole, které je na základě dohody České společnosti kardiologické chirurgie jediným centrem pro vrozené vady u dětí, provádějících ročně zhruba 450 operací na špičkové světové úrovni a pokrývá dostatečně potřebu naší republiky.

Kardiologie dospělých se zabývá především léčením ischemické choroby srdeční, a to pomocí aortokoronárních bypassů, ať

žilou, či tepnou, a dále léčením komplikací ischemické choroby srdeční, mezi které patří zejména resekce výdutí a s nimi spojená léčba závažných poruch srdečního rytmu a eventuální ruptury mezikomorové přepážky. Druhou velkou skupinou jsou operace chlopní, kde se používají nejen plastiky, ale i chlopň mechanické a biologické. V poslední době si stále větší pozornost získává chirurgická léčba poruch srdečního rytmu, ať již dříve zmíněné komorové arytmie, či léčení fibrilace síní, ať pomocí kryodestrukce, či radiofrekvenční energií.

Samostatnou kapitolou, a to jednou z nejobtížnějších, je chirurgická léčba hrudní aorty. Toto onemocnění patří do kardiologie, protože je často spojeno s nutností provádět náhradu aortální chlopně, operace se provádějí v hluboké hypotermii s cirkulační zástavou, v poslední době častěji s antegrádní mozkovou perfuzí.

Tak jako v ostatních oborech chirurgie i v kardiologii provádíme minimálně invazivní operace. Na rozdíl od ostatních disciplín chirurgie, u nás v kardiologii se může jednat o minimálně invazivní přístup, tj. například přední levostranná minithorakotomie při mammarokoronárním bypassu, či se invazivita snižuje operací bez mimotělního oběhu na bijícím srdci. Chirurgové se pyšní, kolik procent operací mohou takto udělat. Ale tak jako každá nová věc, má i tato své nejasnosti. Jako příklad bych uvedl nedávnou operaci prezidenta USA Billa Clintona, který byl odeslán do New Yorku Presbyterian hospital, což je jedno z předních center chirurgie na bijícím srdci ke čtyřnásobnému aortokoronárnímu bypassu. Jemu byla operace provedena „klasicky“ za použití mimotělního oběhu.

Z dalších novinek bych zmínil použití laseru při tak zvané transmyokardiální laserové revaskularizaci u nemocných, kterým nelze provést aortokoronární bypass. Dále provádíme transplantace srdce. U nemocných, kterým nelze pro nedostatek dárců provést transplantaci srdce a jejich stav je velice kritický, máme možnost připojení k mechanickým srdečním podporám a umožnit jim dočkat se transplantace.

Kardiologie začala prof. Rychlíkem a dovoluji mi, abych z jeho prací před koncem své přednášky znovu citoval. V roce 1926 publikoval v Časopise lékařů českých práci s názvem »Proč předčasně zmirají chirurgové?« Píše: „Musíme se zarazit nad faktem, že lidé, kteří těšili se přímo železnému zdraví, nedožijí se ani 55 let a všichni zemřeli na chorobu stejnou – arteriosklerozu – lhostejno, v jaké formě se jeví. ... z nichž uvádím: Maydla, Pavlíka, Piťhu, Kukulu, Znojemskeho ...“. Prof. Rychlík to přičítá nezdravému ovzduší na operačních sálech, a proto v závěru této práce píše o tomto doporučení, které by měli vyslyšet převážně ředitelé současných zdravotnických zařízení: „Při každé nemocnici budíž postaráno o rekreaci lékařů, zřizováním sportovních hřišť (tenisových dvorců a p.), by mladí lékaři po vykonané práci zakrátko opět na slunci a zdravém vzduchu se zotavili a nadýchané jedy opět vydýchali.“

Konečně zpět k lékařům, podle nějž je dnešní přednáška nazvána. Karel Maydl v závěru svého života, kdy již nemohl docházet na kliniku, byl ve styku s asistentem kliniky dr. Jehličkou a v jednom dopise píše: „Proč mně osud nepodal nemoc, která se dá ovládat nožem?“ A přesně za 100 let od té doby Vám mohu říci, že v letech 1973 až 2005 jsme v IKEM provedli kardiologické výkony u 283 lékařů, z nichž někteří jsou přítomni v této posluchárně. Když jsme porovnali výskyt komplikací, zjistili jsme, že všeobecně tradované rčení, že lékaři jsou špatní pacienti, není pravda. Naopak v pooperačním období měli méně poruch srdečního rytmu vyžadující dočasnou kardiostimulaci, méně infekčních komplikací, vyžadujících nasazení antibiotik než nelékaři. A to je vše, co jsem chtěl v 34 450. den České kardiologie říci.

*\*Maydlova přednáška proslovená v rámci slavnostního přednáškového večera Spolku lékařů českých 14. února 2005.*



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Proteomika a její místo v medicíně

Petrák J.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

## SOUHRN

Proteomika je nový metodický a koncepční přístup ke studiu živých systémů, který usiluje o zmapování celého proteomu – bílkovinného komplementu genomu. Snaží se tedy o kvantitativní i kvalitativní popis všech bílkovin přítomných v daný okamžik v buňce, tkáni či organismu. Základními nástroji proteomiky jsou separační techniky založené na principech elektroforézy a chromatografie, sloužící k rozdělení složitých bílkovinných směsí, a hlavně hmotnostní spektrometrie využívaná k identifikaci jednotlivých proteinů. Proteomika je velmi mladým a bouřlivě se rozvíjejícím oborem, který však již prokázal obrovský potenciál pro studium mnoha fyziologických i patologických molekulárních mechanismů i pro přímé využití v diagnostice závažných onemocnění.

**Klíčová slova:** proteomika, proteom, dvojrozměrná elektroforéza, chromatografie, hmotnostní spektrometrie.

## SUMMARY

*Petrák J.: Proteomics and Its Role in Medicine*

Proteomics is a new methodological and conceptual approach to the study of live systems, which aims to map the whole proteome - the protein complement of genome. It aspires to describe quantitatively and qualitatively all proteins present at the given moment in the cell, tissue or the organism. The principal tools of proteomics are separation techniques based on electrophoresis and chromatography, which are used to fractionate complex protein mixtures and namely the mass spectrometry used for the identification of individual proteins. Proteomics represents very young and rapid developing specialization, which has already proved its valuable potential for the study of various physiological and pathological molecular mechanisms and for the direct use in the diagnostics of serious diseases."

**Key words:** proteomics, proteome, two-dimensional electrophoresis, chromatography, mass spectrometry. Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 365–370.

**O** období nadšeného sekvenování genomů je neodvratně za námi a věda si stále více uvědomuje, že pouhá znalost sekvencí miliard bází zdaleka nestačí k objasnění biologických funkcí organismu. Stále častěji si klademe otázky týkající se přímo genových produktů – bílkovin. Proteomika je metodický systémový přístup ke studiu živých systému, který usiluje o popis proteomu, tedy o kvantitativní i kvalitativní zmapování veškerých bílkovin, které se v daném okamžiku v organele, buňce, tkáni či organismu nalézají. Proteomika studuje také to, jak se exprese bílkovin v buňce či tkáni mění při reakci na různé vnější i vnitřní stimuly, a klade si otázky týkající se vzájemných interakcí jednotlivých bílkovin.

#### PROČ PROTEOMIKA, KDYŽ UŽ MÁME GENOMIKU?

Dosavadní genomické studie přinesly množství údajů o tom, jak se mění exprese jednotlivých genů v průběhu mnoha fyziologických či patologických stavů. Tyto informace však vypovídají pouze o hladinách produkované mRNA, nikoliv o množství, struktuře, stabilitě a aktivitě proteinů, které jsou konečnými vykonavateli či

tvárci fenotypu. Ukazuje se totiž, že neexistuje přímá a spolehlivá korelace mezi hladinou mRNA a množstvím odpovídajícího proteinu v buňce (1, 2). Fenotyp organismu je podmíněn geny, ale v konečném důsledku je vytvářen bílkoviny. Odpovědi na otázky týkající se molekulárních principů biologie tedy musíme hledat ve světě bílkovin, jejich modifikací a komplexů.

Lidský genom nese zhruba 25–30 tisíc genů. Většina z nich však produkuje různé varianty mRNA, které mohou dát vzniknout několika různým proteinům, často i velmi odlišné funkce. Předpokládá se, že lidský proteom tak zahrnuje statisíce různých bílkovin. Struktura, funkce a aktivita bílkovin jsou modulovány více než 200 druhy známých posttranslačních modifikací (fosforylace, glykosylace, acetylace ap.), které představují další hladinu informace, která rovněž patří do zorného pole proteomiky. Bílkoviny jen výjimečně vykonávají svou funkci jako jednotlivé molekuly, jsou většinou součástí často velmi složitých funkčních proteinových komplexů. I ty jsou cílem proteomických studií.

Molekulární mechanismy fyziologických dějů nelze popsat na základě pouhé znalosti struktury genů a jejich exprese. Ty vypovídají jen o tom, „co je možné“. Proteomika nabízí přímý pohled na

to, co bezprostředně utváří fenotyp, na to, „co skutečně je“. Kromě řešení základních otázek molekulární fyziologie nabízí proteomika lékařským vědám množství specifických přístupů. Umožňuje například identifikaci odlišností mezi zdravou a nemocnou tkání, odhalování změn, které probíhají v buňkách vystavených působení léků, a také poskytuje cennou možnost vyhledávání biomarkerů různých onemocnění.

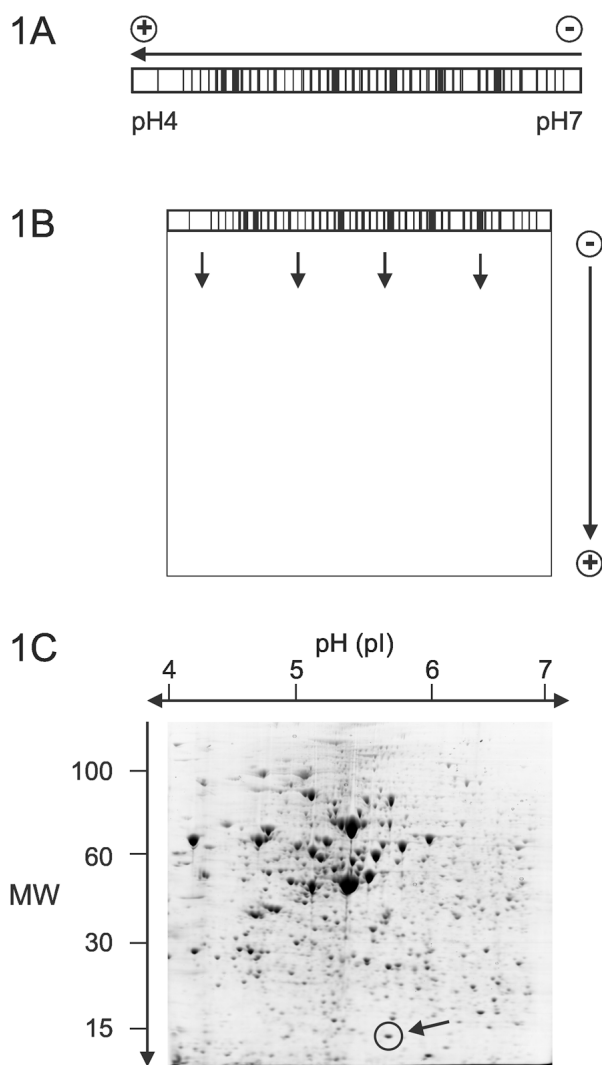
### NÁSTROJE PROTEOMIKY, 2D-PAGE

Z definice proteomiky jako oboru, který se snaží o zmapování celého proteomu, vyplývá, že výchozím materiálem proteomických studií jsou složité směsi bílkovin (tělesné tekutiny, homogenní tkání, nádorů ap.) obsahující tisíce různých bílkovin. Principem většiny proteomických experimentů je rozdělení takové složité směsi pomocí elektroforézy nebo chromatografie tak, aby bylo možné jednotlivé bílkoviny identifikovat. Nejčastěji využívanou separační technikou je tzv. dvojrozměrná elektroforéza v akrylamidovém gelu (2D-PAGE – two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis) (3). Bílkovinný vzorek (sérum, homogenní tkáň atd.) je nejprve rozdělen izoelektrickou fokusací v tenkém proužku akrylamidového gelu s gradientem pH. Zde se bílkoviny rozdělí podle jejich náboje (přesněji podle jejich izoelektrického bodu, pI) (obr. 1A). Izoelektrický bod většiny bílkovin se nalézá v rozsahu pH 4–8. Proužek gelu s rozdělenými bílkovinami je poté převeden do pufru s detergentem SDS a umístěn na horní okraj běžného akrylamidového gelu. V elektrickém poli kolmém na původní směr separace migrují bílkoviny směrem k anodě a díky přítomnosti detergentu SDS se rozdělí podle jejich molekulových hmotností (obr. 1B). Po specifickém obarvení bílkovin tak každá skvrna na gelu reprezentuje konkrétní bílkovinu, která se v gelu nalézá na souřadnicích určených jejím izoelektrickým bodem (osa x) a molekulovou hmotností (osa y). Intenzity skvrn vypovídají o relativní expresi odpovídajících bílkovin. (obr. 1C). V typickém uspořádání 2D-PAGE lze rozdělit a zviditelnit najednou až několik tisíc proteinů v jediném gelu. Výsledný obraz (specifické rozdělení skvrn a jejich intenzit) představuje specifický profil exprese bílkovin v dané tkáni. Díky relativně vysoké reprodukovatelnosti metody lze vzorce rozdělení skvrn včetně jejich intenzity porovnávat. Je tedy možné porovnat například expresi bílkovin v tkáni zdravého člověka s expresí v tkáni nemocného, nebo hledat změny v expresi bílkovin vyvolané nějakým lékem. Diferenciálně exprimované proteiny, či přesněji řečeno skvrny, lze z gelu vyříznout a identifikovat je s pomocí hmotnostní spektrometrie (viz dále).

Dvojrozměrná elektroforéza ve spojení s hmotnostní spektrometrií byly již mnohokrát úspěšně použity při odhalování změn v expresi bílkovin bezprostředně souvisejících s různými chorobami. Příkladem mohou být onemocnění srdce (4) jater (5–7), nervové soustavy (8–10), plic (11–13), žaludku (14, 15), ledvin (16, 17), krve (18–20) a mnoha dalších včetně nádorů (21–23).

### IDENTIFIKACE BÍLKOVIN POMOCÍ HMOTNOSTNÍ SPEKTROMETRIE

Proteomika by byla zcela nemyslitelná bez možnosti snadné a cenově dostupné identifikace jednotlivých bílkovin z minimálního množství vzorku. Takovou možnost dnes nabízí hmotnostní spektrometrie ve spojení s bioinformatikou. Hmotnostní spektrometrie umožňuje získat neobyčejně přesnou informaci o hmotnosti a struktuře molekul, v případě proteomiky konkrétně o molekulové hmotnosti peptidů a o jejich aminokyselinové sekvenci. K analýze a identifikaci bílkoviny tak často stačí pouhé pikomoly až femtomoly proteinu (řádově  $10^{-9}$  až  $10^{-12}$  g). Vzhledem k tomu, že celé



Obr. 1. Dvourozměrná elektroforéza (2D-PAGE) biologických vzorků

#### 1A. První rozměr

Směs je nejdříve elektroforeticky rozdělena v prostředí gradientu pH. Proteiny migrují podle jejich okamžitého celkového náboje. Ten je nulový v oblasti pH, odpovídající izoelektrickému bodu jednotlivých proteinů.

Proteiny v izoelektrickém bodě tak ztrácejí mobilitu a nemohou již z takového místa migrovat dále. Dojde tak k rozdělení celé proteinové směsi podle gradientu pH.

#### 1B. Druhý rozměr

Proužek gelu s proteiny rozdělenými v prvním rozměru je upevněn na okraj akrylamidového gelu s detergentem SDS. V elektrickém poli kolmém na směr původního dělení přecházejí bílkoviny do SDS gelu, kde migrují a rozdělují se na základě jejich molekulárních hmotností.

#### 1C. Celkový lyzát z lidských hepatomových buněk (buňky HepG2) rozdělený dvojrozměrnou elektroforézou v gradientu pH 4–7 a 10 % SDS-PAGE

Proteiny byly obarveny koloidní Coomassie Blue. Na gelu lze pozorovat přibližně 800 skvrn. Šipkou je označen vybraný protein, jehož následná identifikace je vysvětlena v obrázku číslo 2.

molekuly bílkovin jsou příliš velké pro přímou hmotnostní analýzu, je téměř vždy výchozím materiálem pro identifikaci proteinu směs peptidů vzniklých rozštěpením proteinu *in vitro* nějakou specifickou proteázou. Nejčastěji je používán trypsin, který až na výjimky štěpí specificky vždy za argininem a lyzinem a generuje tak peptidy o průměrné délce cca 10–30 aminokyselin.

Bílkovina vyříznutá z 2D-PAGE gelu je tedy nejdříve rozštěpena

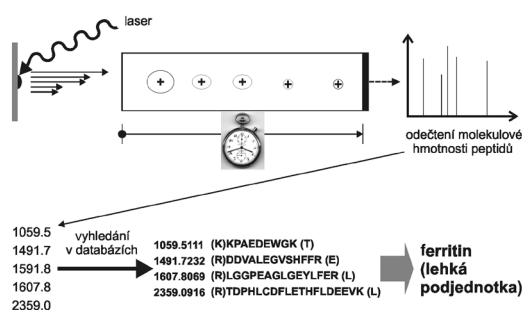
trypsinem a výsledná směs peptidů je vyextrahovaná z gelu a zbavená nečistot. Tato směs slouží jako výchozí materiál pro identifikaci bílkoviny. Prvním krokem v hmotnostní analýze je vždy ionizace peptidu. Nejčastěji je využívána metoda ionizace MALDI (matrix assisted laser desorption/ionization). Vyčištěná směs peptidů je smíchána s tzv. matrix (organická látka absorbující energii laseru), nanosená na kovový terčik a usušena. Matrix se vzorkem je pak zasažena pulzním laserem, dojde k ionizaci peptidů, jejich desorpci a přechodu do plynné fáze. Nabité molekulové ionty peptidů jsou usměrněny do analyzátoru. V analyzátoru je vakuum a ionty zde letí rychlostí, která je určena jejich molekulovou hmotností, přesněji poměrem molekulové hmotnosti a náboje (mass to charge ratio – m/z). Z velmi přesného měření doby letu nabitých peptidů analyzátořem lze vypočítat jejich přesnou molekulovou hmotnost. Analyzátoř tohoto typu je proto označován jako TOF (time of flight) (obr. 2A). Výsledkem hmotnostní analýzy je v tomto případě zjištění přesných molekulových hmotností jednotlivých peptidů (s přesností na jedno a více desetinných míst), které jsme získali štěpením námi vybraného proteinu. Změřené molekulové hmotnosti peptidů jsou vstupními daty pro vyhledání a identifikaci proteinu v dostupných proteinových a genových databázích. Principem vyhledávacího algoritmu je porovnávání naměřených molekulových vah peptidů s databází teoretických molekulových vah peptidů, které by vznikly štěpením všech známých bílkovin trypsinem. Protože databáze bílkovin nejsou ani zdaleka kompletní, jsou do pomyslného štěpení trypsinem zahrnuty i známé sekvence DNA přepsané do sekvencí aminokyselin. Tento způsob identifikace bílkovin se označuje jako peptidové mapování (peptide mass fingerprint) (obr. 2A). Přesně změřené hmotnosti několika peptidů pocházejících z jedné lidské bílkoviny zpravidla stačí k nalezení toho proteinu v databázích. V případě, že z nějakého důvodu nelze bílkovinu identifikovat pomocí peptidového mapování, nezbyvá než získat nějakou informaci o aminokyselinové sekvenci jednoho nebo více peptidů. K tomu slouží takzvaná tandemová hmotnostní spektrometrie, označovaná jako MS-MS (obr. 2B). Tento přístup vyžaduje složitější a dražší instrumentaci a spočívá v tom, že vybraný peptid je po stanovení molekulové hmotnosti zadržen v hmotnostním spektrometru a fragmentován srážkami s inertním plynem. Nejslabším článkem peptidu je peptidická vazba a při srážce s plynem proto dochází k fragmentaci peptidu až na jednotlivé aminokyseliny. Výsledkem fragmentace je v optimálním případě směs obsahující celý peptid a jeho různě velké fragmenty lišící se svou molekulovou hmotností vždy o jednu aminokyselinu. Všechny fragmenty jsou „zváženy“ druhým MS analyzátořem (proto MS-MS) a zaznamenány v podobě hmotnostního spektra. Z rozdílů naměřených molekulových hmotností fragmentů (odpovídajících jednotlivým píčkám ve spektru) a znalosti molekulových hmotností všech existujících aminokyselin lze ze spektra odečíst aminokyselinovou sekvenci výchozího peptidu. Zjištěná sekvence se pak použije k přímému vyhledávání v databázích (obr. 2B). Tímto způsobem je možné teoreticky stanovit celou sekvenci proteinu a zjišťovat mutace či modifikace peptidů.

Kromě zde popsané metody ionizace MALDI kombinované s jedním nebo se dvěma analyzátoři typu TOF se dnes běžně používají i jiné způsoby ionizace i v kombinacích s různými typy analyzátořů (kvadrupolový analyzátoř, iontová past či iontový cyklotron). Principem analýzy peptidů je však vždy jeho ionizace a následné určení jeho přesné molekulové hmotnosti na základě jeho chování ve vakuu a elektromagnetickém poli.

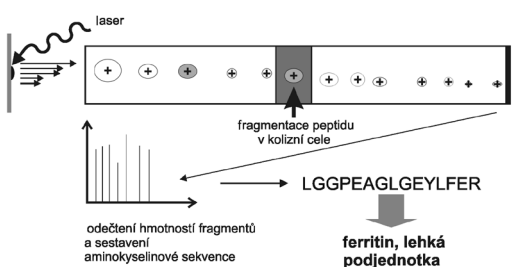
### CHROMATOGRAFICKÉ METODY V PROTEOMICE

Přestože je dvojrozměrná elektroforéza (2D-PAGE) stále nejdůležitějším nástrojem proteomiky, není zdaleka všemocná. Její hlavní slabostí je to, že není schopná dělit velmi velké bílkoviny (nad

#### 2A Identifikace proteinů peptidovým mapováním (MALDI TOF)



#### 2B Identifikace proteinů mikrosekvenováním (MALDI TOF-TOF)



Obr. 2. Identifikace bílkovin pomocí hmotnostní spektrometrie a bioinformatiky

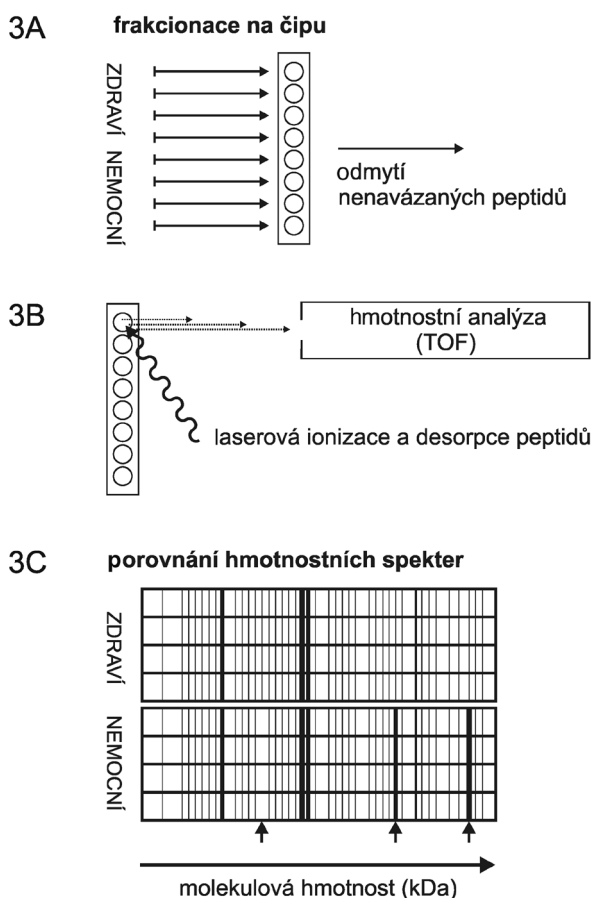
**2A.** Identifikace proteinů peptidovým mapováním pomocí MALDI-TOF  
Vybraný protein je vyříznut z gelu a rozštěpen trypsinem. Vzniklé peptidy jsou extrahovány z gelu, vyčištěny a smíchány s matrix. (Konkrétně provedeno s bílkovinou označenou šipkou na obrázku 1C). Pulz laseru ionizuje peptidy ve směsi a ty vstupují do analyzátoř TOF (time of flight). Doby letu jednotlivých peptidů analyzátořem jsou velmi přesně změřeny. Výsledkem je hmotnostní spektrum směsi peptidů. Z doby letu je spočítána molekulová hmotnost jednotlivých peptidů (přesněji poměr hmoty a náboje m/z). Změřené hmotnosti peptidů (pocházejících z jednoho proteinu) jsou porovnány se všemi teoretickými peptidy (vzniklými štěpením trypsinem) v proteinových a genových databázích. Pokud se jedná o protein, který je v databázích zastoupen alespoň v podobě sekvence DNA, dojde k jeho identifikaci. V našem případě se jednalo o lehkou podjednotku ferritinu.

**2B.** Identifikace proteinů mikrosekvenováním s pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie (zařzení MALDI-TOF-TOF)  
Směs ionizovaných peptidů je podrobena „zvážení“ pomocí změřené doby letu (TOF). Z hmotnostního spektra je vybrán peptid jehož aminokyselinová sekvence má být zjištěna. Pouze molekuly vybraného peptidu jsou zadrženy v kolizní cele, ostatní peptidy nikoliv. Do kolizní cely je vpuštěn inertní plyn a dojde tak k fragmentaci peptidu, zpravidla v místě peptidické vazby. Výsledné fragmenty jsou „zváženy“ druhým analyzátořem TOF nebo jiného typu. Ze získaného hmotnostního spektra směsi fragmentů lze odečíst alespoň částečnou aminokyselinovou sekvenci vybraného peptidu. Ta je použita k vyhledávání a identifikace výchozího proteinu v databázích.

150 kDa) ani transmembránové (vysoce hydrofobní) proteiny. Limitující je také její instrumentální náročnost, která komplikuje případnou automatizaci a analýzu velkého počtu vzorků. V posledních pěti letech vedla omezení dvojrozměrné elektroforézy k vývoji alternativních technik separace komplexních proteinových či peptidových směsí, založených na principech chromatografie.

Při chromatografických separacích v proteomice je startovním materiálem opět nějaká komplexní bílkovinná směs – například homogenát nádorové tkáně, která je však většinou podrobena specifickému štěpení trypsinem ještě před vlastní separací. Vznikne tak





**Obr. 3.** Proteinové profilování pomocí čipu a technologie SELDI. Proteinový vzorek (sérum pacienta) je nanesen na čip s chromatografickým povrchem (3A).

Na čipu je více takových separačních míst a lze tak paralelně analyzovat několik vzorků. Frakce peptidů a proteinů přítomných v séru je chromatograficky zachycena, vše ostatní je odmyto. Na chromatografický povrch se zadrženými peptidy je nanesena matrix a po zásahu pulzním laserem se peptidy ionizují a jejich molekulové hmotnosti jsou změněny v hmotnostním analyzátoru typu TOF (3B). Výsledkem je složité spektrum celé zkoumané směsi peptidů a menších bílkovin.

Pro paralelní analýzu více vzorků (např. k porovnání sér 50 zdravých jedinců a 50 nemocných) jsou spektra převáděna do grafické podoby připomínající čárové kódy (3C). Každá čárka představuje peptid o konkrétní molekulární hmotnosti. Specifické a statisticky významné rozdíly v sérech zdravých a představují potenciální diagnostické biomarkery.

extrémně složitá směs peptidů (štěpením průměrného proteinu vznikne cca 15–20 peptidů), která je potom dělena kombinací nejméně dvou chromatografických technik (2D chromatografie). Směs peptidů je nejprve rozdělena například na iontoměničích a jednotlivé frakce jsou potom dále separovány pomocí tzv. chromatografie v reverzní fázi. Jednotlivé peptidy postupně opouštějí druhou chromatografickou kolonu mohou být vedeny přímo do hmotnostního spektrometru a identifikovány. V tomto případě je identifikace možná jedině s pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie (MS-MS), kdy je peptid fragmentován a odečtena jeho aminokyselinová sekvence. Tímto způsobem byla například identifikováno velká část proteomu kvasinek (24) a téměř 1600 bílkovin z lidského epitelu včetně bílkovin hydrofobních a bílkovin přítomných v buňce ve velmi malém počtu kopií (25). Chromatografické přístupy v proteomice byly mimo jiné úspěšně využity například pro studium nádorů (26–28) a onemocnění jater (29, 30) a ledvin (16, 31).

Nevýhodou vysoce citlivých a většinou vysokotlakých chromatografických metod je jejich instrumentační náročnost a nákladnost zařízení. Tu však vyrovnává schopnost studovat i membránové pro-

teiny (receptory, transportéry a podobně), které jsou velmi zajímavé z farmakologického hlediska jako potenciální cíle různých léčiv. Na principech chromatografie kombinované s hmotnostní spektrometrií jsou založeny i velmi slibné technologie SELDI a Clinprot.

### SELDI, CLINPROT A PROFILOVÁNÍ BÍLKOVIN A PEPTIDŮ

Metoda SELDI-TOF (Surface enhanced laser desorption ionization – time of flight) známá také jako „Protein Chip Array Technology“ je novým, velmi slibným přístupem k proteomické analýze komplexních peptidových a bílkovinných směsí, který je založen na kombinaci mikrochromatografie na čipu a hmotnostní spektrometrie. Technika je určena především k analýze peptidů a malých bílkovin přítomných v biologických vzorcích, například v séru. Analýza pomocí SELDI-TOF začíná selektivní extrakcí malých bílkovin a peptidů ze vzorku na základě jejich interakcí s chromatografickým povrchem čipu. Zdržené peptidy jsou následně přímo na čipu ionizovány a analyzovány v hmotnostním spektrometru typu TOF (time of flight). Materiálem až dosud nejčastěji studovaným pomocí SELDI je sérum. Krevní sérum je velmi bohaté na bílkoviny a peptidy (odhaduje se, že obsahuje tisíce různých bílkovin a peptidů) a poskytuje tak téměř nevyčerpatelný zdroj informací o stavu organismu. Krev „sbírá“ při průchodu orgánovými systémy stopy všech probíhajících fyziologických i patologických dějů. Tato informace je nesena v podobě metabolitů, bílkovin a peptidů uvolněných z buněk a tkání. Studium proteomu nebo peptidomu krevní plazmy či séra tak nabízí vysokou šanci na nalezení specifických proteinových či peptidových biomarkerů využitelných pro včasnou a přesnou diagnostiku závažných onemocnění.

Buněčné extrakty či biologické tekutiny jsou pro přímou proteomickou analýzu zpravidla příliš komplexní, a proto je nutné je „zjednodušit“ nějakou frakcionací, v tomto případě mikrochromatografií na čipu. Pouze určitá část bílkovin ze zkoumaného vzorku je zadržena na čipu interakcí s některým z typů chromatografických maticí (anex, katex, hydrofilní, hydrofobní, metal-afinitní a bio-afinitní) na základě jejich (bio)chemických vlastností. Kombinací několika chromatografických povrchů a různých promývacích podmínek lze dosáhnout dostatečné frakcionace původního vzorku přímo na čipu. Výchozím biologickým materiálem je pouhých několik mikrolitrů vzorku (např. séra). Výsledkem analýzy pomocí SELDI je komplexní hmotnostní spektrum – proteinový profil, ve kterém jednotlivým proteinům či peptidům odpovídají píky o přesně změřené molekulové hmotnosti (veličiny  $m/z$  – mass/charge). V jednom spektru lze detekovat několik desítek až stovek peptidů. Po nezbytné normalizaci mohou být spektra porovnávána (například proteinové profily vzorků sér zdravých jedinců a pacientů s určitým typem nádorů) a hledány statisticky významné rozdíly ve spektrech představující potenciální biomarkery. Pro snazší porovnávání velkého množství spekter mohou být spektra převedena do graficky přehlednějšího znázornění připomínající čárový kód. Každá čárka kódu pak představuje jeden peptid a její umístění je dáno jeho molekulovou hmotností (obr. 3). Potenciální biomarkery je možné identifikovat, opět s pomocí hmotnostní spektrometrie.

SELDI-TOF technologie byla nedávno použita k identifikaci nových vysoce specifických a citlivých biomarkerů pro diagnostiku rakoviny močového měchýře (32), prostaty (33), vaječnicků (34), prsu (35) a také malignit jater (36), plic (37), pankreatu (38) a rovněž některých nenádorových onemocnění.

S postupem analogickým k SELDI přišla v roce 2004 firma Bruker. Její řešení nazvané Clinprot spočívá také v chromatografické mikrofrakcionaci bílkovin a peptidů, nikoliv však na čipu, ale na magnetických mikro-kuličkách. Od SELDI se tento přístup liší hlavně v tom, že navázané peptidy jsou po frakcionaci z kuliček

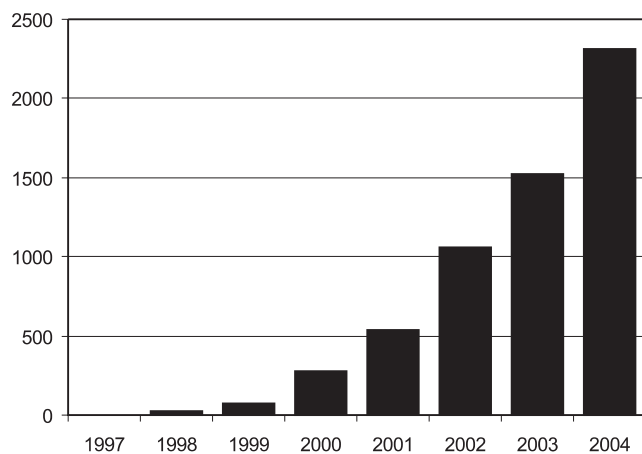


uvolněny a pouze část eluované směsi je použita k získání hmotnostního spektra (proteinového profilu). Zbylá část uvolněných peptidů může být použita k dalším analýzám, k jejich identifikaci, imunodetekci apod. Výhodou tohoto řešení je jeho flexibilita spočívající v možnosti kombinace magnetické separace s běžnými i vysoce výkonnými hmotnostními spektrometry umožňujícími fragmentaci a přímou identifikaci peptidů na základě jejich aminokyselinové sekvence. Vzhledem k tomu, že Clinprot je postupem zavedeným teprve nedávno, byly do současné doby publikovány pouze dvě práce dokumentující jeho úspěšné využití v lékařském výzkumu. Byly identifikovány specifické změny v séru u pacientů s glioblastomem (39) a u nemocných trpících astmatem (40).

Výhodou proteinového profilování, ať již s pomocí magnetických kuliček (Clinprot), nebo na čipu (SELDI) je především velmi nízká spotřeba vzorku, možnost robotizace a zpracování velkého počtu vzorku s následnou statistickou analýzou. Proto mají oba tyto přístupy značný potenciál pro rutinní diagnostiku dohledné budoucnosti.

### ZÁVĚR

Proteomika je mladý progresivní obor, který se velmi bouřlivě rozvíjí. O tom svědčí mimo jiné i exponenciální nárůst počtu publikovaných odborných prací využívajících proteomické přístupy k řešení biologických problémů (graf 1). Je téměř jisté, že během několika let proteomika přispěje k pochopení molekulárních zákonitostí života, ale že také přinese konkrétní pokrok v diagnostice a terapii závažných onemocnění.



Graf 1. Vývoj počtu odborných publikací s proteomickým zaměřením zachycených v databázi Medline

#### Zkratky

2D-PAGE	– dvojrozměrná elektroforéza (two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis)
MALDI	– desorpce a ionizace laserem za přítomnosti matrice (matrix assisted laser desorption/ionization)
MS	– hmotnostní spektrometrie (mass spectrometry)
MS-MS	– tandemová hmotnostní spektrometrie (tandem mass spectrometry)
mRNA	– messenger RNA
SDS	– dodecylsulfát sodný (sodium dodecyl sulphate)
SELDI	– desorpce a ionizace laserem usnadněná povrchem surface (enhanced laser desorption/ionization)
SELDI-TOF	– surface enhanced laser desorption ionization – time of flight
TOF	– analýza „doby letu“ nabitě částice (time of flight)

### LITERATURA

1. Gygi, S. P., Rochon, Y., Franza, B. R., Aebersold, R.: Correlation between protein and mRNA abundance in yeast. *Mol. Cell. Biol.*, 1999, 19, s. 1720-1730.
2. Chen, G., Gharib, T. G., Huang, C. C. et al.: Discordant protein and mRNA expression in lung adenocarcinomas. *Mol. Cell. Proteomics*, 2002, 1(4), s. 304-313.
3. O' Farrell, P. Z., Goodman, H. M., O' Farrell, P. H.: High resolution two-dimensional electro-phoresis of basic as well as acidic proteins. *Cell*, 12, s. 1133-1142.
4. Van Eyk, J. E.: Proteomics: unraveling the complexity of heart disease and striving to change cardiology. *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2001, 3, s. 546-553.
5. Henkel, C., Roderfeld, M., Weiskirchen, R. et al.: Identification of Fibrosis-Relevant Proteins Using DIGE (Difference in Gel Electrophoresis) in Different Models of Hepatic Fibrosis. *Z. Gastroenterol.*, 2005, 43, s. 23-29.
6. Lane, C. S., Nisar, S., Griffiths, W. J. et al.: Identification of cytochrome P450 enzymes in human colorectal metastases and the surrounding liver: a proteomic approach. *Eur. J. Cancer.*, 2004, 40, s. 2127-2134.
7. Yokoo, H., Kondo, T., Fujii, K. et al.: Proteomic signature corresponding to alpha fetoprotein expression in liver cancer cells. *Hepatology*, 2004, 40, s. 609-617.
8. Conti, A., Sanchez-Ruiz, Y., Bachi, A. et al.: Proteome study of human cerebrospinal fluid following traumatic brain injury indicates fibrin(ogen) degradation products as trauma-associated markers. *J. Neurotrauma*, 2004, 21, s. 854-863.
9. Zhuang, Z., Lee, Y. S., Zeng, W. et al.: Molecular genetic and proteomic analysis of synchronous malignant gliomas. *Neurology*, 2004, 62, s. 2316-2319.
10. Eun, J. P., Choi, H. Y., Kwak, Y. G.: Proteomic analysis of human cerebral cortex in epileptic patients. *Exp. Mol. Med.*, 2004, 36, s. 185-191.
11. Liu, Y., Chen, Q., Zhang, J. T.: Tumor suppressor gene 14-3-3sigma is down-regulated whereas the proto-oncogene translation elongation factor 1delta is up-regulated in non-small cell lung cancers as identified by proteomic profiling. *J. Proteome Res.*, 2004, 3, s. 728-735.
12. Granville, C. A., Dennis, P. A.: An overview of lung cancer genomics and proteomics. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2005, 32, s. 169-176.
13. Chen, G., Gharib, T. G., Huang, C. C. et al.: Proteomic analysis of lung adenocarcinoma: identification of a highly expressed set of proteins in tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2002, 8, s. 2298-2305.
14. Ha, G. H., Lee, S. U., Kang, D. G. et al.: Proteome analysis of human stomach tissue: separation of soluble proteins by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis and identification by mass spectrometry. *Electrophoresis*, 2002, 23, s. 2513-2524.
15. Ryu, J. W., Kim, H. J., Lee, Y. S. et al.: The proteomics approach to find biomarkers in gastric cancer. *J. Korean. Med. Sci.*, 2003, 18, s. 505-509.
16. Cutillas, P. R., Chalkley, R. J., Hansen, K. C. et al.: The urinary proteome in Fanconi syndrome implies specificity in the reabsorption of proteins by renal proximal tubule cells. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2004, 287, s. 353-364.
17. Hoffert, J. D., van Balkom, B. W., Chou, C. L., Knepper, M. A.: Application of difference gel electrophoresis to the identification of inner medullary collecting duct proteins. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2004, 286, s. 170-179.
18. Gelfi, C., Vigano, A., Ripamonti, M. et al.: A proteomic analysis of changes in prothrombin and plasma proteins associated with the G20210A mutation. *Proteomics*, 2004, 4, s. 2151-2159.
19. Harris, M. N., Ozpolat, B., Abdi, F. et al.: Comparative proteomic analysis of all-trans-retinoic acid treatment reveals systematic post-transcriptional control mechanisms in acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 2004, 104, s. 1314-1323.
20. Verrills, N. M., Walsh, B. J., Cobon, G. S. et al.: Proteome analysis of vinca alkaloid response and resistance in acute lymphoblastic leukemia reveals novel cytoskeletal alterations. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, s. 45082-45093.
21. He, Q. Y., Chen, J., Kung, H. F. et al.: Identification of tumor-associated proteins in oral tongue squamous cell carcinoma by proteomics. *Proteomics*, 2004, 4, s. 271-278.

22. **Somiari, R. I., Sullivan, A., Russell, S. et al.:** High-throughput proteomic analysis of human infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Proteomics*, 2003, 3, s. 1863-1873.
23. **Hiratsuka, M., Inoue, T., Toda, T. et al.:** Proteomics-based identification of differentially expressed genes in human gliomas: down-regulation of SIRT2 gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 309, s. 558-566.
24. **Washburn, M. P., Wolters, D., Yates, J. R. 3rd.:** Large-scale analysis of the yeast proteome by multidimensional protein identification technology. *Nat. Biotechnol.*, 2001, 19, s. 242-247.
25. **Jacobs, J. M., Motta, H. M., Yu, L. R. et al.:** Multidimensional Proteome Analysis of Human Mammary Epithelial Cells. *J. Proteome Res.*, 2004, 3, s. 68-75.
26. **Hamler, R. L., Zhu, K., Buchanan, N.S. et al.:** A two-dimensional liquid-phase separation method coupled with mass spectrometry for proteomic studies of breast cancer and biomarker identification. *Proteomics*, 2004, 4, s. 562-577.
27. **Baker, H., Patel, V., Molinolo, A. A. et al.:** Proteome-wide analysis of head and neck squamous cell carcinomas using laser-capture microdissection and tandem mass spectrometry. *Oral. Oncol.*, 2005, 41, s. 183-199.
28. **Bergen, H. R. 3rd, Vasmatzis, G., Cliby, W. A. et al.:** Discovery of ovarian cancer biomarkers in serum using NanoLC electrospray ionization TOF and FT-ICR mass spectrometry. *Dis. Markers.*, 2003-2004, 19, s. 239-249.
29. **Li, C., Hong, Y., Tan, Y. X. et al.:** Accurate qualitative and quantitative proteomic analysis of clinical hepatocellular carcinoma using laser capture microdissection coupled with isotope-coded affinity tag and two-dimensional liquid chromatography mass spectrometry. *Mol. Cell. Proteomics*, 2004, 3, s. 399-409.
30. **Lane, C. S., Nisar, S., Griffiths, W. J. et al.:** Identification of cytochrome P450 enzymes in human colorectal metastases and the surrounding liver: a proteomic approach. *Eur. J. Cancer*, 2004, 40, s. 2127-2134.
31. **Pisitkun, T., Shen, R. F., Knepper, M. A.:** Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, s. 13368-13373.
32. **Zhang, Y. F., Wu, D. L., Guan, M. et al.:** Tree analysis of mass spectral urine profiles discriminates transitional cell carcinoma of the bladder from noncancer patient. *Clin. Biochem.*, 2004, 37, s. 772-779.
33. **Qu, Y. S., Adam, B. L., Yasui, Y. et al.:** Boosted decision tree analysis of surface-enhanced laser desorption/ionization mass spectral serum profiles discriminates prostate cancer from noncancer patients. *Clin. Chem.*, 2002, 48, s. 1835-1843.
34. **Petricoin, E. F., Ardekani, A. M., Hitt, B. A. et al.:** Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet*, 2002, 359, s. 572-577.
35. **Li, J., Zhang, Z., Rosenzweig, J. et al.:** Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer. *Clin. Chem.*, 2002, 48, s. 1296-1304.
36. **Poon, T. C., Yip, T. T., Chan, A. T. et al.:** Comprehensive proteomic profiling identifies serum proteomic signatures for detection of hepatocellular carcinoma and its subtypes. *Clin. Chem.*, 2003, 49, s. 752-760.
37. **Zhukov, T. A., Johanson, R. A., Cantor, A. B. et al.:** Discovery of distinct protein profiles specific for lung tumors and pre-malignant lung lesions by SELDI mass spectrometry. *Lung Cancer*, 2003, 40, s. 267-279.
38. **Koopmann, J., Zhang, Z., White, N. et al.:** Serum diagnosis of pancreatic adenocarcinoma using surface-enhanced laser desorption and ionization mass spectrometry. *Clin. Cancer Res.*, 2004, 10, s. 860-868.
39. **Villanueva, J., Philip, J., Entenberg, D. et al.:** Serum peptide profiling by magnetic particle-assisted, automated sample processing and MALDI-TOF mass spectrometry. *Anal. Chem.*, 2004, 76, s. 1560-1570.
40. **Zhang, X., Leung, S. M., Morris, C. R., Shigenaga, M. K.:** Evaluation of a novel, integrated approach using functionalized magnetic beads, bench-top MALDI-TOF-MS with prestructured sample supports, and pattern recognition software for profiling potential biomarkers in human plasma. *J. Biomol. Tech.*, 2004, 15, s. 167-175.

Práce byla připravena s podporou grantu 303/04/0003 GA ČR.

## KOMENTÁŘ

### K článku J. Petráka „Proteomika a její místo v medicíně“

Díky obrovskému úsilí molekulární biologie během posledního desetiletí se podařilo rozluštit genomy řady organismů a na jaře roku 2003 bylo oznámeno dokončení sekvenace genomu lidského. Současné úsilí by mělo směřovat k vysvětlení a pochopení funkce genů. Genetická informace je v organismu vyjádřena ve formě proteinů, které jsou skutečnými funkčními molekulami. Téměř každý chemický proces v organismu je zprostředkován činností proteinů a i tak jednoduchý děj, jako je hydratace oxidu uhličitého, má „svůj“ enzym, karboxylat dehydratázu, který reakci urychluje více než milionkrát. Podle posledních výzkumů lidský organismus, který obsahuje asi 100 000 genů, exprimuje celkem okolo 25 000 proteinů, přičemž se odhaduje, že jedna „průměrná“ lidská buňka jich syntetizuje okolo 10 000. Celkový počet proteinů a peptidů vyskytujících se v našem organismu je ovšem mnohonásobně vyšší, a to díky posttranslačním modifikacím, alternativnímu sestihu, existenci proteinových komplexů atd. Proteinová exprese je přesně regulována, ať už na úrovni transkripce, či translace. Hladiny DNA, mRNA a proteinů si však zpravidla vzájemně neodpovídají. Z výše popsaných důvodů je jasné, že pouhá znalost sekvence genomu k objasnění jeho biologických funkcí stačit nebude. Proto se proteiny opět dostaly do středu vědeckého zájmu a vznikl nový obor proteomika.

Proteomiku lze definovat jako kvantitativní analýzu proteinů přítomných v organismu v určitém okamžiku a za přesně definovaných podmínek (1). Jde vlastně o soubor technik a metod, které analýzu proteinů umožňují. Termín proteom byl poprvé použit v roce 1994 jako

RNDr. Jiří Jiráček, CSc.  
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR  
166 10 Praha 6, Flemingovo náměstí 2  
fax: 220 183 571, e-mail: jiracek@uochb.cas.cz

vyjádření proteinového ekvivalentu genomu. Proteom představuje sadu všech proteinů, které jsou genomem v průběhu života buňky exprimovány a následně modifikovány. Termín se rovněž používá v méně obecném smyslu pro vyjádření proteinového složení organismu, orgánu, tkáně nebo tělesné tekutiny v určitém okamžiku a za přesně definovaných podmínek. Protože proteom odráží aktuální metabolický stav dané buňky nebo organismu, představuje vysoce dynamický systém, který je charakteristicky ovlivňován změnami podmínek v okolním prostředí.

Podle mého názoru představuje analýza identity a funkce proteomu(ů) jeden z nejdůležitějších úkolů pro biologické a chemické vědy nejméně v příštím desetiletí. Jsem přesvědčen, že důsledky stávajících a budoucích objevů proteomiky budou mít nesmírný pozitivní přínos zejména pro medicínu. Z tohoto důvodu vítám souhrnné práce, které lékařskou obec s proteomikou a jejími aplikacemi a výsledky pomáhají seznamovat.

Přehledný článek Jiřího Petráka přináší poměrně ucelený přehled základní literatury o problematice proteomiky a stručně a jasně vysvětluje principy jednotlivých technik, jako je dnes již tradiční dvoudimenzionální gelová elektroforéza (podle mého názoru to ale ještě dlouho bude nejplatnější technika pro separaci proteinů), hmotnostní spektrometrie či moderní čipové technologie. Jen trochu lituji, že nebyla věnována větší pozornost detailnějšímu popisu konkrétních proteomických výsledků uplatnitelných v medicíně, například identifikaci rakovinných markerů apod.

#### LITERATURA

1. **Lottspeich, F.:** Proteome Analysis: A Pathway to the Functional Analysis of Proteins. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1999, 38, 2476.

## XXIV. evropský chirurgický kongres International College of Surgeons (ICS)

Česká sekce International College of Surgeons byla pověřena, aby uspořádala v České republice XXIV. evropský chirurgický kongres ICS.

#### Datum kongresu:

25.–28. září 2005

#### Místo konání:

26.–27. září

Karolinum + Ústřední vojenská nemocnice Střešovice

28. září

Společenský dům Lázně Poděbrady

#### Jednací řeč:

26.–27. září angličtina

28. září čeština + angličtina s tlumočením

#### Témata:

vzdělávání chirurgů, mezioborová spolupráce, etika v chirurgii, břišní chirurgie, hrudní chirurgie, transplantace orgánů a tkání, kardiovaskulární chirurgie, plastická a rekonstrukční chirurgie, orgánová traumatologie

#### Přednášky:

pouze vyzvaní autoři, členové ICS

28. září – panelová diskuze o jednodenní chirurgii s českými a slovenskými lékaři,

postery zahraničních i českých autorů

#### Poplatky:

všechny akce pro členy ICS 200 euro, pro nečleny ICS 250 euro  
pro panel 28. září (jen Poděbrady) 1000 Kč, do 35 let 500 Kč

#### Kontaktní adresa pro přihlášky:

Purkyňova lékařská společnost s.r.o.

120 00 Praha 2, Sokolská 31

tel.: 224 266 223

#### Obchodní kontakty (firmy, výstavy):

ing. T. Vican, tel.: 777 999 169

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Tolerance fyzické zátěže u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí

Chlumský J.

*Pneumologická klinika I. LF UK a FTN s poliklinikou, Praha*

### SOUHRN

Omezení tolerance zátěže, zejména běžných denních aktivit, patří k nejzávažnějším klinickým projevům chronické obstrukční plicní nemoci, který navíc významně ovlivňuje kvalitu života těchto pacientů. V posledních dvou desetiletích byl učiněn významný pokrok v chápání patofyziologických principů bronchiální obstrukce u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí a jejího významu pro diagnostiku a monitorování tohoto onemocnění. V článku jsou diskutovány nejdůležitější faktory ovlivňující toleranci fyzické zátěže u pacientů s pokročilejšími formami chronické obstrukční plicní nemoci a upozorňuje rovněž na užitečný test tolerance fyzické zátěže.

**Klíčová slova:** chronická obstrukční plicní nemoc, omezení průtoku vzduchu, dynamická hyperinflace, dýchací svaly, tolerance zátěže.

### SUMMARY

*Chlumský J.: Exercise Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

Limitation of exercise tolerance, especially activities of daily living, is the most significant clinical experience, which greatly affects quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Many advances in the understanding of the pathophysiological mechanisms of bronchial obstruction in patients with COPD and their meanings for diagnosis and monitoring of the disease have occurred during the last two decades. The author discusses the most significant factors, which influence tolerance of physical exercise in patients with more advanced forms of COPD, and brings the attention to a practical test of physical capacity.

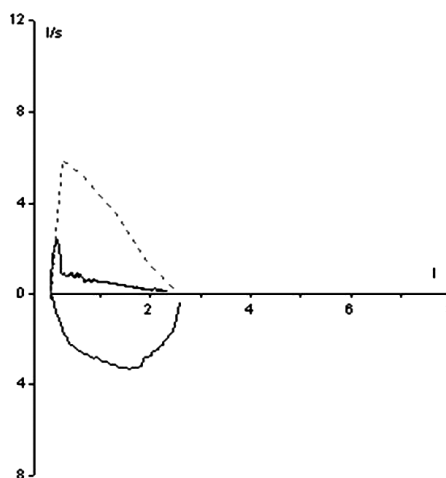
**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, airflow limitation, dynamic hyperinflation, respiratory muscles, exercise tolerance.

Ch.

*Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 372–376.*

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je závažnou invalidizující chorobou, která vede neodvratně k úmrtí pacienta. Spirometrie, prováděná obvykle metodou měření křivky průtok–objem (graf 1), je u pacientů s CHOPN považována za základní diagnostické i monitorovací vyšetření, přičemž usilovně vydechnutý objem vzduchu v průběhu první vteřiny ( $FEV_1$ ) je používán k hodnocení stupně obstrukční ventilační poruchy, efektu podávané léčby, určení prognózy onemocnění i invalidity (1). CHOPN je charakterizována zpomalením průtoku vzduchu průduškami v průběhu výdechu, způsobeným komplexem ireverzibilních strukturálních změn bronchů a plicního parenchymu, které jsou příčinou jejích klinických projevů, zejména pozvolna narůstající dušnosti při fyzické zátěži a výrazného omezení běžných denních aktivit (1). V posledních letech však stále přibývá důkazů o tom, že  $FEV_1$  koreluje relativně slabě se stupněm dušnosti, tolerancí fyzické zátěže i kvalitou života pacientů s CHOPN (2, 3). To je důvodem k hledání vhodnějšího parametru, který by byl schopen lépe předpovědět stupeň dušnosti, omezení tolerance zátěže a prognózu onemocnění. Toleranci zátěže je ovšem možné u těchto pacientů testovat i přímo, za předpokladu, že použijeme jednoduchý, pacientem snadno zvládnutelný a přitom reprodukovatelný test.

Omezení tolerance fyzické zátěže je u pacientů s CHOPN multifaktoriální a mezi nejdůležitější vlivy patří: 1. dušnost spojená s fyzickou zátěží, 2. omezení ventilace následkem změny mechaniky dýchání a dysfunkce dýchacích svalů, 3. prohloubení dysbalance ventilace a perfuze se zhoršením oxygenace, 4. dysfunkce



**Graf 1.** Křivka průtok–objem pacienta s CHOPN a zdravého jedince  
osa x – objem (l), osa y – průtok (l/s), pod průsečíkem  
s osou x – inspirační část, nad průsečíkem s osou x – expirační část,  
— – pacient s bronchiální obstrukcí, - - - - - expirační  
část křivky zdravého jedince

periferních svalů, 5. kardiální insuficience a 6. kombinace zmíněných faktorů. U jednotlivých pacientů mohou tyto faktory přispívat k limitaci fyzické zátěže různou měrou a dokonce se v průběhu



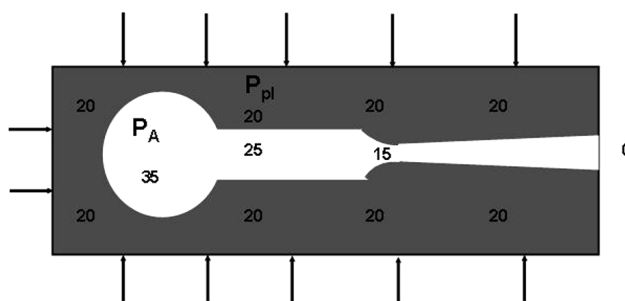
času měnit. U pacientů s pokročilejšími formami CHOPN hraje nepochybně největší úlohu omezení ventilace, a proto je jí věnován tento článek.

### PATOFYZIOLOGIE BRONCHIÁLNÍ OBSTRUKCE – RYCHLOST VYDECHOVANÉHO VZDUCHU

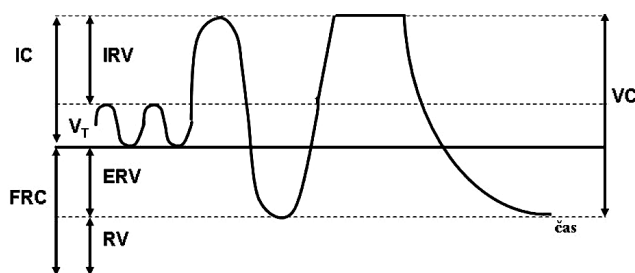
Základní známkou bronchiální obstrukce je zpomalení proudu vydechovaného vzduchu, které je obvykle vyšetřováno při usilovném expiračním manévru. Proudová rychlost je při tomto manévru dána poměrem mezi hnacím tlakem a odporem kladeným proudícímu vzduchu. Tyto veličiny jsou přitom určovány řadou mechanických vlastností plicí a funkcí dýchacích svalů. Plicí má přirozenou tendenci se smršťovat, zatímco hrudní stěna rozpínat. Objem plic, při kterém se oba proti sobě působící tlaky plicí a hrudní stěny vyrovnají, je označován jako klidová dechová poloha. V tomto bodě je tlak v pleurální dutině negativní, kolem 5 cm H<sub>2</sub>O, přičemž při nádechu dále klesá. U zdravého jedince je výdech pasivním procesem. Relaxace inspiračních dýchacích svalů na konci nádechu vede ke zvýšení pleurálního tlaku ( $P_{pl}$ ), který spolu s retrakční silou plic (vyjadřovanou elastickým tlakem plic –  $P_{el}$ ) zvyšuje tlak v alveolech ( $P_{alv} = P_{pl} + P_{el}$ ). Tím vzniká tlakový gradient mezi alveoly a atmosférou ( $P_{atm}$ ), který představuje hnací tlak pro proudění vydechovaného vzduchu. V průběhu výdechu klesá spolu s objemem plic i  $P_{alv}$ , až dojde k vyrovnání s  $P_{atm}$  a výdechový proud ustane. K tomu dojde buď při úplné deflaci plic na úroveň funkční reziduální kapacity (klidové dechové polohy), nebo předčasným inspiračním úsilím, které je dostatečně veliké, aby překonalo  $P_{el}$  při vyšším objemu plic, než je funkční reziduální kapacita (FRC). K dosažení maximálního proudění vzduchu při výdechu musí předcházet dostatečně veliké úsilí inspiračních svalů, které zaručí úplnou inflaci plic, a tudíž maximální  $P_{el}$ . Následná kontrakce expiračních dýchacích svalů (při usilovném manévru) dále zvýší  $P_{pl}$  a vede k maximálně dosažitelnému hnacímu tlakovému gradientu ( $P_{alv} - P_{atm}$ ).

Průsvit menších dýchacích cest, které nemají ve stěně zpevňující struktury a jejichž svaly nejsou kontrahovány, závisí na poměru mezi tlaky uvnitř a vně těchto cest. Tlak v určitém místě v dýchacích cestách je vlastně alveolárním tlakem zmenšeným o tlak spotřebovaný na proudění vzduchu mezi alveoly a daným místem, a proto s rostoucí vzdáleností od alveolů klesá. Tlak vně průdušek je v celé plicí v podstatě stejný a je dán silou, kterou na plicí působí hrudní stěna, tedy úměrný tlaku pleurálnímu. Zužování periferních dýchacích cest brání i tah struktur, které se na ně upínají z vnějšku. Tento tah je úměrný míře okamžitého roztahení plic a poddajnosti těchto struktur – je tím větší, čím více je plicí rozeptata a poddajnost plicní tkáně menší.

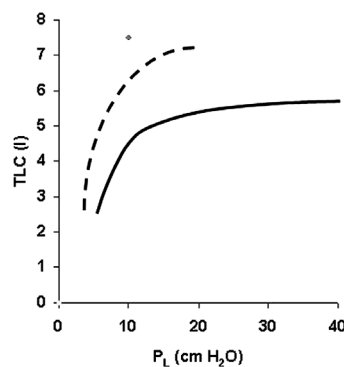
Důsledkem CHOPN je celé spektrum morfologických změn dýchacích cest a plicního parenchymu, které vedou ke zpomalení výdechového proudu. Nejdůležitější se zdá poškození alveolů a úbytek elastických vláken, zvyšující elasticitu plicní tkáně a snižující jejich retrakční tlak. Výsledkem je snížení  $P_{el}$ , a tedy i  $P_{alv}$  a hnacího tlaku. Na omezení výdechového proudu se podílí i zúžení kolapsibilních bronchiolů a zvýšení rezistence dýchacích cest. Zvýšení poddajnosti totiž omezuje oporu, kterou poskytuje kolapsibilním dýchacím cestám okolní plicní tkáň. V průběhu výdechu se snižují plicní objemy a zmenšuje se elastický tlak plic. V případě usilovného výdechu dochází k situaci, kdy se v jednom okamžiku vyrovnává tlak v dýchacích cestách s tlakem vně dýchacích cest ( $P_{pl}$ ). Tento bod tlakového vyrovnání (EPP – equal pressure point) se v průběhu výdechu posouvá od centrálních dýchacích cest směrem k periferním a dosáhne-li úroveň kolapsibilních bronchiolů, dojde k jejich zúžení a zvýšení rezistence dýchacích cest (graf 2). Za takových podmínek může být zvyšování expiračního úsilí neúčinným. Hnací tlakem vydechovaného proudu vzduchu stává rozdíl mezi  $P_{alv}$  a  $P_{pl}$



Graf 2. Kolaps periferních dýchacích cest při dosažení EPP  
EPP – bod tlakového vyrovnání mezi  $P_{pl}$  a  $P_{alv}$ ,  $P_{pl}$  – pleurální tlak,  $P_{alv}$  – alveolární tlak



Graf 3. Spirogram znázorňující základní plicní objemy a kapacity  
VC – vitální kapacita, FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem vzduchu za 1 vteřinu, IC – inspirační kapacita, FRC – funkční reziduální kapacita, V<sub>T</sub> – dechový objem, IRV – inspirační rezervní objem, ERV – expirační rezervní objem, RV – reziduální objem



Graf 4. Statické expirační křivky závislosti tlaku na objemu u zdravého jedince (—) a pacienta s emfyzémem plic (---)  
TLC – celková plicní kapacita (l),  $P_L$  – retrakční tlak plic (cm H<sub>2</sub>O)

v úrovni EPP a zvýšení expiračního úsilí vede k rovnoměrnému vzestupu obou tlaků, hnací tlak se tak stává fixovaným a rychlost vydechovaného proudu vzduchu na úsilí nezávislou (4).

Pokles elastického retrakčního tlaku plicní tkáně má za následek dřívější vyrovnání  $P_{alv}$  a  $P_{pl}$  (EPP) v průběhu výdechu, které vede k časnému kolapsu periferních dýchacích cest a uvěznění nadměrné části vydechovaného vzduchu v plicích. Dochází-li k tomuto jevu i při klidném dýchání, bývá označován jako omezení průtoku vzduchu (flow limitation).

Elastické vlastnosti plic a hrudní stěny, odpor a případný kolaps periferních dýchacích cest určují nejen rychlost proudění vydechovaného vzduchu, ale i velikost důležitých plicních objemů. FRC představuje objem vzduchu v plicích na konci pasivního výdechu, kdy dochází k vyrovnání elastického tlaku plic s elastickým tlakem hrudní stěny. K zachování tohoto objemu není nutná aktivita dýchacích svalů (graf 3) (5). Totální plicní kapacita (TLC) je definována jako objem vzduchu v plicích při jejich maximální inflaci. TLC je proto ovlivněna zvláště elastickým tlakem plic, a proto jakákoliv

změna elasticity plicní tkáně vede ke změně TLC a FRC (6). Reziiduální objem (RV) je definován jako objem vzduchu v plicích při jejich maximální deflaci. RV je ovlivněn hlavně elasticitou hrudní stěny a/nebo uzávěrem periferních dýchacích cest, kdy v průběhu výdechu dochází při poklesu plicních objemů ke snížení zevního tlaku elastické tkáně udržující průsvit periferních dýchacích cest, které pak přechodně kolabují.

Když se následkem poškození alveolů a elastické tkáně plic stává více poddajnou, plice se při maximálním nádechu více rozeplnou a zvětší se TLC. Tento jev („overdistension“) nebývá přítomen u všech pacientů s CHOPN, protože je k němu nutné významné snížení plicní elastance (5, 6). Plicní elastance se nemění v krátkých časových intervalech a není závislá na rychlosti vydechovaného vzduchu, a proto faktory, které akutně mění expirační průtoky vzduchu dýchacími cestami, neovlivňují významně hodnotu TLC, alespoň pokud nedojde k větší změně plicní poddajnosti (compliance) (7). Vzhledem k tomu, že dochází k posunu křivky závislosti tlaku na objemu doleva a nahoru (graf 4), nastává vyrovnání elastických sil plic a hrudní stěny při větším objemu vzduchu v plicích. Následkem toho dochází k posunu FRC směrem do inspiria, jevu označovanému jako plicní hyperinflace (8). V případě, že je přítomno omezení proudění vzduchu při výdechu (výše popsaným mechanismem), nemusí být pacient schopen plně vydechnout před zahájením následujícího inspiria (9). Dochází-li k nedostatečnému výdechu opakovaně, posouvá se dále poloha konce výdechu směrem k TLC a zvyšuje se RV jako následek nadměrného uvěznění vzduchu v plicích („air trapping“). Vzhledem k tomu, že je tento jev pozorován dynamicky zvláště při fyzické zátěži, je aktuální poloha výdechu označována jako objem vzduchu na konci výdechu (EELV – end expiratory lung volume) (10). Air trapping se zvýšením RV a poměru RV/TLC může následně vést k dalším změnám plicní poddajnosti a druhotně ovlivňovat sklon křivky závislosti transpulmonálního tlaku na plicním objemu a následně i polohu FRC.

### FUNKCE INSPIRAČNÍCH DÝCHACÍCH SVALŮ

V důsledku dynamického kolapsu periferních dýchacích cest při EPP zůstává tlak v alveolech na konci výdechu pozitivní. Tento jev je označován jako vnitřní pozitivní tlak na konci výdechu (PEEP – intrinsic positive end-expiratory pressure) a představuje tlakový práh, který musí inspirační svaly při každém nádechu překonat, aby mohl vzduch proudit do plic. Tato tlaková nálož představuje u pacientů s CHOPN spolu s odporovou náloží značný nárůst mechanické práce a spotřeby kyslíku na danou úroveň ventilace (11).

Dynamická hyperinflace (DH) vede u pacientů s CHOPN k ventilaci na horní, nelineární části závislosti tlaku–objem, což vede ke zvýšené elastické náloži na dýchání. Tachypnoe spojená se zvýšenou elastickou zátěží znamená nutnost zvýšit rychlost stahu svalových vláken, což nezadržitelně vede k prohloubení funkční slabosti inspiračních svalů (12). Tachypnoe při fyzické zátěži vede rovněž ke snížení dynamické plicní poddajnosti, která má u pacientů s CHOPN výraznou závislost na dechové frekvenci. DH mění vztah délky a napětí inspiračních svalů, zvláště bránice, a snižuje tak jejich schopnost vytvářet tlak. Následkem oslabení inspiračních svalů a vnitřní mechanické zátěže představuje inspirační tlak dosažený při dechovém cyklu velkou část maximální silové kapacity (13). Navíc DH disproporcionálně zvyšuje intratorakální objem vzduchu na konci výdechu, což pravděpodobně snižuje efektivitu muscui sternocleidomastoidei a muscui scaleni. DH proto může měnit vzor práce dýchacích svalů, která se stává méně efektivní a energeticky náročnější (14). Přímým efektem DH na zátěž u pacientů s CHOPN je progresivní omezení odpovědi dechového objemu ( $V_T$ ) na zvyšující se zátěž přes maximální inspirační úsilí. Poměr inspiračního úsilí  $P_{es}/PI_{max}$  (poměr tlaku v jícnu při klidovém

dýchání k maximálnímu inspiračnímu tlaku) k ventilační odpovědi ( $V_T/VC$  nebo  $V_T/VC$  v % normy) je na daném stupni zátěže nebo ventilace u pacientů s CHOPN významně vyšší než u zdravých jedinců (11).

Funkce inspiračních dýchacích svalů je nejčastěji vyjadřována parametrem maximální statické síly inspiračních svalů ( $PI_{max}$ ) měřeném při usilovném maximálním nádechu.  $PI_{max}$  je závislá na stupni plicní hyperinflace a významně koreluje s maximální zátěží dosažené při bicykloergometrii (2, 3). Do značné míry rovněž dokáže toleranci zátěže předpovědět. V posledních letech se stále více používají tlakově časové indexy dýchacích svalů ( $TT_{mus}$ ,  $TT_{0,1}$ ), které slouží nejen k odhadu jejich únavy, ale i posouzení jejich globální aktivity a energetické náročnosti jejich práce (15). Vyjadřují inspirační úsilí v závislosti na dechovém vzorci:  $TT_{0,1} = P_{0,1}/PI_{max} \times T_I/T_{tot}$  (kde  $P_{0,1}$  označuje tlak v ústech měřený 100 ms po začátku nádechu,  $T_I$  je doba nádechu a  $T_{tot}$  je doba dechového cyklu) a umožňují tak hodnotit i kompenzační mechanismy dechového vzoru při zvýšeném inspiračním úsilí. Ačkoliv je měření  $PI_{max}$  i obou indexů validizováno i při fyzické zátěži a neinvazivní metodikou, jsou k predikci tolerance zátěže častěji užívány jejich klidové hodnoty.  $TT_{mus}$  i  $TT_{0,1}$  jsou stejně jako  $PI_{max}$  ve vztahu se stupněm plicní hyperinflace a předpovídají, alespoň do určité míry, vzdálenost, kterou jsou pacienti schopni ujít při šestiminutovém testu chůzí (16).

### OMEZENÍ VENTILACE V PRŮBĚHU FYZICKÉ ZÁTĚŽE

Fyzická zátěž představuje typickou situaci vyžadující zvýšenou dodávku kyslíku tkáním zprostředkovanou zvýšenou minutovou ventilací. U zdravého jedince je zvýšená minutová ventilace představovaná především zvýšením dechového objemu a teprve následně mírným zvýšením dechové frekvence.

Pacienti s CHOPN rovněž zvyšují na počátku zátěže dechový objem, ale rychlost vydechovaného proudu vzduchu je následkem snížení elastického tlaku plic snížena při předčasném kolapsu periferních dýchacích cest. Doba jejich výdechu je neúměrně prodloužena a objem plic není schopen dosáhnout rovnovážného bodu, tj. relaxačního objemu respiračního systému (FRC). EELV měřený pomocí změny inspirační kapacity (IC) je od počátku zátěže určen dynamickými změnami, kdy je EPP dosahováno čím dál častěji po začátku výdechu, a postupně se posouvá směrem k TLC (17). EELV je proto vysoce variabilním parametrem, který se může v průběhu fyzické zátěže výrazně měnit, v některých případech až o více než 1 litr. V důsledku progresivního zvyšování EELV se snižuje inspirační rezervní objem (IRV) a inspirium se stává mechanicky limitováno výší TLC (18). Ačkoliv nemusí k posunu EELV dojít v každém případě, přibližně 80 % pacientů s CHOPN vykazuje v průběhu bicykloergometrie významnou změnu EELV. Ve srovnání se zdravými jedinci stoupá u pacientů s CHOPN mnohem výrazněji také dynamický objem plic na konci nádechu (EILV – end-inspiratory lung volume) (19). Dechový objem ( $V_T$ ) zůstává u pacientů s CHOPN významně nižší a poměr  $V_T/IC$  významně vyšší.  $V_T$  je tudíž shora omezen velikostí TLC a zesopda stoupající hodnotou EELV (graf 5) (17, 19). Dochází tak k mechanické limitaci  $V_T$  a minutové ventilace ( $V_E$ ). Změna EELV bývá s ohledem na patofyziologický mechanismus označována u pacientů s CHOPN jako dynamická hyperinflace (DH).

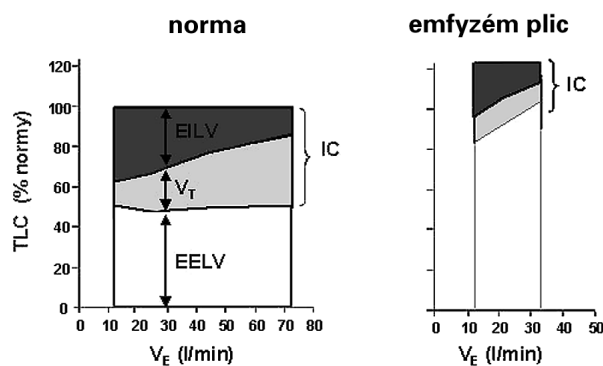
Vzhledem k technické náročnosti byla většina dosud publikovaných měření prováděna při bicykloergometrii. Opakovaně se podařilo prokázat, že maximální  $V_T$  koreluje významně s klidovou IC (20) a její změnou v průběhu fyzické zátěže (17). Tolerance fyzické zátěže, obvykle vyjadřovaná jako vrcholová spotřeba kyslíku při zátěži (peak $VO_2$ ), souvisí významně s  $V_T$ , klidovou IC i maximální

IC v průběhu fyzické zátěže. V jedné ze studií byl  $V_T$  (standardizovaný jako % z normy vitální kapacity – VC) odpovědný za 47 % variability  $peakVO_2$  (17).

V posledních letech byly do klinické praxe zavedeny testy chůzí, zvláště pro svoji jednoduchost, reprodukovatelnost a nově zjišťovaný klinický význam. Nejrozšířenější z těchto testů, šestiminutový test chůzí (6-MWT – 6-minute walk test) je jednoduchým testem prováděným na uzavřené chodbě, při kterém je hlavním hodnotícím parametrem vzdálenost, kterou je pacient schopen ujit za dobu 6 minut, přičemž rychlost chůze je limitována pouze jeho obtížemi (21). Za normální hodnotu je na základě provedených studií považována vzdálenost větší než 500 m pro ženy a větší než 600 m pro muže, pro zohlednění věku vyšetřovaného možné vyjádření vzorcem:  $6-MWD = 800 - (5,4 \times \text{věk})$  (22, 23). Většinou je 6-MWT používán v souvislosti s terapeutickou intervencí, v tomto případě se má test provádět ve stejnou denní dobu. Klinicky významná změna v ušlé vzdálenosti se mírně liší mezi jednotlivými diagnózami, pro pacienty s CHOPN je udávána hodnota 50–55 metrů. Vzdálenost ušlá při 6-MWT (6-MWD – 6-minute walking distance) je závislá především na stupni plicní hyperinflace, difuzní kapacitě plic pro oxid uhelnatý ( $D_{LCO}$ ) a funkci dýchacích svalů. 6-MWD je evidentně významně závislá i na stupni dynamické plicní hyperinflace, která je však u testů tohoto typu obtížně měřitelná, obvykle zjišťovaná podle změny IC měřené po ukončení testu (24). 6-MWD je dobře reprodukovatelná a citlivá na terapeutické zásahy, jako například plicní fyzioterapii (25), volum reduktivní operace plic (LVRS – lung volume reduction surgery) (26) a plicní transplantaci (LTx – lung transplantation). Bylo prokázáno, že 6-MWT provedený po absolvování ambulantní plicní rehabilitace je nezávislým předpovědním faktorem přežití u pacientů s CHOPN. Při poklesu 6-MWD pod 300 metrů výrazně stoupá riziko úmrtí na CHOPN, které se ve dvouletém období pohybuje kolem 40 %, zatímco pacienti s 6-MWD menší než 100 metrů mají 80% riziko úmrtí (27). Na rozdíl od bicykloergometrie koreluje 6-MWT u pacientů s CHOPN s kvalitou života a stupněm dušnosti, a má tak užší vztah k běžným denním aktivitám, které poměrně dobře odráží (3). Relativně málo je však známo o fyziologické odpovědi na 6-MWT u pacientů s CHOPN. Bylo prokázáno, že ve srovnání s bicykloergometrií dosahují pacienti s CHOPN při 6-MWT srovnatelných hodnot  $peakVO_2$ , přičemž hodnoty vrcholového výdeje oxidu uhličitého ( $peakVCO_2$ ) a laktátu jsou při 6-MWT nižší. Některými autory je dále popisován rozdíl v saturaci hemoglobinu kyslíkem ( $SpO_2$ ) mezi těmito dvěma testy, jehož důvod nebyl dosud sledován. Z pilotních výsledků lze říci, že 6-MWT je doprovázen výraznější dynamickou plicní hyperinflací (měřenou pomocí změny IVC v průběhu testu) a mechanickou limitací  $V_E$ . Navíc změna IVC v průběhu testu chůzí koreluje dobře se změnou  $SpO_2$ , z čehož lze usuzovat, že desaturace je nejspíš způsobena prohloubením nepoměru ventilace a perfuze při výraznější dynamické plicní hyperinflaci (29). 6-MWT, při kterém nízká hladina laktátu v krvi pravděpodobně určuje nižší  $VCO_2$  a  $V_E$ , je proto považován za sice submaximální, ale vytrvalostní test.

### ZÁVĚR A KLINICKÝ VÝZNAM

Tolerance zátěže a dušnost s fyzickou zátěží spojená jsou hlavními příznaky pacientů s pokročilejšími formami CHOPN. Předpovědní význam běžně měřených dynamických ventilačních parametrů (zejména  $FEV_1$  a FVC) pro dušnost a toleranci fyzické zátěže je relativně omezený. Oba příznaky jsou určeny především stupněm plicní hyperinflace, její dynamickou změnou v průběhu zátěže a funkcí dýchacích svalů. V běžné klinické praxi lze stupeň statické i dynamické hyperinflace odhadovat jednoduchým měřením IC nebo IVC, které mají alespoň orientační předpovědní schop-



**Graf 5.** Srovnání změn plicních objemů při zvyšování ventilace u zdravého jedince (levý panel) a pacienta s CHOPN (pravý panel), u kterého dochází k limitaci dechového objemu (a následně minutové ventilace) dynamickou hyperinflací EELV – objem vzduchu na konci výdechu,  $V_T$  – dechový objem, EILV – objem vzduchu na konci nádechu,  $V_E$  – minutová ventilace, TLC – celková plicní kapacita

nost pro určení limitace fyzické zátěže. Bicykloergometrie, donekádna nejčastější způsob testování tolerance fyzické zátěže, však ve srovnání s 6-MWT velmi málo koreluje s kvalitou života a pravděpodobně neodráží limitaci každodenních fyzických aktivit pacientů s CHOPN. Doposud však existuje relativně málo srovnání fyziologické odpovědi na fyzickou zátěž mezi oběma testy (28). Předpokládá se však, že jsou doprovázeny odlišnou ventilační i respirační odpovědí (29). Přesto je pro testování tolerance fyzické zátěže 6-MWT vhodným testem pro svoji jednoduchost, citlivost a opakovatelnost, který má mj. významnou předpovědní hodnotu pro přežití těchto nemocných.

### Zkratky

DH	– dynamická hyperinflace
$D_{LCO}$	– difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý
EELV	– objem vzduchu na konci výdechu (end expiratory lung volume)
EILV	– objem vzduchu na konci nádechu (end-inspiratory lung volume)
EPP	– bod tlakového vyrovnání (equal pressure point)
$FEV_1$	– usilovně vydechnutý objem vzduchu v průběhu 1. vteřiny
FRC	– funkční reziduální kapacita
FVC	– usilovně vydechnutá vitální kapacita
CHOPN	– chronická obstrukční plicní nemoc
IC	– inspirační kapacita
IRV	– inspirační rezervní objem
LTx	– transplantace plic (lung transplantation)
LVRS	– volumreduktivní operace plic (lung volume reduction surgery)
$P_{alv}$	– alveolární tlak
$P_{atm}$	– atmosferický tlak
PEEP	– pozitivní tlak na konci výdechu (intrinsic positive end-expiratory pressure)
$peakVO_2$	– vrcholová spotřeba kyslíku
$peakVCO_2$	– vrcholový výdej oxidu uhličitého
$P_{el}$	– elastický tlak
$P_{es}$	– tlak v jícnu při klidném nádechu
$P_{I_{max}}$	– maximální inspirační tlak
$P_{pl}$	– pleurální tlak
$P_{0,1}$	– tlak v ústech měřený 100 ms po začátku klidného nádechu
RV	– reziduální objem
$T_I$	– doba nádechu
TLC	– totální plicní kapacita
$TT_{mus}$ , $TT_{0,1}$	– indexy práce dýchacích svalů
$T_{tot}$	– doba celého dechového cyklu



SpO <sub>2</sub>	– saturace hemoglobinu kyslíkem měřená pulzním oxymetrem
6-MWT	– šestiminutový test chůzí (6-minute walk test)
6-MWD	– vzdálenost ušlá při šestiminutovém testu chůzí (6-minute walking distance)
VC	– vitální kapacita
V <sub>E</sub>	– minutová ventilace
V <sub>T</sub>	– dechový objem

### LITERATURA

- Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. An official statement of the American Thoracic Society. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 136, s. 225-244.
- Wijkstra, P. J., TenVergert, E. M., van der Mark, T. W. et al.: Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1994, 49, s. 468-472.
- Chlumský, J., Štěrbová, L., Smolíková, L. et al.: Vztah ventilačních plicních parametrů, tolerance fyzické zátěže a kvality života u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. *Vnitř. Lék.*, 2002, 4, s. 320-324.
- Altose, M. D.: Pulmonary mechanics. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary diseases and disorders*. Second edition. New York, McGraw-Hill, 1988, s. 171-184.
- Leith, D. E., Brown, R.: Human lung volumes and the mechanisms that set them. *Eur. Respir. J.*, 1999, 13, s. 468-472.
- Gibbon, G. J.: Lung volumes and elasticity. *Clin. Chest. Med.*, 2001, 22, s. 623-635.
- Yan, S., Kaminski, D., Sliwinski, P.: Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, s. 55-59.
- Gibbon, G. J.: Pulmonary hyperinflation: a clinical overview. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, s. 2640-2649.
- Pellegrino, R., Brusasco, V.: Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur. Respir. J.*, 1997, 10, s. 543-549.
- O'Donnell, D. E., Webb, K. A.: Exertional breathlessness in patients with chronic airflow obstruction. The role of lung hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, s. 1351-1357.
- O'Donnell, D. E., Chau, L. K. I., Bertley, J. C. et al.: Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, s. 109-115.
- Pride, N. B., Macklem, P. T.: Lung mechanics in disease. In: Fishman, A. P., ed. *Handbook of physiology*, sec. 3, vol. III, part 2. The respiratory system. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1986, s. 659-692.
- Killian, K. J., Jones, N. I.: Respiratory muscles and dyspnea. *Clin. Chest. Med.*, 1988, 9, s. 237-248.
- Grimby, G., Bunn, J., Mean, J.: Relative contribution of rib cage and abdomen to ventilation during exercise. *J. Appl. Physiol.*, 1968, 24, s. 159-166.
- Hayot, M., Ramonatxo, M., Matecki, S. et al.: Non-invasive assessment of inspiratory muscle function during exercise. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162, s. 2201-2207.
- Chlumský, J., Smolíkova, L., Salajka, F.: Non-invasive assessment of respiratory muscle function and its relationship to exercise tolerance in patients with chronic obstructive airway disease. *Chest*, 2003, 124 (Suppl.), s. 98S.
- O'Donnell, D. E., Seville, S., Webb, K. A.: Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 164, s. 770-777.
- Johnson, B. D., Weisman, I. M., Zeballos, R. J. et al.: Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*, 1999, 116, s. 488-503.
- O'Donnell, D. E., Lam, M., Webb, K. A.: Measurements of symptoms, lung hyperinflation and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158, s. 1557-1565.
- Eltayara, L., Backlake, M. R., Volta, C. A., Milic-Emili, J.: Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, s. 1726-1734.
- Solway, S., Brooks, D., Lacasse, Y. et al.: A qualitative systemic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*, 2001, 119, s. 256-270.
- ATS statement. Guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 166, s. 111-117.
- Enright, P. L., Sherrill, D. L.: Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158, s. 1384-1387.
- Marin, J. M., Carrizo, S. J., Gascon, M. et al.: Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, s. 1395-1399.
- Celli, B. R.: Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, s. 861-864.
- Geddes, D., Davies, M., Koyama, H. et al.: Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, s. 239-245.
- Pinto-Plata, V. M., Cote, C., Cabral, H. et al.: The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor as a survival in severe COPD. *Eur. Respir. J.*, 2004, 23, s. 28-33.
- Palange, P., Forte, S., Onorati, P. et al.: Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *J. Appl. Physiol.*, 2000, 88, s. 1715-1720.
- Chlumský, J., Novotná, S., Anton, J. et al.: Physiological responses to the 6-minute walk test and the incremental cycling differ in patients with COPD. *Eur. Respir. J.*, 2004, 24 (Suppl. 48), s. 215.

Práce byla podpořena grantem č. NR 7767/3-2004, Interní grantové agentury MZ ČR.

## VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích neopomítjeli citovat domácí autory.

Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti. Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých



## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Pentraxin 3 v zánětlivé a imunitní odpovědi

Kuneš P.

Kardiologická klinika FN a LF UK, Hradec Králové

## SOUHRN

Pentraxin 3 (PTX3) je prvním a dosud nejdůležitějším proteinem z nové skupiny tzv. dlouhých pentraxinů. Svou strukturou a funkcí se PTX3 do značné míry podobá klasickým neboli krátkým pentraxinům, C-reaktivnímu proteinu a sérovému amyloidu P. V některých důležitých jednotlivostech se ale PTX3 od klasických pentraxinů liší. Podrobnosti o těchto rozdílech přináší následující článek. Všechny tři uvedené pentraxiny se podílejí na obraně organismu před pronikajícími patogenními mikroorganismy a na odstraňování vlastních apoptotických buněk, kdy chrání organismus před rozvojem autoimunitních reakcí. Funkčním protipólem pentraxinu 3 je TNF $\alpha$ . Fyziologický průběh obranných reakcí vyžaduje koordinovanou aktivitu obou působků. Je-li rovnováha mezi nimi porušena, dochází v závislosti na převažující nebo chybějící aktivitě jednoho z působků ke zvýšené náchylnosti organismu k některým infekcím, vyvolaným zejména podmíněně patogenními fungálními původci, anebo k poškození organismu reakcemi obranného zánětu. Přehledný článek pojednává o významu pentraxinu 3 na základě současných informací.

**Klíčová slova:** pentraxin 3, C-reaktivní protein, cytokiny, komplementový systém, apoptóza, dendritické buňky, T lymfocyty, *Aspergillus fumigatus*.

## SUMAMRY

*Kuneš P.: The Role of Pentraxin 3 in the Inflammatory and Immune Response*

Pentraxin 3 is the first detected and so far the most important protein from the recently recognized group called the long pentraxins. The structure and function of PTX3 resembles in many aspects that of the short or classical pentraxins, i.e. C-reactive protein and the serum amyloid P component. There are, however, several important differences between the two groups of pentraxins that will be mentioned in more detail in the article. All of the above mentioned pentraxins take an active part in the first-line defense of the host against invading pathogenic microorganisms and in the clearance of the host's own apoptotic cells. The latter mechanism impedes the onset of destructive autoimmune reactions. A biologically relevant antipode of PTX3 is represented by TNF $\alpha$ . Physiologic course of the defense reactions depends on a closely co-ordinated activity of both peptides. In case of an unchecked or missing activity of either peptide, a disturbance in their mutual balance results in increased susceptibility of the host to conditionally pathogenic fungi or in increased damage to host's own tissues inflicted by the defense reactions. This review article deals with the physiopathologic importance of pentraxin 3 as has been gained on the basis of the most up-to-date information.

**Key words:** pentraxin 3, C-reactive protein, cytokines, the complement system, apoptosis, dendritic cells, T lymphocytes, *Aspergillus fumigatus*. Ku.

Čas. Lék. Čes., 2005, 144, pp. 377–382.

## PENTRAXINY: PROTEINY AKUTNÍ FÁZE

**Pentraxin 3** (PTX3), někdy též označovaný jako TSG14 (TNF-stimulated gene 14), patří do stále se rozrůstající rodiny proteinů souhrnně nazývaných pentraxiny. Z evolučního hlediska představují pentraxiny velmi staré proteinové struktury, jejichž základní podoba zůstala uchována od jednoduchých bezobratlých živočichů, jako je koryš *Limulus polyphemus*, až po nejvyspělejší obratlovce včetně člověka. Po stavební stránce je pentraxinům společná cyklická multimerická struktura. Po funkční stránce se pentraxiny účastní reakcí vrozené, antigenně nespecifické imunitní odpovědi a odstraňování buněk odumřelých apoptotickou smrtí. Stoupající zájem o pentraxiny je v posledních letech motivován jejich prokazatelnou účastí v patogenezi aterosklerózy (1).

Mezi „klasické“ nebo též „krátké“ pentraxiny, které jsou známy už několik desítek let, patří C-reaktivní protein (CRP) a sérový amyloid P (SAP). CRP je reprezentantem proteinů akutní fáze, kte-

ré jsou vytvářeny v játrech pod řídicím vlivem prozánětlivých cytokinů, především IL-6. V reakci akutní fáze se plazmatické koncentrace CRP rychle zvyšují na stonásobky až tisícinásobky klidových hodnot. SAP je reaktantem akutní fáze u drobných hlodavců, například u myši, zatímco u člověka jsou plazmatické koncentrace SAP relativně stálé a jejich vzestup v celkové zánětlivé odpovědi je z kvantitativního hlediska málo významný. CRP a SAP vážou struktury (ligandy) na cílových objektech většinou – i když nikoli výlučně – za účasti kalciových iontů. Typickými ligandy klasických neboli krátkých pentraxinů jsou cholinofosfát, etanolaminofosfát, DNA a chromatin jader odumírajících buněk, imunitní komplexy, některé složky komplementového systému a proteiny mezibuněčné hmoty. V souvislosti s narůstáním poznatků a ateroskleróze jako celkovém onemocnění se zánětlivou a (auto)imunitní složkou přibývá i poznatků o úloze CRP jako biomarkeru a mediátoru kardiovaskulárních onemocnění, tedy nejen ischemické nemoci srdeční, ale i tepenné hypertenze, městnavé srdeční slabosti a cévních mozkových příhod (2).

## STRUKTURA PTX3: PODOBA A ODLIŠNOSTI S KLASICKÝMI PENTRAXINY

Genový produkt TSG-14 byl získán jako kvantitativně nejvýznamnější protein, který vytvářejí lidské fibroblasty stimulované *in vitro* prostřednictvím TNF $\alpha$ . Nezávisle na tomto zjištění, z časového hlediska však téměř simultánně, byl získán identický protein (s jedinou výjimkou, a to přítomností methioninu namísto leucinu na 202. pozici aminokyselinového řetězce) při stimulaci lidských endotelových buněk prostřednictvím IL-1 $\beta$ . Výsledný produkt byl označen jako PTX3. **C-terminální část** proteinu PTX3/TSG14 se vyznačuje nápadnou podobou (*homologií*) s klasickými pentraxiny, C-reaktivním proteinem a sérovým amyloidem P. **N-terminální část** PTX3/TSG14 se nepodobá žádnému známému proteinu. Příslušná cDNA pro PTX3/TSG-14 kóduje protein o 381 aminokyselinách, z nichž 17 představuje signální sekvenci, která se odštěpuje při sekreci hotového produktu. C-terminální „pentraxinová“ doména zahrnuje 203 aminokyseliny, na něž navazuje samostatná, klasickým pentraxinům cizí N-terminální část o 161 aminokyselinách. Secernovaný protein PTX3/TSG14 má po odštěpení signální peptidové sekvence molekulovou váhu 42 kDa. Definitivní protein má po úplné glykosylaci molekulovou váhu 47 kDa. V souladu se zařazením mezi pentraxiny vytvářejí jednotky PTX3 struktury vyššího řádu, nejčastěji dekamery (deset jednotek PTX3) nebo dodekamery (dvacet jednotek PTX3) (3).

## ORGÁNOVÁ A BUNĚČNÁ TVORBA PTX3

V normálním klidovém lidském séru nebo plazmě jsou koncentrace PTX3 na hranici detekčních možností současných laboratorních metod. Na rozdíl od klasických pentraxinů je tvorba PTX3 v hepatocytech zanedbatelná. Podobně ani interleukin-6 nemá na tvorbu PTX3 prakticky žádný řídicí vliv. PTX3 je naopak vytvářen v jiných orgánech, zejména v srdci a v příčně pruhovaných svalech, dále pak v plicích, ovariu, tymu a kůži. V buněčných kulturách je PTX3 tvořen fibroblasty, endotelovými buňkami, buňkami monocyto-makrofágové řady a dendritickými buňkami, které byly stimulovány prostřednictvím TNF $\alpha$  nebo IL-1 $\beta$ . V buňkách monocyto-makrofágové řady zvyšuje tvorbu PTX3 také bakteriální lipopolysacharid a složky buněčných stěn mykobaktérií označované jako liparabinomany. Tvorbu PTX3 v buňkách monocyto-makrofágové řady tlumí IFN $\gamma$  (4).

## PTX3 A KOMPLEMENT

Oproti klasickým pentraxinům vykazuje PTX3 poněkud odlišné spektrum vazebných ligandů: neváže většinu struktur, které klasické pentraxiny vážou pomocí kalciových iontů. PTX3, tedy neváže cholinofosfát, hlavní vazebnou strukturu C-reaktivního proteinu. PTX3 však váže s vysokou afinitou komplementový faktor C1q, popřípadě komplex C1qC1rC1s. Vazba PTX3 s C1q má charakter kompetitivní inhibice: V prostředí s nadbytkem CRP nebo SAP dochází k zábraně vazby mezi PTX3 a C1q ve prospěch vazby C1q s krátkými pentraxiny. Prostředí, v němž se vazba mezi PTX3 a C1q odehrává, určuje konečnou podobu této interakce, jíž může být buď aktivace, nebo inhibice klasické cesty komplementové kaskády. PTX3 vytvářený přímo ve tkáních aktivuje komplement. Tato aktivace má lokální ráz, působení komplementu zůstává omezeno na ložisko zánětlivé reakce. Pokud ale dochází k vzestupu koncentrací PTX3 v krevním oběhu, klasická cesta aktivace komplementu je pentraxinem 3 inhibována. Mechanismus této zábrany spočívá ve vsunutí PTX3 mezi C1q a ostatní faktory komplementové kaskády. V krevním oběhu je faktor C1q v podstatě izolován pentraxinem 3 od následujících složek komplementu. V průběhu zánětlivé odpo-

vědi brání PTX3 tímto mechanismem nežádoucí systémové aktivaci komplementu (5).

## SEKREČNÍ FENOTYP MAKROFÁGŮ

Normální buněčná homeostáza vyžaduje, aby ze všech tkání byly průběžně odstraňovány staré a poškozené buňky, které odumírají apoptotickou smrtí. Apoptotické buňky jsou „rezervoárem“ potenciálně nebezpečných autoantigenů, zejména fragmentů nitrobuněčných organel a jaderného chromatinu. V tkáních s probíhající zánětlivou odpovědí je apoptotická buněčná smrt mnohonásobně vystupňována. Zatímco patogenní mikroorganismy jsou fagocytovány prostřednictvím makrofágů, které byly aktivovány prozánětlivými cytokiny TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a/nebo IFN $\gamma$ , pohlcování vlastních apoptotických buněk vede k přesmyku proteosyntetického a sekrečního fenotypu makrofágů k tvorbě a sekreci protizánětlivých působků IL-10 a TGF $\beta$ . Životaschopné vlastní buňky jsou tak chráněny před poškozením reakcemi obranného zánětu (bystander damage). Výsledek zánětlivé reakce – likvidace patogenních mikroorganismů *versus* poškození vlastních tkání – je podmíněn souhrou obou zdánlivě protichůdných procesů (6, 7).

## APOPTÓZA A DENDRITICKÉ BUŇKY

Staré a poškozené buňky vlastních tkání jsou pohlcovány nejen makrofágy, ale také dendritickými buňkami. Dendritické buňky patří spolu s monocyty/makrofágy, B lymfocyty a endotelovými buňkami mezi tzv. buňky předkládající antigeny (antigen-presenting cells, APCs). Dendritické buňky představují spojovací článek mezi vrozenou (antigenně nespecifickou) a adaptivní (antigenně specifickou) imunitní odpovědí, neboť jsou jedinou buněčnou populací, která je schopná předkládat antigeny tzv. „naivním“ neboli „nezadaným“ (non-committed) T lymfocytům. Od těchto Th0 lymfocytů se odvíjí buněčná nebo humorální imunitní odpověď proti antigenům, s nimiž se organizmus dosud nesetkal a proti kterým tedy nemá k dispozici paměťové T lymfocyty nebo B lymfocyty (8).

Prekurzory dendritických buněk pocházející z kostní dřeně nesou ve své membráně diferenciací antigen CD34. Krevním proudem jsou roznášeny do jednotlivých orgánů, v nichž osidlují tkáňové intersticiu (9). Zde se CD34+ prekurzory mění v nezralé dendritické buňky, které vykonávají místní imunologický dozor: S neobyčejnou účinností zachycují cizorodé antigeny včetně patogenních mikroorganismů (10). K vychytávání antigenů používají dendritické buňky receptory, které se nacházejí v jejich membránách. Mezi nejdůležitější membránové receptory patří:

- receptory pro Fc domény imunoglobulinů, označované jako Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII a Fc $\gamma$ RIII, a receptory pro komplementové fragmenty, zejména receptor CR3, jimiž jsou pohlcovány imunitní komplexy a bakterie;
- tzv. „toll-like“ receptory, které se účastní identifikace biologicky aktivních struktur v bakteriálních stěnách a solubilních působků, které jsou společné různým patogenním mikroorganismům (lipopolysacharid, peptidoglykan, kyselina lipoteichová, fragmenty CpG bakteriální DNA),
- scavengerový receptor CD36 a integriny  $\alpha$ v $\beta$ 3 a  $\alpha$ v $\beta$ 5, které jsou používány k fagocytóze apoptotických buněk (11–13).

## PŘEDKLÁDÁNÍ ANTIGENŮ DENDRITICKÝMI BUŇKAMI

Po zachycení antigenu přestupují (migrují) dendritické buňky do lymfatických cév, jimiž se dostávají do spádových mízních uzlin. V průběhu migrace dochází k vyzrávání dendritických buněk. Na

procesu vyzrávání se vedle kontaktu dendritických buněk s antigenem podílejí i prozánětlivé cytokiny TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IFN $\gamma$  (14). Vyzrávání dendritických buněk naopak inhibují protizánětlivé působky, jako IL-10, TGF $\beta$ , některé prostaglandiny a kortikosteroidy (15, 16). Zralé dendritické buňky ztrácejí schopnost vychytávat antigeny, na druhé straně však získávají schopnost předkládat na svém povrchu antigenní peptidy ve vazbě na molekuly MHC třídy I nebo II (17). Současně dochází k expresi kostimulačních molekul CD80 neboli B7-1 a CD86 neboli B7-2 (18). Komplex antigenní peptid + molekuly MHC třídy I nebo II, který dendritické buňky předkládají specifickému receptoru T lymfocytů (TCR), vytváří antigenně specifický „signál 1“, který aktivuje vlastní imunitní odpověď. Interakce kostimulačních molekul, které předkládají dendritické buňky odpovídajícím protějškům (CD28) na povrchu T lymfocytů (CD80-CD28, CD86-CD28), vytváří antigenně nespecifický „signál 2“ (19). Druhý signál prodlužuje čas, který je potřebný pro kompletní aktivaci imunitní odpovědi například tím, že oddaluje apoptózu buněk předkládajících antigen (20). Pouhá prezentace antigenu bez současné kostimulace vede k předčasnému odumření dendritických buněk i antigenně specifických T lymfocytů. To může být jeden z mechanismů, jimiž dendritické buňky brání rozvoji autoimunitních reakcí proti antigenům pocházejícím z vlastních odumírajících buněk. Prezentace autoantigenů bez kostimulace vyvolá klonální delecí (vyřazení) autoreaktivních T lymfocytů (21). Mimořádný význam v rozvoji imunitní odpovědi má komplex CD40/CD40L, snad nejdůležitější mezibuněčný komunikační systém nejen v aktivaci imunitních reakcí, ale i například v patogenezi aterosklerózy. Vazba proteinu CD40, který se nachází na povrchu buněk předkládajících antigen, s odpovídajícím protějškem na povrchu T lymfocytů, jímž je CD40L (L – ligand, terminologicky správně označen namísto CD40L je CD154), zesiluje aktivaci obou buněčných typů, tedy dendritických buněk i T lymfocytů včetně tvorby a sekrece prozánětlivých či protizánětlivých cytokinů (22). Tyto komplikované obousměrné signály, které dávají imunitní odpovědi konečnou podobu, jsou zajišťovány prostřednictvím signální dráhy, která vede k aktivaci transkripčního jaderného faktoru NF $\kappa$ B (23).

### **APOPTOTICKÁ BUNĚČNÁ SMRT V ZÁNĚTLIVÉ REAKCI**

Za normálních okolností odumírají buňky vlastních tkání v nepřítomnosti prozánětlivých signálů, které by vedly k vyzrávání dendritických buněk. V průběhu zánětlivé odpovědi však vlastní buňky odumírají v prostředí s vystupňovanou koncentrací prozánětlivých působků (24). Důsledkem je mnohonásobně zvýšené vyzrávání dendritických buněk. Antigeny předkládané zralými dendritickými buňkami aktivují T lymfocyty, které zahajují imunitní odpověď proti jejich nositelům, většinou patogenním mikroorganismům. Přesto je i za těchto okolností imunitní odpověď namířena cíleně proti cizorodým antigenům a ne proti autoantigenům z vlastních buněk, jejichž přísun je v důsledku vystupňované apoptózy mnohonásobně zvýšen. V prostředí zahlceném prozánětlivými cytokiny tedy musí být přítomny ochranné působky, které brání fagocytóze vlastních odumírajících buněk vyzralými dendritickými buňkami s následným rozvojem autoimunitních reakcí (25). Vedle už zmíněných protizánětlivých cytokinů patří mezi tyto ochranné působky také PTX3.

### **PTX3 A OCHRANA APOPTOTICKÝCH BUNĚK**

Místní tvorba PTX3 je zahájena dříve, než nastává syntéza klasických pentraxinů buňkami jaterního parenchymu. Tvorba PTX3 je pečlivě regulována i z časového hlediska: Zůstává omezena na tu

fázi apoptózy, v níž dochází ke shlukování autoantigenů v buněčných membránách, tzv. apoptotických puchýřích (blebs). PTX3 se tedy váže k buněčným membránám až v pozdní fázi apoptózy, později než annexin V nebo  $\beta$ 2-GPI ( $\beta$ 2-glycoprotein I). Apoptotické buňky, v jejichž membráně je přítomen PTX3, jsou chráněny před fagocytózou zralými dendritickými buňkami. Na proces vyzrávání dendritických buněk jako takový nemá PTX3 žádný vliv (26). Prezentace autoantigenů T lymfocytům nezralými dendritickými buňkami v přítomnosti PTX3 udržuje imunitní toleranci buněk vlastních tkání i v prostředí s vystupňovanou zánětlivou reakcí. Vazba PTX3 na membrány apoptotických buněk má charakter kompetitivní inhibice: PTX3 může být z této vazby vytěsněn nadbytkem CRP nebo SAP. Oba klasické pentraxiny zastávají na systémové úrovni tutěž úlohu, jakou zastává PTX3 na místní úrovni: Podporují fagocytózu vlastních apoptotických buněk bez současné aktivace, popřípadě za aktivního útlumu zánětlivých reakcí (27). Všechny tři pentraxiny zajišťují rovněž vazbu komplementového faktoru C1q na apoptotické puchýře. Faktor C1q je jako jediná složka komplementového systému vytvářen nejen hepatocyty, ale i makrofágy a nezralými dendritickými buňkami. Z kvantitativního hlediska je extrahepatální tvorba faktoru C1q významnější než jeho syntéza buňkami jaterního parenchymu (28). Faktor C1q zahajuje aktivaci komplementu klasickou cestou. Na povrchu materiálu určeného k fagocytóze se v součinnosti s pentraxiny hromadí komplementové fragmenty C3b/iC3b, které působí jako opsoniny tlumící zánětlivou odpověď (29). V roli opsoninů se uplatňují také všechny tři pentraxiny, tedy nejen CRP a SAP, ale i PTX3 (30). Pokud pentraxiny nejsou v daném prostředí přítomny, je komplement aktivován v celém rozsahu. Na povrchu fagocytovaného materiálu se hromadí terminální komplementové komplexy C5b-9(n), jejichž působením je zánětlivá odpověď zesilována.

### **REGULAČNÍ ÚČINKY PTX3 NA ZÁNĚTLIVOU ODPOVĚĎ**

Zatímco CRP a SAP jsou vytvářeny v játrech a krevním proudem jsou přenášeny k ložiskům zánětlivé reakce, je PTX3 vytvářen lokálně, v místech, kde zánětlivá reakce právě probíhá. Na orgánové úrovni přispívá k tvorbě PTX3 nejvýznamněji myokard a kosterní svalstvo, a to i v případech, kdy se primární zánětlivé ložisko nachází v jiném orgánu, například v mozku (31). PTX3 vytvářený pod vlivem vlivem TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a/nebo mikrobiálních rozpadových produktů působí jako citlivý regulátor místních reakcí zánětlivé a imunitní odpovědi. Výchozí poznatky o vlivu PTX3 na průběh obranných reakcí byly získány na transgenních myších, které exprimují zvýšené množství PTX3 (PTX3 Tg: transgene), nebo na tzv. „knock-out“ myších, u nichž byl vyřazen gen pro tvorbu pentraxinu 3 („PTX3 -/-, PTX3-null“).

### **PTX3 V ZÁNĚTLIVÉ ODPOVĚDI: OCHRANNÉ PŮSOBNÍ**

Transgenní myši, které po zánětlivé stimulaci vytvářejí zvýšená množství PTX3, jsou odolné k účinkům bakteriálního lipopolysacharidu a k sepsi, která je vyvolána podvazem slepého střeva a jeho punkcí. Tento model (CLP – caecal ligature and puncture) vede k průniku smíšené bakteriální flóry do peritoneální dutiny a s velkou přesností napodobuje polymikrobiální bakteriémiu u člověka, která je provázána relativně nízkými plazmatickými koncentracemi lipopolysacharidu, ale vysokými koncentracemi prozánětlivých cytokinů. Konstitutivní (klidová, nestimulovaná) tvorba PTX3 je u transgenních myší srovnatelná s kontrolními zvířaty. Transgenní myši se nicméně vyznačují zvýšenou klidovou tvorbou interleuki-



nu-10, hlavního protizánětlivého působku. Po zánětlivé stimulaci, která je vyvolána intraperitoneální aplikací lipopolysacharidu nebo podvazem a punkcí céka, dochází u transgenních myši k výraznému vzestupu tvorby PTX3, a to především v endotelových buňkách myokardu a příčně pruhovaných svalů, nikoli v buňkách jaterního parenchymu. Oproti kontrolním zvířatům je vzestup plazmatických koncentrací PTX3 provázen rychlejšími poklesy koncentrací IL-10 a rychlejšími vzestupy koncentrací TNF $\alpha$ . Dostatečné aktivity TNF $\alpha$ , která není omezena protichůdnými účinky IL-10, se v počátečních fázích peritonitidy připisuje stěžejní podíl na mobilizaci prvotní obranné linie, kterou představují granulocyty, tkáňové makrofágy, trombocyty a fibroblasty. Včasným a dostatečně intenzivním působením TNF $\alpha$  jsou tyto buňky zánětlivě aktivovány a nabývají schopnosti pohlcovat patogenní mikroorganismy. Peritoneální makrofágy transgenních myši, které byly stimulovány účinky TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  a/nebo bakteriálního lipopolysacharidu, vytvářejí vysoká množství oxidu dusnatého. Indukovaná tvorba NO zvyšuje baktericidní kapacitu organismu, a pokud zůstává omezena na zánětlivá ložiska, zlepšuje i místní hemodynamické podmínky včetně rychlejšího ústupu zánětlivé reakce. V pozdějších fázích peritonitidy ukončí IFN $\gamma$  další tvorbu PTX3 buňkami monocyto-makrofágové řady. Aktivace makrofágů se snižuje zpět na klidovou úroveň. Zánětlivá reakce je omezena časově i místně (32).

### PTX3 V ZÁNĚTLIVÉ ODPOVĚDI: DESTRUKTIVNÍ PŮSOBNÍ

Opačná situace nastává v průběhu sterilního zánětu, jehož příkladem je reperfuze ischemického orgánu, kdy PTX3 – podobně jako C-reaktivní protein – zvyšuje u postižených jedinců nejen orgánové poškození, ale i celkovou mortalitu. Názorným příkladem jsou opět PTX3-transgenní myši. Okluze arteria mesenterica superior po dobu 60 minut u nich vyvolá ischemii tenkého střeva a 30minutová reperfuze po uvolnění tepenného uzávěru vede k rozvoji typického ischemicko-reperfučního poškození. U transgenních i kontrolních zvířat je reperfuze postiženo nejen duodenum, ale také distální ileum a zejména plíce, tedy vzdálený orgán, který se nachází zcela mimo povodí kompromitovaného tepenného řečiště. Obě zvířecí linie vytvářejí v postižených orgánech pentraxin 3. Podle očekávání je tvorba PTX3 u transgenních myši mnohonásobně vyšší než u kontrolních zvířat. Postižené orgány se u obou skupin vyznačují zejména:

1. zvýšenou cévní permeabilitou, která vede k jejich edematóznímu prosáknutí;
2. zvýšenou zánětlivou infiltrací, na které se podílejí především polymorfonukleárními leukocyty (neutrofil);
3. a rozvojem okrsků tkáňové hemoragie.

U transgenních zvířat s vysokou tvorbou PTX3 je orgánové poškození závažnější:

4. V duodenu je nápadnější prosáknutí střevních klků, jejichž povrch je rozrušen hlubokými erozemi.
5. Buněčná infiltrace střevní stěny je mnohonásobně vyšší.
6. Plíce transgenních myši se rovněž vyznačují vyšší zánětlivou celularizací a větším rozsahem edematózního prosáknutí. Na rozdíl od kontrolních zvířat nezůstává toto prosáknutí omezeno na tkáňové intersticiu, ale edematózní tekutina zaplavuje i nitro většiny alveolů.

Transgenní zvířata vytvářejí v postižených orgánech větší množství prozánětlivých cytokinů (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) a chemotaktického působku MCP-1. Nejdůležitější rozdíl však představují mnohonásobně vyšší plazmatické koncentrace TNF $\alpha$  u transgenních myši. Podání solubilního chimérického receptoru pro TNF $\alpha$  (sTNFR1-IgG) transgenním myšim bezprostředně před zahájením reperfuze snižuje jejich mortalitu na úroveň kontrolních zvířat (33). Mezi PTX3 a TNF $\alpha$  existuje oboustranná pozitivní zpětná vazba. Tvorba PTX3 je vyvolána

působením TNF $\alpha$ , ale platí i obrácený vztah: Tvorba TNF $\alpha$  je působením PTX3 dále zvyšována. Tento reciproční vztah se uplatňuje i v celkové zánětlivé reakci. Pokud je tato reakce vyvolána mikrobiálními původci, je výsledné působení dvojice PTX3+TNF $\alpha$  pro organismus příznivé. V případě sterilního zánětu, kde chybí jasně definovaný cílový objekt, má tandem PTX3+TNF $\alpha$  na organismus zničující dopad.

### DEFICIT PTX3: POSTIŽENÍ IMUNOKOMPROMITOVANÝCH JEDINCŮ

Myši, kterým PTX3 zcela chybí („PTX3 -/-, PTX3-null“), podléhají infekci vyvolané fungálním původcem *Aspergillus fumigatus*. Běžné myši jsou schopny této infekci úspěšně čelit a v naprosté většině ji přežívají. Po průniku aspergilových konidií (spór) do terminálních dýchacích cest dochází k tvorbě prozánětlivých cytokinů v přísně koordinované posloupnosti IL-18→TNF $\alpha$ →IL-12→IFN $\gamma$ . Vzhledem k tomu, že zvýšená tvorba IL-18 nevyžaduje zvýšený přepis mRNA (vzestup tvorby tohoto cytokinu se odehrává zvýšeným štěpením prekurzorové molekuly pro-IL-18 enzymem označovaným jako kaspáza-1), stává se TNF $\alpha$  klíčovým působkem pro tvorbu následujících prozánětlivých cytokinů, a tím i působkem, který rozhodující měrou zajišťuje obranyschopnost napadeného organismu proti aspergilové infekci (34, 35).

V případě PTX3 -/- myši s nedostatečnou tvorbou TNF $\alpha$  se průběh infekce vyznačuje masivním osídlením plic a mozku fungálním patogenem (36). Obranyschopnost proti *Aspergillus fumigatus* je zajišťována jak fagocytujícími makrofágy, tak i aktivací Th1 lymfocytární odpovědi, tedy antigenně specifické imunitní odpovědi zprostředkované cytotoxickými T lymfocyty (37). V plicích infikovaných PTX3 -/- myši dochází k poklesu koncentrace IFN $\gamma$ , působku aktivujícího makrofágy, a IL-12, cytokinu polarizujícího Th1 lymfocytární odpověď. Zvyšuje se naopak lokální koncentrace IL-4 a IL-10, tedy cytokinů s imunopresivním působením. Dendritické buňky PTX3 -/- myši nejsou schopny při kontaktu s aspergilovými spórami vytvářet IL-12 ani zvýšit tvorbu molekul MHC třídy II. Výsledkem je nedostatečná baktericidní účinnost alveolárních makrofágů a nedostatečný rozvoj Th1 lymfocytární odpovědi (38). Nastává relativní převaha odpovědi Th2, tedy antigenně specifické imunitní odpovědi zprostředkované protilátkami (imunoglobuliny) (39). Pro účinnou obranyschopnost proti aspergilové infekci však protilátky nemají rozhodující význam (40). Naproti tomu mononukleární fagocyty běžných myši nebo zdravých lidí, které byly vystaveny působení konidií plísně *Aspergillus fumigatus*, pravidelně zvyšují tvorbu pentraxinu 3. PTX3 usnadňuje pohlcení aspergilových konidií alveolárními makrofágy a následně jejich nitrobuňkové usmrcení. Význam PTX3 v kontrole aspergilové infekce dále podtrhuje skutečnost, že podání exogenního PTX3 snižuje mortalitu infikovaných PTX3 -/- myši na úroveň kontrolních zvířat. Myši, kterým chybí komplementový faktor C1q, trpí rovněž zvýšenou náchylností k infekci vyvolané tímto podmíněně patogenním původcem. Exogenní PTX3 poskytuje účinnou ochranu i C1q -/- zvířatům. Na druhé straně nebyl prokázán rozdíl mezi PTX3 -/- a běžnými zvířaty ve schopnosti čelit infekci vyvolané bakterií *Listeria monocytogenes*. Obranyschopnost PTX3 -/- jedinců není v tomto případě nijak postižena. PTX3 tedy hraje důležitou úlohu přinejmenším ve vrozené rezistenci proti fungálnímu patogenu *Aspergillus fumigatus*, ale izolovaný deficit PTX3 nevyvolá povšechný pokles obranyschopnosti organismu (41). Výhledově by snad PTX3 mohl zvyšovat obranyschopnost celkově imunokompromitovaných jedinců, jako jsou HIV-pozitivní osoby nebo nemocní po transplantaci kostní dřeně. Myši s alogenní transplantací kostní dřeně, jimž byly inokulovány konidie *Aspergillus fumi-*



*gatus*, jsou podáním exogenního PTX3 chráněny před rozvojem smrtící infekce. V této indikaci má PTX3 srovnatelnou nebo dokonce vyšší účinnost než amfotericin B (42).

**Zkratky**

- APCs – antigen-presenting cells
- CLP – caecal ligature and puncture
- CRP – C-reaktivní protein
- DNA – kyselina deoxyribonukleová
- IFN – interferon
- IL – interleukin
- L – ligand
- MCP – macrophage chemotactic protein
- PTX3 – pentraxin 3
- TCR – membránový receptor T lymfocytů pro vazbu antigenů
- TGF – transforming growth factor
- TNF – tumor necrosis factor
- TSG-14 – genový produkt
- SAP – sérový amyloid P

**LITERATURA**

1. **Bottazzi, B., Peri, G., Garlanda, C. et al.:** The long pentraxin PTX3: from innate immunity to ischemic heart disorders. *Int. Congress Series*, 2004, 1262, s. 63-66.
2. **Li, J.-J., Fang, C.-H.:** C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Medical Hypotheses*, 2004, 62, s. 499-506.
3. **Wisniewski, H.-G., Vilček, J.:** Cytokine-induced gene expression at the crossroads of innate immunity, inflammation and fertility: TSG-6 and PTX3/TSG-14. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2004, 15, s. 129-146.
4. **Introna, M., Alles, V. V., Castellano, M. et al.:** Cloning of mouse PTX3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood*, 1996, 87, s. 1862-1872.
5. **Nauta, A. J., Bottazzi, B., Mantovani, A. et al.:** Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q. *Eur. J. Immunol.*, 2003, 33, s. 465-473.
6. **Sewnath, M. E., Olszyna, D. P., Birjmohun, R. et al.:** IL-10-deficient mice demonstrate multiple organ failure and increased mortality during *Escherichia coli* peritonitis despite an accelerated bacterial clearance. *J. Immunol.*, 2001, 166, s. 6323-6331.
7. **Clatworthy, M. R., Smith, K. G. C.:** FcγRIIb balances efficient pathogen clearance and the cytokine-mediated consequences of sepsis. *J. Exp. Med.*, 2004, 199, s. 717-723.
8. **Morelli, A. E., Thomson, A. W.:** Dendritic cells: regulators of alloimmunity and opportunities for tolerance induction. *Immunol. Rev.*, 2003, 196, s. 125-146.
9. **Ryncarz, R. E., Anasetti, C.:** Expression of CD86 on human marrow CD34+ cells identifies immunocompetent committed precursors of macrophages and dendritic cells. *Blood*, 1998, 91, s. 3892-3900.
10. **Yrlid, U., Wick, M. J.:** Salmonella-induced apoptosis of infected macrophages results in presentation of a bacteria-encoded antigen after uptake by bystander dendritic cells. *J. Exp. Med.*, 2000, 191, s. 613-624.
11. **Morelli, A. E., Larregina, A. T., Shufesky, W. J. et al.:** Internalization of circulating apoptotic cells by splenic marginal zone dendritic cells: dependence on complement receptors and effect on cytokine production. *Blood*, 2003, 101, s. 611-620.
12. **Schwandner, R., Dziarski, R., Wesche, H. et al.:** Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, s. 17406-17409.
13. **Albert, M. L., Pearce, S. F. A., Francisco, L. M. et al.:** Immature dendritic cells phagocytose apoptotic cells via αvβ5 and CD36, and cross-present antigens to cytotoxic T lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 1998, 188, s. 1359-1368.
14. **Trevejo, J. M., Marino, M. W., Philpott, N. et al.:** TNF-α-dependent maturation of local dendritic cells is critical for activating the adaptive immune response to virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, s. 12162-12167.
15. **Allavena, P., Piemonti, L., Longoni, D. et al.:** IL-10 prevents the differentiation of monocytes to dendritic cells but promotes their maturation to macrophages. *Eur. J. Immunol.*, 1998, 28, s. 359-369.
16. **Ebner, S., Hofer, S., Nguyen, V. A. et al.:** A novel role for IL-3: human monocytes cultured in the presence of IL-3 and IL-4 differentiate into dendritic cells that produce less IL-12 and shift Th cell responses toward a Th2 cytokine pattern. *J. Immunol.*, 2002, 168, s. 6199-6207.
17. **Inaba, K., Turley, S., Yamaide, F. et al.:** Efficient presentation of phagocytosed cellular fragments on the major histocompatibility complex class II products of dendritic cells. *J. Exp. Med.*, 1998, 188, s. 2163-2173.
18. **Dilioglou, S., Cruse, J. M., Lewis, R. E.:** Function of CD80 and CD86 on monocyte- and stem cell-derived dendritic cells. *Exp. Mol. Pathol.*, 2003, 75, s. 217-227.
19. **Riley, J. L., June, C. H.:** The CD28 family: a T-cell rheostat for the therapeutic control of T-cell activation. *Blood*, 2005, 105, s. 13-21.
20. **Luft, T., Maraskovsky, E., Schnurr, M. et al.:** Tuning the volume of the immune response: strength and persistence of stimulation determine migration and cytokine secretion of dendritic cells. *Blood*, 2004, 104, s. 1066-1074.
21. **Jonuleit, H., Schmitt, E., Steinbrink, K., Enk, A. H.:** Dendritic cells as a tool to induce anergic and regulatory T cells. *Trends Immunol.*, 2001, 22, s. 394-400.
22. **Stout, R. D., Suttles, J.:** The many roles of CD40 in cell-mediated inflammatory responses. *Immunol. Today*, 1996, 17, s. 487-492.
23. **Hofer, S., Rescigno, M., Granucci, F. et al.:** Differential activation of NF-κB subunits in dendritic cells in response to Gram-negative bacteria and to lipopolysaccharide. *Microbes Infection*, 2001, 3, s. 259-265.
24. **De Freitas, I., Fernández-Somoza, M., Essenfeld-Sekler, E., Cardier, J. E.:** Serum levels of the apoptosis-associated molecules, tumor necrosis factor-α/tumor necrosis factor type-I receptor and Fas/FasL, in sepsis. *Chest*, 2004, 125, s. 2238-2246.
25. **Aprahamian, T., Rifkin, I., Bonaglio, R. et al.:** Impaired clearance of apoptotic cells promotes synergy between atherosclerosis and auto-immune disease. *J. Exp. Med.*, 2004, 199, s. 1121-1131.
26. **Rovere, P., Peri, G., Fazzini, F. et al.:** The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood*, 2000, 96, s. 4300-4306.
27. **Bottazzi, B., Vouret-Craviari, V., Bastone, A. et al.:** Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, s. 32817-32823.
28. **Nauta, A. J., Daha, M. R., van Kooten, C., Roos, A.:** Recognition and clearance of apoptotic cells: a role for complement and pentraxins. *Trends Immunol.*, 2003, 24, s. 148-154.
29. **Verbovetski, I., Bychkov, H., Trahtemberg, U. et al.:** Opsonization of apoptotic cells by autologous iC3b facilitates clearance by immature dendritic cells, down-regulates DR and CD86, and up-regulates CC chemokine receptor 7. *J. Exp. Med.*, 2002, 196, s. 1553-1561.
30. **Diniz, S. N., Nomizo, R., Cisalpino, P. S. et al.:** PTX3 function as an opsonin for the dectin-1-dependent internalization of zymosan by macrophages. *J. Leukocyte Biol.*, 2004, 75, s. 649-656.
31. **Polentarutti, N., Bottazzi, B., Di Santo, E. et al.:** Inducible expression of the long pentraxin PTX3 in the central nervous system. *J. Neuroimmunol.*, 2000, 106, s. 87-94.
32. **Dias, A. A. M., Goodman, A. R., Dos Santos, J. L. et al.:** TSG-14 transgenic mice have improved survival to endotoxemia and to CLP-induced sepsis. *J. Leukocyte Biol.*, 2001, 69, s. 928-936.
33. **Souza, D. G., Soares, A. C., Pinho, V. et al.:** Increased mortality and inflammation in tumor necrosis factor-stimulated gene-14 transgenic mice after ischemia and reperfusion injury. *Am. J. Pathol.*, 2002, 160, s. 1755-1765.
34. **Brieland, J. K., Jackson, C., Menzel, F. et al.:** Cytokine networking in lungs of immunocompetent mice in response to inhaled *Aspergillus fumigatus*. *Infect. Immun.*, 2001, 69, s. 1554-1560.
35. **Huffnagle, G. B., Deepe, G. S., Jr.:** Innate and adaptive determinants of host susceptibility to medically important fungi. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2003, 6, s. 344-350.
36. **Garlanda, C., Hirsch, E., Bozza, S. et al.:** Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. *Nature*, 2002, 420, s. 182-186.

37. **Bozza, S., Gaziano, R., Spreca, A. et al.:** Dendritic cells transport conidia and hyphae of *Aspergillus fumigatus* from the airways to the draining lymph nodes and initiate disparate Th responses to the fungus. *J. Immunol.*, 2002, 168, s. 1362-1371.
38. **Qi, H., Denning, T. L., Soong, L.:** Differential induction of interleukin-10 and interleukin-12 in dendritic cells by microbial toll-like receptor activators and skewing of T-cell cytokine profiles. *Infect. Immun.*, 2003, 71, s. 3337-3342.
39. **MacDonald, A. S., Straw, A. D., Bauman, B., Pearce, E. J.:** CD8- dendritic cell activation status plays an integral role in influencing Th2 response development. *J. Immunol.*, 2001, 167, s. 1982-1988.
40. **Ramadan, G., Davies, B., Kurup, V. P., Keever-Taylor, C. A.:** Generation of Th1 T cell responses directed to a HLA class II restricted epitope from the *Aspergillus* f16 allergen. *Clin. Exp. Immunol.*, 2005, 139, s. 257-267.
41. **Mantovani, A., Garlanda, C., Bottazzi, B.:** Pentraxin 3, a non-redundant pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine*, 2003, 21 (Suppl. 2), s. S43-S47.
42. **Gazziano, R., Bozza, S., Bellocchio, S. et al.:** Anti-*Aspergillus fumigatus* efficacy of pentraxin 3 alone and in combination with antifungals. *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 2004, 48, s. 4414-4421.

Podrobnější informace k referovanému tématu včetně mnoha názorných ilustrací najde případný zájemce v publikaci: **Maruna, P.:** Proteiny akutní fáze. Fyziologie, diagnostika, klinika. Praha, Jessenius Maxdorf, 2004, 282 s.

*Práci přečetl a cennými připomínkami k jejímu zvalitnění přispěl prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. z Ústavu klinické imunologie a alergologie FN LF UK v Hradci Králové.*

*Práce vznikla s podporou výzkumného záměru MŠMT ČR MSM 0021620812.*

## KOMENTÁŘ

# K článku Kuneše P. „Pentraxin 3 v zánětlivé a imunitní odpovědi“

Pentraxin 3 je protein patřící do skupiny tzv. dlouhých pentraxinů, tedy proteinů účastnících se v regulaci zánětlivých dějů a produkovaných převážně pod vlivem prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů. Na rozdíl od známého a v klinické praxi rutinně používaného C-reaktivního proteinu patřícího mezi tzv. krátké pentraxiny, je pentraxin 3 dosud nejlépe prozkoumaným zástupcem skupiny tzv. dlouhých pentraxinů.

Úloha tohoto proteinu v zánětlivé a imunitní odpovědi především v souvislosti s exogenními infekcemi a částečně i jinak vyvolanou aktivací imunitního systému je podrobně popsána v přehledném článku P. Kuneše. Podobně jako u jiných látek objevených v posledních letech byly zásadní poznatky o funkci pentraxinu 3 získány výzkumem transgenických myší se zvýšenou tvorbou tohoto proteinu nebo naopak zviřat, u kterých byla genetickou manipulací syntéza pentraxinu 3 zcela vyřazena (tzv. PTX3 knockout myší).

Myši se zvýšenou tvorbou pentraxinu 3 mají zvýšenou odolnost vůči lipopolysacharidem vyvolané zánětlivé stimulaci a také vůči modelu bakteriální peritonitidy indukované podvazem slepého střeva a jeho punkcí. Tato odolnost je dána především rychlejší vstoupem hladin tumor necrosis faktoru- $\alpha$ , jež vede k rychlejší a intenzivnější mobilizaci granulocytů, tkáňových makrofágů a fibroblastů. U experimentálního modelu sterilního zánětu – reperfuze tenkého střeva po přechodné okluzi arteria mesenterica superior – je však nadprodukce pentraxinu 3 s následným nadměrným vstoupem hladin tumor necrosis faktoru- $\alpha$  naopak škodlivá a tkáňové poškození zvyšuje.

Deficit pentraxinu 3 vede k porušené zánětlivé reakci, která se projevuje výrazně sníženou odolností PTX3 knockout myší k infekci vyvolané *Aspergillus fumigatus*. Zatímco zdravá zvířata jsou proti této infekci relativně velmi odolná, u PTX3 knockout myší dochází k nedostatečné aktivaci imunitního systému především v důsledku sníženého uvolňování tumor necrosis faktoru- $\alpha$ . To má za následek narušení aktivačního cytokinového řetězce s poklesem tvorby prozánětlivých působků interferonu- $\gamma$  a interleukinu-12 a se vstoupem tvorby záněť-tlumících cytokinů.

Kromě řady prací popisujících další aspekty zapojení pentraxinu 3 v „klasických“ imunitních dějích byly publikovány i práce zaměřené na v současné době velmi intenzivně zkoumané a atraktivní téma vztahu celkové zánětlivé reakce k ateroskleróze a kardiovaskulárním onemocněním. Tato oblast nebyla tematicky předmětem výše citovaného přehledného článku, nepochybně si však rovněž zaslouží být zmíněna.

V současné době je považováno za prokázané, že zvýšená aktivace imunitního systému nejčastěji ve formě tzv. subklinického zánětu má významný etiopatogenetický podíl na vzniku a rozvoji nejen aterosklerózy, ale také inzulinové rezistence a diabetes mellitus 2. typu (1). Z velkých epidemiologických studií víme, že tyto děje jsou velmi pevně provázány v komplexu onemocnění zvaném Metabolický neboli Reavenův syndrom, který sdružuje obezitu viscerálního typu, inzulinovou rezistenci, dyslipidémii, arteriální hypertenzi a řadu dalších odchylek (2). Je rovněž velmi dobře známo, že přítomnost Metabolického syndromu až několikanásobně zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací ve srovnání s populací bez přítomnosti tohoto syndromu.

Jak souvisí pentraxiny a Metabolický syndrom? Nejlépe prostudovaný pentraxin – C-reaktivní protein začíná být v současné době již i klinicky používán jako jeden z markerů subklinického zánětu u nemocných s aterosklerózou (jedná se o tzv. ultrasenzitivní stanovení C-reaktivního proteinu, protože zvýšení hladin u těchto pacientů je pod detekčním limitem klasického stanovení tohoto působku používa-

ného při zánětu). V poslední době byla publikována řada prací prokazujících, že stanovení pentraxinu 3 může být v této indikaci případně v jiných kardiovaskulárních indikacích ještě přesnější než měření C-reaktivního proteinu.

Již v roce 2000 bylo například prokázáno, že hladiny pentraxinu 3 stoupají u pacientů s akutním infarktem myokardu (3). Podobně v jiné studii provedené u kriticky nemocných pacientů korelovaly hladiny pentraxinu s tíží onemocnění a byly významně zvýšeny ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců (4). Velmi zásadní poznatky přinesla velká studie Latiniho et al. (5) provedená na více než 700 pacientech s akutním infarktem myokardu. Zde bylo zjištěno, že hladiny pentraxinu 3 byly nejlepším prediktorem tříměsíční úmrtnosti těchto pacientů.

Existují i přímé důkazy o produkci pentraxinu 3 v aterosklerotických lézích. Klouche et al. (6) například prokázal, že oxidované LDL komplexy stimulují tvorbu pentraxinu 3 v buňkách hladké svaloviny cévní stěny. Tvorba pentraxinu 3 v těchto buňkách byla významně inhibována statiny, což může být další mechanismus, jakým tyto léky ovlivňují progresi aterosklerózy. V jiné dosud zcela ojedinělé práci (7) byla tvorba pentraxinu 3 významně stimulována resistinem – jedním z nově objevených hormonů produkovaném adipocyty a makrofágy, u kterého se předpokládá etiopatogenetický podíl na vzniku a rozvoji aterosklerózy a inzulínové rezistence.

Pentraxin 3 je tedy dalším proteinem s významnou úlohou v imunitních dějích, jehož možné další role v lidském organismu teprve začínáme poznávat. Další studie nepochybně ukáží, zda je tento protein lepším prognostickým markerem aterosklerózy než dosud používané látky a zda tedy jeho stanovení bude mít rozsáhlejší klinický význam než pouze při vybraných infekčních či autoimunitních onemocněních.

#### LITERATURA

1. **Geppert, A., Huber, K.:** Inflammation and cardiovascular diseases: lessons that can be learned for the patient with cardiogenic shock in the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2004, 10, s. 347-353.
2. **Reaven, G.:** Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, 2002, 106, s. 286-288.
3. **Peri, G., Inrona, M., Corradi, D. et al.:** PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation*, 2000, 102, s. 636-641.
4. **Muller, B., Peri, G., Doni, A. et al.:** Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, s. 1404-1407.
5. **Latini, R., Maggioni, A. P., Peri, G. et al.:** Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*, 2004, 110, s. 2349-2354.
6. **Klouche, M., Peri, G., Knabbe, C. et al.:** Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2004, 175, s. 221-228.
7. **Kawanami, D., Maemura, K., Takeda, N. et al.:** Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 314, s. 415-419.

### KOMENTÁŘ

## K článku P. Kuneše „Pentraxin 3 v zánětlivé a imunitní odpovědi“

Práce velmi dobře shrnuje aktuální údaje o úloze mnohafunkčního rozpoznávacího proteinu ve složitém mechanismu imunitní ochrany organismu, údaje o funkci, která není zdaleka dořešena a která je objasňována širším spektrem odborníků. Tím je tento přehled velmi aktuální. Autor se z pochopitelných důvodů pečlivě drží zvoleného tématu s náznaky širšího kontextu. A zřejmě tento přístup mě přivedl k úvaze o rychlém vývoji studia a o diskutabilní koncepci skupiny látek nazývaných lektiny.

Pentraxin 3 (PTX3) byl objeven před třinácti lety jako první „dlouhý“ pentraxin (1) a díky strukturním a funkčním analogiím byl spolu s ostatními pentraxiny zařazen do velmi heterogenní skupiny proteinů zvané lektiny (z lat. legere = vybírat, sbírat). Základem jejich společné vlastnosti vázat se na cílové molekuly a buňky byla považována schopnost specificky rozpoznat rozvětvené oligosacharidové zbytky glykoproteinů a glykolipidů (2). Ve větvené struktuře sacharidů si lektiny „čtou“ jako v čínském znakovém písmu, což je přenos informace kvalitativně odlišný od lineárně koncipované řeči nukleových kyselin (3). Tato vývojově prastará vlastnost vybrala lektiny jako vhodné molekuly k řadě funkcí v mikroorganismech, rostlinách i živočiších. Živočišné lektiny svými rozpoznávacími schopnostmi slouží jak mimo imunitní systém (např. se podílí na distribuci proteinů v buňce a určování jejich životnosti, účastní se kontroly správného svinutí nově syntezovaných proteinů), k rozeznávání molekul a buněk imunitního systému. Známe jejich přímou ochrannou funkci podobnou úloze protilátek (imunoglobuliny se mezi lektiny neřadí), jejich specifické interakce při řízení přesunu buněk (selektiny), při modulacích imunitní reakce a při prevenci autoimunity.

prof. MUDr. Stanislav Štípek, DrSc.  
Ústav lékařské biochemie 1. LF UK  
121 08 Praha 2, Kateřinská 32  
e-mail: stipekst@lf1.cuni.cz

Výzkum však v posledních letech přinesl informace, které pojem lektin rozšiřují a komplikují. Mezi lektiny byly nalezeny podobnosti, které nebyly dány jen mutacemi původního genu příbuzných lektinů (vývojová divergence), nýbrž také vývojovou konvergencí, kdy několika nezávislými vývojovými cestami lektiny dospěly k podobnému prostorovému svinutí (foldingu) a podobným rozpoznávacím (vazebným) vlastnostem přes rozdílnou svoji primární strukturu (sekvenci aminokyselin) (3). Cílovými strukturami (ligandy) některých lektinů včetně pentraxinů nejsou jen oligosacharidové zbytky, nýbrž fosfolipidy, peptidové struktury a DNA či histony (4, 5). Dlouhý pentraxin PTX3, který přes určité strukturální a funkční analogie s krátkými pentraxiny typu C (CRP a SPA) nepoužívá k vazbě ligandy vápenaté ionty, nerozpoznává oligosacharidy, fosfocholin ani fosfoetanolamin, na strukturu složky komplementu C<sub>1q</sub> se však specificky váže stejně tak jako CRP a SPA (6). Definice lektinů bude zřejmě stále větším problémem a možná i zbytečná, jak konečně ukazuje absence tohoto pojmu v článku kolegy Kuneše.

## LITERATURA

1. **Breviario, F., d' Aniello, E., Volat, J. et al.:** Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells: Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, s. 22190-22197.
2. **Kilpatrick, D. C.:** Animal lectins: a historical introduction and overview. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002, 1572, s. 187-197.
3. **Loris, R.:** Principles of structures of animal and plant lectins. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002, 1572, s. 198-208.
4. **Kilpatrick, D. C.:** Phospholipid-binding activity of human mannan-binding lectin. *Immunol Lett.*, 1998, 61, s. 191-195.
5. **Hicks, P. S., Saunero-Nava, L., Du Clos, T. W., Mold, C.:** Serum amyloid P component binds to histones and activates the classical complement pathway. *J. Immunol.*, 1992, 149, s. 3689-3694.
6. **Bottazzi, B., Vouret-Craviari, V., Bastone, A. et al.:** Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, s. 32817-32823.

### Grim, M., Druga, R. et al.: ZÁKLADY ANATOMIE 3. TRÁVICÍ, DÝCHACÍ, MOČOPOHLAVNÍ A ENDOKRINNÍ SYSTÉM

Praha, Galén a Karolinum, 2005, 163 s., cena 490 Kč. ISBN 80-7262-302-8 (Galén), ISBN 80-246-0989-4 (Karolinum).

Třetí díl učebnice Základy anatomie je recenzovaným dílem pěti autorů – předních anatomů našich univerzitních pracovišť z Prahy (M. Grim, R. Druga, K. Smetana), Brna (L. Páček) a Hradce Králové (B. Pospíšilová). Je součástí plánované pětidílné učebnice, jejíž 1. díl (Obecná anatomie a pohybový systém) a 5. díl (Anatomie krajiny těla pojednávající o syntopii orgánů a jejich topografických vztazích) již byly vydány. Druhý díl (Kardiovaskulární a lymfatický systém) a čtvrtý díl (Nervový systém, smyslové orgány, kůže) vydány teprve budou. Oceňují záměr autorů vydat tuto učebnici anatomie v odlehčeném

(brožovaném) pětidílném vydání, které svými rozměry a rozsahem jednotlivých dílů je pohotovou příručkou anatomie pro studenty i lékaře.

Nyní vydaný třetí díl obsahuje pět kapitol (kapitoly 5.–9.): o systému trávicím, dýchacím, močovém, o systémech pohlavních a o žlázách s vnitřní sekrecí. Uspořádání všech kapitol má podobnou skladbu, každý orgán je rovněž definován podle stejného schématu: polohou a vztahem k okolí, makroskopickou a mikroskopickou stavbou, cévním zásobením a inervací a svou funkcí, což usnadňuje studium a dovoluje pak studentovi dát i určitý systém v interpretaci poznatků při zkoušce. Text oživují barevně odlišené stručné poznámky o vztazích anatomické morfologie k patologickým projevům klinickým.

Velmi kvalitní obrazový doprovod I. Helekala a J. Karvinského – kresby, schémata, rentgenové snímky – je výbornou ilustrací textu. Ocenit je třeba také jazykovou kvalitu textu, srozumitelnost a krásnou češtinu.

Je tedy vydána moderní učebnice, s vynikající grafickou úpravou (sloupcové rozvržení tisku,

barevné sloupce odlišující od anatomického textu fyziologické, embryologické a klinické poznámky). Neodpuze velikostí, s brožovaným vydáním o 163 stranách se dobře manipuluje a proti velké učebnici je snadnější k dispozici pro různé učební situace a potřeby.

**Učebnice je určena především pro studenty medicíny. Vychází z poslední verze anatomického názvosloví z roku 1998 (FCAT), a i když nezahrnuje celé názvosloví anatomie a není anatomickým atlasem, dává všechny údaje potřebné pro složení zkoušky z anatomie i pro další studium klinických oborů. Poznatky z anatomie z ní mohou čerpat rovněž studenti bakalářských zdravotnických programů i jiných biologicky zaměřených oborů. Svým obsahem i názorností ilustrací je také pohotovou příručkou pro rychlou orientaci v anatomii pro lékaře chirurgických oborů a poslouží v postgraduálním studiu v medicínských oborech dalších.**

Marie Pešková  
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2



## PŮVODNÍ PRÁCE

## Produkty pokročilé glykace a oxidace u pacientů s aterosklerózou

<sup>1, 2</sup>Kalousová M., <sup>3</sup>Žák A., <sup>2</sup>Soukupová J., <sup>1</sup>Štípek S.,  
<sup>1, 2</sup>Malbohan I. M., <sup>2</sup>Zima T.

<sup>1</sup>Ústav lékařské biochemie 1. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>3</sup>IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

### ABSTRAKT

**Východisko.** Oxidační stres může potencovat aterogenezi cestou modifikace biologických struktur a vzniku nových látek, například produktů pokročilé glykace (AGEs) a produktů pokročilé oxidace proteinů (AOPP). Cílem práce bylo studovat AGEs a AOPP u pacientů s aterosklerosou, vliv statinů na jejich sérovou koncentraci a vztah k parametřům lipidového metabolismu.

**Metody a výsledky.** AGEs (karboxymethyllysin – ELISA a fluoreskující AGEs – spektrofotometrie) a AOPP (spektrofotometrie) byly stanoveny u 42 pacientů s aterosklerózou a 21 zdravých kontrol. AGEs jsou signifikantně vyšší u pacientů s aterosklerózou ve srovnání se zdravými jedinci (karboxymethyllysin 9,02±1,66 μg/g prot. vs 7,52±1,18 μg/g prot., p<0,001, fluoreskující AGEs 4,39x103±1,15x103 AU/g prot. vs 3,78x103±0,52x103 AU/g prot., p<0,001). Průměrné koncentrace AOPP jsou rovněž mírně vyšší, toto zvýšení není zcela signifikantní (95,0±42,9 μmol/l vs 79,7±28,2 μmol/l, p=0,096). AGEs i AOPP signifikantně korelují mezi sebou a s vybranými lipidy. Pacienti s aterosklerózou léčení statiny mají mírně nižší CML, AGEs i AOPP (nedosaženo statistické významnosti).

**Závěry.** Produkty pokročilé glykoxidace jsou zvýšeny u pacientů s aterosklerosou a mají významný vztah k parametřům lipidového metabolismu. Lze uvažovat o možném terapeutickém ovlivnění glykoxidace pomocí statinů, nicméně k průkazu tohoto efektu jsou zapotřebí další klinické studie.

**Klíčová slova:** ateroskleróza, oxidační stres, produkty pokročilé glykace, produkty pokročilé oxidace proteinů, AGEs, AOPP, karboxymethyllysin, statin.

### ABSTRACT

*Kalousová M., Žák A., Soukupová J. et al.: Advanced Glycation and Oxidation Products in Patients with Atherosclerosis*

**Background.** Oxidative stress can potentiate atherogenesis via modification of biological structures and formation of new compounds, e.g. advanced glycation end products (AGEs) and advanced oxidation protein products (AOPP). The aim of the study was to determine AGEs and AOPP in patients with atherosclerosis, effect of statin therapy and relationship to parameters of lipid metabolism.

**Methods and Results.** AGEs (carboxymethyllysine – ELISA and fluorescent AGEs – spectrofluorimetry) and AOPP (spectrophotometry) were assessed in 42 patients with atherosclerosis and 21 healthy controls. AGEs are significantly elevated in patients with atherosclerosis in comparison with healthy subjects (carboxymethyllysine 9.02±1.66 μg/g prot. vs 7.52±1.18 μg/g prot., p<0.001, fluorescent AGEs 4.39x103±1.15x103 AU/g prot. vs 3.78x103±0.52x103 AU/g prot., p<0.001). Mean AOPP concentrations are also slightly higher, but this elevation is not quite significant (95.0±42.9 μmol/l vs 79.7±28.2 μmol/l, p=0.096). AGEs and AOPP correlate significantly with each other and with selected lipids. Patients with atherosclerosis treated with statins have slightly lower CML, AGEs and AOPP (it did not reach the statistical significance).

**Conclusions.** Advanced glycoxidation products are elevated in patients with atherosclerosis and are related to parameters of lipid metabolism. Glycoxidation might be possibly therapeutically influenced by statins; however, further clinical studies are required to confirm this hypothesis.

**Key words:** atherosclerosis, oxidative stress, advanced glycation end products, advanced oxidation protein products, AGEs, AOPP, carboxymethyllysine, statin. *Ka.*

Čas. Léč. čes., 2005, 144, pp. 385–389.

**K**ardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou mortality v rozvinutých zemích. Kromě klasických rizikových faktorů, jako je např. vyšší věk, diabetes mellitus či dyslipidémie, se v této souvislosti hovoří také o mikrozánětu či oxidačním stresu. Oxidační stres může potencovat aterogenezi cestou modifikace biologických struktur a vzniku nových látek, např. produktů pokročilé glykace (advanced glycation end-products – AGEs) či produktů

pokročilé oxidace proteinů (advanced oxidation protein products – AOPP).

AGEs tvoří heterogenní skupinu látek (např. pentosidin, karboxymethyllysin – CML, imidazolón), z nichž některé jeví charakteristickou fluorescenci, mají schopnost zesíťovat proteiny a reagovat s AGE-specifickými receptory, např. RAGE (receptor pro AGEs) (1, 2). AGEs vznikají cestou neenzymatické glykace (Maillardova

**Tab. 1.** Koncentrace produktů pokročilé glykace a oxidace v séru a základní biochemická charakteristika (parametry lipidového metabolismu, glukóza) u pacientů s aterosklerózou a zdravých jedinců

Parametr	pacienti s aterosklerózou (N=42)	zdraví jedinci (N=21)
CML (µg/l)	647,5±120,8 *	549,4±85,9
CML/g prot. (µg/g prot.)	9,02±1,66**	7,52±1,18
AGEs (AU)	3,23x10 <sup>5</sup> ±0,62x10 <sup>5</sup> **	2,77x10 <sup>5</sup> ±0,42x10 <sup>5</sup>
AGEs/g prot. (AU/g prot.)	4,39x10 <sup>3</sup> ±1,15x10 <sup>3</sup> **	3,78x10 <sup>3</sup> ±0,52x10 <sup>3</sup>
AOPP (µmol/l)	95,0±42,9	79,7±28,2
AOPP/g prot. (µmol/g prot.)	1,34±0,64	1,09±0,37
cholesterol (mmol/l)	5,34±1,05	5,46±0,96
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,40±0,28	1,54±0,34
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,23±0,94	3,28±0,81
triacylglyceroly (mmol/l)	1,47±0,73	1,43±0,68
aterogenní index	2,92±0,82	2,67±0,79
glykémie (mmol/l)	5,82±1,53	5,3±0,72
celková bílkovina (g/l)	71,7±6,9	73,2±4,3

\*p<0,01, \*\*p<0,001 pacienti s aterosklerózou vs zdraví jedinci

**Tab. 2.** Koncentrace produktů pokročilé glykace a oxidace a lipidů v séru u pacientů s aterosklerózou léčených statiny a pacientů s aterosklerózou bez této terapie

Parametr	léčba statiny ANO (N=17)	léčba statiny NE (N=25)
CML (µg/l)	626,1±119,9	662,0±121,63
CML/g prot. (µg/g prot.)	8,97±1,84	9,06±1,57
AGEs (AU)	3,13x10 <sup>5</sup> ±0,53x10 <sup>5</sup>	3,30x10 <sup>5</sup> ±0,67x10 <sup>5</sup>
AGEs/g prot. (AU/g prot.)	4,41x10 <sup>3</sup> ±0,86x10 <sup>3</sup>	4,57x10 <sup>3</sup> ±0,95x10 <sup>3</sup>
AOPP (µmol/l)	86,8±48,5	100,3±39,0
AOPP/g prot. (µmol/g prot.)	1,22±0,61	1,42±0,65
cholesterol (mmol/l)	5,01±0,87	5,55±1,12
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,45±0,30	1,37±0,27
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,95±0,67	3,42±1,05
triacylglyceroly (mmol/l)	1,36±0,70	1,55±0,75

reakce) (3), která je urychlena vlivem oxidačního a karbonylového stresu (4, 5). Jejich akumulace v organismu může být podmíněna také jejich nedostatečnou degradací (6, 7) a vylučováním (8, 9). Interakce mezi AGEs a tímto receptorem vede k aktivaci nukleárního faktoru NFκB a následně k transkripci genů pro cytokiny a růstové faktory, zvýšené expresi adhezivních molekul, zvýšené vaskulární permeabilitě a řadě dalších účinků (10–12). AGEs se tak spolupodílejí v patogenezi řady chronických onemocnění a jejich komplikací – např. diabetes mellitus, ateroskleróza a selhání ledvin.

Produkty pokročilé oxidace proteinů jsou proteiny poškozené oxidačním stresem, především vlivem chlorovaných oxidantů – kyseliny chlorné a chloraminů (13). Jsou tvořeny převážně oxidačně modifikovaným albuminem a jeho agregáty, vzniklými pomocí disulfidových můstků a dityrosinových spojení, a jsou bohaté na karbonylové skupiny (13–15). AOPP mají řadu podobných charakteristik jako AGE-modifikované proteiny včetně biologických vlastností – indukce prozánětlivých aktivit, syntézy adhezivních molekul a cytokinů (14). AOPP významně souvisejí se zánětem (13, 16, 17) a rovněž byla zjištěna jejich souvislost s aterosklerotickým postižením (18).

Cílem práce bylo studovat produkty pokročilé glykace a oxidace u pacientů s aterosklerózou, vliv statinů na jejich sérovou koncentraci a vztah k parametřům lipidového metabolismu.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

### Metody

*Sledovaná skupina* se skládala ze 42 pacientů s aterosklerózou (25 mužů a 17 žen, průměrný věk 60±12 let), u kterých byla provedena elektivní koronarografie. Polovina pacientů měla současně hyperlipoproteinémii, 17 z nich bylo léčeno statiny (8 pacientů simvastatinem – pět z nich 20 mg/den, tři 40 mg/den, sedm pacientů atorvastatinem – pět pacientů 20 mg/den a dva pacienti 40 mg/den a 2 pacienti pravastatinem 20 mg/den). 80 % pacientů byli hypertonici na terapii. Pacienti s diabetes mellitus a sérovým kreatininem vyšším než 110 µmol/l nebyli zahrnuti do studie. Všichni pacienti byli ve stabilizovaném stavu bez známek akutní infekce.

*Kontrolní skupinu* tvořilo 21 zdravých dobrovolníků – 7 mužů a 14 žen, průměrný věk 55±8 let. V době studie neužívali žádné antioxidační látky.

Studie byla schválena etickou komisí instituce. Všechny sledované osoby vyjádřily informovaný souhlas se zařazením do studie.

*Materiál:* Pro veškeré analýzy bylo použito krevní sérum. Krev byla všem sledovaným osobám odebrána po celonočním lačnění punkcí kubitální žíly současně s odběry pro běžná vyšetření a zcentrifugována při 1450 g a 4 °C po dobu 10 min. Sérum bylo skladováno v alikvotech při -80 °C a analýzy proběhly do 6 měsíců od odběru. Vzorky byly pro analýzy rozmrazovány vždy jen jednou.

*Stanovení AGEs:* AGEs byly stanoveny spektrofotometricky (excitace při 350 nm, emise při 435 nm) v séru zředěném fosfátovým pufrům podle Henleho (19) a Muncha (20) (spektrofotometer Fluoromax-3, Jobin Yvon Horiba, USA) a jsou vyjádřeny v arbitrárních jednotkách (AU) a v AU/g proteinu.

**Stanovení karboxymethyllysinu:** Karboxymethyllysin byl stanoven imunochemicky s využitím kompetitivní ELISA (enzymová imunoanalýza). Po dígesci vzorků séra proteinasou K a její inaktivaci při 80 °C byl AGE-CML stanoven s využitím anti-CML specifické monoklonální protilátky 4G9. Pro kalibraci byla použita kyselina 6-(N-karboxymethylamino)kapronová (metoda vyvinuta firmou Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Německo, chemikálie pro analýzu byly laskavě poskytnuty firmou Roche). Výsledky jsou vyjádřeny v µg/l a v µg/g proteinu.

**Stanovení AOPP:** Stanovení AOPP je založeno na spektrofotometrické detekci podle Witko-Sarsatové (13). Na mikrotitrační destičku je naneseno 200 µl of séra zředěného 1:5 fosfátovým pufrům o pH 7,4, 200 µl chloraminu T (0–100 µmol/l) pro kalibraci a 200 µl fosfátového pufru jako blank. Poté se přidá 10 µl 1,16 mol/l jodidu draselného a 20 µl kyseliny octové a je měřena absorbance při 340 nm (fotometr Multiskan Ascent, Labsystems, Finsko). Koncentrace AOPP je vztažena ke kalibrátoru a vyjádřena v µmol/l.

**Běžné biochemické parametry** byly stanoveny rutinními klinicko-biochemickými metodami doporučenými IFCC (International Federation of Clinical Chemistry).

**Statistické zpracování:** Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka. Pro porovnání skupin byl použit Mann-Whitneyův U-test a nepárový t-test. Vztahy mezi parametry byly studovány pomocí Pearsonova a Spearmanova korelačního koeficientu. Výsledky byly hodnoceny jako statisticky významné při  $p < 0,05$ .

## VÝSLEDKY

Koncentrace produktů pokročilé glykace a oxidace v séru a základní biochemická charakteristika (parametry lipidového metabolismu, glukóza) u pacientů s aterosklerózou a zdravých jedinců jsou uvedeny v tabulce 1. Nalezli jsme signifikantně vyšší koncentrace produktů pokročilé glykace – karboxymethyllysinu ( $p < 0,001$ ) a fluoreskujících AGEs ( $p < 0,001$ ) u pacientů s aterosklerózou ve srovnání se zdravými jedinci. Průměrné koncentrace produktů pokročilé oxidace proteinů jsou u těchto pacientů rovněž mírně vyšší, toto zvýšení ovšem není zcela signifikantní ( $p = 0,096$ ).

Popisujeme signifikantní korelaci mezi karboxymethyllysinem a fluoreskujícími AGEs ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ) a mezi fluoreskujícími AGEs a AOPP ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ). AGEs navíc korelují signifikantně pozitivně s cholesterolem ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ) a AGEs i AOPP s triacylglyceroly ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$  a  $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ). Na druhou stranu jsme našli signifikantně pozitivní korelaci mezi CML a HDL-cholesterolem ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ) (obr. 1) a signifikantně negativní korelaci mezi CML a aterogenním indexem ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ).

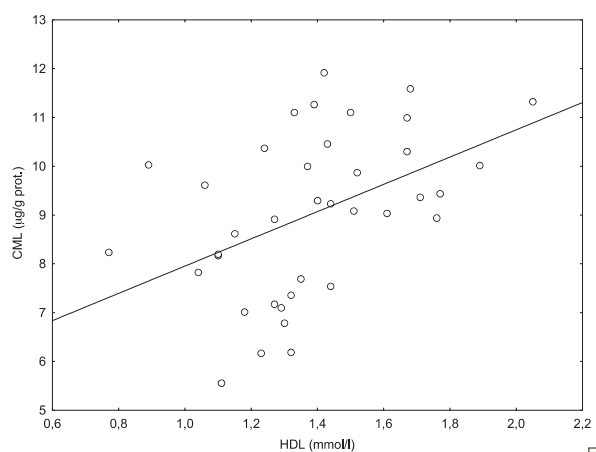
Při porovnání pacientů s aterosklerózou léčených statiny a pacientů s aterosklerózou bez této terapie jsme zjistili mírně, ale nesignifikantně nižší CML, AGEs i AOPP u skupiny pacientů léčených statiny. Přitom nebyl rozdíl mezi celkovým, HDL a LDL cholesterolem a triacylglyceroly. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Můžeme shrnout, že produkty pokročilé glykoxidace jsou zvýšeny u pacientů s aterosklerózou a mají významný vztah k parametřům lipidového metabolismu. U pacientů léčených statiny jsou tyto látky mírně, i když nesignifikantně nižší.

## DISKUZE

Naše studie popisuje zvýšení glykoxidačních produktů (především karboxymethyllysinu a fluoreskujících AGEs) u pacientů s aterosklerózou a jejich potenciálně možné terapeutické ovlivnění statiny.

Produkty pokročilé glykace, vzhledem k tomu, že vznikají neenzymatickou glykací ve zvýšené míře při hyperglykémii, byly dříve studovány především u pacientů s diabetes mellitus. Jejich význam v patogenezi vaskulárních komplikací u diabetes mellitus je tedy dobře znám, nicméně AGEs se akumulují v aterosklerotických plátech nezávisle na přítomnosti diabetes mellitus (21), pravdě-



**Obr. 1.** Korelace mezi karboxymethyllysinem a HDL-cholesterolem u pacientů s aterosklerózou  
 $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ;  $y = 5,16 + 2,79 \cdot x$

podobně vlivem autooxidace lipidů (22) – také v experimentu na zvířecím modelu bylo zvýšení CML ve tkáních připisováno především hyperlipidémii (23). Prekurzory AGEs mohou být tedy sacharidy i lipidy a významným urychlovačem jejich vzniku oxidační stres. Autooxidací sacharidů, Schiffovy báze i Amadoriho produktu vznikají reaktivní karbonylové sloučeniny, které mohou dát vznik AGEs (4). Touto cestou, tj. přes reaktivní karbonylové sloučeniny, mohou lipoperoxidací polyneenasycených mastných kyselin také vznikat AGEs (24), vzhledem k lipidovým prekurzorům někdy též nazývané ALEs (advanced lipoperoxidation end products), produkty pokročilé lipoperoxidace (25). Tato cesta může být katalyzována, a tak urychlena ionty přechodných kovů (26). Oxidační stres je spojen též s působením AGEs – CML může vázat ionty přechodných kovů a umožňovat lokální propagaci oxidačního stresu a poškození tkání (27) a vazba AGE-proteinů na RAGE indukuje oxidační stres v buňkách, které exprimují tento receptor (11).

Produkty pokročilé glykace se přímo účastní v patogenezi aterosklerózy a byly nalezeny v aterosklerotických plátech (28, 29). Elevace karboxymethyllysinu v séru byla také popsána v klinické studii u pacientů – nediabetiků s aterosklerózou koronárních tepen (30). Naše práce popisuje kromě zvýšení nefluoreskujícího CML také zvýšení skupiny fluoreskujících AGEs a mírně nesignifikantní zvýšení AOPP. Proteiny poškozené oxidačním stresem mediovaným kyselinou chlornou byly rovněž detekovány v extracelulární matrix aterosklerotických plátů (31) a jejich plazmatické hladiny u dialyzovaných pacientů korelují s tloušťkou intimy-medie karotid (32). V jiné studii u pacientů s nemocí koronárních tepen korelovaly AOPP s pokročilostí choroby (18).

Souvislost AGEs a AOPP s parametry lipidového metabolismu byla v klinických studiích již dříve popsána námi později i dalšími pracovními skupinami u pacientů s diabetes mellitus (33, 34). Diabetes mellitus je komplexní metabolické onemocnění s dysregulací metabolismu lipidů, a jak jsme již zmínili, reaktivní karbonylové sloučeniny (prekurzory AGEs i ALEs) mohou pocházet ze sacharidů i lipidů (5) a některé tzv. AGEs by mohly být spíše ALEs odvozené od lipidů (35). Podobně se také ukazuje, že součástí komplexu plazmatických AOPP mohou být i lipoproteiny bohaté na triacylglyceroly (36). Korelace mezi sérovým CML a HDL cholesterolem byla překvapivým nálezem, nicméně tento vztah popisuje ve své práci již Dworacka et al. (30). Vysvětlením by mohlo být, že glykace HDL, definovaná jako zvýšení fruktosolyzinu i CML, významně ovlivňuje protektivní roli HDL a mění tak tuto antiaterogenní částici na proaterogenní. Poškozené glykované HDL vykazuje sníženou aktivitu paraoxonázy a v *in vitro* experimentu neinhibuje adhezi monocytů na endotel aorty. Navíc takto modifikované

HDL zvýšeně interaguje s hepatální lipázou, která mění velké HDL<sub>2</sub> na malé HDL<sub>3</sub> (37).

V naší studii jsme pozorovali tendenci k nižším hodnotám glykoxidačních produktů u pacientů s hyperlipoproteinémií léčených statiny. Statistická nesignifikantnost rozdílu může být dána malým počtem pacientů. Statiny mají v souvislosti s ovlivněním patogeneze aterosklerózy kromě hypolipidemického efektu řadu dalších příznivých vlastností, mj. též účinek antioxidační a protizánětlivý (38). Snížení oxidačního stresu vlivem statinů bylo pozorováno v řadě *in vitro* i *in vivo* studiích – experimentálních i klinických, např. snížená produkce superoxidu (39) či snížení oxidativní modifikace LDL (40). Na základě těchto poznatků a výsledků naší studie lze předpokládat i možnost zásahu statinů do patogeneze aterosklerózy snížením hladin produktů pokročilé glykace a oxidace. Navíc v *in vitro* experimentu bylo pozorováno snížení angiogeneze zprostředkované AGEs cestou přes RAGE cerivastatinem (41).

Můžeme shrnout, že produkty pokročilé glykoxidace jsou zvýšeny u pacientů s aterosklerózou a mají významný vztah k parametřům lipidového metabolismu. Lze uvažovat o možném terapeutickém ovlivnění glykoxidace pomocí statinů, nicméně k průkazu tohoto efektu jsou zapotřebí další klinické studie.

#### Zkratky

- AGEs – produkty pokročilé glykace  
(advanced glycation end products)
- ALEs – produkty pokročilé lipoperoxidace  
(advanced lipoperoxidation end products)
- AOPP – produkty pokročilé oxidace proteinů  
(advanced oxidation protein products)
- CML – karboxymethyllysin (N<sup>ε</sup>-carboxymethyllysine)
- ELISA – enzymová imunoanalýza  
(enzyme linked immunosorbent assay)
- HDL – lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
- IFCC – International Federation of Clinical Chemistry
- LDL – lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
- RAGE – receptor pro AGEs (receptor for AGEs)

#### LITERATURA

1. **Makita, Z., Vlassara, H., Cerami, A., Bucala, R.:** Immunochemical detection of advanced glycosylation end products *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, s. 5133-5138.
2. **Horiuchi, S.:** The liver is the main site for metabolism of circulating advanced glycation end products. *J. Hepatol.*, 2002, 36, s. 123-125.
3. **Maillard, L. C.:** Action des acides amines sur les sucres; formation des melanoidines par voie methodique. *CR. Acad. Sci.*, 1912, 154, s. 66-68.
4. **Miyata, T., Maeda, K., Kurokawa, K., van Ypersele de Strihou, C.:** Oxidation conspires with glycation to generate noxious advanced glycation end products in renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1997, 12, s. 255-258.
5. **Miyata, T., Kurokawa, K., van Ypersele de Strihou, C.:** Advanced glycation and lipoperoxidation products: Role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000, 11, s. 1744-1752.
6. **Vlassara, H.:** Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes.*, 1997, 46, s. 19-25.
7. **Šebeková, K., Kupčová, V., Schinzel, R., Heidland, A.:** Markedly elevated levels of plasma glycation end products in patients with liver cirrhosis – amelioration by liver transplantation. *J. Hepatol.*, 2002, 36, s. 66-71.
8. **Miyata, T., Ueda, Y., Schinzato, T. et al.:** Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: renal implications in the pathophysiology of pentosidine. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1996, 7, s. 1198-1206.
9. **Miyata, T., van Ypersele de Strihou, C., Imasawa, T. et al.:** Glyoxylase I deficiency is associated with an unusual level of advanced glycation end products in hemodialyzed patient. *Kidney Int.*, 2001, 60, s. 2351-2359.
10. **Yan, S. D., Schmidt, A. M., Anderson, G. M. et al.:** Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, s. 9889-9897.
11. **Bierhaus, A., Hofmann, M. A., Ziegler, R., Nawroth, P. P.:** AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus I. The AGE concept. *Cardiovasc. Res.*, 1998, 37, s. 586-600.
12. **Kislinger, T., Fu, C., Huber, B. et al.:** N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, s. 31740-31749.
13. **Witko-Sarsat, V., Friedlander, M., Capeillere-Blandin, C. et al.:** Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.*, 1996, 49, s. 1304-1313.
14. **Witko-Sarsat, V., Nguyen-Khoa, T., Jungers, P. et al.:** Advanced oxidation protein products as novel molecular basis of oxidative stress in uremia. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, 14, s. 76-78.
15. **Capeillere-Blandin, C., Gausson, V., Deschamps-Latscha, B., Witko-Sarsat, V.:** Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. *Biochem. Biophys. Acta.*, 2004, 1689, s. 91-102.
16. **Witko-Sarsat, V., Friedlander, M., Nguyen-Khoa, T. et al.:** Advanced oxidation protein products as novel mediator of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J. Immunol.*, 1998, 161, s. 2524-2532.
17. **Kalousová, M., Zima, T., Tesař, V. et al.:** Relationship between advanced glycation end products, inflammatory markers/acute phase reactants and some autoantibodies in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int. Suppl.*, 2003, 63, s. 62-64.
18. **Kaneda, H., Taguchi, J., Ogasawara, K. et al.:** Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.*, 2002, 162, s. 221-225.
19. **Henle, T., Deppisch, R., Beck, W. et al.:** Advanced glycated end products (AGE) during haemodialysis treatment: discrepant results with different methodologies reflecting the heterogeneity of AGE compound. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, 14, s. 1968-1975.
20. **Munch, G., Kies, R., Wessel, A. et al.:** Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1997, 35, s. 669-677.
21. **Peppas, M., Uribarri, J., Vlassara H.:** The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis. *Curr. Diab. Rep.*, 2004, 4, s. 31-36.
22. **Meng, J., Sakata, N., Takebayashi, S. et al.:** Glyoxidation in aortic collagen from STZ-induced diabetic rats and its relevance to vascular damage. *Atherosclerosis.*, 1998, 136, s. 355-365.
23. **Alderson, N. L., Chachic, M. E., Yousef, N. N. et al.:** The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits lipemia and development of renal and vascular disease in Zucker obese rats. *Kidney Int.*, 2003, 63, s. 2123-2133.
24. **Fu, M. X., Requena, J. R., Jenkins, A. J. et al.:** The advanced glycation end products, N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycation reaction. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, s. 9982-9986.
25. **Baynes, J. W., Thorpe, S. R.:** Glyoxidation and lipoxidation in atherosclerosis. *Free Radic. Biol. Med.*, 2000, 28, s. 1708-1716.
26. **Weiss, M F., Erhard, P., Kader-Attia, F. A. et al.:** Mechanisms of formation of glycoxidation products in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 2000, 57, s. 2571-2585.
27. **Saxena, A. K., Saxena, P., Wu, X. et al.:** Protein aging by carboxymethylation of lysines generates sites for divalent metal and redox active cooper binding: relevance to disease of glycoxidative stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 260, s. 332-338.
28. **Sakata, N., Imanaga, Y., Meng, J. et al.:** Immunohistochemical localization of different epitopes of advanced glycation end products in human atherosclerosis lesions. *Atherosclerosis.*, 1998, 141, s. 61-75.
29. **Sakata, N., Imanaga, Y., Meng, J. et al.:** Increased advanced glycation end products in atherosclerosis lesions of patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis.*, 1999, 142, s. 67-77.
30. **Dworacka, M., Winiarska, H., Szymanska, M. et al.:** Serum N-epsilon-(carboxymethyl)lysine is elevated in nondiabetic coronary heart disease patients. *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.*, 2002, 13, s. 201-213.



31. **Woods, A. A., Linton, S. M., Davies, M. J.:** Detection of HOCl-mediated protein oxidation products in the extracellular matrix of human atherosclerosis plaques. *Biochem. J.*, 2003, 370, s. 729-735.
32. **Druke, T., Witko-Sarsat, V., Massay, Z. et al.:** Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation.*, 2002, 106, s. 2212-2217.
33. **Kalousová, M., Šrha, J., Zima, T.:** Advanced glycation end products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol. Res.*, 2002, 51, s. 597-604.
34. **Galler, A., Muller, G., Schinzel, R. et al.:** Impact of metabolic control and serum lipids on the concentration of advanced glycation end products in the serum of children and adolescents with type 1 diabetes, as determined by fluorescence spectroscopy and N-epsilon-(carboxymethyl)lysine ELISA. *Diabetes Care.*, 2003, 26, s. 2609-2615.
35. **Januszewski, A. S., Alderson, N. L., Metz, T. O. et al.:** Role of lipids in chemical modification of proteins and development of complications in diabetes mellitus. *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, 31, s. 1413-1416.
36. **Witko-Sarsat, V., Capellere-Blandine, C., Descamps-Latscha, B.:** Reply from the author. *Kidney Int.*, 2004, 65, s. 340.
37. **Hendrick, C. C., Thorpe, S. R., Fu, M. X. et al.:** Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia.*, 2000, 43, s. 312-320.
38. **Rosenson, R. S.:** Statins in atherosclerosis: lipid lowering agent with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis.*, 2004, 173, s. 1-12.
39. **Sumi, D., Hayashi, T., Thakur, N. K. et al.:** A HMG-CoA reductase inhibitor possesses a potent anti-atherosclerotic effect other than serum lipid lowering effects - relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. *Atherosclerosis.*, 2001, 155, s. 347-357.
40. **Inoue, T., Hayashi, M., Takayanagi, K., Morooka, S.:** Lipid-lowering therapy with fluvastatin inhibits oxidative modification of low density lipoprotein and improves vascular endothelial function in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.*, 2002, 160, s. 369-376.
41. **Okamoto, T., Yamagishi, S., Inagaki, Y. et al.:** Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. *FASEB.*, 2002, 16, s. 1928-1930.

*Autoři děkují firmě Roche, GmbH, Penzberg, Německo za laskavé poskytnutí reagentů pro stanovení CML, Dr. R. Kientsch-Engel z firmy Roche za odborné konzultace a paní D. Dományové a paní H. Miškovské za technickou spolupráci.*

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620807.*

## KOMENTÁŘ

# K článku autorů Kalousová M. a spol. „Produkty pokročilé glykace a oxidace u pacientů s aterosklerózou“

Není pochyby o tom, že klíčovou roli v procesu aterogeneze hrají monocyty (1), které vstupují do arteriální stěny, aby z mezibuněčných prostor médie odstranily nadbytečné částice nízkodenzitních lipoproteinů (low density lipoproteins – LDL). Částice LDL vstupují do arteriální stěny transcelulárním transportem endoteliální buňkou (nebo jednodušeji po porušení endotelu kouřením či hypertenzí) jako nutný donor molekul cholesterolu (2) pro buňky hladkého svalu arteriální stěny. Zvýšená koncentrace cholesterolu neseného ve frakci LDL v intravazálním prostoru pak vede k akceleraci toku LDL částic do arteriální stěny a nadbytečné nabídce těchto částic. Monocyty v tom případě čistí tyto nadbytečné částice LDL v subendotelu prostřednictvím svých scavengerových receptorů, z toho důvodu se ale postupně zvětšují, a přesáhne-li jejich limitující rozměr, nejsou již schopné vycestovat z arteriální stěny zpět do intravazálního prostoru (ať již zpětným transportem přes endotel přímo do lumen či systémem vaso-vasorum). Takto zachycený zvětšený rezidenční makrofág negativně ovlivňuje arteriální stěnu, protože jednak produkuje proteiny zachycující ve stěně další monocyty a makrofágy (macrophage colony stimulating factor – MCSF a monocyte chemotactic protein – MCP) a štěpí extracelulární matrix arterie produkcí agresivních metaloproteináz (1). Všechny tyto procesy jsou výrazně aktivovány, pokud jsou částice LDL chemicky modifikovány.

Máme již řadu důkazů, že o aterogenním vlivu rozhodují zejména oxidované částice LDL (3), jejichž strukturální apoprotein- apoprotein B je chemicky změněn a také částice, jejich struktura je glykovaná (4). Tyto částice jsou lépe adherovány na scavengerové receptory. I když měření oxidovaných částic LDL v séru u pacientů s aterosklerózou či měření koncentrace protilátek proti oxidovaným LDL nedávají jednoznačné výsledky, je zřejmé, že vliv volných radikálů na oxidaci LDL a jejich utilizaci monocyty a makrofágy potencuje aterogenezi (3). Podobný potenciační vliv se také připisuje glykovaným lipoproteinům a proces glykace apoproteinu B je považován za jeden z příspěvků vyššího rizika klinických komplikací aterosklerózy u diabetiků (5).

Práce Kalousová a spolupracovníků přináší další pozitivní doklad zvýšené koncentrace produktů glykace a oxidace v séru pacientů s koronarograficky prokázanou aterosklerózou v porovnání s kontrolním vzorkem dobrovolníků. Jistý problém ale zůstává v obecně platném fenoménu, že zvýšená koncentrace jakékoliv substance v séru je výsledkem rovnováhy mezi jejich produkcí (v tomto případě oxidací volnými radikály a glykací) a jejich eliminací z těla. To připomíná analogickou situaci v posledních letech často uváděného aterogenního vlivu homocysteinu, jehož mírně zvýšená koncentrace je prokazatelně spojena s vyšším rizikem infarktu myokardu. Recentní práce ale ukazují, že vedle známého vlivu diety – nedostatečného příjmu kyseliny listové a vitamínu B – ovlivňuje vedle vlivů genetických i mírná

prof. ing. Rudolf Poledne, Ph.D.  
IKEM  
140 21 Praha 4, Vídeňská 1958/4  
fax: 261 362 805, e-mail: rudolf.poledne@ikem.cz

porucha glomerulární filtrace (6). Koncentrace homocysteinu vzrůstá paralelně se stupněm redukce renální funkce, a to i v oblasti zcela normálních hodnot urey či kreatininu. Tento vztah platí, i když je ukázáno, že hyperhomocysteinémie není prospektivně spojena s progresí poruchy renální funkce (7).

Základní nález předložené práce, která ukazuje na mírné zvýšení koncentrace produktů pokročilé glykace u pacientů s prokázanou koronární aterosklerózou, může být tedy částečně zpochybněn tím, že koncentrace těchto produktů v séru pacientů může být zčásti ovlivněna zpomalováním jejich vylučování.

## LITERATURA

1. **McMillan, G. C.:** Historical review of research on atherosclerosis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1995, 369, s. 1-6.
2. **Brown, M. S., Goldstein, J. L.:** A receptor mediated-pathway for cholesterol homeostasis. *Nature*, 1986, 232, s. 34-47.
3. **Witzum, J. L., Steinberg, D.:** Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, s. 1785-1792.
4. **Sakata, N., Imanaga, Y., Meng, J. et al.:** Increased advanced glycation end products in atherosclerosis lesions of patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis*, 1999, 142, s. 67-77.
5. **Hendrick, C. C., Thorpe, S. R., Fu, M. X.:** Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia.*, 2000, 43, s. 312-320.
6. **Samuelsson, O., Lee, D. M., Attman, P. O. et al.:** The plasma levels of homocysteine are elevated in moderate renal insufficiency but do not predict the rate of progression. *Nephron.*, 1999, 82, s. 306-311.
7. **Francis, M. E., Eggers, P. W., Hostetter, T. H., Briggs, J. P.:** Association between serum homocysteine and markers of impaired kidney function in adults in the United States. *Kidney international*, 2004, 66, s. 303-312.

## Psoriáza je nemocí těla, ducha a také životního partnera!

Tato psoriatická studie je zaměřena nejen na nositele choroby, ale také na jejich partnery. Bylo pozorováno 58 pacientů s chronickou plakovou psoriázou a přitom jejich partneři byly vyšetřeny psychologem ve smyslu kondice,

depresí, strachů a obav. U samotných pacientů byly tyto ukazatele vyšší než u partnerů, ale i tak byl u partnerů prokazatelný nárůst stresu a signifikantně vyšší podíl deprese nežli u kontrolní skupiny.

Ze studie je patrná důležitost posilování vztahu obou partnerů při zvládnutí této obtížné choroby. Měl by na to pamatovat lékař každé odbornosti, dermatolog zvláště.

## Literatura:

**Richards, Helen L. et al.:** Divergent beliefs about psoriasis are associated with increased psychological distress. *J. Incest. Dermatol.*, 2004, 123, s. 49-56.

*P. Barták*

## Ultrazvukem posílená systémová trombolýza u akutního ischemického iktu

Polovina pacientů, kteří prodělali ischemickou cévní mozkovou příhodu, mají mírnější nebo i těžké neurologické postižení i přes intravenózní léčbu tkáňovým aktivátorem plasminogenu (t-PA). Cílem studie bylo posoudit efektivitu dopplerovské ultrasonografie ve zvýšení trombolýtické aktivity t-PA. Ve studii byli zařazeni pacienti s okluzí arteria cerebri media, kterým byl intravenózně aplikován t-PA. t-PA byl aplikován do 3 hodin od začátku iktu. Pacienti byli náhodně rozděleni do dvou skupin: 1) do cílové skupiny, u které byla mimo t-PA prováděna kontinuální aplikace ultrazvuku o frekvenci 2 MHz formou diagnostické transkraniální dopplerovské sonografie a (2) do kontrolní skupiny léčené jen t-PA a placebem.

Do studie bylo zařazeno celkem 126 nemocných, náhodně zařazených do dvou zmíněných skupin. Studie nebyla dvojitě zaslepena, neboť sonografisté věděli, do které skupiny jsou jedno-

tliví pacienti přiřazeni. Kompletní rekanalizace nebo dramatické klinické zlepšení během 2 hodin od zahájení léčby se dostavilo u 49 % v léčené skupině, v porovnání s 30 % pacienty v kontrolní skupině ( $p=0,03$ ). Dvacet čtyři hodin po léčbě vykazovalo dramatické klinické zlepšení 44 % pacientů v cílové skupině a 40 % v kontrolní skupině ( $p=0,7$ ). Reokluze nastala u 18 % v cílové skupině a 22 % v kontrolní skupině. Kompletní rekanalizace se udržela i 2 hodiny po aplikaci bolusu t-PA v cílové skupině v 38 % a v 13 % v kontrolní skupině ( $p=0,002$ ). Za 3 měsíce po léčbě to bylo v cílové skupině 42 % a 29 % v kontrolní skupině, hodnoceno pomocí modifikované Rankinovy škály ( $p=0,2$ ). U pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou kontinuální aplikace ultrazvuku formou transkraniální dopplerovské sonografie zlepšuje rekanalizaci arterie navozené aplikací t-PA s nesignifikantním trendem ke zvýšení počtu uzdravených ve srovnání s placebem. V experimentu bylo tedy prokázáno, že ultrazvuk navyšuje účinnost fibrinolytik během minut. Mechanismy ultrazvukem posílené trombolýzy spočívají ve zlepšení transportu léku, reverzibil-

ní alteraci fibrinové struktury a zvýšené vazbě t-PA na fibrin. Nebyl zaznamenán vyšší výskyt krvácivých příhod.

Data dokazují, že kontinuální monitorování transkraniální dopplerovskou ultrasonografií navozuje prokazatelné zlepšení průtoku a zřejmě zlepšuje rekanalizaci tepenného řečiště podle TIBI kritérií z částečné rekanalizace po t-PA na úplnou rekanalizaci po zesílení účinku trombolýtika ultrazvukem. Lze tedy uzavřít, že aplikace diagnostického transkraniálního Dopplerova ultrazvuku u okluze arteria cerebri media zlepšuje účinnost léčby t-PA v podobě arteriální rekanalizace, ovšem s nesignifikantním trendem k nárůstu počtu klinického zotavení u cílové skupiny léčené t-PA + ultrazvukem v porovnání se skupinou léčenou jen t-PA.

## Literatura:

**Alexandrov, A. V., Molina, C. A. et al.:** Ultrasound-Enhanced Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 2170-2177.

*O. Louthan*

## PŮVODNÍ PRÁCE

## Mutace v genu HFE u osob s revmatickým postižením

<sup>1,2</sup>Půtová I., <sup>1</sup>Čimburová M., <sup>2</sup>Jarošová K., <sup>2</sup>Vencovský J., <sup>3</sup>Horák J.<sup>1</sup>Centrum biomedicínských oborů – oddělení buněčné a molekulární biologie 3. LF UK, Praha<sup>2</sup>Revmatologický ústav 1. LF UK, Praha<sup>3</sup>I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

## ABSTRAKT

**Východisko.** Hereditární hemochromatóza je jedním z nejčastějších autozomálně recesivních onemocnění. Cílem práce je stanovit frekvenci mutace C282Y a H63D v genu HFE (gen pro hemochromatózu) v populaci České republiky a u nemocných s hemochromatózou a zjistit, zda se hemochromatóza v homo- či heterozygotním stavu podílí na patogenezi revmatických postižení.

**Metody a výsledky.** U 32 nemocných s hereditární hemochromatózou, u 84 nemocných s polymyositidou a dermatomyositidou, u 246 nemocných s juvenilní idiopatickou artritidou a u 481 kontrol byla stanovena přítomnost mutací v HFE genu. Genomová DNA byla pomnožena PCR reakcí. Amplifikovaný produkt byl naštěpen restrikční endonukleázou RsaI resp. BclI a analyzován elektroforeticky na agarózovém gelu. V kontrolním souboru bylo zaznamenáno 6,86 % přenašečů mutace C282Y a 26,6% H63D. U 90,6 % ( $p < 0,001$ ) nemocných s hemochromatózou byla zaznamenána mutace C282Y nebo H63D v homozygotním stavu. U 12,2 % ( $p < 0,05$ ) nemocných s juvenilní idiopatickou artritidou byla nalezena mutace C282Y v heterozygotní formě. U nemocných s polymyositidou a dermatomyositidou jsme nezaznamenali zvýšený nález homozygotů či heterozygotů pro sledované mutace.

**Závěry.** Prevalence mutací v genu pro hemochromatózu je v české populaci podobná jako v sousedních středoevropských zemích. Zdá se, že mutace C282Y v HFE genu je predisponujícím faktorem pro vznik juvenilní idiopatické artritidy, nikoliv však polymyositidy či dermatomyositidy.

**Clíčová slova:** hemochromatóza, HFE gen, polymyositida, juvenilní idiopatická artritida, mutace C282Y, mutace H63D.

## ABSTRACT

*Půtová I., Čimburová M., Jarošová K. et al.: Mutations in the HFE Gene in Patients with Rheumatic Diseases*

**Background.** Hereditary hemochromatosis is one of the most common autosomal recessive diseases. Aim of the study. 1. To establish frequency of C282Y and H63D mutations in the HFE gene (the hemochromatosis gene) in general population of the Czech Republic and in patients with hemochromatosis. 2. To find out whether hemochromatosis in homo- or heterozygous state plays a role in the pathogenesis of rheumatic diseases.

**Methods and Results.** In 32 patients with hereditary hemochromatosis, in 84 patients with polymyositis or dermatomyositis, in 246 patients with juvenile idiopathic arthritis and in 481 persons of the control group the presence of HFE gene mutations was established. The HFE gene mutations were screened for by restriction enzyme analysis performed on PCR amplified products. In the control group, 6.86 % carriers of the C282Y mutation and 26.61 % those of H63D were found. Homozygous C282Y or H63D mutation was found in 90.6% ( $p < 0.001$ ) of patients with hemochromatosis. Heterozygous C282Y mutation was found in 12.2 % ( $p < 0.05$ ) of patients with juvenile idiopathic arthritis. We didn't detected higher prevalence of HFE gene mutations in patients with polymyositis and dermatomyositis.

**Conclusions.** Results of this study show that heterozygosity for C282Y mutation may be a risk factor for juvenile idiopathic arthritis but not for polymyositis and dermatomyositis.

**Key words:** hemochromatosis, HFE gene, polymyositis, dermatomyositis, juvenile idiopathic arthritis, C282Y mutation, H63D mutation.

Pů.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 391–397.

Genetická či hereditární hemochromatóza (HHC) je vrozená metabolická porucha, která vzniká v důsledku autozomálně recesivní mutace. Podle dosud publikovaných studií představuje u obyvatel západní a střední Evropy výskyt heterozygotů pro HHC asi 10 % a přibližně 1 člověk ze 400 je homozygotem. To činí z HHC jednu z nejčastějších genetických chorob vůbec (1).

HHC je charakterizována nadměrnou absorpcí železa ze střeva a stádáním přebytku železa v parenchymových orgánech, především pak v játrech, pankreatu, srdci a endokrinních žlázách. Nejběžnější stesky pacienta s hemochromatózou při první návštěvě lékaře jsou celková slabost a únava, které se vyskytují téměř u 90 %

nemocných, ale jsou natolik běžné, že většinou v jejich pozadí nestojí genetické onemocnění. Druhým nejběžnějším příznakem je bolest břicha. Vyskytuje se v době diagnózy u 60 % pacientů. Dále je častý diabetes mellitus, artralgie, ztráta libida nebo impotence, amenorea, námahová dušnost a nespecifické neurologické symptomy (2–4). Symptomatologie nemoci se u postiženého projeví kolem 40–60. roku života po mnohaletém klinicky němém stádání železa v tkáních a jejich nezvratném poškození.

Příčiny jaterní akumulace železa a mechanismy jeho toxicity jsou nepochybně velmi komplexní. Hlavním mechanismem toxického účinku železa je peroxidace lipidů. Důsledkem je destrukce

dvojných vazeb nenasycených mastných kyselin, které jsou součástí membránových fosfolipidů s následnou poruchou integrity lipoproteinových membrán buněk a jejich organel, především mitochondrií. Výsledkem je porucha homeostázy nitrobuněčného prostředí s poklesem koncentrace ATP a smrt buňky v důsledku nekrózy či spuštění apoptózy. Zánik hepatocytu aktivuje činnost buněk jaterního retikuloendotelu a dalších buněk imunitního systému, které uvolňují různé cytokiny (hlavní význam má TGF beta). Tyto působky iniciují přeměnu jaterních hvězdicovitých (Itoových) buněk na myofibroblasty, které produkují velké množství kolagenu. Tím je dán základ pro ukládání vaziva v jaterním parenchymu (5).

Diagnostika HHC běžně spočívá ve vyšetření metabolismu železa. Koncentrace sérového železa je zvýšená a sérový transferin je snížen. Saturace transferinu je u zdravých jedinců asi 30%, ale u nemocných s HHC přesahuje 50 %. Sérový ferritin je dobrým indikátorem zásob železa a jeho hodnota vyšší než 400 µg/l u mužů a 300 µg/l u žen může vést k podezření na HHC. Zlatým standardem ke stanovení diagnózy je histologické zhodnocení jaterního bioptického vzorku s kvantitativním stanovením železa. Vzhledem k riziku rozvoje hepatocelulárního karcinomu, kdy je udáváno, že pacient s HHC má až 200x větší riziko jeho vzniku, ale i vzhledem ke zvýšenému ohrožení jinými nádorovými chorobami je vhodné vyšetřit u nemocných nádorové markery – například normální hodnota alfa-fetoproteinu (AFP) má vysokou prognostickou hodnotu (6).

Gen, jehož produkt má vliv na udržení přiměřených zásob železa v organismu, byl popsán v roce 1996 a byl lokalizován na krátkém raménku 6. chromozómu 6p 21 (7). Jedná se o gen z rodiny hlavního histokompatibilního komplexu, s vysokou homologií (58 %) ke genům I. třídy; odtud jeho původní pojmenování – HLA – H. Současný platný název je HFE. Analýzou mutací bylo prokázáno, že gen HFE je skutečně hlavním faktorem pro vznik HHC.

V bělošské populaci je rozšířena majoritní mutace C282Y (845G→A). Důsledkem záměny nukleotidu G na A v pozici 845 je substituce cysteinu (C) tyrosinem (Y) v poloze 282 proteinu HFE. Touto mutací se mění sekvence 5'-GTGC-3' na GTAC a vzniká tak nové cílové místo pro restriční endonukleázu RsaI.

Produktem HFE genu je HFE protein. HFE protein se spojuje s beta-2 mikroglobulinem v heterodimer, který tvoří na povrchu buňky stěvních krypt komplex s transferinovým receptorem (TFR). Zvýšená exprese divokého (nemutovaného) proteinu HFE na membráně snižuje afinitu TFR k transferinu s vázaným železem a buňka vstřebává méně železa. Důsledkem mutace C282Y je změna struktury proteinu HFE, nemožnost tvorby cysteinového můstku ve třetí doméně proteinu a ztráta schopnosti vázat beta-2 mikroglobulin. Bez vázaného β-2 mikroglobulinu není možný transport komplexu na membránu a HFE protein nemůže plnit svoji funkci (8, 9).

Další mutace uplatňující se v patogenezi hereditární hemochromatózy je mutace H63D. Je podmíněna záměnou C na G v pozici 187 (5), jejímž důsledkem je náhrada histidinu (H) kyselinou asparagovou (D) v pozici 63 HFE proteinu. Sekvence 5'-TGATCA-3', restriční místo pro BclI, je tak změněna na TGATGA a restriční místo pro BclI tím zaniká. V případě HFE proteinu vznikajícího přepisem mutované alely H63D dochází normálně k vazbě s beta-2 mikroglobulinem a transportu na membránu. Mutovaný protein však ztrácí schopnost ovlivnit afinitu TFR k transferinu (10, 11).

V souladu s teorií předpokládající vznik mutace C282Y asi před 60 generacemi u starých Keltů, vykazuje tato mutace z geografického hlediska v běžné populaci prevalenci klesající od severu k jihu a tento gradient vykazuje rovněž prevalence nemocných s hemochromatózou. Ve Francii byla mutace C282Y v homozygotním stavu nalezena u 71 % nemocných, ve Velké Británii u 83 % postižených, v Itálii u 61 % a v Německu a v Rakousku u 90 % nemocných s hemochromatózou (12–14). Ukazuje se, že C282Y mutace je relativně řídká v Asii, Středním východě a na většině území Afriky.

Mutace H63D má naproti tomu mnohem širší distribuci s vysokou frekvencí v celé Evropě a nevelkou frekvencí v severní Africe, na Středním východě a v některých částech Asie. Mohou se však vyskytnout i nemocní s oběma mutacemi – tzv. složení heterozygoti, u nichž bývá fenotyp kompatibilní s HHC, avšak klinický obraz bývá méně vyjádřen, s nižší penetrací mutace (14–16).

V poslední době byly identifikovány u nemocných s hereditární hemochromatózou další mutace, jejichž význam není zatím zcela objasněn. Mutace S65C se nachází na 8 % chromozómů pacientů s HHC, u nichž nebyla zjištěna ani jedna z výše uvedených mutací. Mutace S65C pravděpodobně přispívá ke vzniku tohoto onemocnění (17).

Další mutace (I105T, G93R, 168 G→T, 169G→A, IVS3+1 G→T) jsou velmi vzácné. Byly identifikovány pouze u několika jednotlivců s klinickou HHC (18–20).

V literatuře se objevují studie podporující úvahy o tom, že homo- či heterozygotní stav pro sledované mutace se kromě hemochromatózy podílí alespoň u některých nemocných i na patogenezi jiných chorob (21, 22). V současné době není vyřešena významná otázka, zda se HHC v homozygotním nebo heterozygotním stavu podílí na vyšší prevalenci a zároveň vyšší progresi systémových autoimunitních onemocnění, která jsou klinicky charakterizována postižením řady různých orgánů a s častou manifestací v oblasti muskuloskeletárního aparátu. Jedná se o značně heterogenní skupinu nemocí, jejichž spojujícím rysem je postižení krevních cév, pojivové tkáně a přítomnost různých druhů protilátek. Obecně to jsou chronická, invalidizující onemocnění, která někdy mohou probíhat i pod obrazem těžkého postižení s fatálním koncem. U většiny nemocných najdeme různě vyjádřené autoimunitní projevy, které jsou pravděpodobně zodpovědné za rozvoj choroby (23).

U řady autoimunitních onemocnění je známa asociace s určitým haplotypem nebo určitými alelami MHC I.a II. třídy. Nejvýznamnější je asociace s HLA B27 s Bechtěrevovou chorobou a reaktivními artritidami, s HLA DR4 u revmatoidní artritidy, s HLA DR3 u pacientů se systémovým lupus erythematoses (24). Vzhledem ke shodné lokalizaci genu HFE pro hemochromatózu na 6. chromozómu se nabízí otázka, zda neexistuje asociace určitého HLA epitopu s homo- či heterozygotním stavem pro hemochromatózu (25).

Jsou popsány případy nemocných z revmatologických ambulancí s bolestmi v ramenu a prstech. V dalším sledování byla u těchto pacientů zaznamenána zvýšená hladina sérového železa, zvýšená saturace transferinu, elevace jaterních enzymů a provedená jaterní biopsie ukázala zmoženou vaziva v portálních polích, což může být počátkem jaterní cirhózy. V jiných případech bývají zjišťovány artralgie, dodatečně chronická hepatitida C s těžkou jaterní lézí a diagnostikována hemochromatóza. Po léčbě venepunkcemi dochází k normalizaci hodnot metabolismu železa, ale také ke zmírnění artralgií (26, 27).

V současné době existují pouze kusé informace o možnosti podílu heterozygotního stavu pro hemochromatózu na vývoj a další progresi revmatoidní artritidy. Epidemiologická studie týkající se prevalence mutací v genu HFE u tohoto onemocnění, ani u dalších systémových autoimunitních onemocnění provedena nebyla. Skutečné artritické projevy při hemochromatóze jsou nejčastěji lokalizovány v metakarpofalangeálních a proximálních interfalangeálních kloubech druhého a třetího prstu. Rentgenové vyšetření může ukázat zploštění epifýz metakarpů a osteofyty (28, 29).

Naše studie si klade za cíl prokázat předpokládané souvislosti mezi mutacemi HFE genu a systémovým revmatickým postižením. Předpokládali jsme, že nadměrná akumulace železa v důsledku mutace v HFE genu či z jiných příčin je významným patogenetickým faktorem, který se může podílet na rozvoji systémových revmatických onemocnění.



## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

### Soubor nemocných

V rámci pilotní studie bylo vyšetřeno 246 pacientů s diagnózou juvenilní idiopatická artritida (JIA), 84 pacientů s polymyositidou (PM) a dermatomyositidou (DM) a 32 pacientů s hereditární hemochromatózou. Vzorky genomové DNA byly získány z Národního registru revmatických chorob při Revmatologickém ústavu v Praze a od spolupracujících pražských i mimo-pražských lékařů.

Po získání informovaného souhlasu byli nemocní celkově klinicky a laboratorně vyšetřeni (anamnéza se zaměřením na rizikové faktory akumulace železa, podávání estrogenů, abúzus alkoholu apod., fyzikální vyšetření, základní biochemické vyšetření včetně parametrů metabolismu železa, stanovení protilátek anti-HCV a antigenu HBs). U nemocných byla provedena imunologická vyšetření se zaměřením na průkaz protilátek, které jsou charakteristické pro určitý typ onemocnění. U všech nemocných byla vyšetřena DNA z leukocytů periferní krve na přítomnost mutací v genu pro hemochromatózu (C282Y, H63D).

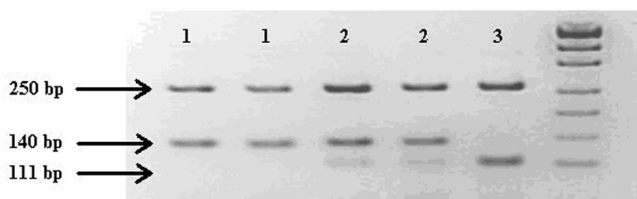
### Kontrolní soubor

Frekvence mutací C282Y a H63D v genu HFE u kontrolní české populace byla stanovena na základě vyšetření 481 neselektovaných vzorků z archivovaných Guthrie karet (z roku 1988) podle metodiky, o níž jsme referovali již dříve (15). Tyto karty byly zapůjčeny Klinikou dětského a dorostového lékařství FNKV. Zde jsou archivovány Guthrie karty určené pro národní novorozenecký skrínink (screening fenylketonurie a vrozené hypothyreózy) od roku 1988. Bylo dohledáno, že karty jsou skutečně z regionů nynější České republiky.

### Metodika

**a) Odběr krve a základní zpracování vzorku:** Výchozím materiálem bylo 0,5 ml plně krve. Krev byla odebírána do sterilních zkumavek s EDTA. Krev byla centrifugována a genomová DNA extrahována z leukocytární frakce. **b) Izolace DNA z plně krve a z Guthrie skvrn:** K izolaci DNA rutinně používáme izolační soupravu Qiagen-mini kit (QIAGEN, SRN). Souprava umožňuje získání dostatečného množství genetického materiálu pouze z 300 µl periferní krve. Z Guthrie skvrny (krevní stopa na savém papíře), byl vyštěpen penetrátorem kotouč o průměru 2,5 mm. K izolaci DNA z krevní stopy je rutinně v laboratoři používána izolační souprava Nucleospin Tissue Kit (Machinery, SRN). Výtěžek a kvalita izolované DNA byl ověřen elektroforézou v 1% agarózovém gelu za přítomnosti EtBr a vizualizací na UV transluminátoru a její koncentrace změřena na přístroji Pharmacia GeneQuant Spektrophotometer. **c) Polymerázová řetězová reakce:** Krátký úsek genomové DNA obsahující místo mutace byl amplifikován metodou PCR. V reakci byly použity oligonukleotidové primery navržené Federem (3), a to HHC1: 5'-TGGCAAGGGTAAACAGATCC, HHC2: 5'-CTCAGGCACTCCTCTCAACC, HHC3: 5'-ACATGGTTAAGG-CCTGTTGC a HHC4: 5'-GCCACATCTGGCTTGAAATT a Taq polymeráza TaKaRa (Japonsko). Dvojice primerů HHC1 a HHC2 byla použita pro PCR amplifikaci oblasti C282Y, HHC3 a HHC4 pro PCR amplifikaci H63D. Pro vlastní PCR reakci jsme použili následující složení reakční směsi: 1x PCR pufr (složení dle výrobce polymerázy), 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 µM dNTP, dvojice primerů v koncentraci 1 µM a Taq polymeráza TaKaRa – 0,5 U/reakci, 1 µl roztoku DNA. Celkový objem reakční směsi činil 25 µl.

**Profily PCR reakce byly následující:** Pro mutaci C282Y: 1. 94 °C, 3 min. 2. 41x (93 °C, 30 s; 58 °C, 30 s; 72 °C, 1 min.) 3. 72 °C, 5 min. 4. 15 °C, 5 min. Pro mutaci H63D: 1. 94 °C, 3 min. 2. 42x (93 °C, 30 s, 58 °C 30 s, 72 °C, 45 s). 3. 72 °C, 5 min. 4. 15 °C, 5 min. za použití PTC-200 Peltier Thermal Cycler, gradientový cyclus s vyhříváním víkem (MJ Research, USA). **Detekce amplifikačních produktů:** Výsledné amplifi-



1 - bez mutace, 2 - heterozygot C282Y, 3 - homozygot C282Y

Obr. 1. Elektroforéza – analýza produktů štěpení mutace C282Y

kační produkty byly analyzovány elektroforeticky v 2% agarózovém gelu (1% LE + 1% NuSieve) za přítomnosti EtBr. Velikost a kvantita produktů byly stanoveny podle markerů molekulových hmotností (pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker (23)). V případě analýzy mutace C282Y byl detekován 390 bp velký produkt, v případě analýzy mutace H63D 208 bp velký produkt. **d) Štěpení amplifikačního produktu:** PCR produkt byl štěpen restrikční endonukleázou. Pro detekci mutace C282Y byla použita restrikční endonukleáza RsaI, pro detekci H63D restrikční endonukleáza BclI. Reakce probíhala v 20 µl odpovídajícího restrikčního pufru, za použití 5 U restrikční endonukleázy, po dobu 2 hodin při 37 °C (RsaI) resp. 50 °C (BclI). **e) Analýza produktů restrikce:** Restrikční směs byla nanesena na 4% agarózový gel a dělena elektroforeticky (agaróza FMC LE a NuSieve v poměru 1:3). Přítomnost fragmentů příslušných velikostí (velikosti fragmentů vyjádřeny v párech bazí) byla interpretována dle obrázku 1 a 2. **f) Výpočet frekvence alely:** Frekvence alely pro obě vyšetřované mutace byla vypočtena vydělením počtu mutovaných alel počtem alel testovaných. **g) Výpočet frekvence homozygotů a heterozygotů:** Prevalence homozygotů a heterozygotů pro obě vyšetřované mutace byla vypočtena vydělením počtu homozygotů (heterozygotů) počtem testovaných vzorků. **h) Statistické vyhodnocení:** Výsledky byly statisticky vyhodnoceny pomocí chí kvadrát testu a Fisherova exaktního testu. Použit byl software EpiInfo verze 3.01.

## VÝSLEDKY

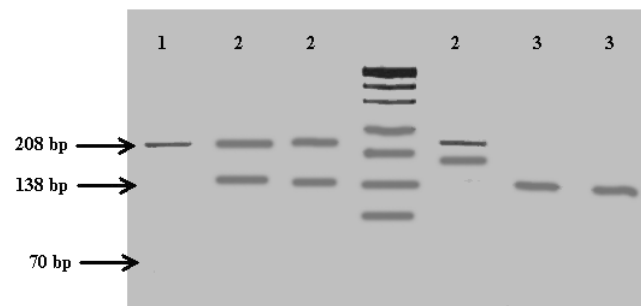
### Analýza stanovení mutací C282Y a H63D u kontrolního souboru (Guthrie karty)

Celkem jsme vyšetřili 481 Guthrie karet, což představuje analýzu 962 chromozómů. Žádný námi vyšetřovaný vzorek neobsahoval mutaci C282Y v homozygotní formě. V osmi případech jsme zaznamenali homozygoty pro mutaci H63D, což představuje 1,67 %. U 33 vzorků (6,86 %) byl detekován heterozygotní stav pro mutaci C282Y a u 128 vzorků (26,61 %) heterozygotní stav pro mutaci H63D. U 9 vzorků (1,87 %) jsme zaznamenali složené heterozygoty (C282Y/H63D).

Frekvence alel byla 3,43 % ( $\pm 1,15$ ; 95% CI) pro mutaci C282Y a 14,97 % ( $\pm 2,25$ ; 95% CI) pro mutaci H63D. Frekvence alely H63D na chromozomech, jež neobsahovaly mutaci C282Y byla 15,5 % ( $\pm 2,3$ ; 95% CI).

### Analýza stanovení mutací C282Y a H63D u pacientů s hemochromatózou

Ve sledovaném souboru nemocných s klinicky diagnostikovanou hemochromatózou (N=32) jsme přítomnost mutace C282Y v homozygotním stavu prokázali u 23 jedinců (71,9 %). U 6 pacientů jsme detekovali homozygotní stav pro mutaci H63D (18,8 %). U 2 pacientů (6,2 %) jsme našli mutaci C282Y v heterozygotním stavu a 2 pacienti (6,2 %) byli heterozygoti pro mutaci H63D. V této skupině nemocných jsme zaznamenali jednoho složeného heterozygota (C282Y/H63D). Frekvence alely C282Y u skupiny pacientů s HHC byla 75,0 % ( $\pm 10,6$ ; 95% CI). Frekvence alely H63D 21,9 % ( $\pm 10,1$ ; 95% CI), frekvence alely H63D na chromozomech, jež neobsahovaly mutaci C282Y byla 87,5 % ( $\pm 16,2$ ; 95% CI).



Obr. 2. Elektroforéza – analýza produktů štěpení mutace H63D

**Tab. 1.** Výsledky detekce mutací C282Y a H63D u jednotlivých skupin nemocných a statistické zhodnocení nalezených rozdílů proti kontrolní skupině

Vyšetřované skupiny	typ mutace	n	homozygot n (%)	p	heterozygot n (%)	p
hereditární hemochromatóza	C282Y	32	23 (71,88)	p<0,001	2 (6,25)	NS
hereditární hemochromatóza	H63D	32	6 (18,75)	p<0,001	2 (6,25)	p<0,001 významně nižší
polymyositida a dermatomyositida	C282Y	84	0 (0)	—	3 (3,57)	NS
polymyositida a dermatomyositida juvenilní	H63D	84	1 (1,19)	NS	18 (21,43)	NS
idiopatická artritida juvenilní	C282Y	246	0 (0)	—	30 (12,2)	p<0,05
idiopatická artritida	H63D	246	4 (1,63)	NS	62 (25,2)	NS
kontrolní skupina	C282Y	481	0 (0)	—	33 (6,86)	—
kontrolní skupina	H63D	481	8 (1,67)	—	128 (26,61)	—

**Tab. 2.** Stanovení frekvence alel u vyšetřovaných skupin nemocných a kontrolního souboru

Vyšetřované skupiny	frekvence alely C282Y (%+95%CI)	frekvence alely H63D (%+95%CI)	frekvence alely H63D na chromozomech, jež neobsahují mutaci C282Y (%+95%CI)
hereditární hemochromatóza	75,0±10,61	21,88±10,13	87,5±16,2
polymyositida a dermatomyositida	1,79±2,00	11,90±4,89	12,12±4,98
juvenilní idiopatická artritida	6,1± 2,11	14,23±3,09	15,15±3,27
kontrolní skupina	3,43±1,15	14,97±0,70	15,5±2,3

**Tab. 3.** Přehled detekovaných genotypů a genotypové frekvence mutací v HFE genu u jednotlivých skupin vyšetřovaných

Genotyp C282Y/H63D	počet analyzovaných vzorků			
	kontrolní soubor	HHC	JIA	MYO
HH/CC	320 (66,5 %)	0 (0 %)	152 (61,8 %)	63 (75,0 %)
HD/CC	24 (5 %)	1 (3,1 %)	60 (24,4 %)	17 (20,2 %)
DD/CC	120 (24,9 %)	6 (18,8 %)	4 (1,6 %)	1 (1,2 %)
HH/CY	8 (1,7 %)	1 (3,1 %)	28 (11,4 %)	2 ( 2,4 %)
HD/CY	9 (1,9 %)	1 (3,1 %)	2 (0,8 %)	1 (1,2 %)
HH/YY	0 (0 %)	23 (71,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
celkem	481 (100 %)	32 (100 %)	246 (100 %)	84 (100 %)

CC – pro C282Y bez mutace (wild type), CY – pro C282Y mutaci heterozygot, YY – pro C282Y mutaci homozygot, HH – pro H63D bez mutace (wild type), HD – pro H63D mutaci heterozygot, DD – pro H63D mutaci homozygot

Podle očekávání byly porovnávány údaje statisticky významně vyšší ve skupině pacientů s HHC oproti kontrolní skupině a to v těchto případech: skupina homozygotů C282Y (p<0,001) a skupina homozygotů H63D (p<0,001). Rovněž při porovnání frekvence alel je frekvence alely C282Y významně vyšší ve skupině pacientů s HHC než v kontrolním souboru (p<0,001). Také při porovnání frekvence alely H63D na chromozómu, který nenese mutaci C282Y, je tato frekvence statisticky vyšší (p<0,001).

**Analýza stanovení mutací C282Y a H63D u pacientů s polymyositidou a dermatomyositidou**

Ve vyšetřovaném souboru pacientů s polymyositidou a dermatomyositidou (N=84) jsme přítomnost mutace C282Y v heterozygot-

ním stavu prokázali u 3 jedinců (3,57 %). U 18 pacientů (21,43 %) jsme zaznamenali heterozygotní stav pro mutaci H63D. Jeden pacient (1,19 %) byl homozygot pro mutaci H63D. Žádný z vyšetřovaných skupiny nebyl homozygot pro mutaci C282Y. Frekvence alely C282Y u této skupiny pacientů byla 1,79 % (±2,00; 95% CI). Frekvence alely H63D byla 11,90 % (±4,89; 95% CI), frekvence alely H63D na chromozómech, jež neobsahovaly mutaci C282Y, byla 12,12 % (±4,98; 95% CI).

Při statistickém porovnání dané skupiny pacientů s kontrolami jsme nenalezli statisticky významné rozdíly v žádné z těchto porovnávaných skupin: heterozygoti C282Y, heterozygoti H63D, homozygoti H63D. Ani při porovnání frekvence alel C282Y, H63D a H63D na chromozómu, který nenese mutaci C282Y, jsme nenalezli statisticky významné rozdíly.

### Analyza stanovení mutací C282Y a H63D u pacientů s juvenilní revmatoidní artritidou

Ve sledovaném souboru nemocných s juvenilní revmatoidní artritidou (N=246) jsme přítomnost mutace C282Y v heterozygotním stavu prokázali u 30 jedinců (12,20 %). U 62 nemocných jsme detekovali heterozygotní stav pro mutaci H63D (25,20 %). U 4 pacientů (1,63 %) jsme našli mutaci H63D v homozygotním stavu a u žádného nebyl detekován homozygotní stav pro mutaci C282Y. Frekvence alely C282Y u této skupiny pacientů byla 6,10 % ( $\pm 2,11$ ; 95% CI). Frekvence alely H63D byla 14,23 % ( $\pm 3,09$ ; 95% CI), frekvence alely H63D na chromozomech, jež neobsahovaly mutaci C282Y byla 15,15 % ( $\pm 3,27$ ; 95% CI).

Ve skupině pacientů s JIA byly porovnávány údaje statisticky významně vyšší oproti kontrolní skupině v případě skupiny heterozygotů C282Y ( $p < 0,05$ ). Výskyt heterozygotů ani homozygotů H63D nebyl oproti kontrolní skupině statisticky významný. Při porovnání frekvence alely C282Y jsme vůči kontrolní skupině rovněž našli statisticky významný rozdíl ( $p < 0,05$ ), při porovnání frekvence alely H63D jsme jej nepozorovali.

### DISKUZE

Objev HFE genu, a zejména jeho majoritní mutace, vytvořil předpoklad pro přesnou a spolehlivou identifikaci nejen homozygotů pro HHC, ale také heterozygotních jedinců – přenašečů nemoci. U Evropanů činí výskyt heterozygotů C282Y pro HHC asi 10 % a 17–25% pro H63D. Přibližně 1 člověk ze 400 je homozygotem (1).

V naší studii jsme našli v neselektované české populaci 6,8 % heterozygotů pro mutaci C282Y a 26,6 % pro mutaci H63D. Naše zjištění můžeme interpretovat tak, že v ČR je každý patnáctý jedinec heterozygotem pro mutaci C282Y, a tedy jejím přenašečem. Každý 834. jedinec je homozygotem pro tuto mutaci a má tedy zvýšené riziko onemocnět touto chorobou. Přibližně každý čtvrtý člověk je heterozygotem pro mutaci H63D a každý šedesátý homozygotem. Zjištěná frekvence mutací v HFE genu (C282Y, H63D) v populaci České republiky odpovídá údajům obdobných studií ze střední a západní Evropy a je v souladu s geografickým výskytem daných mutací v Evropě (7–9). Naše údaje se mírně liší od dříve publikované práce o situaci v České republice (1). V dané práci byly analyzovány vzorky DNA od 139 dárců IVF (*in vitro* fertilizační) centra. Nebyla to tedy náhodně vybraná populace, tito dárči museli být kompletně vyšetřeni a shledáni zdravými. Domníváme se, že reprezentativnost souboru a možnost aplikovat dané výsledky na českou populaci byly zajištěny náhodným výběrem vzorků Guthrie karet a rovněž dostatečnou velikostí souboru, při němž můžeme považovat výpočet intervalu spolehlivosti za korektní (splněna podmínka  $np(1-p) \geq 10$ ;  $n$  = počet chromozómů,  $p$  = prevalence příslušné mutace (30)).

V souladu s literárními údaji jsme zaznamenali záchyt 90,7 % homozygotů pro mutaci C282Y resp. H63D ve skupině nemocných s HHC (13, 14, 22). Dalších 6,2 % byli heterozygoti pro jednotlivé vyšetřované mutace. Literární zdroje uvádějí, že u 15–20 % nemocných může být HHC způsobena tím, že se jedná o složené heterozygoty, případně je onemocnění způsobeno jinými genetickými odchylkami s podobným fenotypem (12, 13). Pokud bereme v úvahu majoritní mutaci C282Y jako hlavní rizikový faktor rozvoje HHC, můžeme konstatovat, že dle odhadů a výpočtů je v naší republice zhruba 11 800 homozygotů pro mutaci C282Y. Nelze ale konstatovat, že by tento počet odpovídal výskytu pacientů s HHC. Problémem zůstává otázka penetrance dané mutace. Znamená to, že ne u každého homozygota C282Y se vyvinou symptomy onemocnění. Dosud publikované údaje o penetranci dané mutace se dle jednotlivých autorů velmi liší, a to od 1–5 % (31), ale i více než 50 % (32).

Nadbytečné železo a mutace HFE genu jsou spojovány s abnormalitami imunitního systému – alterace T lymfocytů a polymorfizmy TNF $\alpha$ . Nadbytek železa by rovněž mohl podporovat vyvíjející se kloubní poškození, eventuálně se podílet na udržování zánětu v revmatismem postiženém kloubu (33). V literatuře jsou popsány kauzistiky, kdy došlo k záměně diagnózy artritidy u hemochromatózy za revmatoidní artritidu (34). Tito nemocní byli léčeni jako pacienti se systémovým revmatickým postižením, ale na tuto léčbu nereagovali a jejich klinický stav se horšil. Znamky rozvinuté artritidy u hemochromatózy jsou poněkud odlišné od revmatoidní artritidy – neobjevuje se ulnární deviace, u hemochromatózy jsou postiženy i distální interfalangeální klouby. Železo bylo objeveno v synoviích revmatických kloubů. V místě největšího kloubního poškození bylo nalezeno v přítomných makrofágách a jeho přítomnost byla zaznamenána u kloubů s vyšším stupněm postižení. Železo *in vitro* stimuluje syntézu DNA synoviálních buněk a má podpůrný efekt na aktivitu některých cytokinů (IL – 1beta, IL-7, TNF – alfa, INF – gama) podporujících proliferaci synoviálních buněk.

Poškození kloubů může probíhat i bez klinických projevů a u pacienta lze detekovat pouze radiologické změny. Ty jsou nalezeny u 72 % pacientů s HHC (35). Revmatické nemoci jsou značně heterogenní skupina nemocí, jejichž spojujícím rysem je postižení krevních cév, pojivové tkáně a přítomnost různých druhů autoantitěl. Jedná se o chronická, invalidizující onemocnění, která však někdy mohou probíhat i pod obrazem těžkého postižení s fatálním koncem. Determinujícím genetickým faktorem jsou geny hlavního histokompatibilního systému. Rovněž u pacientů s HHC byla prokázána vysoká asociace zejména mezi geny MHC I třídy – HLA A3, HLA B7 a HLA B14. Zvýšená prevalence byla prokázána i pro MHC II třídy – HLA D – DR2. Majoritní mutace C282Y se vyskytuje v rovnováze spolu s HLA A3 a HLA B7 (36). Oproti tomu minoritní mutace H63D se vyskytuje spíše u nemocných se zvýšeným množstvím železa neznámého původu, která se manifestuje při současně jiné nemoci – např. alkoholickým postižení jater, virovém onemocnění. U nosičů mutace H63D byla pozorována přítomnost HLA A29 případně HLA B44 (37).

V našem vyšetřovaném souboru jsme zaznamenali u pacientů s JIA statisticky zvýšenou frekvenci heterozygotů C282Y (12,2 %) oproti kontrolnímu souboru, což může svědčit pro hypotézu, že mutace C282Y v genu HFE hraje určitou roli v patogenezi a progresi tohoto onemocnění. Nepozorovali jsme statisticky významně zvýšenou prevalenci mutace H63D ani u jedné z vyšetřovaných skupin pacientů s revmatickým postižením, ačkoliv některé literární prameny tuto skutečnost uvádějí, ale není zmiňována zvýšená prevalence mutace C282Y (38).

Procentuální zastoupení mutace H63D se u pacientů s PM a DM významně nelišilo od kontrolního souboru. V případě mutace C282Y jsme detekovali snížený výskyt prevalence oproti kontrolám, ale rozdíl nebyl statisticky významný. Při vzájemném porovnání skupiny pacientů s JIA a skupinou pacientů s dermatomyositidou – polymyositidou jsme našli statisticky významný rozdíl ve skupině heterozygotů C282Y ( $p < 0,05$ ) a při porovnání frekvence alely C282Y ( $p < 0,05$ ). Tento náleží lze vysvětlit odlišnostmi v klinickém obrazu těchto nemocných od pacientů s JIA (39).

### ZÁVĚR

Frekvence alely C282Y 3,43 % zapadá do kontextu geografického rozložení dané alely v Evropě. Frekvence alely u našich nejbližších sousedů jsou následující: 3,8 % (Německo), 3,7 % (Rakousko), 3,1 % (Polsko). Významně vyšší frekvence alely než v naší populaci se vyskytuje v Irsku ( $p < 0,001$ ), Velké Británii ( $p < 0,001$ ), Norsku ( $p < 0,001$ ), Francii ( $p < 0,001$ ), Dánsku ( $p < 0,001$ ). Statisticky



významně nižší frekvence mutované alely C282Y se nachází v Řecku ( $p < 0,05$ ), Itálii ( $p < 0,01$ ), Turecku ( $p < 0,01$ ), Bulharsku ( $p < 0,01$ ) a u Aškenazi Židů ( $p < 0,01$ ) (40).

Z našich výsledků vyplývá, že v ČR lze pomocí molekulárně biologické detekce odhalit více než devět desetin nemocných s klinicky manifestovanou HHC (90,7 % homozygotů pro C282Y, resp. H63D). Dá se tedy doporučit, aby při podezření na hemochromatózu byli pacienti standardně vyšetřeni na přítomnost mutací v HFE genu. Identifikovaní homozygoti by měli být celoživotně dispenzarizováni a podle potřeby dané zvýšeným střídáním železa by u nich měla být včas zahájena venepunkční léčba.

U juvenilní idiopatické artritidy byl nalezen vyšší výskyt heterozygotů pro mutace C282Y (12,2 %). Tento nálezn podporuje hypotézu o roli mutací HFE genu v patogenezi této autoimunitní choroby. K další podpoře hypotézy je potřeba vyšetřit větší množství pacientů. Rovněž je potřeba pátrat po změnách v metabolismu železa, odchylkách v laboratorních nálezech sérového železa, saturace transferrinu, sérového feritinu. Zastoupení obou mutací HFE genu v heterozygotní formě u pacientů s polymyositidou je nevýznamně nižší než u kontrolního souboru – mutace C282Y (3,57 %) u polymyositidy ku C282Y (6,86 %) v kontrolní skupině. Prevalence mutace H63D u polymyositidy (21,6 %) je rovněž nižší než u kontrolní skupiny H63D (26,8%). Rozdíl však není statisticky významný.

Do sledování prevalence obou mutací je třeba přidat vyšetřování parametrů metabolismu železa, délku a průběh základního onemocnění a celkový stav probandů. Dalším úkolem je doplnění dat o HLA typizaci probandů a vytypování nemocných s pozitivní rodinnou anamnézou a o testování rodinných příslušníků.

Z výsledků naší studie lze usuzovat, že mutace C282Y se kromě hemochromatózy podílí alespoň u některých nemocných i na patogenezi a progresi systémových revmatických postižení.

#### Zkratky

AFP	– alfa-fetoprotein
D	– kyselina asparagová
DM	– dermatomyositida
H	– histidin
HFE	– současné pojmenování HLA genu (gen pro hemochromatózu)
HHC	– hereditární hemochromatóza
HLA	– histokompatibilní komplex
JIA	– juvenilní idiopatická artritida
MHC	– hlavní histokompatibilní systém (major histocompatibility system)
PCR	– polymerázová řetězová reakce
PM	– polymyositida
TFR	– transferinový receptor

#### LITERATURA

1. Žďárský, E., Horák, J., Stříteský, J., Heirler, F.: Stanovení frekvence C282Y mutace pro populaci České republiky a citlivá detekce hemochromatózy z Guthrie karet. Čas. Lék. čes., 1999, 138, s. 497-499.
2. Niderau, C., Fischer, R., Sonneberg, A. et al.: Survival and causes of death in cirrhotic and in non – cirrhotic patients with primary haemochromatosis. New Engl. J. Med., 1985, 313, s. 125.
3. Smith, L. H.: Overview of hemochromatosis. West. j. Med., 1990, 153, s. 296-308.
4. Čimbuřová, M., Půtová, I., Provazníková, H.: Hereditární hemochromatóza. Hygiena, 2002, 1, s. 41-50.
5. Houghlum, K., Ramm, G. A., Crawford, D. H. et al.: Excess iron induces hepatic oxidative stress and transforming growth factor beta1 in genetic hemochromatosis. Hepatology, 1997, 26, s. 605-610.
6. Fracanzani, A. L., Conte, D., Fraquelli, M. et al.: Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. Hepatology, 2001, 33, s. 647-651.
7. Feder, J. N., Gnirke, A., Thomas, W. et al.: A novel MHC class I – like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat. Genet., 1996, 13, s. 339-345.
8. Feder, J. N., Tsuchihashi, Z., Irrinki, A. et al.: The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta2-microglobulin interaction and cell surface expression. J. Biol. Chem., 1997, 272, s. 14025-14028.
9. Waheed, A., Parkkila, S., Zhou, X. Y. et al.: Hereditary haemochromatosis: Effects of C282Y and H63D mutations on association with beta 2 – microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS – 7 cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, s. 12384-12389.
10. Feder, J. N., Penny, D. M., Irrinki, A. et al.: The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. Proc. Nat. Acad. Sci., 1998, 95, s. 1472-1477.
11. West, A. P. Jr, Bennett, M. J., Sellers, V. M. et al.: Comparison of the interactions of transferrin receptor and transferrin receptor 2 with transferrin and the hereditary hemochromatosis protein HFE. J. Biol. Chem., 2000, 275, s. 38135-38138.
12. Datz, C., Lalloz, M. R. A., Vogel, W. et al.: Predominance of the HLA – H Cys282Tyr mutation in Austrian patients with genetic hemochromatosis. J. Hepatol., 1997, 27, s. 773-779.
13. Niderau, C., Niderau, C. M., Lange, S. et al.: Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in western Germany. Ann. Intern. Med., 1998, 128, s. 337-345.
14. Merryweather-Clarke, A. T., Pointon, J. J., Shearman, J. D., Robson, K. J.: Global prevalence of putative hemochromatosis mutations. J. Med. Genet., 1997, 34, s. 275-278.
15. Čimbuřová, M., Půtová, I., Provazníková, H., Horák, J.: Hereditary hemochromatosis - the detection of C282Y and H63D mutations in HFE gene by means of Guthrie cards in population of the Czech Republic. Genet. Epidemiol., 2002, 23, s. 260-263.
16. Bulaj, Z., J. et al.: Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. New Engl. J. Med., 1996, 335, s. 1799-1805.
17. Mura, C., Raguene, O., Ferec, C.: HFE mutation analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. Blood, 1999, 93, s. 2502-2505.
18. Barton, J. C., Sawada-Hirai, R., Rothenberg, B. E., Acton, R. T.: Two novel missense mutations of the HFE gene (I105T and G93R) and identification of the S65C mutation in Alabama hemochromatosis probands. Blood Cells Molec. Dis., 1999, 25, s. 146-154.
19. Piperno, A., Arosio, C., Fossati, L. et al.: Two novel nonsense mutations of HFE gene in five unrelated Italian patients with hemochromatosis. Gastroenterology, 2000, 119, s. 441-445.
20. Wallace, D. F., Dooley, J. S., Walker, A. P.: A novel mutation of HFE explains the classical phenotype of genetic hemochromatosis in a C282Y heterozygote. Gastroenterology, 1999, 116, s. 1409-1412.
21. Trent, R. J., Le, H., Yu, B. et al.: DNA testing for hemochromatosis: diagnostic, predictive and screening implications. Pathology, 2000, 32, s. 274-279.
22. Olynyk, J. K.: Hereditary hemochromatosis: diagnosis and management in the gene era. Liver, 1999, 19, s. 73-80.
23. Vencovský, J.: Autoimunitní onemocnění. Praha, Triton, 1998, 146 s.
24. Jouanolle, A. M., Yaouanq, J., Blayau, M. et al.: HLA class I gene polymorphism in genetic hemochromatosis. Hum. Genet., 1990, 85, s. 279-282.
25. Powell, L. W., Georgie, D. K., McDonnell, S. M., Kowdley, K. V.: Genetic hemochromatosis and HLA linkage. Hum. Genet., 1987, 77, s. 55-56.
26. Martinelli, A. L., Franco, R. F., Villanova, M. G. et al.: Are hemochromatosis mutations related to the severity of liver disease in hepatitis C virus infection? Acta Haematol, 2000, 102, s. 152-156.
27. Morales, R. E., Escalante, A.: Diagnostic confusion caused by hepatitis C: Hemochromatosis presenting as rheumatoid arthritis. J. Rheumatology, 1998, 25, s. 2459-2463.
28. Jianping, L. L., Yaohui, Z.: HFE gene mutations in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatology, 2000, 27, s. 2074-2077.
29. Schumacher, H. S. Jr.: Haemochromatosis. Bailliere s Clinical Rheumatology, 2000, 14, s. 277-284.
30. Gopfertová, D., Hladíková, M., Šejda, J., Hroboň, P.: Epidemiologie. Praha, Triton, 1999, s. 182.



31. **Beutler, E., Felitti, V. J., Koziol, J. A. et al.:** Penetrance of 845 G – A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet*, 2002, 359, s. 211-218.
32. **Olsson, K. S., Gibbon, M., Hansson, N., Ritter, B.:** Phenotypic expression of iron overload in HHC homozygotes. A population based study from central Sweden. In: *European Iron Club, Annual Meeting 2003*, s. 31. *Konference European Iron Club, Vídeň, 20.–23. 8. 2003.*
33. **Olynyk, J. K., Cullen, D. J., Sina, Aquilia, B. A. et al.:** A population – based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *A. Eng. J. Med.*, 1999, 341, s. 718-729.
34. **Leonardo, A., Neri, P., Mascia, M. T., Pietrangelo, A.:** Hereditary hemochromatosis masquerading as rheumatoid arthritis. *Ann. Ital. Med. Int.*, 2001, 16, s. 46-49, abstrakt.
35. **Faraawi, R., Harth, M., Kertesz, A., Bell, D.:** Arthritis in hemochromatosis. *J. Rheum.*, 1993, 20, s. 448-453.
36. **Axford, J. S.:** Rheumatic manifestations of haemochromatosis. *Baillieres Clin. Rheum.*, 1991, 5, s. 351 –365.
37. **Powell, L. W., Bassett, M. L., Axelsen, E. et al.:** Is all genetic (hereditary) hemochromatosis HLA – associated. *Ann NY Acad. Sci.*, 1988, 526, s. 23-33.
38. **Willis, G., Sčoty, D. G. I., Jennings, B. A. et al.:** HFE mutations in an inflammatory arthritis population. *Rheumatology*, 2002, 41, s. 176-179.
39. **Li, J., Zhu, Y., Singal, D. P.:** HFE gene mutations in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, s. 2074-2077.
40. **Merryweather-Clarke, A. T., Pointon, J. J., Jouanolle, A. M. et al.:** Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet. Test.*, 2000, 4, s. 183-190.

*Děkujeme paní Ivaně Špoljaričové, Zuzaně Hůzlové a Ireně Veselé za technickou pomoc při řešení projektu.*

*Studie vznikla za finanční podpory Výzkumného záměru 3. LF UK MSM 0021620814, Výzkumného záměru MZO 000 000 237 28 a GA UK 70/2005/C3LF.*

## KOMENTÁŘ

# K článku autorů Půtová I. a spol. „Mutace v genu HFE u osob s revmatickým postižením“

Článek upozorňuje na problematiku hereditární hemochromatózy. V současné době je uznáváno pět geneticky odlišných podjednotek, které spadají pod tuto diagnózu. Kromě klasické, autozomálně recesivně dědičné formy s kauzální mutací v genu HFE lokalizovaném v chromozomální oblasti 6p21.3 (MIM +235200), kterou se zabývá také studie autorů I. Půtové et al., je to juvenilní hemochromatóza nebo-li hemochromatóza 2. typu (HFE2, MIM 602390). Tato podjednotka je rovněž autozomálně recesivně dědičná a vyskytuje se ve dvou formách. Typ HFE2A je podmíněn mutací v genu lokalizovaném v chromozomální oblasti 1q21, který kóduje hemojuvelin, a typ HFE2B mutací v genu lokalizovaném v oblasti 19q13, který kóduje antimikrobiální peptid hepcidin (HAMP). Další podjednotka, HFE3 (MIM 604250) je autozomálně recesivně dědičná a je podmíněna mutací v genu lokalizovaném v chromozomální oblasti 7q22, který kóduje transferinový receptor-2 (TRF). Poslední, autozomálně dominantní forma, HFE4 (MIM 606069) je podmíněna mutací v genu SLC11A3 kódujícím feroportin. Gen je lokalizován v chromozomální oblasti 2q32.

Hereditární hemochromatóza je velmi závažné onemocnění, které v případě, že není správně diagnostikováno a léčeno, může skončit fatální komplikací – cirhózou jater, diabetem, srdečním selháním způsobeným kardiomyopatií nebo primárním hepatocelulárním karcinomem, který může vzniknout až u třetiny postižených homozygotů. Vzhledem k jednoduchosti léčby primárních projevů onemocnění, tj. přetížení organismu železem, lze rozvoj eventuálních komplikací velmi dobře ovlivnit. Možnost genetického vyšetření včetně identifikace kauzálních mutací u pacientů s klasickou hereditární hemochromatózou je velkým přínosem nejen pro samotné nemocné, ale i pro jejich rodiny. Umožňuje odhalit další osoby v riziku ještě v bezpříznakovém období, zejména pak sourozence pacientů, kteří jsou s 25% pravděpodobností také ohroženi onemocněním. Dále je třeba zohlednit skutečnost, že i určité procento heterozygotů může onemocnět. Vzhledem k vysoké předpokládané incidenci heterozygotů v naší populaci je tato skutečnost důležitá. Penetrance onemocnění je neúplná. To znamená, že ne všichni jedinci, kteří nesou některou z mutací v genu HFE v homozygotním stavu nebo jsou složenými heterozygoty pro dvě různé mutace, mají klinické projevy onemocnění. V etiopatogenezi hereditární hemochromatózy se totiž uplatňují také mutace modifikujících genů a vlivy zevního prostředí. Jde o klinickou jednotku, která je důsledkem komplexních interakcí na úrovních gen-gen a gen-prostředí (1). Tyto složité souvztažnosti jsou v současné době bouřlivého rozvoje vědeckých poznatků v oblasti molekulární genetiky a biologie předmětem dalšího studia.

Nález 12,2% prevalence mutace C282Y u pacientů s juvenilní revmatoidní artritidou v článku I. Půtové et al. je zajímavým pozorováním, přičemž se jedná o výsledek šetření na relativně velkém souboru pacientů. Obecně jsou práce, které by se zabývaly problematikou možné souvislosti mutací genu HFE a autoimunitních onemocnění, ve světové literatuře vzácné. Willis et al. nenašli zvýšenou frekvenci mutace C282Y u dospělých pacientů s artritidou (2). Naopak Ross a spolupracovníci našli 12,5% frekvenci mutace C282Y u dospělých pacientů s radiologickými známkami osteoartrity ruky. Prevalence mutace byla vyšší u starších pacientů, a to 15,75 % ve věkové skupině nad 65 let oproti 4,08 % v mladší věkové skupině (3). V jiné studii byla u pacientů s revmatoidní artritidou frekvence alely C282Y nalezena v 8,34 % (4). V další studii se nevyskytovala u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou se zvýšenou frekvencí mutace C282Y, ale mutace H63D (5). V souvislosti s juvenilní revmatoidní artritidou, dermatomyositidou a polymyositidou výskyt mutací HFE studován nebyl. V tomto směru je práce autorů I. Půtové et al. ojedinělá a záslužná.

MUDr. Eva Šilhánová  
Oddělení lékařské genetiky FNŠP  
708 52 Ostrava 8, třída 17. listopadu 1790  
fax.: 596 917 340, e-mail: eva.silhanova@fnspo.cz

## LITERATURA

1. **Imperatore, G., Pinsky, L. E., Motulsky, A. et al.:** Hereditary hemochromatosis: perspectives of public health, medical genetics, and primary care. *Genet. Med.*, 2003, 5, s. 1-8.
2. **Willis, G., Scott, D. G., Jennings, B. A. et al.:** HFE mutations in an inflammatory arthritis population. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41, s. 176-179.
3. **Ross, J. M., Kowalchuk, R. M., Shaulinsky, J. et al.:** Association of heterozygous hemochromatosis C282Y gene mutation with hand osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 2003, 30, s. 121-125.
4. **Rovetta, G., Grignolo, M. C., Buffrini, L., Monteforte, P.:** Prevalence of C282Y mutation in patients with rheumatoid arthritis and spondylarthritis. *Int. J. Tissue React.*, 2002, 24, s. 105-109.
5. **Li, J., Zhu, Y., Singal, D. P.:** HFE gene mutations in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, s. 2074-2077.

**Lotti, T., Hercogová, J. Ed.:**  
**VITILIGO**  
**PROBLEMS AND SOLUTION**

*Eastern Hemisphere Distribution M. Dekker, Basel, Switzerland, 2004, 502 s., cena 195 USD. ISBN 0-8247-4305-9.*

Hned na začátku je třeba říci, že je to kniha dobrá a že přichází právě včas – tedy ve shodě se slovy brooklynského Shality, jak jsou napsána v introdukcí knihy. Aby té chvály nebylo příliš, nelze zcela souhlasit s údajem, že oba editoři jsou dobře známé autority v oboru vitiliga a „hymelanotických“ syndromů. Vynechané „o“ není chyba recenzenta, nýbrž sazeče a šéfredaktora. Bohužel, takových vynechávek je v knize hojnost a postihují dokonce i jména autorů v seznamu literárních citací (Bosa místo Bos, Pawelwk atd). Když už je zmínka o negativních jevech společenských, pak rušivým momentem je ponechávání českého spolueditora až na konci výčtu autorů kapitoly s předsunutým „a“. Možná to souvisí s našim domácím, velmi zakořeněným přístupem k vědě: *Bohemica non leguntur*. V celé knize totiž není jediná citace českého autora, ačkoliv lze předpokládat, že minimálně

jeden z editorů česky umí slušně a druhý alespoň trochu.

V úvodu editoři optimisticky naznačují, že jsme v období skvělých léčebných možností, jak jsou v knize výtýčené. Po přečtení celé knihy však má čtenář spíše dojem, že o vitiligu a jeho patogenézi zdaleka nevíme dost, a jedinými optimisty v celé knize jsou chirurgové. To však přináší sebou mentalita oboru i chirurgů samotných.

Editorům se nepodařilo usměrnit všech 78 spoluautorů ve 48 kapitolách, aby každou svojí část nezačínali od starých Egyptanů. Tak se zejména v první části knihy – ale i později – čtenář dovídá stále stejnou historii vitiliga a chvíli trvá, nežli se dopracuje k samé podstatě nové kapitoly.

Hned na 65. stránce začíná nejlepší kapitola knihy z pera bradfordské Karin Schallreuterové, která zachycuje velmi přehledně současný stav vědomostí nejen na molekulární úrovni (thioredoxin reduktáza a p53), ale zřetelně vysvětluje genetické problémy a vztah vitiliga ke kožní neoplazii. Seznam literatury je vyčerpávající a aktuální. Škoda, že se do 9. patogenetické kapitoly nepodařilo získat haplotypový údaj české populace do tabulky 2, když spoluautorka

kapitoly je z Čech – přitom je bez komentáře ponechán tvar „Aplotypes“ nebo zavádějící „induce by“ na straně 131 v 36 řádce Picardovy kapitoly 10. Pohled korejských autorů ve 13. kapitole ponechává stranou velikou pohyblivost a stěhovací vlastnosti Langerhansových dendritických buněk, které ve své epidermální lokalitě jsou nezralé. Pro průměrného dermatologa je objevné spojení hypacuse a vitiliga, zejména v pregnantním vysvětlení rodiny Tostiů a spoluautorů.

Ve druhé části knihy jsou pojednány jednak terapeutické metody včetně metod alternativních, jednak diferenciální diagnózy vitiliga. Velmi chvályhodná je zmínka o snížení QoL – kvality života, které vitiligo a jemu podobné stavy přinášejí. Také www adresy jsou dokladem komplexního pojetí této knihy.

**Na závěr je třeba znovu opakovat, že se navzdory všem nepřilíh významným výtkám, podařilo editorům dodat dermatologické obci vyčerpávající přehled o současném stavu „vitiliginózních“ vědomostí a zato budou nepochybně na onom světě odměněni/-y.**

Pavel Barták  
 186 00 Praha 8, Jirská 4

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Prevalencia nadhmotnosti a obezity v náhodne vybratej skupine mladých žien a ich klinicko-somatické parametre

<sup>1</sup>, <sup>2</sup>Daniška J., <sup>2</sup>Šramková K., <sup>2</sup>Kopčeková J.

<sup>1</sup>I. interná klinika FN, Nitra

<sup>2</sup>Katedra výživy ľudí FAPZ SPU, Nitra

## ABSTRAKT

**Východisko.** Obezita je vážnym zdravotno-nutričným problémom a jej výskyt sa posúva do mladšieho veku. Cieľom štúdie bolo zhodnotiť klinicko-somatické parametre – ukazovatele zdravotno-nutričného stavu v náhodne vybratej skupine mladých žien. Sledovala sa prevalencia nadhmotnosti a obezity u žien a posudzovalo sa riziko vzájomných vzťahov sledovaných antropometrických a klinických ukazovateľov.

**Metódy a výsledky.** Bolo vyšetrených 161 žien vo veku 20–25 rokov (priemerný vek 21,6±1,1 rokov). Podiel celkového telesného tuku sa meral metódou bioelektrickej impedančnej analýzy prístrojom Bodystat Quadscan 4000 (Bodystat Ltd, Doubles, Isle of Man, UK). Na základe nameraných hodnôt bol vypočítaný index telesnej hmotnosti (body mass index), index centrality, pomer pás/výška, ideálna telesná hmotnosť a rozdiel medzi reálnou a ideálnou telesnou hmotnosťou. Hladina celkového cholesterolu v krvi sa merala prístrojom Reflotron Plus (Matsuka Co. LTD, Japan). Z testovaného súboru malo 49,1 % žien podiel telesného tuku menej ako 20 % (skupina A), 47,8 % žien malo obsah tuku 20–29 % (skupina B) a 3,1 % žien malo podiel tuku v organizme 30–34 % (skupina C). Potvrdili sa vyššie hodnoty takmer všetkých sledovaných ukazovateľov (cholesterolu, hmotnostného indexu, obvodu pásu, indexu centrality, pomeru pásu a telesnej výšky a rozdielu medzi reálnou a ideálnou telesnou hmotnosťou) v skupinách s vyšším obsahom tuku (B a C skupina). Rozdiely v sledovaných parametroch boli medzi skupinami preukazné.

Androidné zdravotné riziko malo podľa pomeru obvodu pásu a bokov 3,1 % žien. Zvýšené riziko metabolických komplikácií obezity podľa obvodu pásu 5,6 % žien a vysoké riziko 1,2 % žien. Hraničné hodnoty cholesterolu boli zistené u 8,1 % testovaných žien.

Podľa indexu telesnej hmotnosti (D, E, F skupiny) malo 90,1 % žien normálnu telesnú hmotnosť (skupina D), 9,3 % žien zvýšenú hmotnosť (skupina E) a len 0,6 % vyšetovaných žien bolo obéznych (skupina F). So stúpajúcou hodnotou BMI sa zvyšovali hodnoty všetkých sledovaných ukazovateľov, pričom medzi skupinami D a E boli rozdiely vysoko preukazné v šiestich ukazovateľoch (telesná hmotnosť, obvod pásu, pomer obvodu pásu a bokov, pomer pásu a telesnej výšky, rozdiel medzi reálnou a ideálnou hmotnosťou a telesný tuk) z jedenástich ukazovateľov.

**Záver.** U žien s vyšším podielom celkového telesného tuku sa častejšie vyskytuje aj zvýšená hladina cholesterolu. Skupiny s vyšším podielom telesného tuku majú okrem telesnej hmotnosti a BMI indexu súčasne väčší aj obvod pásu, pomer obvodu pásu k obvodu bokov, pomer obvodu pásu k telesnej výške a rozdiel medzi reálnou a ideálnou telesnou hmotnosťou.

**Kľúčové slová:** mladé ženy, obezita, nadhmotnosť, prevalencia, telesná hmotnosť, telesný tuk, index telesnej hmotnosti, pomer pás/boky, pomer pás/výška, cholesterol.

## ABSTRACT

*Daniška J., Šramková K., Kopčeková J.: Prevalence of the Overweight and Obesity in the Random Selected Group of Young Females and Their Clinical-somatic Parameters*

**Background.** Obesity is serious health-nutritional problem and its incidence moves into younger age. The aim of the study was to evaluate clinical - somatic parameters of the health-nutritional state in the random selected group of young females. Prevalence of the overweight and obesity were studied and risk of their reciprocal relations of the clinical - somatic parameters was evaluated.

**Methods and Results.** We evaluated 161 females between the ages of 20–25 years (average age 21,6±1,1 years). The body fat content was measured using the method of bioelectrical impedance analyse and Bodystat Quadscan 4000 (Bodystat Ltd, Doubles, Isle of Man, UK). Body mass index, index of centrality, waist to height ratio, ideal body weight and difference between the actual and ideal body weight was calculated on the basis of measured values. Total cholesterol in the blood was measured by Reflotron Plus (Matsuka Co. LTD, Japan).

The results showed that in the tested group of females 49,1 % body fat content had less than 20 % (group A), 47,8 % women had body fat content varying from 20 to 29 % (group B), and 3,1 % had fat content varying from 30–34 % (group C). The higher values almost of all evaluated parameters was confirmed (total cholesterol, body mass index, waist circumference, index of centrality, waist to height ratio and difference between the actual and ideal body weight) in groups with higher fat content (group B and C). In all groups significant differences were observed. According to circumference of waist and hip the android health risk had 3,1 % of women. The increased risk of metabolically complications of obesity had 5,6 % of women and high risk 1,2 % of women. The critical value of cholesterol had 8,1 % of investigated women. According to the body mass index (D, E, F groups) had 90,1 % of females normal body weight (group D), 9,3 % of overweight (group E) and only 0,6 % obesity. With increasing value of body mass index were also increased values of all monitored parameters, between groups D and E was differences significant in six of eleven parameters (body weight, waist circumference, waist to hip ratio, waist to height ratio, difference between the actual and ideal body weight).

**Conclusions.** The increased cholesterol level is more frequent in women body with higher content of body fat. Groups with higher content of body fat have, except of body weight and body mass index, concurrently higher the waist circumference, waist to hip ratio, waist to height ratio and difference between the actual and ideal body weight.

**Key words:** young females, obesity, overweight, prevalence, weight, body fat, body mass index, waist to hip ratio, waist to height ratio, cholesterol. *Da.*

*Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 399–404.*

**O**bezita je nadmerné patologické množstvo tuku, ktoré poškodzuje zdravie človeka. Vzniká na podklade nerovnováhy medzi príjmom a výdajom energie, čo je ovplyvnené najmä spôsobom výživy, znížením fyzickej aktivity, nesprávnymi rodinnými zvyklosťami. Predpokladá sa, že asi u 40 % obéznych osôb je nerovnováha energetickej bilancie vyvolaná metabolickými zmenami na podklade geneticky podmienenej predispozície. Ďalšie faktory, psychické a socio-ekonomické, patria najmä v súčasnej dobe medzi rozhodujúce (1).

Obezita je významný zdravotný problém obyvateľstva celej Európy, najmä žien, a obyvateľstva z južných a východných krajín Európy. Súčasné údaje z jednotlivých národných štúdií naznačujú, že v európskych štátoch je 10–20 % mužov a 10–25 % žien obéznych. Podiel obezity sa v rôznych krajinách líši, ale vo väčšine európskych štátov prevalencia obezity narástla za posledných 10 rokov o 10–50 % (2).

Obezita je hlavným rizikovým faktorom chronických, život ohrožujúcich neprenosných ochorení, napríklad diabetes mellitus II. typu, kardiovaskulárnych ochorení (tzn. cieвна mozgová príhoda a ischemická choroba srdca), rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení (napríklad hypertenzia a zvýšená hladina krvného cholesterolu) a niektorých druhov rakoviny súvisiacej s hormónmi alebo rakoviny hrubého čreva.

Obezita súvisí aj s mnohými zdravotnými komplikáciami, ktoré ovplyvňujú kvalitu života (napríklad osteoartróza, dýchacie ťažkosti, muskuloskeletárne problémy, ochorenie žľaz, kožné ochorenia, neplodnosť mužov a žien ako aj komplikácie v tehotenstve, napríklad gestačný diabetes, pre-eklampsia a riziko cisárskeho rezu). K psychologickým dôsledkom obezity patrí zníženie seba dôvery, úzkosť a klinická depresia. Závažná obezita je spojená s dvanásťnásobným nárastom úmrtnosti osôb vo veku 15–35 rokov v porovnaní s osobami chudými (2).

Mokdad, Ford, Bowman et al. (3) uvádzajú, že nadhmotnosť a obezita boli v štúdiu u dospelých Američanov významne spojené s diabetom, vysokým krvným tlakom, vysokou koncentráciou cholesterolu, asthma bronchiale, artritídou a s celkovým zlým zdravotným stavom.

Aj ďalšie štúdie potvrdzujú, že obezita a hmotnostný prírastok sú spojené so zvýšeným rizikom diabetu (4, 5) a cieľené zníženie telesnej hmotnosti u osôb s nadhmotnosťou riziko rozvoja diabetu znižuje (6). Pri prevencii diabetu a obezity sú účinné zmeny životného štýlu (7, 8).

Vzhľadom k úzkej súvislosti medzi nadhmotnosťou či obezitou a niekoľkými spoľahlivo dokázanými rizikovými faktormi morbidity a mortality je zníženie epidemického výskytu obezity naliehavou prioritou. Primárna prevencia obezity spočíva v udržiavaní normálnej hmotnosti tela od útleho detstva do vyššieho veku celoživotným dodržiavaním zásad správnej výživy (1).

Zníženie telesnej hmotnosti i rizika diabetu možno dosiahnuť úpravou stravovania, zvýšením telesnej aktivity a udrжанím týchto zmien životného štýlu (3).

Priemerný organizmus štíhlej ženy má v priemere 20–30 % tuku, u štíhleho muža je to asi 12–20 % (9). Je známy celý rad spôsobov, ako sa dá posúdiť zloženie tela (podiel tuku, vody, svalov, orgánov a kostí). Pokiaľ ide o obezitu, najjednoduchším spôsobom jej odhadu je zmeranie výšky a hmotnosti osoby. Existuje mnoho príslušných tabuliek, s ich používaním sú však spojené viaceré problémy. Medzi rôznymi tabuľkami nie je súlad, sú v nich rozdiely týkajúce sa veku a pohlavia, niektoré z nich neodrážajú populáciu, pri ktorej

sa aplikujú. Hodnoty v tabuľkách tiež uvádzajú, že pri konkrétnej výške existuje iba jediná presná ideálna hmotnosť. V skutočnosti pri určitej výške existuje celý rad hmotností, pri ktorých sa človek môže tešiť dobrému zdraviu (2). Celosvetovo sa pre hodnotenie hmotnostno-výškového pomeru používa predovšetkým body mass index (BMI), index Queteleta-Boucharda, bežne nazývaný hmotnostno-výškový pomer (vzťahuje hmotnosť tela na jednotku telesnej výšky) (10). Pri väčšine dospelých je BMI užitočným ukazovateľom rizika ohrozenia ich zdravotného stavu (2).

Pri niektorých podmienkach sa nedá spoliehať na meranie BMI, pretože nerozlišuje medzi hmotnosťou tuku a hmotnosťou svalov či vody (11). Epidemiologické štúdie v poslednom desaťročí poukazujú na to, že s pribúdajúcim vekom sa výrazne zvyšuje počet osôb s nadhmotnosťou (BMI 26–30 kg.m<sup>-2</sup>) a obezitou (BMI viac ako 30 kg.m<sup>-2</sup>) (1). Očakávaná dĺžka života je vyššia pri BMI v rozmedzí 20–25 kg.m<sup>-2</sup> (12).

Zdravie okrem množstva alebo zloženia nadbytočnej hmotnosti ovplyvňuje aj distribúcia tuku v organizme. Ako klinický postup identifikácie pacientov s kumuláciou tuku okolo brucha slúži pomer pásu a bokov (waist-to-hip ratio – WHR). V dôsledku pohlavných hormónov estrogénu a testosterónu sú aj rodové rozdiely v distribúcii tuku. Tuk u žien má tendenciu ukladať sa na bedrách, stehnách a na zadku (najmä pred menopauzou), zatiaľ čo u mužov sa ukladá viac v strede tela. Obezita je stav, pri ktorom abnormálne alebo nadmerné ukladanie tuku v adipóznom tkanive vplyva na zdravie.

Nedávny dôkaz naznačuje, že samotný obvod pásu je výhodnejší a táto informácia je rovnako použiteľná (2). Obvod pásu vykazuje tesnú koreláciu s BMI a WHR, pričom je vhodným ukazovateľom množstva vnútrobrušného tuku a celkového telesného tuku. Zmeny obvodu pásu odrážajú zmeny rizikových faktorov kardiovaskulárnych chorôb a iných ochorení (13).

Mnohé rizikové faktory kardiovaskulárnych chorôb (obezita, diabetes mellitus, vysoký obsah cholesterolu, vysoký krvný tlak, fajčenie, nečinnosť) sa dajú modifikovať zmenou stravovania a životného štýlu. Dva rizikové faktory ischemickej choroby srdca (hladina krvného cholesterolu a triacylglycerolov) sa dajú modifikovať tým, že sa zvýši podiel nenasýtených mastných kyselín v strave (14).

Správnou výživou možno znížiť hladinu sérového cholesterolu, a tým zabrániť alebo spomaliť vznik a priebeh ischemickej choroby. Súhrnné výsledky desiatich prospektívnych štúdií ukázali, že znížením celkového cholesterolu v priemere o 0,6 mmol/l možno znížiť riziko ischemickej choroby v závislosti od veku o 20–50 %. Prevencia a terapia každej hyperlipidémie spočíva v zmene životného štýlu, v zmene stravovacích návykov, v zvýšenej telesnej aktivite a nikotínovej abstinencii (15).

Cieľom predloženej práce bolo zhodnotiť klinicko-somatické ukazovatele zdravotno-nutričného stavu, prevalenciu nadhmotnosti a obezity v náhodne vybratej skupine žien a posúdiť vzájomné vzťahy sledovaných ukazovateľov.

## SÚBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METÓDY

V náhodne vybratej skupine 161 žien vo veku 20–25 rokov sme v máji 2004 merali nasledujúce antropometrické a klinické parametre: telesná hmotnosť a telesná výška, obvod pásu a bokov, podiel celkového telesného tuku na princípe bioelektrickej impedancie prístrojom Bodystat Quadscan 4000 (Bodystat Limited, Doubles, Isle of Man, UK) a hladinu celkového cholesterolu v krvi prístrojom Reflotron Plus (Matsusaka Co. LTD, Japan).



Na základe nameraných hodnôt sme vypočítali BMI ako podiel telesnej hmotnosti a druhej mocniny telesnej výšky v metroch, index centrality (WHR) ako podiel obvodu pásu a obvodu bokov v centimetroch, pomer pás/výška ako podiel obvodu pásu a telesnej výšky v centimetroch, ideálnu telesnú hmotnosť z telesnej výšky podľa vzťahu (16):

$$\text{ideálna telesná hmotnosť} = 20,8 \cdot V^2,$$

kde V je telesná výška (m), a rozdiel medzi reálnou a ideálnou telesnou hmotnosťou.

Podľa nameraných hodnôt podielu telesného tuku sme vyšetřované ženy rozdelili do troch skupín:

A – ženy s podielom telesného tuku menej ako 20 % (so štíhrou telesnou hmotnosťou),

B – ženy s 20–29% podielom telesného tuku (s normálnou telesnou hmotnosťou),

C – ženy s 30–39% podielom telesného tuku (s nadhmotnosťou).

Na základe zistenej hodnoty BMI sme ženy rozdelili do ďalších troch skupín – D (BMI <24,0), E (BMI 24,1–28,9), F (BMI >29,0, ktoré podľa Avdičovej et al. (17) predstavuje normálnu telesnú hmotnosť, zvýšenú telesnú hmotnosť a obezitu.

Na základe WHR sme posudzovali zdravotné riziká podľa Kleinwächterovej a Brázdovej (16) ako gynoidné (WHR <0,85) a androidné (WHR >0,85).

Riziko metabolických komplikácií obezity sme hodnotili podľa Kunešovej a Brázdovej (13), ktorá pri obvode pásu nad 80 cm uvádza zvýšené riziko a pri obvode nad 88 cm dokonca veľmi vysoké riziko metabolických komplikácií obezity.

Hodnoty pomeru pás/výška sme rozdelili podľa Kunešovej a Hainera (18) na normálne (0,4–0,59) a rizikové (0,60 a viac).

Hladinu cholesterolu v krvi sme posudzovali podľa Avdičovej et al. (17). Ako normálnu sme hodnotli hladinu do 5,20 mmol/l, ako hraničnú 5,20–6,49 mmol/l a za rizikovú sme pokladali hladinu cholesterolu 6,50 mmol/l a viac.

Rozdiely v klinicko-somatických parametroch medzi skupinami žien sme porovnávali podľa podielu telesného tuku a BMI. Výsledky sme štatisticky hodnotili t-testom.

## VÝSLEDKY A DISKUSIA

V súbore testovaných 161 žien bola priemerná hodnota podielu celkového telesného tuku 20,50±4,80 % a priemerná hodnota BMI 20,30±2,38 kg.m<sup>-2</sup> (tab. 1). Rozdiel medzi reálnou a ideálnou telesnou hmotnosťou bol -1,41 kg. Takmer polovica žien (49,1 %) mala štíhlu postavu (skupina A), druhá polovica (47,8 %) normálnu hmotnosť (skupina B) a len 3,1 % malo nadhmotnosť (skupina C) (tab. 2).

Vo všetkých ukazovateľoch (okrem výšky a ideálnej hmotnosti, kde boli rozdiely preukazné medzi skupinami A a C) boli vzájomné vzťahy medzi skupinami vytvorenými podľa podielu celkového telesného tuku (skupiny A, B, C) vysoko preukazné (tab. 2).

Okrem celkového množstva tuku v tele je dôležitá aj jeho distribúcia. Bol zistený významný vzťah medzi rozložením tuku a výskytom cerebrovaskulárnych príhod a infarktov. U mužov stredného veku bolo najzávažnejším rizikom tzv. centrálné rozloženie tuku (abdominálna obezita). Ukázalo sa dokonca, že i u chudých mužov s malým podielom telesného tuku, avšak sústredeným centrálné v brušnej (abdominálnej) krajine, bolo zistené vysoké riziko ischemickej choroby srdca. Riziko ochorenia bolo v tejto skupine väčšie ako u obéznych mužov s rovnomerným rozdelením tuku a úmrtiami na uvedené choroby. Číselný pomer pás/boky by mal byť varovným signálom zvýšeného rizika (16). Podľa indexu centrality sme v sledovanom súbore zistili androidné zdravotné riziko u piatich žien (3,1 %).

Mnohé štúdie v posledných rokoch dokazujú, že obvod pásu je vhodnejším ukazovateľom metabolických a kardiovaskulárnych rizík pri obezite ako pomer pás/boky (16).

Zvýšené riziko metabolických a kardiovaskulárnych komplikácií

Tab. 1. Charakteristika vyšetřovaných žien

Ukazovateľ	Štatistické hodnotenie	zistená hodnota	
vek (roky)	$\bar{x} \pm s$	21,60±1,10	
	min.	20,00	
	max.	25,00	
	medián	21,00	
	modus	21,00 $\bar{x}$	
	hmotnosť (kg)	44,00	
	$\bar{x} \pm s$	88,00	
	min.	56,00	
	max.	53,00	
	medián		
výška (cm)	modus	57,50±8,10	
	$\bar{x} \pm s$	168,20±6,20	
	min.	153,00	
	max.	186,00	
	medián	168,00	
	modus	170,00	
	BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	$\bar{x} \pm s$	20,30±2,38
		min.	15,69
		max.	29,07
		medián	19,72
modus		19,00	
ideálna hmotnosť (kg)		$\bar{x} \pm s$	59,00±4,40
		min.	48,69
		max.	71,96
		medián	58,71
		modus	60,11
	rozdiel (hmotnosť – ideálna hmotnosť) (kg)	$\bar{x} \pm s$	-1,41±6,72
		min.	-15,47
		max.	24,18
		medián	-2,97
		modus	-5,01
obvod pásu (cm)		$\bar{x} \pm s$	69,50±6,80
		min.	59,00
		max.	97,00
		medián	68,00
		modus	66,00
	WHR	$\bar{x} \pm s$	0,73±0,05
		min.	0,65
		max.	0,93
		medián	0,73
		modus	0,75
pomer pás/výška		$\bar{x} \pm s$	0,41±0,04
		min.	0,34
		max.	0,57
		medián	0,41
		modus	0,40
	telesný tuk (%)	$\bar{x} \pm s$	20,50±4,80
		min.	8,50
		max.	33,70
		medián	20,20
		modus	20,50
telesný tuk (kg)		$\bar{x} \pm s$	12,00±4,10
		min.	4,20
		max.	28,10
		medián	11,15
		modus	9,00
	cholesterol (mmol/l)	$\bar{x} \pm s$	4,22±0,53
		min.	3,79
		max.	5,85
		medián	3,99
		modus	3,79

n = 161, – priemer, s – smerodajná odchýlka, min., max. – minimálna, maximálna hodnota

Tab. 2. Klinicko-somatické parametre skupín vyšetrených žien podľa podielu telesného tuku (T-test)

Ukazovateľ	štatistická hodnota	skupina			P
		A (<20 % n = 79 (49,1 %))	B (20,0–29,9 % n = 77 (47,8 %))	C (30,0–4,0 % n = 5 (3,1 %))	
vek (roky)	$\bar{x} \pm s$	21,60±1,10	21,60± 1,10	21,40±0,50	
	min.	20,00	20,00	21,00	
	max.	25,00	25,00	22,00	
	medián	21,00	21,00	21,00	
	modus	21,00	21,00	21,00	
hmotnosť (kg)	$\bar{x} \pm s$	54,20±5,30	60,00±8,60	72,10±8,30	A:B+++
	min.	45,00	44,00	63,00	B:C+++
	max.	78,00	88,00	85,00	A:C+++
	medián	53,00	60,00	70,00	
	modus	53,00	60,00	–	
výška (cm)	$\bar{x} \pm s$	168,80±5,10	167,90±7,20	163,40±4,40	A:C++
	min.	160,00	153,00	160,00	
	max.	185,00	186,00	171,00	
	medián	168,00	168,00	162,00	
	modus	168,00	170,00	–	
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	$\bar{x} \pm s$	18,98±1,34	21,22±2,06	26,94±2,05	A:B+++
	min.	15,69	17,85	24,01	A:C+++
	max.	22,79	25,95	29,07	
	medián	18,94	20,81	26,56	
	modus	18,78	19,26	–	
ideálna hmotnosť (kg)	$\bar{x} \pm s$	59,40 ± 3,60	58,80±5,10	55,60±3,00	A:C++
	min.	53,25	48,69	53,25	
	max.	71,19	71,96	60,82	
	medián	58,71	58,71	54,59	
	modus	58,71	60,11	–	
rozdiel (hmotnosť ideálna hmotnosť) (kg)	$\bar{x} \pm s$	-5,18±3,92	1,28±5,83	16,53±6,07	A:B+++
	min.	-15,47	-7,27	8,41	A:C+++
	max.	6,81	16,04	24,18	
	medián	-5,59	0,03	14,75	
	modus	-5,71	-4,41	–	
obvod pásu (cm)	$\bar{x} \pm s$	66,60±4,30	71,60±6,80	84,20±8,00	A:B+++
	min.	59,00	60,00	77,00	B:C+++
	max.	88,00	97,00	77,00	A:C+++
	medián	66,00	71,00	83,00	
	modus	66,00	70,00	–	
WHR	$\bar{x} \pm s$	0,72±0,05	0,74±0,05	0,78±0,03	A:B++
	min.	0,65	0,65	0,75	B:C+
	max.	0,93	0,89	0,83	A:C++
	medián	0,72	0,74	0,76	
	modus	0,71	0,73	–	
pomer pás/výška	$\pm s$	0,39±0,02	0,43±0,04	0,51±0,04	A:B+++
	min.	0,34	0,37	0,48	B:C+++
	max.	0,48	0,52	0,57	A:C+++
	medián	0,39	0,42	0,52	
	modus	0,40	0,46	–	
telesný tuk (%)	$\bar{x} \pm s$	16,80±2,80	23,50±2,50	32,50±1,40	A:B+++
	min.	8,50	20,00	30,50	B:C+++
	max.	19,80	29,60	33,70	A:C+++
	medián	17,65	23,30	33,10	
	modus	17,70	20,50	–	
telesný tuk (kg)	$\bar{x} \pm s$	9,10±1,90	14,20±3,10	23,50±3,40	A:B+++
	min.	4,20	9,30	19,20	B:C+++
	max.	13,90	23,70	28,10	A:C+++
	medián	9,25	13,80	23,50	
	modus	9,00	12,20	–	
cholesterol (mmol/l)	$\bar{x} \pm s$	4,12±0,44	4,29±0,61	4,53±0,56	A:B++
	min.	3,79	3,79	3,79	B:C++
	max.	5,47	5,85	5,16	A:C++
	medián	3,97	3,99	4,66	
	modus	3,79	3,79	–	

n = 161

\*P<0,1, \*\*P<0,05, \*\*\*P<0,01

P – rozdiely medzi skupinami A, B, C preukazné na hladine a = 0,1, a = 0,05 alebo a = 0,01

**Tab. 3.** Klinicko-somatické parametre skupín vyšetrených žien podľa BMI (t-test) – hodnotenie BMI podľa Avdičovej et al. (1)

Ukazovateľ	štatistické hodnotenie	skupina ( <sup>113</sup> )			P (D:E)*
		d (<24,0 %) n = 145 (90,1 %)	e (24,1–28,9 %) n = 15 (9,3 %)	f (>29,0 %) n = 1 (0,6 %)	
vek (roky)	$\bar{x} \pm s$	21,60±1,10	21,50±1,00	21,00	
	min.	20,00	20,00	–	
	max.	25,00	24,00	–	
	medián	21,00	21,00	–	
	modus	21,00	21,00	–	
hmotnosť (kg)	$\bar{x} \pm s$	55,90±6,20	71,50±8,00	85,00	+++
	min.	44,00	58,50	–	
	max.	78,00	88,00	–	
	medián	55,00	71,00	–	
	modus	53,00	74,50	–	
výška (cm)	$\bar{x} \pm s$	168,30±5,80	167,90±9,80	171,00	
	min.	155,00	153,00	–	
	max.	185,00	186,00	–	
	medián	168,00	163,00	–	
	modus	170,00	163,00	–	
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	$\bar{x} \pm s$	59,00±4,10	58,80±7,00	60,8	
	min.	49,97	48,69	–	
	max.	71,19	71,96	–	
	medián	58,71	55,26	–	
	modus	60,11	55,26	–	
ideálna hmotnosť (kg)	$\bar{x} \pm s$	-3,05±4,61	12,67±3,19	24,18	+++
	min.	-15,47	8,41	–	
	max.	6,91	20,58	–	
	medián	-3,70	12,25	–	
	modus	-5,01	–	–	
rozdiel (hmotnosť ideálna hmotnosť) (kg)	$\bar{x} \pm s$	68,20±5,20	80,90±5,60	97	+++
	min.	59,00	73,00	–	
	max.	88,00	97,00	–	
	medián	67,00	80,00	–	
	modus	66,00	80,00	–	
obvod pásu (cm)	$\bar{x} \pm s$	19,72±1,62	25,32±1,24	29,07	
	min.	15,69	24,01	–	
	max.	23,43	28,74	–	
	medián	19,53	24,99	–	
	modus	19,00	–	–	
WHR	$\bar{x} \pm s$	0,73±0,05	0,77±0,05	0,83	+++
	min.	0,65	0,70	–	
	max.	0,93	0,89	–	
	medián	0,72	0,77	–	
	modus	0,75	–	–	
pomer pás/výška	$\bar{x} \pm s$	0,41±0,03	0,48±0,03	0,57	+++
	min.	0,34	0,43	–	
	max.	0,49	0,53	–	
	medián	0,40	0,49	–	
	modus	0,40	–	–	
telesný tuk (%)	$\bar{x} \pm s$	19,60±4,00	28,20±3,20	33,10	+++
	min.	8,50	22,90	–	
	max.	28,90	33,70	–	
	medián	19,45	27,90	–	
	modus	20,50	–	–	
telesný tuk (kg)	$\bar{x} \pm s$	11,10±3,00	20,10±2,70	28,10	+++
	min.	4,20	15,40	–	
	max.	19,70	25,10	–	
	medián	10,80	19,60	–	
	modus	9,00	–	–	
cholesterol (mmol/l)	$\bar{x} \pm s$	4,20±0,53	4,38±0,60	4,66	
	min.	3,79	3,79	–	
	max.	5,85	5,73	–	
	medián	3,98	4,16	–	
	modus	3,79	3,79	–	

+++P<0,01, P – rozdiely medzi skupinami D a E preukazné na hladine  $\alpha = 0,01$

\*rozdiely medzi skupinami D a F alebo E a F neboli testované

v dôsledku zrnženia útrobného tuku sme podľa obvodu pásu zistili u 9 žien (5,6 %) a vysoké riziko u 2 žien (1,2 %).

Malachovičová (19) zistila v súbore 867 mladších žien hodnotu WHR vyššiu ako 0,85 u 40 žien (4,6 %), teda pri vyššom podiele žien v súbore.

Hodnoty pomeru pás/výška mali všetky ženy v normálnom rozpätí. Normálne hodnoty pre hladinu celkového cholesterolu v krvi malo 148 žien (91,9 %) a hraničné hodnoty 13 žien (8,1 %).

V súbore Malachovičovej (95) malo hraničný cholesterol 142 žien (17,4 %) a vysoký cholesterol 9 žien (1,1 %).

Podľa hodnotenia BMI malo normálnu telesnú hmotnosť 90,1 % žien (skupina D), zvýšenú hmotnosť 9,3 % žien (skupina E) a obezných bolo len 0,6 % vyšetrovaných žien (skupina F) (tab. 3).

Malachovičová (19) sledovala výživový stav vybraných skupín dospelaj populácie v Slovenskej republike. U mladších žien bolo 38 žien z 867 (4,4 %) obezných, 142 žien (17,4 %) malo nadhmotnosť a 665 žien (81,5 %) normálnu hmotnosť (BMI <24). Babinská (2) pozorovala výraznú obezitu (BMI >30) u pätiny sledovaných žien. Miernejšia forma nadmernej hmotnosti (BMI 25-30) bola ešte častejšia, malo ju 30 % žien.

V skupinách zostavených podľa BMI (skupiny D, E, F) sa so zvyšujúcou hodnotou BMI zvyšoval aj obvod pásu, WHR, pomer pásu a výšky, podiel telesného tuku, rozdiel medzi reálnou a ideálnou telesnou hmotnosťou a obsah cholesterolu v krvi. Medzi skupinami D a E sme pri 7 zo sledovaných 12 ukazovateľov zistili vysoko preukazné rozdiely (tab. 3). Skupinu E sme netestovali kvôli malému počtu prípadov.

Obezita je u nás vážnym zdravotno-nutričným problémom. Aktuálne a odôvodnené je preto komplexné riešenie, ktoré zahŕňa systém stravovania, telesnej aktivity a duševného zdravia. Na riešenie civilizačných metabolických ochorení a ich komplikácií je potrebná trvalá zmena celkového životného štýlu. Prevencia obezity v mladom veku je veľmi dôležitá pre prevenciu kardiovaskulárnych ochorení v neskoršom veku.

## ZÁVER

V práci zameranej na prevalenciu nadhmotnosti, obezity a sledovania zdravotno-nutričných parametrov sme zistili, že u žien s vyšším podielom celkového telesného tuku sa častejšie vyskytuje aj zvýšená hladina cholesterolu. Skupiny s vyšším podielom telesného tuku je okrem telesnej hmotnosti a BMI indexu súčasne väčší aj obvod pásu, pomer obvodu pásu k obvodu bokov, pomer obvodu pásu k telesnej výške a rozdiel medzi reálnou a ideálnou telesnou hmotnosťou.

Údaje získané u náhodne vybratej vzorky mladých žien sú základom pre širšie monitorovanie zdravotno-nutričných parametrov a sledovanie ich vzájomných vzťahov, zameranom na prevenciu obezity v populácii.

### Zkratky

BMI – index telesnej hmotnosti (body mass index)  
 WHR – index centrality, pomer pásu a bokov (waist-to-hip ratio)

## LITERATÚRA

1. **Beňo, I.:** Epidémia obezity na Slovensku. In: Výživa a potraviny pre tretie tisícročie: Zborník z vedeckej konferencie s medzinárodnou účasťou. Nitra, SPU, 2002, s. 40-42. ISBN 80-8069-015-4.
2. **Goldberg, G.:** Obezita: Správa pre zdravotníkov č. 3. Bratislava, Ústav vedecko-technických informácií pre pôdohospodárstvo, 2003, 35 s.
3. **Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A. et al.:** Prevalence obezity, diabetes mellitus a rizikových faktorů ohrožujících zdraví spojených s obezitou v USA v roce 2001. In: JAMA – CS, 11, 2003, 4, s. 257-261.
4. **Ford, E. S., Williamson, D. F., Liu, S.:** Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. In: Am. J. of Epidemiol., 146, 1997, 3, s. 214-222.
5. **Resnick, H. E., Valsania, P., Halter, J. B. et al.:** Relation of weight gain and weight loss on subsequent diabetes risk in overweight adults. In: J. Epidemiol. Community Health, 54, 2000, 8, s. 596-602.
6. **Will, J. C., Williamson, D. F., Ford, E. S. et al.:** Intentional weight loss and 13-year diabetes incidence in overweight adults. In: Am. J. Public Health, 92, 2002, 8, s. 1245-1248.
7. **Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E. et al.:** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. In: N. Engl. J. Med., 346, 2002, 6, s. 393-403.
8. **Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J. G. et al.:** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. In: N. Engl. J. Med., 344, 2001, 18, s. 1343-1350.
9. **Pi-Sunyer, F. X.:** Obesity : criteria and classification. In: Proceedings of the Nutrition Society, 59, 2000, 4, s. 505-509.
10. **Bláha, P., Vignerová, J.:** Antropometrické metody při posuzování tělesné konstituce. In: Výživa a zdraví 2002. Celostátní konference s medzinárodnou účastí. Teplice 17.-19. září 2002. Teplice, Okresní hygienická stanice, 2002, s. 52-62.
11. **Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M. et al.:** Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. In: Brit. Med. J., 2000, 320, s. 1240-1243.
12. **Češka, R.:** Cholesterol a ateroskleróza. 2. vyd. Praha, Maxdorf, 1999, 226 s.
13. WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894, WHO, Geneva, 2000.
14. **Kelly, C.:** Tuky vo výžive a kardiovaskulárne ochorenia. Bratislava, Ústav vedecko-technických informácií pre pôdohospodárstvo, 2002, 24 s.
15. **Stránský, M.:** Výživa v prevenci a léčbě hypercholesterolemie. In: Výž. a potrav., 52, 1997, 5, s. 151-153.
16. **Kleinwächterová, H., Brázdová, Z.:** Výživový stav člověka a způsob jeho zjišťování. Brno, Idivp, 2001, 102 s.
17. **Avdičová, M., Dobiášová, V., Gerová, Z. et al.:** Metodická příručka pre prácu v poradniach zdravia. Bratislava, MZ SR, 2000, 57 s.
18. **Kunešová, M., Hainer, V.:** Obezita – diagnostika. 2002. (cit. 2004-06-21). Dostupné na internete: <http://www.cls.cz/dp/2002/t171.rtf>
19. **Malachovičová, M.:** Sledovanie výživového stavu vybraných vekových skupín dospelaj populácie v SR. In: Úloha výživy v prevencii kardiovaskulárnych chorôb, Zborník z konferencie s medzinárodnou účasťou, Bratislava, 23. október 2002, s. 30-40.

Práca bola podporená grantom VEGA č. 1/2321/05.



## KAZUISTIKA

## Takotsubo kardiomyopatie: popis případu a přehled literatury

Paleček T., Linhart A., Jansa P., Lubanda J.-C., Bělohlávek J., Humhal J., Susa Z., Aschermann M.

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

## SOUHRN

Autoři prezentují zajímavý kazuistický případ 69leté ženy kavkazské rasy s tzv. Takotsubo kardiomyopatií. Jedná se o relativně nově popsany srdeční syndrom, který je pravděpodobně navozen přímým toxickým efektem katecholaminů na adrenergní receptory myokardu v důsledku jejich excesivního vyplavení při výrazném emočním a fyzickém stresu. Charakteristickými známkami onemocnění jsou nálezy reverzibilní balónovité dyskineze hrotové oblasti levé komory, bolesti na hrudi doprovázené změnami úseku ST a vln T na EKG, minimální vyplavení kardijspecifických markerů a koronarograficky dokumentovaná absence stenotického postižení epikardiálních věnčitých tepen. V diferenciální diagnostice je nutné vždy odlišit akutní infarkt myokardu, nejlépe pomocí invazivního vyšetření. Za léčbu volby jsou v současnosti považovány betablokátory.

**Klíčová slova:** kardiomyopatie, vydouvání hrotu levé komory, echokardiografie.

## SUMMARY

*Paleček T., Linhart A., Jansa P. et al.: Takotsubo Cardiomyopathy: Case Report and Literature Review*

The authors present an interesting case report of 69-year-old caucasian woman with Takotsubo cardiomyopathy. Takotsubo cardiomyopathy is a relatively recently described heart syndrome that probably develops due to the direct toxic effect of excessively released catecholamines on cardiac adrenoceptors during emotional or physical stress. The typical features include reversible left ventricular apical dyskinesia, chest pain with ST-T changes on ECG, minimal myocardial enzymatic release and the absence of coronary stenosis on coronary angiogram. Early coronary angiographic examination is highly recommended as the clinical picture of this syndrome mimics acute myocardial infarction. Betablockers are considered to be the treatment of choice.

**Key words:** cardiomyopathy, apical left ventricular ballooning, echocardiography.

Pa.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 405–408.

## KAZUISTIKA

69letá silná kuřačka (40 cigaret denně) kavkazské rasy, s arteriální hypertenzí, dlouhodobě sledovaná pneumologickou ambulancí naší kliniky pro chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN), byla počátkem června roku 2004 přijata pro týden trvající pocity tlakových bolestí lokalizovaných pod dolním okrajem sternu, které se objevovaly při minimální námaze. Týden před počátkem těchto obtíží byla nemocná pro zhoršení bronchiální obstrukce zvýšena dávka perorálních kortikoidů. Námahová dušnost však i po změně medikace přetrvávala. Anamnesticky byl dále přítomen důležitý údaj o několikátýdenním zvýšeném psychickém vypětí podmíněném sociální nejistotou.

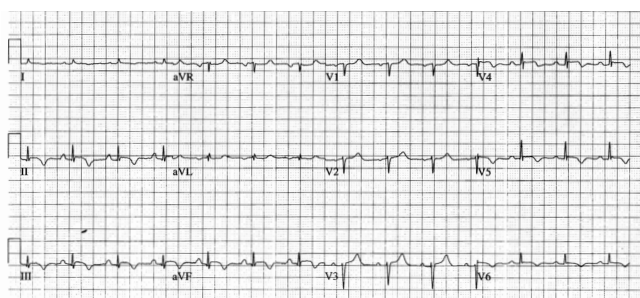
Při přijetí byla nemocná klidově eupnoická, bez cyanózy, náplň krčních žil nebyla zvýšená, poklep plic byl plný jasný, dýchání sklípkové s difúzními expiračními pískoty a vrzoty v exspiriu, nad srdečním hrotem byl slyšitelný systolický šelest intenzity 2/6, akce srdeční byla pravidelná 60 tepů za minutu, krevní tlak 120/80 mmHg. Na EKG byl sinusový rytmus s normálními převodními intervaly, patrné byly 1 mm elevace úseku ST ve svodech II, III, aVF, V4, V5 a částečně i V6 spojené s jasnými negativitami vln T (obr. 1).

Na základě EKG nálezu bylo ihned provedeno transthorakální echokardiografické vyšetření, které prokázalo oblast rozsáhlé dys-

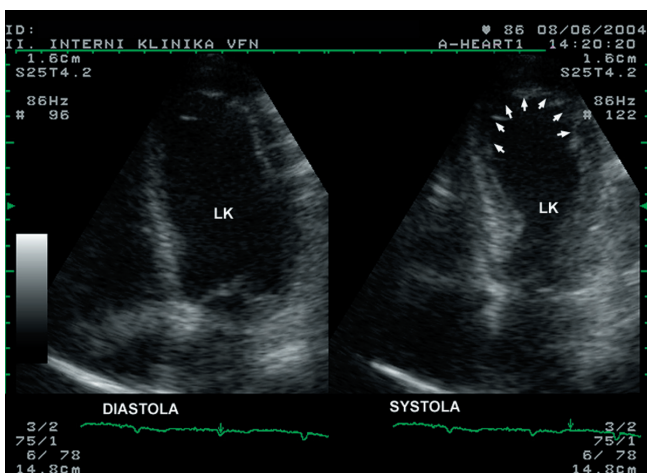
kineze až aneuryzmatu v hrotové oblasti nezvětšené levé komory (LK), zaujímající apikální poloviny všech stěn (obr. 2). Dále byla přítomna hyperkineze bazálních segmentů LK, výsledná ejekční frakce LK byla snižena a činila 35 %. Stěny LK nebyly hypertrofované. V oblasti výtokového traktu LK byla patrna dynamická subaortální obstrukce s dopředným systolickým pohybem předního cípu mitrální chlopně s maximálním gradientem 39 mmHg (obr. 3). V důsledku poruchy koaptace mitrálních cípů byla přítomná středně významná mitrální regurgitace směřující excentricky pod zadní cíp chlopně.

Nemocná byla bezodkladně provedena selektivní koronarografie, která prokázala normální nálezy na epikardiálních věnčitých tepnách.

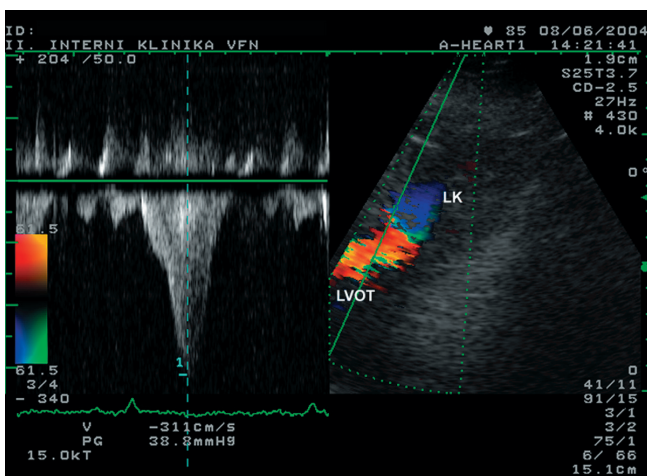
Na základě anamnézy a výsledků EKG, echokardiografického a koronarografického vyšetření byla stanovena pracovní diagnóza Takotsubo kardiomyopatie. Nemocná byla umístěna na monitorované lůžko koronární jednotky. Kromě chronické medikace, zahrnující perorální léčbu theofylinem, metylprednisolonem a N-acetylcysteinem a inhalační terapii budesonidem a ipratropiem, byla zahájena léčba betablokátozem, iniciálně 10 mg metoprololu i.v. ve dvou rozdělených dávkách v odstupu 30 minut, s následným přechodem na perorální terapii v dávce 2x25 mg. Léčba dále zahrnovala kyselinu acetylsalicylovou perorálně, enoxaparine subku-



**Obr. 1.** EKG nález při přijetí  
Přítomny jsou 1 mm elevace úseku ST ve svodech II, III, aVF, V4, V5 a částečně i V6 společně s negativitami vln T.



**Obr. 2.** Echokardiografický nález v den přijetí  
V apikální čtyřdutinové projekci je patrna výrazná hrotová dyskineze (šípky).  
LK – levá komora



**Obr. 3.** Echokardiografický nález v den přijetí  
V levé části obrázku je znázorněn kontinuální dopplerovský záznam urychleného proudění ve výtokovém traktu levé komory v místě subaortální dynamické obstrukce s maximálním tlakovým gradientem 39 mmHg.  
LK – levá komora, LVOT – výtokový trakt levé komory

tánně a k ovlivnění psychické tenze alprazolam. Laboratorní vyšetření prokázala mírnou elevaci kardijspecifických markerů s maximálními hodnotami MB frakce kreatinfosfokinázy 0,59  $\mu$ kat/l a troponinu I 2,05  $\mu$ g/l. Na RTG snímku hrudníku

nebyly patrné známky levostranné kardiální insuficience, pouze obraz CHOPN.

Vzhledem k oběhové stabilitě byla nemocná od druhého dne pobytu hospitalizována na standardním oddělení s telemetrickým monitoringem, nadále léčena výše uvedenou medikací, do které byl ještě přidán inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu perindopril v iničiální dávce 2 mg denně. V léčbě kyselinou acetylsalicylovou i enoxaparinem jsme dále nepokračovali. Virologická vyšetření stran možnosti myokarditidy byla negativní, laboratorní markery zánětu rovněž. V průběhu celé hospitalizace nebyly zaznamenány žádné signifikantní poruchy srdečního rytmu. Echokardiografické vyšetření provedené druhý den hospitalizace prokázalo zlepšení ejekční frakce LK na hodnotu 44 %, klidově nebyla již patrna dynamická obstrukce výtokového traktu LK, která se však objevila ihned při Valsalvově manévru, významně se zmenšila mitrální regurgitace. Kompletní vymizení dynamické obstrukce bylo echokardiograficky dokumentováno po týdnu hospitalizace, kdy byla také přítomna již prakticky normální globální systolická funkce LK s ejekční frakcí 55 % při nevelké akinezi hrotové oblasti. Klinicky došlo již od počátku léčby k vymizení námahových opresí na hrudi, které ani po ukončení klidového režimu za 5 dnů od začátku hospitalizace nerecidivovaly. Perzistovala námahová dušnost a stejně tak i poslechový bronchitický nález, jejichž vymizení si vyžádalo 14denní intenzivní bronchodilatační a expektorační léčbu. Na EKG došlo nejprve v průběhu prvního týdne k ústupu ST elevací a v následujících 3 týdnech i k normalizaci vln T. Nemocná byla do domácí péče propuštěna po 3 týdnech hospitalizace, subjektivně jen s mírnou námahovou dušností. Echokardiografická kontrola provedená 1 měsíc po začátku obtíží prokázala již zcela normální kinetiku všech segmentů LK při dobré globální systolické funkci komory s ejekční frakcí 67 % (obr. 4), absencí klidové i provokované dynamické subaortální obstrukce (obr. 5), minimální mitrální regurgitaci.

## DISKUZE

Takotsubo kardiomyopatie byla poprvé popsána Satohem et al.(1) a Dotem et al. (2) na počátku 90. let minulého století. Takotsubo je japonským výrazem pro speciální rybářskou nádobu („tsubo“) používanou k chytání chobotnic („tako“). Tvaru této nádoby s úzkým hrdlem a okrouhlým dnem je velmi podobný ventrikulogramu LK při tomto onemocnění. V literatuře se lze setkat i s jinými označeními jako ampulla kardiomyopatie (z angl. ampulla cardiomyopathy) nebo kardiomyopatie s přechodným vydouváním hrotu LK (z angl. transient left ventricular apical ballooning). Většina případů byla původně zjištěna v Japonsku, nicméně nyní existují i práce popisující přítomnost tohoto onemocnění i u jedinců neasijského původu (3). Onemocnění tedy není rasově vázané.

Kardiomyopatie je charakterizována: 1) akutně vzniklou a reverzibilní poruchou kinetiky hrotu LK ve smyslu jeho balónovité dyskineze, s hyperkontraktilitou bazálních segmentů LK; 2) bolestmi na hrudi; 3) EKG změnami ST úseku a vln T, typicky elevacemi ST úseku ve svodech II, III, aVF a V2-V5; 4) minimálním zvýšením hladin kardijspecifických markerů a 5) absencí významné koronární stenózy při koronarografii (4). Etiologie a patogeneze onemocnění zůstává dosud nejasná. Původní kazuistické práce naznačovaly možnost mnohočetného vazospazmu s následným vznikem omráčeného (stunned) myokardu (1, 2). V multicentrické studii Tsuchihashiho et al. bylo retrospektivně analyzováno 88 nemocných, kteří byli na základě klinických obtíží a EKG nálezů přijati k hospitalizaci s podezřením na akutní infarkt myokardu a u kterých byla následně dle výše uvedených kritérií stanovena diagnóza Takotsubo kardiomyopatie (5). V této práci byl dokumentován provokovaný vazospasmus pouze u 21 % pacientů. Mnohočetný vazospasmus epikardiálních koronárních tepen se proto nejvíce jako hlav-

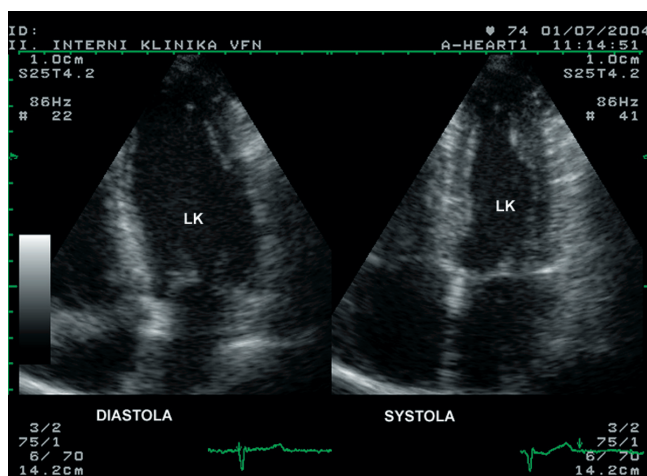
ní příčina vzniku kardiomyopatie. Intraventrikulární tlakový gradient vzniklý v důsledku dynamické subaortální obstrukce byl přítomen u 18 % pacientů. Většina postižených byly ženy starší 60 let. Důležitým zjištěním bylo, že u 70 % nemocných předcházela vzniku onemocnění stresová situace, emoční či fyzická v podobě cévní mozkové příhody, epileptického záchvatu, exacerbace bronchiálního astmatu, chirurgického výkonu i těžké fyzické námahy. Psychická a fyzická zátěž byly tedy identifikovány jako velmi pravděpodobné spouštěcí faktory celého procesu. Zvýšená sympatická aktivita vede k excesivnímu vyplavení katecholaminů, které přímo působí na srdeční sval, dochází k přehnané aktivaci beta-adrenergických receptorů s jejich následným „uncouplingem“ a poruchou kontraktility myokardu. Predilekční postižení hrotu LK lze vysvětlit několika skutečnostmi (5). V oblasti hrotu komory není přítomna třívrstevná struktura myokardu a v důsledku excesivní expanze dochází v tomto regionu velmi snadno ke ztrátě elasticity. Srdeční hrot je také hraniční zónou (locus minoris) perfuzních oblastí velkých koronárních tepen a je zde největší denzita adrenoreceptorů (6).

Tuto „katecholaminovou“ teorii vzniku Takotsubo kardiomyopatie podporuje i několik dalších poznatků. V práci Owy et al. bylo u postižených jedinců pomocí radionuklidových metod provedeno srovnání myokardiální perfuze a funkční sympatické inervace (7). Porucha sympatické inervace byla v oblasti hrotu zřetelně patrná a doprovázená poruchami kinetiky, naopak perfuze myokardu nebyla vážněji postižena, a to ani v akutních fázích onemocnění. Pro aktivaci srdečních adrenoreceptorů jako primární příčiny tohoto klinického syndromu svědčí i poznatky z animálního experimentu, kdy emoční stress navodil u krys přechodnou reverzibilní poruchu kontrakce, zahrnující hrot LK, které bylo možno předejít podáním amosalolu, blokátoru adrenoreceptorů (4). Příznivý efekt léčby betablokátozem byl popsán i u lidí (8). Velmi cenné poznatky přinesla práce Abeho et al., kteří konsekutivně identifikovali 17 jedinců s Takotsubo kardiomyopatií. Fokální vazospasmus koronární tepny byl popsán jen u jednoho nemocného, pomocí intrakoronárního dopplerovského měření společně s kontrastní echokardiografií nebyla zjištěna žádná výrazná porucha mikrocirkulace (9). U žádného z postižených nebyly sérologicky ani pomocí endomyokardiální biopsie detekovány známky akutní myokarditidy. Podobně jako v práci Tsuchihashiho et al. (5) byl u většiny nemocných přítomen jako spouštěcí faktor emoční nebo fyzický stress, v tomto případě u 94 % jedinců.

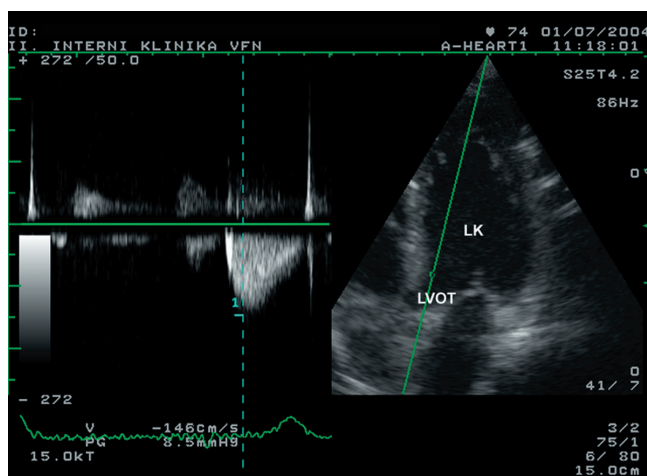
Intraventrikulární subaortální dynamická obstrukce výtokového traktu LK, která je přítomna u některých jedinců (18 % ve studii Tsuchihashiho et al. 15 % v práci Desmeta et al., žádný ve studii Abeho et al.) je v současnosti chápána jako sekundárně vzniklá v důsledku hyperkontraktility bazálních segmentů LK, nikoliv jako primární příčina vývoje hrotové dyskineze, nicméně je možné spekulovat o její úloze při udržování poruchy kinetiky hrotu v důsledku potenciace vysokého systolického napětí stěny komory (3).

Dyskineze hrotové oblasti LK odeznívá v průběhu několika dnů až týdnů (3). Průběh onemocnění je většinou nekomplikovaný, byly však popsány případy vzniku trombu v hrotu LK (10), vzniku kardiogenního šoku s nutností mechanické podpory oběhu (11) a fatální ruptury stěny komory (12). Takotsubo kardiomyopatie by tak mohla představovat další příčinu náhlé srdeční smrti. Doporučována je proto pečlivá monitorizace stavu postižených jedinců na lůžku koronární jednotky s pravidelnými echokardiografickými kontrolami.

Domníváme se, že námi referovaný případ splňuje bezesbýtku kritéria Takotsubo kardiomyopatie. Dle našich vědomostí se jedná o prvý případ popsáný v české odborné literatuře. V diferenciální diagnóze tohoto onemocnění je pochopitelně na prvním místě vyloučení akutního infarktu myokardu, neboť terapie obou jednotek je odlišná a zvláště podání trombolytické léčby u nemocného s Takotsubo kardiomyopatií by mohlo výrazně zvýšit riziko ruptu-



**Obr. 4.** Echokardiografický název za 1 měsíc  
V apikální čtyřdutinové projekci je patrna již normální kinetika všech segmentů levé komory.  
LK- levá komora



**Obr. 5.** Echokardiografický název za 1 měsíc  
V levé části obrázku je znázorněn kontinuálně dopplerovský záznam proudění přes výtokový trakt levé komory s normálními hodnotami rychlostního profilu, resp. gradientu.  
LK – levá komora, LVOT – výtokový trakt levé komory

ry stěny LK, které je u tohoto syndromu přítomné (11). Proto je nutné časné provedení selektivní koronarografie, která vyloučí stenotické postižení epikardiálních koronárních tepen. Stejně důležitým je echokardiografické vyšetření prokazující typický morfologický název na LK, alternativně lze v průběhu katetizačního vyšetření provést levostrannou ventrikulografii. V léčbě jsou vzhledem k předpokládanému mechanismu vzniku onemocnění, tj. emočním či fyzickým stresem navozenému omráčení (z angl. stunning) myokardu, a literárně dokumentovanému pozitivnímu efektu na prvním místě indikovány betablokátozy. Dle našeho názoru jsou při zřetelně vyjádřené psychické komponentě vhodná anxiolytika. Důsledná monitorace nemocných minimálně během prvních dnů hospitalizace je samozřejmostí vzhledem k potenciálním rizikům onemocnění.

#### Zkratky

- EKG – elektrokardiogram
- CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
- LK – levá komora
- LVOT – výtokový trakt levé komory
- RTG – rentgen



## LITERATURA

1. **Satoh, H., Tateishi, H., Uchida, T. et al.:** Takotsubo-like cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama, H. et al. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure (in Japanese), Tokyo, Kagakuhyuoronsya Co., 1990, s. 56-64.
2. **Dote, K., Satoh, H., Tateishi, H. et al.:** Myocardial stunning due to simultaneous multivessel spasms: a review of five cases (in Japanese with English abstract). *J. Cardiol.*, 1991, 21, s. 203-214.
3. **Desmet, W. J. R., Adriaenssens, B. F. M., Dnes, J. A. Y.:** Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*, 2003, 89, s. 1027-1031.
4. **Ueyama, T., Kasamatsu, K., Hano, T. et al.:** Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors. A possible animal model of „Takotsubo“ cardiomyopathy. *Cirk. J.*, 2002, 66, s. 712-713.
5. **Tsuchihashi, K., Ueshima, K., Uchida, T. et al.:** Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, s. 11-18.
6. **Mori, H., Ishikawa, S., Kojima, S. et al.:** Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc. Res.*, 1993, 27, s. 192-198.
7. **Owa, M., Aizawa, K., Urasawa, N. et al.:** Emotional stress-induced „apical cardiomyopathy“- discrepancy between the metabolic and sympathetic innervation imaging performed during the recovery course. *Jpn. Cirk. J.*, 2001, 65, s. 349-352.
8. **Kouma, M., Tsuchihashi, K., Shinshi, Y. et al.:** Effect of intravenous propranolol on left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis (apical cardiomyopathy): three cases. *Cirk. J.*, 2002, 66, s. 1181-1184.
9. **Abe, Y., Kondo, M., Matsuoka, R. et al.:** Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, s. 737-742.
10. **Sasaki, N., Kinugawa, T., Yamawaki, M. et al.:** Transient left ventricular apical ballooning in a patient with bicuspid aortic valve created a left ventricular thrombus leading to acute renal infarction. *Cirk. J.*, 2004, 68, s. 1081-1083.
11. **Villareal, R. P., Achari, A., Wilansky, S., Wilson, J. M.:** Anteroapical stunning and left ventricular outflow tract obstruction. *Mayo Clin. Proc.*, 2001, 76, s. 79-83.
12. **Akashi, Y. J., Tejima, T., Sakurada, H. et al.:** Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy. *Mayo Clin. Proc.*, 2004, 79, s. 821-824.

## KOMENTÁŘ

## K článku autorů Paleček T. a spol. „Takotsubo kardiomyopatie, popis případu a přehled literatury“

Jde o zajímavou kazuistiku, která přináší do české odborné literatury první popis tzv. Takotsubo kardiomyopatie (TK). Toto zvláštní onemocnění poprvé popsali japonští autoři Satoh et al. v roce 1990 (citována v práci autorů). Řada z nás se s touto chorobou setkala i dříve, neuměla ji však pojmenovat a většinou ji s rozpaky brala jako variantu hypertrofické kardiomyopatie.

Dnes má onemocnění alespoň své jméno (i když poněkud podivné a pro většinu Evropanů zcela nesrozumitelné), naše bezradnost a rozpaky s bližším zařazením TK však trvají stejně jako před jejím pojmenováním.

Nemocná v popisované kazuistice měla pro TK typický echokardiografický obraz s dyskinezií hrotu, hyperkinezií ostatních oblastí myokardu a dále i EKG nález (elevace ST ve II, III, aVF a v prekordiálních svodech). Typicky šlo o starší ženu s bolestmi na hrudi, které se rozvinuly po psychické traumatizaci, v souladu s literárními údaji byl i vývoj onemocnění s normalizací kinetiky myokardu i lehké obstrukce v levé komoře.

Při vzniku TK se mohou uplatňovat genetické vlivy, jak je patrné z novějších prací (1). Koronární spazmy by mohly představovat jeden z možných patogenetických faktorů, lze je však prokázat jen zcela výjimečně, a to i po farmakologické provokaci. V této souvislosti jsou jistě pozoruhodné recentní výsledky Nishikawy a spolupracovníků (2), prokazující výrazný pokles koronární rezervy měřené dopplerovským intrakoronárním systémem, který by mohl znamenat postižení mikrocirkulace koronárního řečiště – tyto výsledky jsou však v rozporu se staršími pracemi, které citují autoři (Abe et al.). Nishikawa et al. zmínili též možnost současného lehčího postižení pravé komory (3), koronární rezerva se – stejně jako celé onemocnění – zlepšila po 30. dni od vzniku.

Lehká pozitivita kardiocifických enzymů bývá obvyklá, nejde však o konstantní nález. Pravidelně bývají zvýšeny hladiny sérového noradrenalinu (3).

Od infarktu myokardu lze TK odlišit jen výjimečným výskytem abnormálních kmitů Q a chyběním „zrcadlových“ depresí úseku ST v protilehlých svodech (4). Jistě se však nikdy při prvním podezření na TK neodvážíme neindikovat koronarografii, neboť stupeň překrývání klinických, elektrokardiografických, laboratorních i echokardiografických obrazů je u obou stavů vysoký.

Prognóza TK se jeví u většiny nemocných jako příznivá, stanovení BNP neumožňuje identifikovat nemocné s eventuálně nepříznivým průběhem (5). Komplikace TK mohou spočívat v ruptuře volné stěny levé komory, tvorbě nitrosrdečních trombů eventuálně těžkém srdeč-



ním selhání s obrazem kardiogenního šoku. Terapeuticky se podávají především betablokátory, ke zlepšení onemocnění však může dojít i bez léčby (3).

Další výzkum TK přinese jistě další poznatky o tomto zvláštním onemocnění a možná i některá překvapení. Jistě by se dalo očekávat, že se zaměří na etiopatogenezi choroby a definici molekulárně-genetické podstaty celého onemocnění.

#### LITERATURA

1. **Pison, L., DeVisser, P., Mullens, W.:** Apical ballooning in relatives. *Heart*, 2004, 90, s. E67.
2. **Nishikawa, S., Ito, K., Adachi, Y. et al.:** Ampulla (Takatsubo) cardiomyopathy of both ventricles – Evaluation of microcirculation disturbance using Tc-99m-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography and Doppler guide wire. *Circ. J.*, 2004, 68, s. 1076-1080.
3. **Akashi, Y. J., Nakazawa, K., Sakakibara, M. et al.:** The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *QJM-Int. J. Med.*, 2003, 96, s. 563-573.
4. **Obuta, R., Hiasa, Y., Takahashi, T. et al.:** Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with Takotsubo cardiomyopathy. Comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. *Circ. J.*, 2003, 67, s. 687-690.
5. **Akashi, Y. J., Musha, H., Nakazawa, K., Miyaki, F.:** Plasma brain natriuretic peptide in Takatsubo cardiomyopathy. *QJM-Int. J. Med.*, 2004, 97, s. 599-607.

## KNIHY

### **Lukl, J.:** **KLINICKÁ KARDIOLOGIE STRUČNĚ**

*Olomouc, Univerzita Palackého, 2004, 280 s., 1. vydání, cena neudána. ISBN 80-244-0876-1.*

Relativně útlá knížka v oboru tak aktuálním a rozsáhlým, jako je kardiologie, navíc napsaná jediným autorem budí automaticky pozornost. Oprávněně. Jsme zvyklí na objemné svazky osvědčených editorů a velkých autorských kolektivů či úzce zaměřené monografie specializovaných odborníků. Prof. Lukl shrnuje ve své knížce vědomosti z klinické kardiologie důležité pro zvládnutí rychle se vyvíjejícího oboru interní medicíny, využívajícího stále více technických vymožeností v diagnostice i terapii, přitom však založeném na dlouholetých zkušenostech i vědecky dobře ověřených datech. Autor v předmluvě jasně formuluje svůj cíl: podat přehled základních poznatků studentům medicíny i mladším lékařům. Nejde mu o shrnutí všech dosažitelných informací, nýbrž o zhuštění látky na minimální stránkový rozsah, sloužící rychlé orientaci. A skutečně: Vlastní text zaplňuje necelých 220 stran. Je doplněn čtyřmi tabulkami, grafy a ilustracemi. Vyznačuje se přesnou, srozumitelnou formulací a jednotným tříděním

v každé kapitole. Rychlou orientaci usnadňuje též barevné odlišení jednotlivých kapitol i tabulek, shrnujících diagnostická kritéria, vyšetřovací algoritmy, komplikace i speciální léčebné postupy. To umožňuje nejen rychlý přehled důležitých údajů, nýbrž usnadňuje též fixaci toho nejpodstatnějšího, jak si autor předsevzal. Jde tedy o učebnici, jak nakladatelství též knihu zařadilo.

Kniha začíná obsáhlou kapitolou o vyšetřovacích metodách s jasným důrazem na tom, čeho je zapotřebí k dobré diagnóze základními prostředky v praxi, k racionálnímu postupu vyšetření, únosnému i ekonomicky. Kapitola o arytmiích – Luklova doména – je nejrozsáhlejší, bohatě ilustrovaná, srozumitelná a obsahem i rozsahem dobře vyvážená. Svědčí o velké zkušenosti autora v tomto oboru. I ostatní kapitoly, pojednávající o jednotlivých nozologických jednotkách a srdeční slabosti, jsou dobře vyvážené a obsahují vše podstatné – osvědčené i nutné – i s potřebnou aktualizací: Tak je např. borelióza s patřičným důrazem zařazena do příslušné kapitoly jako sice vzácná, ale důležitá příčina myokarditidy, na kterou se běžně nemyslí.

Úspornosti a sevřenosti textu – jeho konciznosti – dosahuje autor jak přesným vyjadřováním, tak pečlivým vymezením látky. Předává

základní osvědčené vědomosti podložené i dlouholetou vlastní zkušeností. Předpokládá ovšem znalost základních (studijních) oborů, tedy fyziologie a farmakologie – o anatomii nemluvě. Vzhledem k poslání knížky se nemusí zabývat ani historií, ani lákavou futurologií. Knihu zhodnocuje dobře členěný rejstřík, abecední seznam zkratk na začátku knížky, pečlivý výběr kvalitních ilustrací a vzorná grafická úprava. Jazykově je text na vysoké úrovni a nenašel jsem tiskovou chybu.

Luklova kniha splňuje požadavky, které si autor vytýčil: stručná klinická kardiologie. Anglický titul by zněl „Essentials of Clinical Cardiology“, francouzský „Précis de cardiologie clinique“, německý nejspíše „Grundriss der klinischen Kardiologie“. Nicméně lze těžko očekávat, že by se to někdo odhodlal dnes napsat. Vyžaduje to totiž nejen vědomosti a velkou zkušenost, ale je třeba mimořádné píle a dnes i odvahy, vzhledem ke globalizačním tendencím a postmodernímu pojetí.

**Napsat tak dobrou knížku je práce i umění. Uznání je třeba vyslovit autorovi, recenzentům i nakladatelství.**

*Pavel Jerie  
4153 Reinach BL, Leymenstrasse 49*

## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

## Dopravní nehody z hlediska neurologa

Tichý J.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

## SOUHRN

Autor se v přehledném článku o dopravní nehodovosti u nás zabývá aktuální problematikou jejich příčin. Při srovnání s hospodářsky vyspělými státy nehodovost od roku 1990 do roku 1995 rychle narůstala a zůstává s malým poklesem v roce 2004 na vysoké úrovni se 140 zemřelými na následky dopravní nehody na 1 milion obyvatel, což nás řadí do nejhorší třetiny mezi sledovanými státy. Ve shodě se soudobými názory je hlavní příčinou dopravních nehod lidská chyba. Pozornost se věnuje vysoké nehodovosti u mladých mužů oproti ženám a hodnocení psycho-fyziologických funkcí u stárnoucí řidičské populace. Osobnostní kvality stojí v popředí pro zanedbávání předpisů, agresivitu, netolerantnost a neúctu ke svobodě druhých. Kromě nezbytného budování dokonalejší infrastruktury je třeba zdokonalit registr osob s recidivami přestupků, nejen nehod, u opakovaných nehod se snažit prosadit povinné psycho-neurologické vyšetření, a tak jako preventivním kontrolám alkoholu se věnovat i narůstajícímu vlivu farmak.

**Klíčová slova:** incidence dopravních nehod v ČR, lidská chyba, mezinárodní srovnání, osobnostní poruchy, drogy, hendikepovaní řidiči.

## SUMMARY

*Tichý J.: Traffic Accidents from the View of Neurologist*

Review article deals with traffic accidents in our country and the problems of their causes. In comparison with economically developed countries traffic accidents prevalence raised since 1990 till 1995 and with small decline in 2004 it remains on a high level of 140 deaths in traffic accidents for 1 million of inhabitants, which makes the Czech Republic one of the worst among the compared countries. In agreement with present views, the main course of accidents is the human error. Attention is given to traffic accidents prevalence of young men versus young women, and to the evaluation of psycho-physiologic functions in elderly drivers. Personal qualities are among the most important in the neglecting of traffic rules, in the aggressivity, non-tolerance and disrespect to the freedom of others. Besides the building of the more perfect infrastructure, it is necessary to improve the register of accident recidivist drivers and for accidents and repeated accidents to promote compulsory psycho-neurological examination. Similarly to preventive check outs for alcohol, it is necessary to introduce similar measures to cope with growing effects of drugs.

**Key words:** traffic accidents incidence in CR, international comparison, human error, personality disorders, drugs, handicapped drivers. *Po.*

Čas. Lék. Čes., 2005, 144, pp. 410–415.

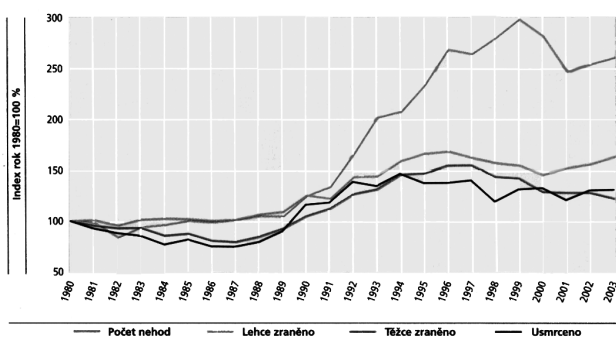
**P**odle přehledů o nehodovosti na pozemních komunikacích v ČR + za roky 2001, 2002 a 2003 (1–3) jsou čísla počtu zemřelých následkem dopravní nehody u nás 2–2,5x vyšší než v zemích západní Evropy. V publikaci (3) je uvedeno, že největšího pokroku v ochraně společnosti před tragickými dopady dopravní nehodovosti dosáhly země ve Skandinávii, zatímco „u nás se zatím víceméně přešlapuje na místě a navíc všeobecně známé prvky, přinášející v zahraničí prakticky okamžitý efekt v pozitivním ovlivňování tragedií na silnicích, jsou zaváděny značně pomalu a nedůsledně“.... Ve Spojených státech amerických smrt na silnicích představuje 3. místo za neoplazmaty a kardiovaskulárními příčinami úmrtí osob do 65 let (4). Problematika dopravní nehodovosti zaujala autora již v době konání základní vojenské služby, kdy se stal členem výzkumné skupiny v Ústavu Leteckého Zdravotnictví a některé zkušenosti mohl publikovat (5). Později spolupracoval s dr. Hoskovcem a ing. Štikarem při vyšetřování „starších řidičů“. V populárně zaměřeném sdělení (6) je – podob-

ně jako v současnosti i v roce 1961 – možné najít v zásadě stejné závěry o „lidském faktoru“. V tomto přehledu by autor rád poukázal na složitost silniční nehodovosti a její návaznosti na problémy osobnostní a i společenské. Za hlavní příčinu nehod řidičů, chodců a dalších uživatelů vozovek se všeobecně považuje lidská chyba (human error), která se uplatňuje i u úrazů v průmyslu, domácnosti či při sportu ... Existuje slogan „Ukaž mi, jak řídíš, a já ti povím, jak žiješ“.

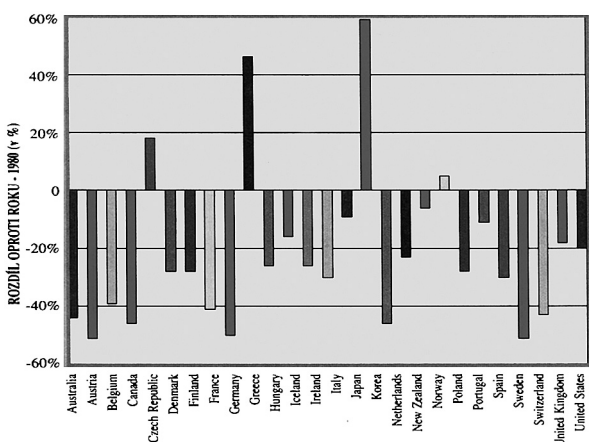
## STATISTIKA A MEZINÁRODNÍ SROVNÁNÍ

Za 15 let od pádu budování socialismu totalitním režimem u nás došlo k trojnásobnému nárůstu nehod na silnicích (graf 1).

Jakoby všichni chtěli zběsile dohnat všechno to, co ve státech východního bloku nebylo prioritním programem. Prudce narůstal počet automobilů, zejména rychlých vozidel ze zahraničí, často star-



Graf 1. Přehled nehodovosti v České Republice v letech 1980–2003



Graf 2. Mezinárodní porovnání nárůstu dopravních nehod u nás od roku 1980 do 2000

šího roku výroby. Dopravní infrastruktura ale pro nedostatek dálnic, bezpečných silnic, signalizace atd. zaostávala. Mezinárodní srovnání incidence dopravních nehod a zejména jejich smrtelných následků ukázalo, že zatímco u našich západních sousedů a dalších členů EU a ve vyspělých demokraciích nehodovost klesla o 45–50 %, u nás za 10 let, v rozmezí let 1989–1999 stoupla o 18 % (1) (graf 2).

V nárůstu dopravních nehod nás předčily jen dva státy: Řecko a Korea. Statistiky nehod v ČR ukazují na absolutní vzestup nehod do maxima, dosaženého v letech 1994–1995. V tomto období byly i nejvyšší počty usmrcených osob (tab. 1). Od té doby počet fatálních nehod poněkud poklesl a v Praze, ve které je provoz z naší země nejhustší, ubylo dokonce celkového počtu nehod, zraněných i výše materiálních škod (7) (tab. 2).

Vysvětlením – do jisté míry spekulativním – je, že práce policie se zlepšila, ale i to, že vysoká hustota provozu a s ní klesající rychlost pohybujících vozidel v Praze nevedou k závažným nehodám

a menší nehody (škoda do 20 000 Kč bez zranění) nemusejí být evidovány. Statistiky nehod ve vyspělých státech registrují kromě věkových skupin i počet najetých kilometrů.

Ve statistikách nehod u nás toto postrádáme. Nejvyšší nehodovost je udávána u 30–50letých řidičů. To jsou evidentně lidé nejvíce jezdící, kteří mají díky tomu větší příležitost i pravděpodobnost účasti na nehodě. Když se vztáhne počet najetých km k příslušnému věkovému období, obdržíme obrácenou křivku četnosti nehod v podobě U – nejvíce nehod mají mladiství s nejmenší praxí, vysokou emocionalitou a s řidičskou nevyzrálostí (8) a pak nejvyšší věkové skupiny (4), kdy se může uplatnit eventuální úbytek psychofyzilogických schopností, který ale zpravidla bývá kompenzován

Tab. 1. Mezinárodní údaje o počtu usmrcených při dopravních nehodách na 1 milion obyvatel

Pořadí	stát	počet usmrcených připadajících na 1. milion obyvatel
1.	Velká Británie	58,0
2.	Nizozemí	62,1
3.	Švédsko	62,4
4.	Turecko	75,5
5.	Švýcarsko	75,5
6.	Norsko	75,9
7.	Dánsko	80,6
8.	Japonsko	82,1
9.	Finsko	83,6
10.	Německo	84,8
11.	Austrálie	90,2
12.	Kanada	95,2
13.	Severní Irsko	100,7
14.	Irsko	107,1
15.	Itálie	111,1
16.	Island	113,1
17.	Ukrajina	113,3
18.	Nový Zéland	118,2
19.	Rakousko	118,8
20.	Maďarsko	119,5
21.	Slovensko	120,0
22.	<b>Česká republika</b>	<b>129,9</b>
23.	Španělsko	137,5
24.	Francie	138,2
25.	Polsko	143,2
26.	Belgie	143,6
27.	USA	152,0
28.	Slovinsko	157,4
29.	Lucembursko	174,7
30.	Řecko	197,8
31.	Rusko	203,3

Tab. 2. Porovnání dopravní nehodovosti v Praze za roky 2003 a 2004

Počty dopravních nehod					
rok	počet nehod celkem	usmrceno osob	těžce zraněno	lehce zraněno	hmotná škoda
2003	35 589	65	466	3509	875 381 500
2004	29 598	56	428	3313	1 799 117 600
Hlavní příčiny nehod					
rok	způsob jízdy	přednost	rychlost	alkohol	předjíždění
2003	22 270	9588	2473	988	299
2004	17 189	8463	2821	820	222

zkušeností a větší ukázněností, která chybí mladistvým. Že mají mladí muži vyšší nehodovost než ženy plně podporují studie ze Španělska (9). K podobným závěrům došli v Itálii (10), v Řecku (11), v Brazílii (12) a ve Finsku (13). Ve Slovinsku (14) starší řidiči – nad 65 let věku – způsobili jen 4,7 % všech nehod. Starší jedinci jako postižení však měli daleko horší prognózu vzhledem k větší vulnerabilitě stárnoucího organismu (15).

Psychiatrické hledisko, že akutní psychózy, progresivní demence ale i dekompenzované neurozy mají být vyřazeny z řízení, doplňuje Folkerts (16) závěrem, že schopnost k řízení není závislá na absolutním věku či klinické diagnóze, ale na aktuálním stavu a zejména na osobnosti. Další otázkou je farmakoterapie antidepressiv, kdy tricyklická (TAD) ovlivňují bdělost a přes vyšší náklady je třeba preferovat SSRI antidepressiva (17, 18).

Mezi psychopaty (19, 20), bavícími se při závodění ve městech (city racing) a způsobujícími fatální nehody při rychlostech nad 65 mil/hod., byli většinou mladiství muži s dopravní nehodovostí i v minulosti. Riskantní chování mladých australských řidičů (muži:ženám = 3:1) s sebou nese 8x vyšší riziko nehodovosti (21).

### LIDSKÁ CHYBA

Statistiky uvádějí jako příčinu řady chybných konání řidiče: nadměrnou rychlost, nedání přednosti, nedodržení bezpečné vzdálenosti mezi vozidly, nebezpečné předjíždění atd. V některých tabulkách a grafech je uveden za příčinu „nesprávný způsob jízdy“. Všechny či téměř všechny tyto subkategorie „příčin“ však lze zařadit do kategorie „lidské chyby“, uplatňující se ostatně i v úrazovosti v průmyslu, sportu i domácnostech. Jako zcela ojedinělé lze považovat údaje o tom, že jedinci s ambivalentností končetin měli větší nehodovost než vyhranění praváci (22). Mohli bychom parafrázovat, že spíše než o ambidextry šlo o „ambisistry“, tj. osoby „levé“ na obě ruce...

Muži mají větší nehodovost než ženy (8–10, 12, 20, 21). Nejvýraznější rozdíl byl ve Španělsku, kde nehody pod vlivem alkoholu či drog způsobilo 91,7 % mužů proti 8,3 % ženám (23)!

Testy zaměřené na reakční rychlost řidiče, zrakovou ostrost, regeneraci sítnice po oslnění a IQ byly u „nehodářů“ a u řidičů jezdicích bez nehod stejné. Proto Charman (24) po podrobném přehledu o vidění a řízení uzavírá, že přes fakt, že zraková výkonnost s věkem klesá, mají staří řidiči menší nehodovost než mladí, jejichž zrakové schopnosti jsou vynikající. Protože neexistuje jednotlivý test či jejich kombinace, které by mohly spolehlivě odhalit náchylnost řidičů k nehodě, omezování řízení jen na základě zrakového úbytku by diskvalifikovalo řadu potenciálně bezpečných řidičů.

Vztah mezi kognitivními a neuro-psychologickými faktory a řízení u narůstající populace gerontů v Belgii (25) ukázalo, že úbytek jejich fyziologických schopností zjišťovaný sedmi různými testy u řidičů starších 65 let se mohl uplatnit jen u 19 % nehod.

Chyba při řízení může být nevědomá – z nedostatku zkušenosti, neznalosti předpisů či špatným odhadem, eventuálně mimořádných podmínek při náledí apod., nebo více méně vědomá – z přecenění vlastních schopností, riskantním chováním, netolerantností. Obecně lze uzavřít (11), že zanedbání pravidel silničního provozu a iritabilita za volantem predisponují k nehodě. Většinou lze od náchylnosti ke konání přestupků vysledovat přechod k jasně nebezpečnému chování agresivních řidičů. Tím se dostáváme k názoru, že značná část nehod je způsobována poruchou osobnosti.

### OSOBNOSTNÍ KVALITY

Kromě nevyváženosti povahových vlastností (tyto osoby byly dříve nazývány „psychopaty“), které se Vondráčka se vyskytující u 25 % populací, existuje skupina lidí s hrubší osobnostní poru-

chou, nazývanou „sociopatií“. Z mezinárodní klasifikace nemocí (MNK) (26) z roku 1992 v kapitole V. o psychogenních fyziologických dysfunkcích nervové soustavy lze zkráceně citovat, že „poruchy osobnosti a chování dospělých charakterizuje rozmanitost stavů a vzorců chování klinického významu, které mají tendenci k přetrvávání a objevují se jako vyjádření charakteristického životního stylu jedince a způsobu jeho vztahu k sobě i druhým ... Mohou reprezentovat extrémní nebo významné odchylky od způsobů, kterými průměrný člověk v dané kultuře vnímá, myslí, cítí a zvláště jaké má vztahy k druhým.

Podle některých údajů jen 4 % mladistvých řidičů má na svědomí 40 % těžkých nehod. Podle zpráv z Kalifornie (27) nejméně 75 % Američanů, kterým byl odebrán řidičský průkaz, jezdí dále bez něj!

I když neexistuje spolehlivý psychologický test na odhalení řidiče náchylného k nehodě (accident prone), jsou zprávy o tom, že řidiči jezdící bez nehod se jeví jako vyzrálejší, konzervativnější a intelektuálnější ve svých zájmech a vkusu, měli šťastnější život v rodině a mají vyšší aspirace.

Mezi profesionální řidiče autobusů (např. Grey Hound) jsou vybírání defenzivní řidiči na rozdíl od ofenzivních, kteří jsou menšími „klidšasy“. Sledování 4 faktorů (chyby, přestupky, nedbání předpisu o rychlosti a interpersonální násilnosti – vše v rámci různých druhů afektů) u velkého počtu finských řidičů po nehodě ukázalo, že tuto rizikovou skupinu tvořili převážně mladí muži (13). U mladistvých a nezkušených řidičů se ve Finsku osvědčil 16faktorový test, ve kterém se odhalují schopnosti kontrolovat emoce (28), a tím určitá prevence nehodovosti. K podobným závěrům dospěli i v Manchesteru (29), v Izraeli (30), v USA (4, 31).

Hasselberg et al. v letošním roce (32) díky podrobnému registru švédské policie a švédského registru o výchově mohli vyšetřit 12 502 mladistvých řidičů, kteří spáchali nehodu a jejich socioekonomické zařazení. Zejména u mužů ze sociálně slabší kategorie nacházeli větší riziko pro vznik nehody.

### DROGY

Zákon 361/2000 Sb, částka 98, část I. – provoz na pozemních komunikacích v ČR, hlava I, §2, odst. 1) a m) uvádí, že řidič nesmí ohrozit ani omezit v jízdě ostatní účastníky ..., v hlavě II. §4 a) se má chovat ohleduplně a ukázněně a b) řídit se pravidly ..., podle §5, odst. (2), pol. a) nesmí požit alkohol nebo užít návykovou látku během jízdy či b) řídit vozidlo bezprostředně po požití alkoholického nápoje nebo návykové látky nebo v době, kdy by mohl být ještě pod jejich vlivem ... Potud platná zákonná ustanovení.

Nebudeme se podrobněji zabývat alkoholem, o kterém se hodně mluví, byť bez dramatického efektu, a který je u nás příčinou asi 10 % všech nehod. Opět zde převahu mají muži. Podle podrobné studie (33) se ukázalo, že hladina vyšší než 0,02 g/100 ml ovlivňuje pozornost a kognitivní funkce a je predispozicí k nehodovosti, ale přímá souvislost s její výší není. Podrobné srovnání legislativy i penalizace 28 zemí Evropy uvádějí Heifer et al. (34) a shodně upozorňují, že samotná hladina alkoholu není určující příčinou. Ve Francii a v Německu je povolená hraniční norma do 0,05 g/100 ml, v Itálii dokonce 0,08 g/100 ml.

Problematika s řízením pod vlivem léků, zejména drog, není zdaleka vyřešena. Dussault et. al. v Quebecu (37) namátkově zjistili, že u řídicí populace kolem 1 % osob mělo v moči a ve slinách prokazatelné množství kokainu. Ve srovnání s řidiči, kteří způsobili fatální nehodu, byl kokain nalezen buď izolovaně, nebo v kombinaci s dalšími drogami – kokain+kanabis, kokain+alkohol či kokain+kanabis+alkohol. Pro vliv na nehodovost přisuzují kokainu majoritní roli. Podle Belga (38) riskantní řízení u 21–26letých pod vlivem kanabinoidů se příliš nelišilo u žen a u mužů. Podle fran-



couzské studie (39), ve které byly sledovány hladiny opiátů, metabolitů kokainu, kanabinoidů a amfetaminu v moči, byl pozitivní nález u zraněných při nehodě ve 28,4 % řidiček a ve 44,2 % řidičů ve skupině 18–35letých. Přímá souvislost jejich hladin s příčinou nehody nebyla ale zcela spolehlivě prokázána. Podle Steentofta et al. (40) bylo u namátkově kontrolovaných řidičů kromě alkoholu podezření na drogy u 3 % vyšetřovaných osob. Nález byl ale pozitivní u 22 % řidičů! Přestože v Norsku (podobně jako u nás) je od roku 1959 řízení pod vlivem drog jiných než alkohol zakázáno, počty řidičů „pod vlivem“ v Oslo stouply od roku 1983 do roku 1995 asi 3,5x a odhaduje se, že v Norsku je toto nelegální chování asi 10x vyšší než v jiných zemích (41). Podle Moviga et al. (42) nebyla v Holandsku dosud bezpečně zjištěna role drog v nehodovosti. Většinou šlo u vyšetřovaných o kombinace s alkoholem. Holanďané při tom patří mezi státy s nejnižší silniční fatální nehodovostí (tab.1). K podobným výsledkům došli v Austrálii (43) se závěrem, že u fatálních nehod poněkud klesá vliv alkoholu a stoupá vliv drog – kannabinoidů a opiátů. Ve Francii provedli Mura et al. (35) studii, kde srovnali akutně přijaté pacienty do nemocnice (n=900) s 900 řidiči, kteří způsobili nikoli fatální nehodu. Zatím co hladina alkoholu u neřidičů překračovala 0,05 g/l jen u 9 % hospitalizovaných, u řidičů po nehodě to bylo 26 %. Ve věkové skupině 18–27letých řidičů byl samotný alkohol příčinou u 17 % proti 5 % kontrolních, u kannabinoidů to bylo 10 % oproti 5 %, u morfinu 2 % proti 0,03 %, u benzodiazepinů 9,4 % proti 5,4 % kontrolních. Podobná čísla uvádějí ve Španělsku Carmen del Rio et al. (23). Jen převaha španělských mužů nad ženami byla velmi nápadná – 9:1. V Austrálii z 300 sledovaných narkomanů užívajících injekční aplikace (IDU – injecting drug users) a eventuálně kombinace kanabinoidů, heroinu, amfetaminu a kokainu plných 95 % řídilo (44)! Asi 1/3 z nich již měla v anamnéze nehodu při řízení „pod vlivem“. Nejčastější byla trojkombinace heroin–kanabinoidy–alkohol, přičemž poslední byl pro řízení považován za nejnebezpečnější. Podle Nielsena et al. (45) byl již v 90. letech minulého století v Dánsku při kontrolách řidičů ze 100 různých farmak nejčastěji nalezen diazepam (u 46 %) a morfin (u 19 %). V 87 % šlo o muže. Dopravní nehodovost vysvětlitelná morfinem či methadonem byla nižší než v součtu všech sledovaných farmak. Švýcarská studie (46) ukázala, že zatímco v roce 1979 byly léky a alkohol u účastníků nehod nalezeny u 22,4 %, v letech 1981–1982 to bylo již u 34,7 %!

Do ledna 2005 nebyla provedena mezinárodní standardizace pro psychoaktivní léky (47). Již v citované italské práci (36), která se věnovala řidičům a problematice řízení „pod vlivem“ během víkendových nocí, autoři vyšetřili namátkově 7952 osob. Z nich bylo 1399 pro podezření z intoxikace podrobně klinicky a laboratorně vyšetřeno a u 56,7 % byl zjištěn alkohol. Ve 30,4 % jeho hladina byla vyšší než 0,8 promile, 15,7 % řidičů řídilo pod vlivem drog, a to v sestupném počtu: kanabinoidy–kokain–amfetaminy–opiáty. O problému řízení pod vlivem alkoholu a psychotropních látek bylo věnováno nepřehledné množství prací (42–50). Legislativu EU i jednotlivých zemí tedy čeká nelehký úkol.

## NEUROTICKÉ PORUCHY

Bylo by bláhové si myslet, že za všechny dopravní nehody mohou psychopatické osobnosti. Problematika je daleko složitější a lidská chyba má mnoho tváří. Nicméně podle MKN-10 (26), kap. V. – F60.3 a F60.6 lze některé řidiče a řidičky charakterizovat. Ve studii o anxiózních Radun et al. (51) sledovali „černé pátky s datem 13.“ a sledovali nehodovost žen (nikoliv mužů) a smrtelné úrazy v tento den při dopravních nehodách ve Finsku. Srovnání psychických a psychomotorických funkcí mezi muži a ženami a nehodovost mezi jednadvaceti pátky jinými než právě pro pověřivé „černého“ 13. neprokázalo statistickou závislost anxiety na fatální

nehodovosti v pátek 13. oproti jiným pátkům – snad proto, že většina „anxiózních“ žen zůstala v inkriminovaný den doma.

Z běžné zkušenosti všichni víme, že k lidské chybě může dojít z netrpělivosti, rozptylování spolujezdci, nedostatečného soustředění, spěchu. Porucha soustředění, pozornosti patří do obrazu neurozy. Je běžnou zkušeností řidičů, že v momentě, kdy se na silnici „něco děje“ – jiné vozidlo jedoucí nesprávně, nebezpečná zatačka apod. – řidič přestává vnímat hrající hudbu, mluvícího spolujezdce či autorádio a zbystří pozornost.

Zajímavý pokus provedli Sung et al. (52), když při sledování na trenážeru po 1 a 2 hodinách za zvláště náročných podmínek byla srovnávána reakční doba řidiče a pocit únavy při 18 % syčení kyslíkem proti 30 %. Obohacení kyslíkem přineslo pozitivní efekt v prevenci únavy a chybování.

## Stav vědomí, interní a neurologická onemocnění, hendikepování řidiči

Vzestupem motorizace vzrůstají počty řidičů, stížených somatickou poruchou nebo nemocí interní či neurologickou, kteří za určitých podmínek mohou bezpečně řídit. Většina statistik u hendikepovaných z nejrůznějších příčin uvádí menší nehodovost (53) než v celé populaci. Podle Lingse (54) pacienti v Dánsku měli s RS 3,4x vyšší nehodovost než kontrolní osoby. Kennedy et al. (55) našli ve Skotsku u diabetiků na inzulinoterapii dopravní nehodovost u 291/100 000 oproti 148/100 000 zdravé populace; přesto autoři souhlasí s tím, že stoupající počty diabetiků nejsou provázeny mimořádně stoupající nehodovostí. Protože hlavní otázkou je možnost vzniku hypoglykémie, nové předpisy EU doporučují individuálně rozlišovat mezi řidiči ohroženými hypoglykemií a stabilizovanými a u prvních se preventivně věnovat jejich školení (56). Situace s řízením epileptiků je u nás zákonem dobře ošetřena.

Organická poškození mozku je třeba posuzovat individuálně – podle jejich postižení v kognitivní, emocionální a pohybové oblasti (57). Individuálně je třeba postupovat i u narkolepsie (58) a u denní spavosti z nejrůznějších příčin – mikrospánky u řidičů kamionů údajně způsobují 10–15 % nehod (59). Příliš dlouhé a vyčerpávající zaměstnání, např. 24 hodin služby rezidentů v nemocnicích USA (60) zvyšovalo pravděpodobnost dopravní nehody o 16,2 %. Srovnání řidičů pod tricyklickými antidepresivy a antidepresivy II. a III. generace jasně ukázala přednost moderních SSRI farmak pro jejich menší vliv na vigilitu (17).

## TECHNICKÉ PŘÍČINY

V hospodářsky vyspělých zemích tvoří technické příčiny mizivou část dopravních nehod, většinou kolem 1 %. Výjimku tvoří mimořádně vzniklé klimatické podmínky, kde se sčítá lidský faktor – nepříznivě se podmínkám – s neovlivnitelnou situací. V Bangladéši se 55 % řidičů – profesionálů naučilo řídit od „kamaráda“ (61), technický stav vozidel a silnic je velmi špatný. Studie z Austrálie (62) srovnávala vozidla zkonstruovaná před rokem 1984 s vozidly vyrobenými po roce 1994 a s tím spojené riziko dopravních úrazů. U dříve vyrobených automobilů našla signifikantně vyšší pravděpodobnost vzniku zranění při nehodě. V Belgii (63) doporučují ve snaze zmenšit nehodovost řidičů vozidel rychlé lékařské pomoci vybavit sanitky tzv. černými skříňkami a upřednostnit je před rychlejšími a k více agresivnímu řízení způsobilými osobními dodávkami (estate cars).

## ZÁVĚRY

Vývoj lidské civilizace přináší paradoxy. Na jedné straně víme, že jednou z hlavních příčin nehodovosti je agresivní způsob jízdy, pocit superiority atd. Na druhé straně vyrábíme stále silnější

a rychlejší vozidla, která k emocionální a agresivní rychlé jízdě vybízejí, a zvyšují tím riziko nehodovosti. Riziko se snažíme vykompenzovat zvýšením pasivní bezpečnosti vozidel, jejich dokonalejší konstrukcí a bezpečnostními prvky – airbasy, bezpečnostními pásy.

Jsou ale řidiči, kteří silně a „bezpečné vozy“ nezneužívají a nejezdí bezohledně. Zde se projevuje opět kvalita lidské osobnosti.

Jaký by měl asi být program a prevence nehodovosti? Nepochybně v budování infrastruktury, bezpečnostních zařízení, například blikání oranžové 3 s před naskočením trvalé oranžové, která by měla konstantně svítit 3 s, aby vozidlo mohlo bezpečně opustit křižovatku. Tragické nehody na železničních přejezdech by mohlo výrazně omezit zabudování retardérů, známých z měst – 80 m a 40 m před přejezdem by příčná vlna každého řidiče donutila zpomalit a dát mu možnost zareagovat na eventuálně se blížící vlak, proti kterému nemá jinak šanci. O včasné údržbě zimních vozovek netřeba hovořit.

Posílení pravomoci policie je nezbytné. Zavedení registru nehodářů s evidencí dopravních přestupků a registrací najetých kilometrů. Bez ohledu na to, zda šlo o přestupek či zaviněnou dopravní nehodu, a to dlouhodobě a trvale. Počítačová technologie to umožňuje. U dvou nehod v jednom roce zajistit psychologické a neurologické vyšetření viníka ve spolupráci s pojišťovnami, které mají dostatek prostředků. Vyšetřujícími by měli být anonymní, nezávislí odborníci, jako je tomu při laboratorním vyšetřování hladiny alkoholu. Řízení pod vlivem farmak je celosvětovou problematikou, která bude stále aktuálnější i u nás. Zabezpečit namátková odebrání vzorků krve a moči na léky bude legislativním problémem. Naprosto esenciálním v prevenci v dopravní nehodovosti je soustředění se na obecnou výchovu jednotlivce od nejtěplejšího věku, vedoucí ke slušnosti, tj. soudnosti, tolerantnosti, ohleduplnosti a obecně k pravidlům demokratického chování, které musí respektovat celospolečenská pravidla, tj. zákony, tedy i pravidla, jak se chovat na silnici.

#### Zkratky

IDU	– injecting drug users
MNK	– mezinárodní klasifikace nemocí
RS	– roztroušená skleróza
SSRI	– antidepresiva II. a III. generace
TAD	– tricyklická antidepresiva

#### LITERATURA

- Přehled nehodovosti v silničním provozu na území ČR za rok 2001. Ředitelství služby dopravní policie policejního presidia České Republiky, Praha 2002.
- Idem, Praha 2003.
- Idem, Praha 2004.
- Messinger-Rapport, B. J.:** Assessment and counseling of older drivers. A guide for primary care physicians. *Geriatrics*, 2003, 58, s. 16-18.
- Tichý, J.:** Dopravní nehody očima neurologa. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Českoslovanica*, 1961, 28, s. 80-84.
- Tichý, J.:** Řídíme hůře, než žijeme. *Mladá fronta DNES* 5. 2. 2003, s. 1 a 2 – Hyde Park.
- Pražská „dopravka“ v roce 2004, *Deník Metro* 8. 2. 2005, s. 8.
- Bostöm, L., Wladis, A., Nilsson, B.:** A review of serious injuries and deaths among car occupants after motor vehicle crashes in Sweden from 1987 to 1994. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 2001, 121, s. 1-6.
- Jimenez-Moleon, J. J., Lardelli-Claret, P., Luna-del-Castillo, J. et al.:** The effect of age, sex, and experience on the risk of causing a car collision in drivers aged 18–24 years old *Gac. Sanit.*, 2004, 18, s. 166-176.
- Valent, F., Schiava, F., Savonitto, C. et al.:** Risk factors for fatal road traffic accidents in Udine. *Italy Accid. Anal. Prev.*, 2002, 34, s. 71-84.
- Chliaoutakis, J. E., Demakakos, P., Tzamalouka, G. et al.:** Aggressive behaviour while driving as predictor of self – reported car crashes. *J. Safety Res.*, 2002, 33, s. 431-443.
- DeAnrade, S. M., Soares, D. A., Braga, G. P. et al.:** Risky behaviour for traffic accidents: a survey among medical students in Southern Brazil. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2003, s. 439-444.
- Mesken, J., Lajunen, T., Summala, H.:** Interpersonal violations, speeding violations and their relation to accident involvement in Finland. *Ergonomics*, 2002, 45, s. 469-483.
- Bilban, M.:** Drivers on advanced age in traffic accidents. *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, 2002, 53, s. 289-296.
- Keall, M., Frigh, W.:** Adjusting for car occupant injury liability in relation to age, speed limit, and gender-specific driver crash involvement risk. *Traffic. Inj. Prev.*, 2004, 5, s. 336-342.
- Folkerts, H.:** Automobile driving capacity of elderly from the psychiatric viewpoint. *Fortschr. Med.*, 1993, 111, s. 252-254.
- Hale, A. S.:** The importance of accidents in evaluating the cost of SSRIs: a review. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 9, s. 195-201.
- Ramaekers, J. G.:** Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standars on-the-road test. *Psychiatry*, 2003, 64, s. 20-29.
- Fong, G., Frost, D., Stansfeld, S.:** Road rage: a psychiatric phenomenon. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 2001, 36, s. 277-286.
- Knight, S., Cook, L. J., Olson, L. M.:** The fast and the fatal: street racing fatal crashes in the United States. *Inj. Prev.*, 2004, 10, s. 53-55.
- Turner, C., McClure, R.:** Age and gender differences in risk-taking behaviour as an explanation for high incidence of motor vehicle crashes as a driver in young males. *Inj. Control. Saf. Prom. ot.* 2003, 10, s. 123-130.
- Mandal, M. K., Suar, D., Bhattacharya, T.:** Side bias and accidents: are they related? *Int. J. Neurosci.*, 2001, 109, s. 139-146.
- Carmen delRio, M., Gomez, J., Sancho, M., Alvarez, F. J.:** Alcohol, illicit drugs in fatally injured drivers in Spain between 1991 and 2000. *Forensic. Sci. Int.*, 2002, 127, s. 63-70.
- Charman, W. N.:** Vision and driving – a literature review and commentary *Ophthalmic Physiol. Opt.*, 1997, 17, s. 371-391.
- De Raedt, R., Pobjaert-Christoffersen, I.:** The relationshit between cognitive/neurophysiological factors and car driving performance in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2000, 48, s. 1664-1668.
- Mezinárodní klasifikace nemocí – MKN-10. Praha, Ústav Zdravotnických informací a statistiky, 1992.
- Peck, R., Voas, R. B.:** Forfeiture programs in California: Why so few? *J. Safety Res.*, 2002, 33, s. 245-258.
- Hilakivi, I., Veilahti, J., Asplund, P. et al.:** A sixteen-factor personality test for predicting automobile driving accidents of young drivers. *Accid. Anal. Prev.*, 199, 21, s. 413-418.
- Meadows, M. L., Stradling, S. G., Lawson, S.:** The role of social deviance and violations in predicting road traffic accidents in a sample of young offenders. *Br. J. Psychol.*, 1998, 89, s. 417-431.
- Shinar, D., Compton, R.:** Aggressive driving: an observational study of driver, vehicle, and situational variables. *Accid. Anal. Prev.*, 2004, 36, s. 429-437.
- Deffenbacher, J. L., Lynch, R. S., Filetti, L. B. et al.:** Anger, aggression, risky behavior, and crash-related outcomes in three groups of drivers. *Behav. Res. Ther.*, 2003, 41, s. 333-349.
- Hasselberg, M., Vaez, M., Laflamme, L.:** Socioeconomic aspects of the circumstances and consequences of car crashes among young adults. *Soc. Sci. Med.*, 2005, 60, s. 287-295.
- Ogden, E. J., Moskowitz, H.:** Effects of alcohol and other drugs on driver performance. *Traffic. Inj. Prev.*, 2004, 5, s. 185-198.
- Heifer, U., Neuhausen, M., Pluisch, F., Schyma, C.:** Alcohol and safety in street traffic-investigations in epidemiology and the approximation of traffic laws in Europe. *Blutalkohol*, 1992, 29, s. 1-52.
- Mura, P., Kintz, P., Ludes, B. et al.:** Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic. Sci. Int.*, 2003, 133, s. 79-85.
- Ferrara, S. D., Zancaner, S., Frison, G. et al.:** Alcohol, drugs, pharmacologic agents, and street safety. *Ann. Ist. Super Sanita*, 2000, 36, s. 29-40.
- Dussault, C., Brault, M., Lemire, A. M., Bouchaard, J.:** The role of cocaine in fatal crashes: first results of the Quebec drug study. *Annu Proc. Assoc. Adv. Automat. Med.*, 2001, 45, s. 125-137.
- Begg, D. J., Langley, J. D.:** Identifying predictors of persistent non-alcohol or drug-related risky driving behaviours among a cohort of young adults. *Accid. Anal. Prev.*, 2004, 36, s. 1067-1071.
- Marquet, P., Delpla, P. A., Kerguelen, S. et al.:** *J. Forensic. Sci.*, 1998, 43, s. 806-811.

40. **Steenftoft, A., Muller, I. B., Worm, K., Toft, J.:** Substances other than alcohol found in the blood among Danish read-users during a week in 1996. *Ugeskr. Laeger.*, 2000, 162, s. 5778-5781.
41. **Christophersen, A. S., Morland, J.:** *Drug Alcohol Depend.*, 1997, 47, s. 125-135.
42. **Movig, K. L., Mathijssen, M. P., Nagel, P. H. et al.:** Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. *Accid. Anal. Prev.*, 2004, 36, s. 631-636.
43. **Drummer, O. H., Gerostamoulos, J., Batziris, H. et al.:** The incidence of drugs in drivers killed in Australian road traffic crashes. *Forensic. Sci. Int.*, 2003, 134, s. 154-162.
44. **Darke, S., Kelly, E., Ross, J.:** Drug driving among injecting drug users in Sydney, Australia: prevalence, risk factors and risk perception. *Addiction*, 2004, 2, s. 175-185.
45. **Nielsen, L. M., Nielsen, S. L., Christensen, L. Q. et al.:** Incidence of drugs and euphoric agents among motorists on the roads of Denmark. A possible relationship to traffic safety. *Ugeskr. Laeger.*, 1991, 153, s. 2734-2737.
46. **Ulrich, L., Rudin, O., Amsler, A., Zink, P.:** Role of drugs in traffic accidents. A pilot study of traffic accident offenders in Switzerland (Bern region). *Rechtsmed.*, 1984, 93, s. 95-110.
47. **Chowaniec, C., Rygol, K., Kobek, M., Albert, M.:** Medicines and psychoactive agents in traffic users-the medico-legal problem in Poland. *Forensic. Sci. Int.*, 2005, 147 (Suppl.) s. S53-S55.
48. **Lemoine, P., Ohayon, M.:** Abuse of psychotropic drugs during driving. *Encephale*, 1996, 22, s. 1-6.
49. **Djogren, H., Bjorstig, U., Eriksson, A.:** Comparison between blood analysis and police assessment of and alcohol use by injured drivers. *Scand. J. Soc. Med.*, 1997, 25, s. 217-223.
50. **Seymour, A., Oliver, J. S.:** Role of drugs and alcohol in impaired drivers and fatally injured drivers in the Strathclyde police region of Scotland, 1995-1998. *Forensic. Sci. Int.*, 1999, 103, s. 89-100.
51. **Radun, I., Summala, H.:** Females do not have more injury road accidents on Friday the 13th. *BMC Public Health.*, 2004, 4, s. 54.
52. **Sung, E. J., Min, B. C., Kim, S. C., Kim, C. J.:** Effects of oxygen concentrations on driver fatigue during simulated driving. *Appl. Ergon.*, 2005, 36, s. 25-31.
53. **Ekkernkamp, A., Gerlach, D.:** Fitness for automobile driving of physically handicapped patients. *Rehabilitation (Stutg.)*, 1987, 26, s. 80-84.
54. **Lings, S.:** Driving accident frequency increased in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*, 2002, 105, s. 169-173.
55. **Kennedy, R. L., Henry, J., Chapman, A. J. et al.:** Accidents in patients with insulin-treated diabetes: increased risk of low-impact falls but not motor vehicle crashes- a prospective register-based study. *J. Trauma*, 2002, 52, s. 660-666.
56. **Brunner, G. A., Semlitsch, B., Siebenhofer, A., Pieber, T. R.:** Driver's license, driving habits and traffic safety of patients with diabetes mellitus. *Wien Klin. Wochenschr.* 1996, 108, s. 731-736.
57. **Lorente Rodriguez, E., Fernandez Guinea, S.:** Elderly and brain-damaged drivers in Spain. *Rev. Neurol.*, 2004, 38, s. 785-790.
58. **Broughton, R., Ghanem, Q., Hishikawa, Y. et al.:** Life effects of narcolepsy: relationship to geographic origin (North American, Asian or European) and to other patient and illness variables. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1983, 10, s. 100-104.
59. **Radun, I., Summala, H.:** Sleep-related fatal vehicle accidents: characteristics of decision made by multidisciplinary in investigation teams. *Slep*, 2004, 27, s. 224-227.
60. **Barger, L. K., Cade, B. E., Ayes, N. T. et al.:** *N. Engl. J. Med.*, 2005 352, s. 125-134.
61. **Ahmed, M., Khanom, K., Shampa, R. M., Bari, M. H.:** Road traffic accident among motor vehicle drivers in selected high ways. *Mymensingh. Med. J.*, 2004, 13, s. 165-168.
62. **Blows, S., Ivers, R. Q., Woodward, M. et al.:** Vehicle year and the risk of car crash injury. *Inj. Prev.*, 2003, 9, s. 353-356.
63. **DeGraeve, K., Deroo, K. F., Calle, P. A. et al.:** How to modify the risk-taking behaviour of emergency medical services drivers? *Eur. J. Emerg. Med.*, 2003, 10, s. 11-16.

Autor děkuje pplk J. Michalcovi z Dopravního inspektorátu HMP z oddělení řízení dopravy za poskytnutí statistických údajů.

## KOMENTÁŘ

### K článku J. Tichého „Dopravní nehody z hlediska neurologa“

Nehodovost na silnicích je celosvětový problém a podle údajů WHO na Zemi takto zahyne ročně více než 1,2 milionů lidí, což je více, než jich zemře na malárii. Vážně zraněno je 10-15 milionů osob, a to kromě lidského utrpení představuje nezanedbatelné ekonomické náklady.

Tytéž prameny uvádějí, že 80-85 % smrtelných nehod se odehraje v zemích označovaných jako rozvojové, kam Česká republika se svou vysokou politickou kulturou, bezkorupčním prostředím, vyspělým demokratickým systémem, fungujícím právním systémem, kultivovanými mezilidskými vztahy, rekordy dosaženými v pití piva, výskytem obezity a počtem smrtelných dopravních nehod právem de facto také patří, ať se nám to líbí, či nelíbí.

BMJ věnoval v roce 2002 podstatnou část obsahu květnového (May 11) čísla této tematické. Editoři nazvali svůj příspěvek „War in the roads“ (1) a dopřáli také dostatek prostoru a možností, aby se k této problematice vyjádřili nejruznější odborníci. A ti se vyjádřili pregnančně: Bezpečnostní pásy jsou lepší prevencí než airbag, a to i pro děti; děti se musejí naučit přecházet ulice; dětská deprivace vede k většímu počtu úrazů; ospalost zaviňuje závažné havárie; 85 % smrtelných úrazů se stane v rozvojových zemích; lepší konstrukce automobilů by zabránila smrti a mnoha úrazům chodců; nekompromisní dohled nad dodržováním zákonů je účinnější než jakékoli edukační kurzy pro řidiče.

MUDr. Radkin Honzák, CSc.  
Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK  
128 00 Praha 2, Albertov 7  
e-mail: honzak@prahapublishing.cz



Jiří Tichý, můj učitel a starší přítel, jede po donkichotské cestě, na níž ho rád následuji s Cyranovským citátem v erbu (překlad: J. Vrchlický): „*Že zbytečné to jest, vy díte, vím to též! Však s čákou vyhrání zde nesvádí se řež. Jest vždycky krásnější, co zbytečné tu jest!*“ Současně se však bouřím: Medicína nemůže flastrovat celospolečenské problémy – a mezi ty nehodovost na silnici patří. Bezpečnost na silnicích je totiž otázkou nás všech (a proto nikdo z nás se necítí odpovědný). Nicméně já, jako lékař, mohu pro ni udělat jen to, co je v mých kompetencích občana (řidiče či účastníka silničního provozu) a doktora odpovědného za to, že vystavím/nevystavím „papíry na řidičák“ a při eventuální nehodě budu vědět, co mám dělat.

Nehodovost na silnicích je problém komplexní, který se týká stavu komunikací, vozidel, jež se po nich pohybují, řidičů, kteří je provozují a řídí, ostatních účastníků silničního provozu, a především toho neuchopitelného, ale všudypřítomného „common sense“, neboli společně sdílených hodnot a z nich vycházejících konkrétních pravidel a zásad.

Toto není odbočka sklerotika: S láskou vzpomínám na jednoho ze svých byvších šéfů (Bůh mu dej nebe), který v červnovém dopoledni roku 1967 horlil na ústavním semináři za vyšší přísun bílkovin a nižší konzumaci sacharidů a odpoledne odešel jako expert do parlamentu, kde podpořil zdražení masa a zlevnění cukru z pozice světově uznávaného odborníka – tak bylo druhého dne otištěno v Rudém právu.

Jsou obecně sdílené hodnoty reprezentovány ožralými zástupci lidu, kteří jak od mantinelu k mantinelu mávající poslanceckými legitimacemi demolují svými reprezentativními limuzinami v ulicích malostranských stejná lidová vozítka kolegů; a ti pak ve vzájemné soli-doriti (dneska ty, zejtra třeba já ...) nevydají kolegu z útulku poslancecké imunity? Jak se potom shodnout na nějakém abstinentsním zákoně? A když pak dojde i na tak zásadní věc, jakým je celodenní a celoroční rozsvícení světla jedoucího motorového vozidla, náhle se sdrůživší nadstraničtí ekologové usoudí, že by se tak opotřebovaly žárovky!

Nejsem staromilec a krásní mladí lidé, kteří mě sice ve veřejném dopravním prostředku nepustí sednout, ale zato mi ometou svůj batůžek s nezbytnou Coca-colou a mobilním telefonem o můj šeredný ksicht, mě denodenně přesvědčují, že zdravé sebevědomí (= nezkušenost + agresivita + bohorovnost s odkazem na lidská práva) je tou nejkvalitnější výbavou pro krále silnic. To jim potvrdí také policajti, kteří vidouce agresivitu již ze způsobu jízdy, odejdou raději do vedlejší ulice přidělovat botičky, než aby vstupovali v konflikt (moje častá zkušenost z Letenské pláně, kde neuvídíte policajta, který by pokutoval grázly – a to je jen 200 metrů od sídla Ministerstva vnitřka. Který konec vnitřka tohoto státu to je?).

Připočtu-li k tomu agresivitu zdrogovaných řidičů vůči zdravotnickému personálu, divím se, že máme na silnicích tak nízkou úmrtnost.

A přitom by stačilo jediné: dodržování platných předpisů. Od nás, kteří občas přimhouříme oko (vždyť ten nezralý řidič, když si počká, třeba dozraje), přes řidiče, co by ctili pravidla a policajty, kteří by se nebáli, až po zákonodárce, kteří by byli čestní. Ale jak pravila moje vnůčka: Dedo, nejsi blázen? Taktéž se já táži Jirky Tichého ...

## LITERATURA

1. Roberts, I., Mohan, D., Abbasi, K.: War in the roads. BMJ, 2002, 324 (7346), S. 1007-1008.

## HIV a AIDS v bývalém sovětském bloku

V porovnání s jinými rizikovými oblastmi světa začaly země bývalého Sovětského svazu začaly čelit infekci HIV později. První zprávy o AIDS se v Sovětském svazu objevily v polovině 80. let minulého století. Věřilo se, že jde o výjimečnou záležitost, vyskytující se ve zcela okrajových subkulturách. S pádem sovětského impéria došlo k otevření hranic, uvolnění tuhých zákonů a HIV infekci se tak otevřely brány. V roce 2003 bylo podle oficiálních ruských údajů 240 000 případů nakažených HIV. Podle OSN jde o číslo mnohem vyšší, téměř 1 milion obyvatel, což představuje asi 1 % dospělé populace Ruska. V roce 2020 to bude podle odhadů činit již 14,5 milionů. Nejvíce nakažených jsou osoby mladší 30 let (jde o 80 % všech infikovaných, v porovnání s tím je v USA jen 30 % osob mladších 30 let) a jde

o osoby z velkých měst. Způsoby šíření jsou obvyklé: nechráněný, zejména komerční sex, infikované stříkačky u komunit toxikomanů, přenos z matek na novorozence. Důležitou skupinou v těchto zemích jsou vězňové, žijící v podmínkách nedostatečné výživy, špatné lékařské péče a náhražkové homosexuality. Je celá řada důvodů tohoto znepokojujícího stavu. Edukace obyvatelstva je nedostatečná. Zdravotnický systém v bývalém SSSR je obecně žalostně podfinancovaný. Státní financování boje proti AIDS je velmi nedostatečné, ročně stát vydává per capita 5 rublů, což je cena levných cigaret.

Tak jako v jiných zemích i v nástupnických státech po bývalém Sovětském svazu je u části veřejnosti, i zdravotnické, chápán AIDS jako spravedlivý trest a jakýsi přírodní nástroj, který fyzicky likviduje toxikomani, prostituci a homosexualitu. Je třeba změnit myšlení veřejnosti tak, aby choroby přestala být kriminalizována a aby nemocní AIDS byli chápáni jako obě-

ti, nikoli jako pachatelé. Pokud se nepodaří epidemii zastavit, bude to mít za následek další pokles hrubého domácího produktu. Odhaduje se, že epidemie bude stát asi 1–3 % hrubého domácího produktu, což jsou částky obtížně získatelné v těchto ekonomicky podlomených zemích. Demografická prognóza je rovněž ponurá, neboť do roku 2025 se očekává, že AIDS zahubí 20 milionů Rusů. Toto spolu s tuberkulózou, kardiiovaskulárními nemocemi, syfilidou aj. může vést k poklesu ruské populace na 100 milionů kolem roku 2050, v porovnání se 144 miliony v roce 2003. Výhledu pro nejbližší desetiletí charakterizuje s černým humorem ruský neologismus: „katastrojka“.

### Literatura:

Field, M. G.: HIV and AIDS in the Former Soviet Block. N. Engl. J. Med., 2004, 351, s. 117-120.

O. Louthan



## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

## Co lze očekávat od patologa v diagnostice karcinomu rekta?

## Několik zkušeností ze studijní stáže v USA

Šnuderl M., Hoch J.

Chirurgická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

## SOUHRN

Chirurgická léčba zůstává i dnes rozhodující terapeutickou modalitou v léčbě karcinomu rekta. Přesné patologické hodnocení rozsahu nádorového růstu i kvality resekce je nezbytné k indikaci adjuvantní terapie i k odhadu prognózy, spolupráce mezi chirurgem a patologem má klíčový význam v multidisciplinárním přístupu k léčbě tohoto nádoru. Patologickému vyšetření má být věnována odpovídající pozornost při makro- i mikroskopickém vyšetření, při vyšetření lymfatických uzlin, mikrometastáz a dalších projevu lokální propagace nádoru a také z hlediska detekce možných prognostických faktorů. Standardy patologického vyšetření a metodika práce se v různých zemích a mezi pracovišti liší. S osobní zkušeností ze studijního pobytu ve Spojených státech amerických předkládáme přehled, jak přistupují k vyšetření tamní patologové a na jaké aspekty při vyšetření rektálních nádorů kladou důraz.

**Klíčová slova:** karcinom rekta, patologické vyšetření, prognostické faktory.

## SUMMARY

*Šnuderl M., Hoch J.: What to Expect from the Pathologist in the Diagnostics of Colorectal Cancer? Experience from the Clerkships in the US*

Nowadays, surgery still remains the basic treatment modality in the therapy of colorectal cancer. An exact pathological evaluation of the extent of tumour spread and the quality of the resection is also essential for indication of adjuvant therapy and for the assessing prognosis. In the treatment of colorectal cancer, it is precisely this collaboration between the surgeon and pathologist which is fundamental to the multidisciplinary approach. The pathologic examination must concentrate on the macro- and microscopic pathological anatomy, evaluation of lymph node positivity, and presence of micrometastases or other signs of local tumour progression. All these factors can help to establish the prognosis. The standards of pathological examination and methods differ between centres and countries. From personal experience during clerkships in the United States the authors offer an overview of how American pathologists approach examination of colorectal cancer, and which characteristics of the disease are concentrated upon.

**Key words:** rectal cancer, pathological investigation, prognostic factors

Šn.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 417–420.

Cílem onkologické léčby solidních nádorů je dosáhnout eliminace veškeré nádorové tkáně. V kolorektální chirurgii to znamená především odstranit postižený úsek střeva s nádorem a lymfatickou spádovou oblastí. Operační strategie a rozsah výkonu záleží na přesnosti předoperačních vyšetření a hodnocení nálezu během operace. Předpokladem následné onkologické léčby je nejen přesná histopatologická klasifikace nádoru, vyjádření o absenci nádoru v okrajích resekátu, ale také exaktní hodnocení postižení lymfatických uzlin (1).

Úsilí o co nejlepší chirurgickou detekci uzlinového postižení a o odstranění veškeré i potenciálně postižené tkáně se mívá účinným, není-li následováno rovnocenným úsilím při vyšetření resekátu. Zvláštní pozornost patří karcinomu rekta, jehož per- a pooperační klasifikace je ovlivněna neoadjuvantní chemo-radioterapií (2, 3). Spolupráci klinika a patologa se české písemnictví věnuje jen výjimečně (4). Vyšetření resekátu se často omezuje na základní informace a aktuálním požadavkům chirurgické a onkologické, resp. multidisciplinární léčby zůstáváme ledacos dlužní. Z osobní zkušenosti ze studijního pobytu ve Spojených státech amerických je

sestaven přehled, jak přistupují k vyšetření tamní patologové a na jaké aspekty při vyšetření rektálních nádorů kladou důraz.

Vyšetření resekátu střeva s nádorem se sestává z makroskopického hodnocení resekátu, mikroskopického vyšetření nádoru a detekce postižených uzlin.

## MAKROSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ RESEKÁTU

Makroskopickému hodnocení resekátu se přikládá mimořádná důležitost na pracovištích v USA i v Evropě (5), je považováno za jeden z důležitých prognostických faktorů (6). Patolog vždy posuzuje a popíše velikost resekátu, jeho celistvost a celistvost mezorekta, proximální i distální resekční okraj a cévní pedikl. Střevo k vyšetření nesmí být předem fixováno. Cílem tohoto hodnocení je potvrdit úplnost exstirpace a ověřit, nakolik mohly z resekovaných struktur uniknout životaschopné nádorové elementy. Kvalita a úplnost mezorekta se hodnotí podle makroskopického vzhledu a na základě definovaných kri-

térií. Podle nich je popsáno jako úplné, téměř úplné nebo neúplné mezorektum.

Úplné či téměř úplné mezorektum je charakterizováno převážně hladkým povrchem mezorekta bez nebo jen s minimálními defekty. Na rektu se kužel resekátu směrem k distálnímu okraji nemá zužovat, nebo je zúžení minimální, s výjimkou úponů mm. levatores ani nemá laterální resekční linie dosahovat k lamina muscularis propria. Případné defekty nepřesahují 5 mm. Neúplné mezorektum je malé, s tenkým tukovým obalem. Povrch je nepravidelný s defekty hlubšími než 5 mm a/nebo dosahujícími až k lamina muscularis propria. Okraje resekátu jsou poškozené či nepravidelné.

Posouzení kvality mezorekta má význam nejen pro stanovení prognózy, ale také jako důležitá zpětná vazba pro operační tým, tzv. „quality control“. S obdobným přístupem se lze setkat také v evropských studiích zaměřených na kvalitu totální mezorektální excize (7).

### LOKALIZACE

Na rozstříženém preparátu se posuzuje anatomická lokalizace a měří vzdálenost resekční linie nad a pod nádorem. Zatímco makroskopické hodnocení velikosti má význam především jako kontrola kvality zobrazovacích metod a nemá zřejmě vliv na prognózu (8), hodnocení anatomické lokalizace zejména u nádorů v distální třetině rektu může přinést nečekané komplikace. Problematické je hlavně určení distální hranice. Nejedná se přitom zdaleka o akademický problém, protože staging karcinomu rektu a análního karcinomu je zcela odlišný (8). Stanovení distální hranice rektu může být skutečným oříškem pro pathology, kteří se často spoléhají na identifikaci linea dentata. 6. vydání manuálu American Joint Committee of Cancer (AJCC) definuje hranici rektu a análního kanálu 1–2 cm nad linea dentata. Nádor, jehož střed je lokalizován méně než 2 cm nad linea dentata, by měl být podle tohoto hodnocení považován za anální (9).

### „CIRCUMFERENTIAL RESECTION MARGIN“

Názory na přítomnost nádoru v resekčním okraji na transverzálním řezu – „circumferential resection margin“ (CRM) se shodují: Toto postižení představuje jeden z nejvýznamnějších prognostických faktorů u karcinomu rektu (8, 10). Je-li mezi okrajem nádoru a resekční linií vzdálenost 5 mm a menší, je třeba mikroskopicky vyšetřovat opakovaně a s dostatečným počtem bloků. Názory na nejmenší bezpečnou vzdálenost od distálního okraje nádoru rektu se i dnes mění. Nemocní, u nichž byla v resekátu prokázána vzdálenost nádoru od resekční linie 2 mm a méně, jsou vystaveni vyššímu riziku lokální recidivy. Pozitivní CRM, resp. distální okraj mezorekta menší než 1 mm, významně zvyšuje riziko vzniku vzdálených metastáz a snižuje dlouhodobé přežití (11). Názory v evropských studiích jsou obdobné (12).

### MIKROSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ NÁDORU

Rutinní praxe klasifikování karcinomů vychází ze současné klasifikace World Health Organization (13).

Patolog se nachází v poněkud paradoxní situaci. Největší úsilí věnuje stanovení diagnózy a určení subtypu, ale prognostický význam tohoto nálezu není zásadní, zejména, srovná-li se s prognostickým významem makroskopického vyšetření mezorekta, CRM nebo počtem vyšetřených uzlin. Až na výjimky není histologický subtyp nezávislým prognostickým faktorem (11). Výjimkou jsou nádory s odlišnou, bohužel nepříznivou, prognózou. Patří k nim karcinom z prsténčitých buněk, „signet cell carcinoma“,

malobuněčný karcinom nebo medulární karcinom, pokud vykazují tzv. „MicroSatellite Instability“ (MSI), eventuálně mucinózní karcinom. Při vyšetření zmíněných nádorů je s ohledem na prognózu třeba přihlížet také k lokalitě a věku. Naštěstí zmíněné nádory představují v klinické praxi zlomek počtu mezi ostatními kolorektálními nádory, mikroskopické vyšetření tak má v malé patientské skupině menší prognostické důsledky ve srovnání s dalšími hodnocenými parametry.

### GRADE

Ačkoli se v USA běžně užívá histopatologický grading G I–IV, tamní pracoviště se soustřeďují především na rozlišení „low grade“, tzn. G I–II a „high grade“, tzn. G III–IV. Přestože grade představuje nezávislý prognostický faktor, určitá subjektivita při jeho posuzování je důvodem, proč se grading zúžil na dva ze čtyř stupňů. Jako „low grade“ jsou hodnoceny nádory, kde žlázky jsou zastoupeny ve více než v 50 %, „high grade“ nádory s méně než 50 % žlázek (8). Hlavními výhodami uvedeného dvoustupňového gradingu jsou snížení subjektivní variability, zvýšení konzistence a reprodukovatelnosti hodnocení, a tím zvýšení informační hodnoty pro klinickou praxi.

Základní součástí histopatologického vyšetření je posuzování lymfangoinvaze a angioinvaze, vzhled nádorové hranice, infiltrace lymfocyty nebo nález mikroskopických shluků dediferencovaných nádorových buněk na invazivním okraji nádoru tzv. „tumor budding“ u nádorů ošetřených lokálně transanální excizí (6, 11, 14). Jako nezávislým prognostickým faktorům je těmto posouzením vždy věnována odpovídající pozornost; podrobnosti vyšetření či vlivu na prognózu překračují rámec sdělení.

### T STAGE

Optické mikroskopické vyšetření je základní metodou stanovení či potvrzení diagnózy. Jiné nádory než karcinom jsou na tlustém střevě a konečniku vzácné, histopatologickým vyšetřením je obvykle potvrzená klinická diagnóza a určen staging choroby. Vyšetření nádorů T1, 2, a 3 zpravidla nečiní obtíže a prognostické důsledky jsou známy. U nádorů pT4 se klade důraz na posouzení postižení serózy (T4b), které je důležitým nezávislým nepříznivým prognostickým faktorem. Některé studie dokonce nadřazují prognostickou hodnotu lokálního postižení peritonea nad N i T kategorii (15). Uvádí se, že nádorové postižení serózy střeva bývá při patologickém vyšetření až ve čtvrtině případů podhodnoceno, že u nádorů infiltrujících subserózu a hodnocených jako pT3, dosahují nádorové změny až na serózu (16).

### VYŠETŘENÍ UZLIN

Průkaz postižení lymfatických uzlin je dalším klíčovým bodem vyšetření resekátu (17, 18). Nádorová infiltrace lymfatických uzlin je významným rizikovým faktorem v prognóze onemocnění (19). Radikální operační přístup s širokým mezorektem poskytne dostatečné množství materiálu k histopatologickému vyšetření. Nedostatečný počet nalezených uzlin je nejčastější příčinou chybně nízkého stage tzv. „under-stagingu“ pacientů s karcinomem rektu. Detekce lymfatických uzlin je zdrojem nesnázi hlavně u karcinomů rektu, kde je identifikace obtížnější než u karcinomů kolon.

Ačkoliv se praxe na jednotlivých pracovištích různí, v průměru by mělo být dle invazivity procesu nalezeno 7–17 uzlin, avšak hranice tj. „cut-off point“ optimální diagnostiky počítá přibližně se 14 uzlinami (17). Je-li nalezeno 12 a méně uzlin, měly by být použity

další techniky k jejich vizualizaci, například odstranění tuku speciálními roztoky tzv. „fat clearing“. Prospěšnost těchto technik byla přesvědčivě dokumentována (20). Nevýhodami doplňujících technik jsou časová náročnost a cena. Zcela praktickým problémem je, že lépe se detekují velké uzliny, které jsou nejsnáze dostupné, ale často pouze reaktivně zvětšené, zatímco největší množství metastáz se nachází v uzlinách o průměru 5 mm a menším (21). Tyto uzliny se ale obzvláště obtížně identifikují v perirektálním tuku, kde navíc makroskopicky připomínají jemné cévy. Zvláštní pozornost věnují zámorští patologové diagnostice pT3N0 nádorů, tzn. nálezů u nemocných, kteří nepotřebují adjuvantní léčbu, na rozdíl od nemocných s nádory pT3N1,2, pro něž je adjuvantní léčba podstatná.

Zvláštní problematiku mikroskopického vyšetření uzlin představují tzv. extramurální uzly a mikrometastázy. Za extramurální uzel je považován ohraničený nádorový uzel mimo střevní stěnu a bez přítomnosti lymfatické tkáně, kde nelze z histopatologického vyšetření spolehlivě určit, zda se jedná o lymfatickou uzlinu, která byla zcela vyplněná nádorem, nebo o prorůstání nádoru. Pro tyto případy bylo vytvořeno tzv. pravidlo 3 mm. Podle tohoto pravidla se uzly o průměru větším než 3 mm řadí do kategorie pN, uzly o průměru 3 mm a menším se hodnotí jako diskontinuální šíření nádoru a řadí do pT3 kategorie (22). Protože se ale ukázalo, že extramurální depozita nádoru jsou nezávislým faktorem horší prognózy, lze podle 6. vydání AJCC každý extramurální uzel nádoru považovat za „N“ pozitivitu (9).

Za mikrometastázy se považují uzlíky o průměru menším než 2 mm. K průkazu mikrometastáz lze využít imunohistochemické metody, například CK-20, CEA, Ber-EP4, Guanylyl Cyklastu C nebo hladiny exprese mRNA, nebo PCR. Přestože uvedená vyšetření jsou i v USA drahá, tamní praxe ukazuje, že tak lze závisle na rozsahu onemocnění upřesnit rozsah nádorového postižení a že až u poloviny nádorů se zvýší stage onemocnění („up-stage“) (23). Zcela prakticky je zapotřebí myslet i na časovou prodlevu, ke které požadavky na další vyšetření bezpochyby vedou a soustředit se na ty, která přinášejí relevantní informace.

Prognostický význam mikrometastáz bez dalšího uzlinového postižení není dosud definitivně zhodnocen, přesto lze nádory s imunohistochemicky prokázanými mikrometastázami hodnotit jako nádory s vysokým rizikem časně recidivy i v případě absence uzlinového postižení (24).

V praxi se proto uzly o průměru 0,2–2 mm hodnotí jako mikrometastázy, ale podle počtu ložisek se klasifikují jako N1 nebo N2, nebo se uvádí jako pN1(mi) nebo pN2(mi). Ložiska o průměru 0,2 mm a menším, jednotlivé maligní buňky nebo jejich shluky – clustery, nebo maligní buňky identifikované pouze imunohistochemicky nebo jinými speciálními metodami se zaznamenávají a uvádí ve zprávě z patologického vyšetření, ale klasifikace zůstává pN0.

## POZNÁMKY K ORGANIZACI PRÁCE

Ačkoli je histopatologické vyšetření karcinomu rekta považováno za rutinní proces, pevné standardy pro vyšetření resekátu a interpretaci výsledků nejsou zdaleka samozřejmostí. To znesnadňuje terapeutickou práci, komunikaci mezi chirurgem a patologem, tvorbu relevantního výzkumu, ale i srovnávání a začleňování do mezinárodních studií.

Pro značné časové nároky vyšetření resekátu přistoupila velká patologická pracoviště v USA k využití tzv. patologických asistentů. Tito pracovníci s vysokoškolským vzděláním, přibližně odpovídající našim bakalářům, mají na starosti práci s resekátem, jeho důkladnou makroskopickou analýzu, prokrajování resekátu, vyhledávání uzlin, využití dodatečných technik pro jejich vizualizaci a odběr tkáňových bloků. Dle potřeby konzultují další postup

s patologem–rezidentem. Patolog se soustřeďuje na diagnostiku a určení dalších vyšetření tkáně. V ekonomické realitě zdravotnictví USA, kde je práce lékaře nejdražší položkou, se jedná o významnou úsporu. To ale není hlavním důvodem k angažování patologických asistentů. Zkušený patologický asistent, pro něhož je analýza resekátu hlavní činností, dosahuje např. při vyhledávání uzlin nesrovnatelně lepších výsledků než mladý a nezkušený patolog nebo starší a zkušený patolog, jehož hlavní činností a časovou zátěží je mikroskopické vyšetření.

Vysoká specializace patoložů na pracovištích v USA je samozřejmostí. Znamená to, že patologové se postupně specializují na velmi úzkou oblast, například na trávicí ústrojí, přičemž diagnostika jater bývá subspecializací stejně jako patologie kolorekta.

## ZÁVĚR

Otázka z názvu práce byla již v textu odpovězena. Co nejpřesnější vyšetření, stanovení diagnózy a popis resekátu je jedním výsledkem patologického vyšetření. Dalším je správná identifikace faktorů, které mají nebo mohou mít vliv na prognózu choroby, které potřebuje chirurg k rozhodnutím o taktice a strategii operační léčby a spolu s klinickým onkologem k rozvaze o způsobu vedení komplexní protinádorové léčby. V neposlední řadě slouží patologické vyšetření resekátu formou zpětné vazby ke kontrole kvality klinické činnosti včetně operační. Nejen pro chirurga, který má dosud v léčbě (kolo)rektálního karcinomu klíčovou úlohu, ale také pro klinického onkologa představují uvedené poznámky vodítko, co má nejen od histopatologického vyšetření resekátu očekávat, ale ke správné komplexní léčbě také žádat.

## Zkratky

AJCC	– American Joint Committee of Cancer
CRM	– Circumferential Resection Margin
MSI	– MicroSatellite Instability

## LITERATURA

1. **Chen, G., McIver, C. M., Texler, M. et al.:** Detection of occult metastasis in lymph nodes from colorectal cancer patients: A multiple-marker reverse transcriptase-polymerase chain reaction study. *Dis. Colon. Rectum*, 2004, 47, s. 679-686.
2. **Read, Th. E., Andujar, J. E., Caushaj, P. F. et al.:** Neoadjuvant therapy for rectal cancer: Histologic response of the primary tumor predicts nodal status. *Dis. Colon. Rectum*, 2004, 47, s. 825-831.
3. **Guidelines for the management of colorectal cancer (2001).** The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland at The Royall College of Surgeons of England. 2001, s. 47-55.
4. **Coufal, O., Žaloudík, J., Svobodník, A. et al.:** Respektujeme standard klasifikace stadia kolorektálního karcinomu po kurativní resekci? *Rozhl. Chir.*, 2003, 82, s. 17-24.
5. **Nagtegaal, I. D., van de Velde, C. J., van der Word, E. et al.:** Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, s. 1729-1734.
6. **Compton, C. C.:** Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer. *Clin. Colorectal. Cancer*, 2002, 2, s. 149-160.
7. **Nagtegaal, I. D., van Krieken, J. H.:** The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer-an overview. *Eur. J. Cancer*, 2002, 38, s. 964-972.
8. **Compton, C. C., Fielding, L. P., Burgart, L. J. et al.:** Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2000, 124, s. 979-994.
9. **Greene, F. L., Balch, C. M., Fleming, I. D. et al.:** AJCC manual for staging of cancer, 6th ed. New York, Springer Verlag, 2002.

10. **Wibe, A., Rendedal, P. R., Svensson, E. et al.:** Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br. J. Surg.*, 2002, 89, s. 327-334.
11. **Compton, C. C.:** Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod. Pathol.*, 2003, 16, s. 376-388.
12. **Nagtegaal, I. D., Marijnen, C. A., Kranenbarg, E. K. et al.:** Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2002, 26, s. 350-357.
13. **Hamilton, S. R., Rubio, C. A., Vogelstein, B. et al.:** Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A., editors.: *World Health Organization classification of tumours. Tumours of the digestive system.* Lyon, France, IARC Press, 2000, s. 101-119.
14. **Adachi, Y., Yasuda, K., Kakisako, K. et al.:** Histopathologic criteria for local excision of colorectal cancer: multivariate analysis. *Ann. Surg. Oncol.*, 1999, 6, s. 385-388.
15. **Shepherd, N. A., Barter, K. J., Love, S. B.:** The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology*, 1997, 112, s. 1096-1102.
16. **Zeng, Z., Cohen, A. M., Hajdu, S. et al.:** Serosal cytologic study to determine free mesothelial penetration of intraperitoneal colon cancer. *Cancer*, 1992, 70, s. 737-740.
17. **Temper, J. E., O'Connell, M. J., Niedzwiecki, D. et al.:** Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, s. 157-163.
18. **Stocchi, L., Nelson, H., Sargent, D. J. et al.:** North Central Cancer Treatment Group. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, s. 3895-3902.
19. **Yasuda, K., Adachi, Y., Shiraishi, N. et al.:** Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2001, 8, s. 300-304.
20. **Scott, K. W., Grace, R. H., Gibbons, P.:** Five-year follow-up study of the fat clearance technique in colorectal carcinoma. *Dis. Colon. Rectum*, 1994, 37, s. 126-128.
21. **Herrera-Ornelas, L., Justinino, J., Castillo, N. et al.:** Metastases in small lymph nodes from colon cancer. *Arch. Surg.*, 1987, 122, s. 1253-1256.
22. **Fleming, I. D., Cooper, J. S., Henson, D. E., et al editors:** *AJCC manual for staging of cancer.* 5th ed. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997.
23. **Bernini, A., Spencer, M., Frizelle, S. et al.:** Evidence for colorectal cancer micrometastases using reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of MUC2 in lymph nodes. *Cancer Detect. Prev.*, 2000, 24, s. 72-79.
24. **Rosenberg, R., Friederichs, J., Gertler, R. et al.:** Prognostic evaluation and review of immunohistochemically detected disseminated tumor cells in peritumoral lymph nodes of patients with pN0 colorectal cancer. *Int. J. Colorectal. Dis.*, 2004, 19, s. 430-437.

*Zkušenost a poznatky z činnosti ve Spojených státech amerických získal prvý autor sdělení (M.Š., student 2. LF UK v Praze) na semestrální stáži na odděleních patologie Brigham and Women's Hospital a Massachusetts General Hospital, Boston, USA v období od února do června 2004.*

*Za podporu stáže by autoři rádi touto cestou poděkovali americké nadaci W.I.S.E., Fondu mobility UK a nadaci Nadání Josefa, Marie a Zdeňky Hlávkových.*

## KOMENTÁŘ

# K článku autorů M. Šnuderl, J. Hoch „Co lze očekávat od patologa v diagnostice karcinomu rekta? Několik zkušeností ze studijní stáže v USA“

Předložený článek charakteru zprávy ze studijní cesty je nepochybně zajímavý, a to přesto, že český patolog se mnoho nového nedozví, neboť sdělení obsahuje skutečnosti povětšinou dobře známé a na řadě českých pracovišť každodenně v různé míře praktikované. Přesto je zde možné nalézt některé zajímavé informace, především v pasáži, týkající se personálního obsazení amerických pracovišť patologie.

Samotný název článku působí přitom dojmem, že někdo z patologů informuje o současných možnostech svého oboru. Pokud by patolog byl spoluautorem článku, jistě by na tyto skutečnosti upozornil a zároveň by připomenul, že americké zkušenosti nelze aplikovat na naše poměry v celém rozsahu když pro nic jiného, tak alespoň ze dvou hlavních důvodů:

Řada českých pracovišť patologie pracuje v podmínkách pavilónového uspořádání nemocnice, což znemožňuje přímou účast patologa při operačních výkonech, neboť peroperační biopsie je nutno provádět na jednom místě současně pro několik operačních oborů. V důsledku toho náš patolog většinou posuzuje resekát fixovaný ve formolové tekutině a nemůže se podrobněji vyjádřit k takovým otázkám, jako je například celistvost mesocolon, což by za této situace měl zajistit operátér.

Personální zajištění většiny našich pracovišť patologie je podstatně skromnější ve srovnání se stavy na amerických ústavech. Kromě jiného také proto, že platy českých patologů v nemocnicích jsou citelně nižší, než je tomu u klinických lékařů, v souvislosti s chybějící mzdou za noční služby, což je jedním z důvodů, proč je zájem o náš obor chronicky malý. Příděl mzdových prostředků ve formě paušálů sám o sobě již primárně vylučuje, že by bylo možné zaměstnávat tzv. patologické asistenty, kteří by při přikrajování biopsií a při jejich makroskopických popisech nahradili práci erudovaných patologů. Navíc v této souvislosti nemohu souhlasit se závěry autora, že tzv. patologický asi-



stent, čili vysokoškolák nelékař je schopen lépe identifikovat lymfatické uzliny v projasněném preparátu než samotný patolog. Stará známá zkušenost praví, že, kdo vidí věci současně i pod mikroskopem, snadněji rozpoznává všechny změny struktury již prostým okem. Makroskopická diagnóza v mnohých případech totiž tvoří velkou část diagnostického závěru. Český patolog si musí najít čas na makroskopické zhodnocení biotických vzorků či bioticky vyšetřovaných orgánů, a to i za situace, kdy každý vykonává všestrannou patomorfologickou diagnostiku v celé šíři spektra výkonů daného pracoviště. Specializace v jednotlivých oblastech patologie může být podporována pouze jako nástavba na erudici ve všeobecné patologii. Obrovský nárůst výkonů v našem oboru a nedostatek patologů nedovolují zatím zavést zmiňovanou úzkou specializaci v pravém slova smyslu. Oborově specializovaní patologové (označování dříve u nás jako tzv. kliničtí patologové), zajišťující biotická vyšetření pro jediné klinické pracoviště dnes již až na výjimky u nás neexistují.

Tolik na vysvětlenou výchozí situace v našem oboru, což však není v rámci Evropy nic výjimečného, jak o tom svědčí například neustále se opakující inzeráty nemocnic ve Velké Británii, které lákají naše pracovníky – pathology do svých služeb.

Vlastní technická stránka vyšetřování resekátu tlustého střeva na našich patologických se pravděpodobně může do jisté míry lišit pracoviště od pracoviště a je výraznou měrou ovlivňována zájmem a přístupem klinických spolupracovníků. Patologové ve své valné většině, jak je znám, se snaží naplnit každé racionální přání kliniků, je-li to v zájmu a ve prospěch pacienta. Doporučení WHO, eventuálně Americké asociace patologů nebo jiných specialistů jsou v rámci možností jednotlivých pracovišť převážně akceptována a praktikována. Výjimkou je pouze posuzování stavu mesocolon, které nejlépe může popsat sám operátor. Požadavky na vyšetřování uzlin jsou zcela běžně zajišťovány, a to nejen v této oblasti, ale i při operacích mammy a ženského vnitřního genitálu. Je to organizováno tak, že do projasňovacího roztoku je operační materiál vkládán spolu s uzlinami ihned po operaci samotným chirurgem, jehož pracoviště hradí náklady na tyto poměrně drahé roztoky.

Při posuzování okrajů je velice důležité, aby chirurg označil dolní okraj resekátu stehem, jinak se patolog ve formolovém materiálu obtížně orientuje. Tato skutečnost není v článku, pravděpodobně nedopatřením, zmíněna, přestože má zásadní význam při určování dolní hranice rekta. V článku rovněž postrádám konkrétní srovnání s osobními zkušenostmi z vlastního pracoviště, které má všechny podmínky monoblokového systému. Na druhé straně není nikde zmínka o zatížení amerických patologů prací v pitevně, ani o významu sekčních nálezů, které by analyzovaly proklamované postupy z hlediska prognostického. Možná je tomu tak proto, že pítva není v řadě amerických pracovišť zlatým standardem kontroly kvality. Všechny závěry, které nebyly ověřeny u zemřelých pacientů v pitevně, mohou být pouhými domněnkami.

V každém případě je pro staršího patologa zajímavé číst o náhledu mladého nadšeného adepta chirurgie na obor, který nedělá a dělat nebude. Nepochybuji o tom, že své představy bude korigovat při diskuzi s pathology a na základě praktických zkušeností s nálezy v pitevně, neboť jenom tak je možno dosáhnout výborných výsledků, o které autorům nepochybně jde v první řadě. Věřím, že i nadále autorovi vydrží zájem o spolupráci s pathology a že kreativním způsobem všechna praktická doporučení bude realizovat v podmínkách mateřského pracoviště, pokud tomu již tak není.

### **Nové přístupy k léčbě kolorektálního karcinomu**

Epidermální růstový faktor (EGFR) je člen HER rodiny tyrozin kinázových receptorů na buněčném povrchu, u kterého dochází k poruše regulace při řadě nádorů. Jeho exprese je spojena se špatnou prognózou u kolorektálního karcinomu (CC). Klinicky lze využít 2 typy interference EGFR signalizování. Extracelulární receptorová doména může být blokována cetuximabem, která blokuje ligandem zprostředkovanou dimerizaci a následnou aktivaci receptoru. Za druhé je možno na tyrozin kinázovou doménu navázat gefitinib a erlotinib, které inhibují fosforylaci. Irinotecan je inhibitor topozizomerázy I. Byl schválen pro léčbu metastazujícího CC buď v monoterapii, nebo v kombinaci s fluorouracilem a leukovorinem. Kombinovaná léčba zvyšuje responsi, celkové přežití a prodlužuje dobu do progresu nádoru. Experimentálně bylo zjištěno, že cetuximab zvyšuje protinádorovou účinnost irinotecanu zřejmě cestou proapoptického

efektu či cestou antiangiogenetického účinku EGFR signalizace. Autoři článku komentují studii D. Cunninghama et al., která byla publikována ve stejném časopise pod názvem „Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer“. Studie zahrnovala 329 nemocných a prokázala, že cetuximab má klinicky významnou účinnost v monoterapii i při kombinaci s irinotecanem u nemocných, kde byl irinotecan v monoterapii neúčinný. Výsledky studie byly přesvědčivé v tom, že ukazují, že přidání cetuximabu k irinotecanu resenzitivizuje tumor refrakterní na irinotecan. Některé závěry studie Ehrlichman a Sargent nicméně považují za přehnané. Například podávání cetuximabu v monoterapii lze považovat za málo efektivní, i když s přijatelnou toxicitou, neboť odpověď je jen 10,8 % s mediánem doby do progresu 1,5 měsíců. Cunningham et al. dále přirovnávají efektivitu cetuximabu k oxaliplatině, i když efektivita oxaliplatin byla prokázána ve velkých randomizovaných studiích fáze 3, cetuximab ve studiích podobných rozměrů však zatím efektivitu nepro-

kázal. Ehrlichman a Sargent uzavírají, že efekt cetuximabu v léčbě zmíněného onemocnění je přece jen limitovaný, efekt se týká prodloužení doby do progresu, response rate a nejednoznačného vlivu na přežití u nemocných refrakterních na irinotecan. Prospěch pacientovi mohou přinést humanizované protilátky na EGFR, jako je ABX-EGF, nabízející potenciál pro další zjemnění cílené terapie na EGFR. Užitečnost cetuximabu může zvýšit jeho podávání v rámci iniciální léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu nebo v adjuvanci. Cunninghamovu práci je tedy třeba chápat jako první krok směrem k definování úlohy cílené terapie protilátkami proti EGFR u nemocných s kolorektálním karcinomem.

#### **Literatura:**

**Ehrlichman, Ch., Sargent, D. J.:** New Treatments Options for Colorectal Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 352, s. 391-392.

*O. Louthan*

## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

## Poškození jater alkoholem

Nešpor, K., <sup>1</sup>Zima, T., <sup>2</sup>Csémy, L.*Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha*<sup>1</sup>Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha<sup>2</sup>Psychiatrické centrum Praha

## SOUHRN

Práce shrnuje mechanismy, které se u uplatňují při vzniku alkoholového poškození jater. Při léčbě této poruchy je nejdůležitější naprostá abstinence od alkoholu. Při ní dochází často k pronikavému zlepšení stavu. Léčbu alkoholového poškození jater je třeba zahájit co nejdříve.

**Klíčová slova:** poškození jater alkoholem, jaterní onemocnění, příčiny jaterního onemocnění, léčba jaterního onemocnění.

## SUMMARY

*Nešpor K., Zima T., Csémy L.: Alcoholic Liver Disease*

This paper summarizes the mechanisms which cause alcoholic liver disease. The most important principle when treating alcoholic liver disease is to abstain from alcohol; this often brings about remarkable improvement. Alcoholic liver disease should be treated as early as possible.

**Key words:** alcoholic liver disease, causes, treatment.

*Ne.*

*Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 422–423.*

Souvislost mezi zneužíváním alkoholu a jaterními onemocněními je již známa od starověku (1). Jedná se o aktuální a diskutovaný problém. Alkoholovému poškození jater byla např. věnována dvě čísla časopisu *Alcohol Research and Health* (č. 3 a 4, 27, 2003). Jaké mechanismy se podle současných znalostí při alkoholovém poškození jater uplatňují především:

- Metabolismus alkoholu vede ke tvorbě volných radikálů a oslabuje mechanismy, které volné radikály eliminují. Zvýšená tvorba radikálů se podílí na poškození organismu řadou mechanismů – např. kancerogenní efekt nebo stimulace tvorby kolagenu.
- Toxicita alkoholu souvisí také s látkami, které vznikají při jeho odbourávání. Takovou toxickou látku je mimo jiné i acetaldehyd.
- Alkohol interferuje s tvorbou energie v játrech, např. s tvorbou adenosin trifosfátu (ATP).
- Na alkoholovém poškození jater se podílí aktivace imunitního systému – infiltrace cytokiny, tvorba specifických autoprotilátek, které poškození prohlubují.
- V důsledku pití alkoholu se v jaterní tkáni hromadí matné kyseliny, podílející se na rozvoji jaterní steatózy.
- Dlouhodobé nadměrné pití alkoholu snižuje vstřebávání některých iontů, stopových prvků a dalších látek v tenkém střevě.
- Pití alkoholu zhoršuje průběh jaterní poškození jiného původu, např. v důsledku chronické žloutenky u nás nejčastěji typu C.
- Alkoholová poškození jater zvyšují riziko rakoviny v této lokalizaci.

## EPIDEMIOLOGIE

Na alkoholické onemocnění jater zemřelo podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR v roce 2003 v České

republice 731 mužů a 242 žen. Některá alkoholová poškození jater se ale mohou skrývat pod jinými souvisejícími diagnózami jako krvácení z jícnových varixů, jaterní selhání či hepatocelulární karcinom. Navíc je běžné, že pacient svůj problém s alkoholem nepřizná a že jeho jaterní onemocnění se pak přičte jiné příčině. Dále, jak je uvedeno výše, alkohol zhoršuje i jaterní poškození jiné etiologie.

## LÉČBA A PREVENCE

Nejdůležitější zásadou při léčbě alkoholového poškození jater je naprostá abstinence od alkoholu. U abstinujících pacientů dochází podle našich zkušeností většinou k relativně rychlému zlepšení stavu někdy i v případě závažného poškození. Podle materiálů amerického National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2) se doporučuje také přestat kouřit (tabák i marihuanu), doplnit vitaminy skupiny B (zejména thiamin) i další vitaminy a minerály. Zde je ale třeba podotknout, že vitamin A je v kombinaci s alkoholem toxický, a lze ho tedy podávat pouze těm pacientům, kteří nezneužívají alkohol. Podle výše citovaného pramene se doporučují i triglyceridy se středně dlouhým řetězcem a s-adenosylmethionin. Transplantace jater u alkoholového poškození jater u abstinujících má relativně dobrou prognózu (3), lepší než např. transplantace pro pokročilou hepatitidu typu C, což je v USA nejčastější důvod k transplantaci jater. I tak komplikovaný a nákladný výkon, jako je transplantace jater, je pořád ještě ekonomicky výhodnější než symptomatická léčba (4).

Je zásadně důležité, aby léčba alkoholového poškození jater byla zahájena co nejdříve a předešlo se vzniku těžkých změn. Jestliže někdo navrhuje, aby si závislí na alkoholu léčbu platili

MUDr. Karel Nešpor, CSc.  
181 02 Praha 8, Ústavní 91  
fax: 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz  
internet: www.plbohnice.cz/nespor, www.muweb.cz/veda/nespor

sami, neuvědomuje si, že by závislí původ svých obtíží o to více tajili, což se už děje u pracovních úrazů nebo dopravních nehod. Léčba četných pokročilých a mylně diagnostikovaných tělesných i psychiatrických komplikací závislosti by si pak zvýšila náklady zdravotnictví a snížila efektivitu péče. Z celospolečenského hlediska komplikuje prevenci nízká cena alkoholu a jeho prakticky neomezovaná propagace.

#### Zkratky

ATP – adenosin trifosfát

#### LITERATURA

1. **Zima, T., Mareček, Z., Špičák, J., Lukáš, M.:** Poškození jater, pankreatu a trávicího traktu alkoholem. Praha, Medprint, 1996, s. 198.
2. Alcoholic liver Disease. Alcohol Alert, 64, 2005 (citováno podle internetové verze na [www.niaaa.nih.gov/publications/aa64/aa64.htm](http://www.niaaa.nih.gov/publications/aa64/aa64.htm))
3. **Bellamy, Ch. O. C., DiMartini, A. M., Ruppert, K. et al.:** Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: Long term follow-up and impact of disease recurrence. Transplantation, 72, 2001, s. 619-626.
4. **Keeffe, E. B.:** Comorbidities of alcoholic liver disease that affect outcome of orthotopic liver transplantation. Liver Transplantation and Surgery, 3, 1997, s. 251-257 (citováno podle Alcoholic liver Disease, 2005).

### Pronikání neuropsychologie do dermatologie

Ačkoliv samo jméno choroby znamená svědění, není patogenese svědění u psoriázy objasněna. V pokusu bylo vyšetřeno 59 psoriaticů (43 se svěděním) a srovnáno s 32 zdravými osobami

a hodnoceno jednak dotazníkem, jednak RIA v séru. Výsledky nejsou příliš přesvědčující ani pro skupinu mužů a žen nebo pro jednotlivé věkové kategorie, ale je zřejmé, že CGRP v cirkulaci je důležitým faktorem v patogenezi psoriatického pruritu a vyžaduje další zkoumání.

#### Literatura:

**Wiśnicka, B. et al.:** Histamin, substance P and Calcitonin-gene related peptide (CGRP) plasma concentration and pruritus in patients suffering from psoriasis. Dermatology and Psychosomatics, 2004, 5, s. 73-78.

*P. Barták*

### Obchod s kmenovými buňkami

Dne 12. 2. 2004 tým korejských vědců provedl terapeutické klonování, když odstranil jádro z lidského vajíčka a nahradil jej genetickým materiálem z dospělé buňky. Transformované vajíčko pak přivedl k dělení a o několik dní později získal v laboratoři první vypěstovanou linii lidských embryonálních buněk. Experiment měl nesmírný význam. Prokázal, že je možné, aby byly vypěstovány kmenové buňky z genetického materiálu jednoho konkrétního člověka. Ty poté mohou, prozatím alespoň teoreticky, dát základ tkáním, které by byly geneticky dokonale kompatibilní s tkáněmi onoho člověka. Bylo by tak možno vytvořit například nervové buňky pro nemocné s Parkinsonovou chorobou, mozkové buňky pro osoby trpící Alzheimerovou nemocí. V řadě zemí, například v Kanadě, v Korejské republice a ve Velké Británii to bylo podnětem pro legislativní a finanční podporu výzkumu v této oblasti. Naproti tomu v USA politický establishment zaujal opačný postoj. Již v roce 2001 oznámil prezí-

dent Bush restrikci federálních fondů určených k podpoře tohoto typu genetického výzkumu. Pokud bude restriktivní postoj přetrvávat, povede to k podvázání výzkumu kmenových buněk v USA. Zainteresované výzkumné organizace, např. Juvenile Diabetes Research Foundation aj. se ostře ohradily, nicméně odpůrci experimentů v oblasti kmenových buněk zůstávají neústupní s poukazem na nepřipustnost ničení živých embryonálních buněk, majících potenciální právo na pozdější život. Celý problém má mimo nábožensko-filozofických aspektů i jeden nepominutelný závažný aspekt. Je totiž jisté, že technologie „zpracování“ kmenových buněk má velmi zajímavé ekonomické pozadí.

S rozmachem nabídky jistě poroste i poptávka a spolu s ní se rozšíří trh. Historie ukazuje, že vládní restrikce měly vždy krátké trvání tam, kde poptávka byla vysoká a potenciaální nabídka mohutná. To se v historii týkalo například i knižtisku, kterého se státní moc obávala jako možného podvrtného činitele, nebo rádia či antikoncepce.

Společnost vždy dorostla do výsledků vědy,

zákazníci požadovali to, co věda mohla nabídnout a vlády se nakonec spokojily maximálně jen s regulací toho, co nemohly ovládat.

Podobný vývoj lze očekávat i v USA, pokud jde o výzkum kmenových buněk. Postoj americké vlády nemůže mít v konečném důsledku na tento vývoj vliv. Může však rozhodnout o tom, kdy a kde se bude výzkum a pozdější technologie provozovat. Již dnes ze 14 organizací zabývajících se kmenovými buňkami jsou pouze 4 ve Spojených státech amerických.

Budoucnost výzkumu kmenových buněk je určována vědeckými objevy a ekonomickou poptávkou. Ignorováním tohoto objektivního vývoje se riskuje pozdější ekonomická i vědecká retardace v tomto odvětví v USA.

#### Literatura:

**Spar, D.:** The Business of Stem Cells. The New England Journal of Medicine, 2004, 351, s. 211-213.

*O. Louthan*

## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

# Jak hodnotí gastroenterologové postupy praktických lékařů v České republice – příspěvek k mezioborové spolupráci

Seifert B., <sup>1</sup>Dítě P., Vojtíšková J.

Ústav všeobecného lékařství I. LF UK, Praha

<sup>1</sup>Interní a gastroenterologická klinika FN, Brno – Bohunice

## ABSTRAKT

**Východisko.** Pochopení rozdílů v poskytování péče primární a sekundární je pro vzájemné porozumění lékařů velmi důležité. Jako příspěvek k mezioborové komunikaci připravil Ústav všeobecného lékařství I. LF UK šetření názorů českých gastroenterologů na současnou znalost, kompetence a přístupy praktických lékařů k pacientům s obtížemi se vztahem k trávicímu ústrojí.

**Metody a výsledky.** Metodou šetření byl kvantitativní výzkum. Názory byly zjišťovány pomocí dotazníku, zaslaného poštou všem gastroenterologům. Větší část otázek byla převzata a upravena z dotazníku ESPCG, připraveného pro mezinárodní výzkum postupů praktických lékařů v gastroenterologii. Návratnost činila 31 %, tj., bylo vyhodnoceno 170 vrácených dotazníků. Naprostá většina gastroenterologů (92 %) podporuje vytváření doporučených postupů pro praktické lékaře. Mezi gastroenterology není ale dostatečná důvěra v uplatňování těchto postupů v praxi. Čtyři pětiny specialistů hodnotí znalosti spolupracujících PL v oblasti gastroenterologie jako průměrné, v některých konkrétních případech (dráždivý tračník, step up a step down postup) jsou odborníci spíše skeptičtí. Jednoznačná není podpora zvyšování kompetencí praktických lékařů v gastroenterologii, např. u dostupnosti testu se značenou ureou, zejména u privátních gastroenterologů (hladina významnosti  $p=0,04$ ).

**Závěry.** Výsledky průzkumu jsou dobrým podkladem pro mezioborovou komunikaci, orientaci vzdělávání praktických lékařů a mohou být příkladem pro sblížení názorů v dalších odbornostech.

**Klíčová slova:** praktický lékař, gastroenterolog, primární péče, sekundární péče, mezioborová spolupráce, komunikace.

## ABSTRACT

*Seifert B., Dítě P., Vojtíšková J.: Management of Gastrointestinal Disorders in General Practice from the Perspective of Specialists – Contribution to Interdisciplinary Cooperation*

**Background.** The understanding of different management strategies in primary and secondary care is important for cooperation between specialists and general practitioners in clinical practice. The Institut of General Practice at First Faculty of Medicine carried out a survey for gastroenterologists concerning their opinions on general practitioners and their current knowledge, competence and management of GI disorders as a contribution to interdisciplinary communication.

**Methods and Results.** Questionnaires were sent to 552 gastroenterologists in the country. There was a response rate of 31% without any reminder. 170 questionnaires were included in a study. The most of gastroenterologists (92 %) support practical guidelines development. There is an insufficient confidence that these guidelines are implemented in practice. Four from five gastroenterologists consider knowledge of their colleagues GPs in gastroenterology as average. In particular cases (irritable bowel syndrome, step up and step down approach) are specialists rather sceptic. There is a low support for the increase of GP competence in gastroenterology, as for urea breath test availability, particularly in private gastroenterologists ( $p=0,04$ ).

**Conclusions.** Results of the survey could facilitate the interdisciplinary communication in gastroenterology, contribute to CME programs development and may serve as an example for other specialities.

**Key words:** general practitioner, primary care, secondary care, gastroenterology, interdisciplinary cooperation, communication. Se.

*Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 424–428.*

**M**ezioborová spolupráce je jednou z klíčových podmínek pro efektivní sdílení péče o pacienta a pro dosažení vysoké kvality poskytované péče (1). Dobrým příkladem může být spolupráce mezi praktickými lékaři a specialisty v gastroenterologii. Praktičtí lékaři v České republice měli v posledních letech řadu příležitostí přiblížit specialistům pohled na gastroenterologické problémy z perspektivy primární péče při práci na společných projektech vědecko-výzkumných (např. Prevalence infekce *Helicobacter pylori* (2)), preventivních (skrínink kolorektálního karcinomu (3))

a edukačních (při tvorbě a implementaci Aktualizovaných doporučených postupů v gastroenterologii (4)).

Pochopení rozdílů v poskytování péče primární a sekundární je pro vzájemné porozumění lékařů velmi důležité (5). Zatímco všichni praktičtí lékaři prošli nemocniční praxí a znají perspektivu specialistů ze stovek přednášek a symposií, specialisté mají jen omezené a často zkrácené informace o tom, co se v primární péči skutečně děje.

Praktický lékař jinak vnímá v neselektovaném souboru osob individuální riziko závažné (organické) příčiny v pozadí obtíží u pacientů.



Má oproti specialistovi informační výhodu ve znalosti bio-psycho-sociálních souvislostí případů. Zatímco pro specialistu je hledání kauzality nemoci hlavní princip odborné práce, pro praktického lékaře je tímto hledání kauzality stavu. Praktický lékař má také nejlepší podmínky pro posouzení přání a preferencí pacienta. Kontinuální charakter péče praktického lékaře umožňuje využívat čas jako diagnostický i terapeutický nástroj, častěji volit empirické postupy a racionálně indikovat specializovaná vyšetření, např. endoskopii. Specialista je zaměřen na diagnózu a pátrání po organické příčině obtíží a endoskopické vyšetření vnímá jako základní vyšetření.

Pro pacienty a jejich osud v systému zdravotní péče je důležitá především individuální spolupráce klinická. Ta je ovlivňována u nás i v zahraničí celou řadou aspektů, mezi které patří organizace zdravotní péče, kapacita a dostupnost specializované péče a vyšetřovacích metod, kompetence praktických lékařů a v neposlední řadě systém úhrad. Z tohoto důvodu je tvorba a zejména aplikace celoevropských doporučení pro praktické lékaře komplikovaná (6). Specialisté, kteří edukují praktické lékaře, se také často neubrání tomu, aby do aplikace a výkladu medicíny založené na důkazech nepromítli medicínu, založenou na profesních potřebách (7).

European Society for Primary Care Gastroenterology (ESPCG) je evropskou společností praktických lékařů s hlubším zájmem o gastroenterologii, která ve své činnosti usiluje o vyšší kvalitu řešení gastroenterologické problematiky v primární péči prostřednictvím výzkumu, vzdělávání, výměny a předávání vědeckých poznatků a praktických zkušeností. Jednou z priorit společnosti je podpora vysokého standardu meziborové spolupráce, v praxi naplněná například tím, že ESPCG je významným partnerem Evropské gastroenterologické federace (EUGF). Česká republika je ve společnosti aktivně zastoupena od roku 1999.

Ústav všeobecného lékařství I. LF UK ve spolupráci s Českou pracovní skupinou Evropské společnosti pro gastroenterologii v primární péči (ESPCG) a za podpory výboru Gastroenterologické společnosti ČLS JEP si dal za cíl přispět k mezioborové komunikaci provedením kvantitativního šetření názorů českých gastroenterologů na současné znalosti, kompetence a přístupy praktických lékařů k pacientům s obtížemi se vztahem k trávicímu ústrojí.

### POUŽITÉ METODY

Metodou projektu byl kvantitativní výzkum. Názory gastroenterologů byly zjišťovány pomocí individuálně vyplňovaného anonymního dotazníku, který obsahoval 20 otázek, obvykle s několika možnostmi odpovědí.

První sekce otázek identifikovala věk, pohlaví a typ praxe (klinika, nemocnice, privátní praxe) respondenta. Dvě otázky byly zaměřeny na postoje k tvorbě doporučených postupů pro praktické lékaře. Další otázky, zaměřené na znalosti, kompetence a přístupy praktických lékařů v gastroenterologii byly až na výjimky převzaty z dotazníku, který připravila ESPCG pro mezinárodní průzkum mezi praktickými lékaři v šesti evropských zemích (Švédsko, Holandsko, Španělsko, Řecko, Polsko, Česká republika). Otázky byly ponechány v tom stavu, ve kterém prošly procedurálním překladem validizovaného dotazníku, pouze byl změněn adresát otázky. Například původní otázka pro praktické lékaře:

*Rozlišujete v praxi mezi postupem step up a step down u gastroezofageálního refluxu?*

byla podána ve verzi:

*Myslíte si, že praktičtí lékaři rozlišují v praxi mezi postupem step up a step down u gastroezofageálního refluxu?*

Přestože se některé otázky nemusí zdát zcela relevantní české praxi, jsou vnímány jako významné v evropském měřítku a byly proto zachovány. Po získání dat od praktických lékařů se nabízí zajímavé srovnání názorů u analogických otázek.

Dotazníky byly rozeslány v březnu 2004 individuálně na pracoviště všem gastroenterologům, jejichž adresy měli autoři v době zahájení šetření k dispozici. Nepodepsané vyplněné dotazníky byly zasílány zpět faxem nebo poštou na pracoviště Ústavu všeobecného lékařství I. LF UK v Praze.

Dotazníky byly dále zpracovány statistickou analýzou, kterou provedla

společnost STEM/MARK. Pro vyhodnocení byla použita kontingenční tabulka a Pearsonův chí-kvadrát test. Pro ověřování nulové hypotézy byla zvolena hladina významnosti 5 % ( $p=0,05$ ). Vzhledem k nízké četnosti bylo v některých případech zvoleno slabší kritérium – hladina významnosti 10 % ( $p=0,1$ ).

### VÝSLEDKY

Dotazníky byly adresovány celkem 552 gastroenterologům. K 30. červnu 2004 mohlo být vyhodnoceno 170 vrácených dotazníků (31 %). Pro přehlednost jsou uvedeny jednotlivé anketní otázky.

#### 1. Věk respondentů

Nejčtenější věkovou kategorií, ve které se nachází 38 % všech lékařů, jsou lékaři ve věku 41–50 let.

#### 2. Pohlaví respondentů

Mezi dotázanými bylo vyšší zastoupení mužů (64 %) než žen (36 %).

#### 3. Typ pracoviště

Získali jsme 26 dotazníků od kolegů z klinických pracovišť, 95 dotazníků z nemocnic a 49 od privátních gastroenterologů.

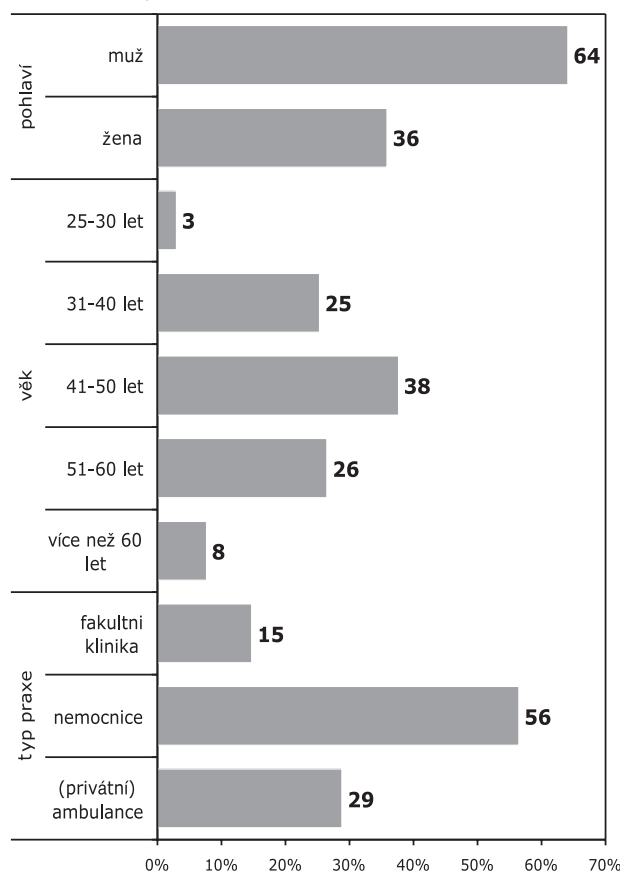
Struktura vzorku respondentů podle pohlaví, věku a typu praxe je znázorněna v grafu 1.

#### 4. Víte o existenci aktualizovaných doporučených postupů pro praktické lékaře?

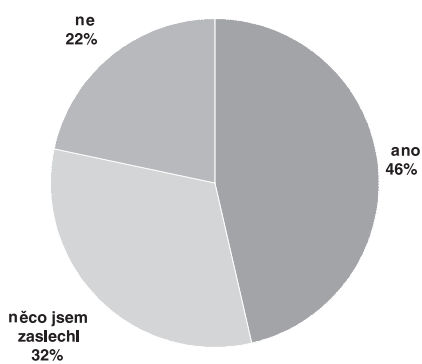
Specialisté ve více než třech čtvrtinách (78 %) uvedli, že mají o existenci aktualizovaných doporučených postupů pro praktické lékaře (PL) alespoň nějaké povědomí (graf 2). Závislost na věku a pohlaví a pracovišti se neprokázala, lepší informovanost prokázali lékaři z privátních ambulancí ( $p=0,1$ ).

#### 5. Považujete za správné vytvářet doporučené postupy pro praktické lékaře?

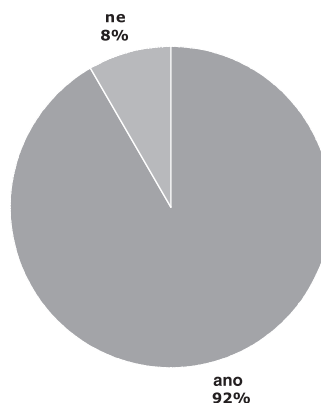
ZÁKLAD: všichni respondenti, n=170



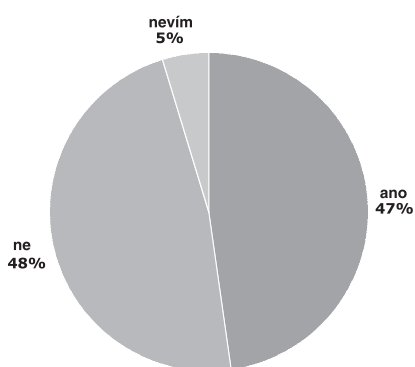
Graf 1. Struktura vzorku



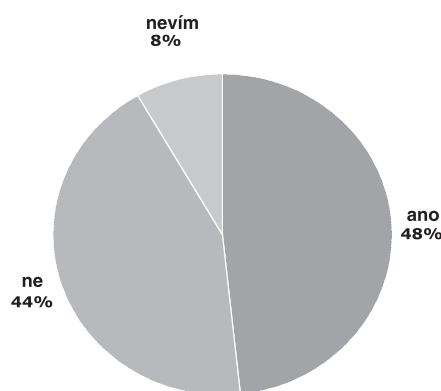
**Graf 2.** Víte o existenci aktualizovaných doporučených postupů pro PL?



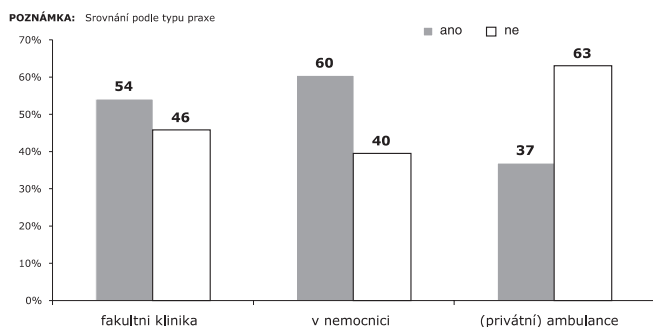
**Graf 3.** Považujete za správné vytvářet doporučené postupy pro PL?



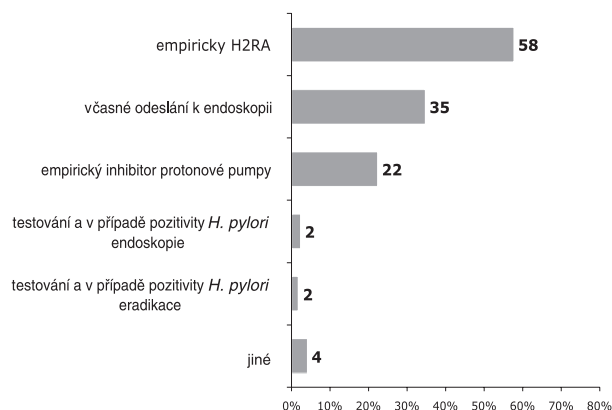
**Graf 4.** Považujete za chybu, když vám PL odešle pacienta s nevyšetřenou dyspepsií na endoskopii až potom, co nasadil inhibitor protonové pumpy?



**Graf 5.** Názor na přímý přístup PL k dechovému testu se značenou ureou v případě kontroly úspěšnosti eradikace duodenálního vředu



**Graf 6.** Názor na přímý přístup PL k dechovému testu se značenou ureou v případě kontroly úspěšnosti eradikace duodenálního vředu



**Graf 7.** Jaký přístup podle vašeho názoru používají PL nejčastěji u pacientů s nevyšetřenou dyspepsií do 45 bez alarmujících příznaků?

Naprostá většina gastroenterologů (92 %) souhlasí s tím, že vytváření doporučených postupů pro PL je správné (graf 3).

**6. Myslíte si, že znalosti PL, se kterými spolupracujete, jsou v gastroenterologii: nedostatečné – průměrné – velmi dobré.**

Čtyři pětiny specialistů hodnotí znalosti spolupracujících PL v oblasti gastroenterologie jako průměrné, 7 % jako velmi dobré a 12 % jako nedostatečné. Spíše horší hodnocení dostávají PL od privátních specialistů ( $p=0,6$ ).

**7. Myslíte si, že PL indikují inhibitory protonové pumpy klinicky správně?**

Dvaatřicet procent specialistů se domnívá, že indikace inhibi-

torů protonové pumpy (PPI) PL není klinicky správná, oproti 36 % specialistům, kteří se domnívají o opaku. Pětina gastroenterologů svůj názor nevyslovila.

**8. Považujete za chybu, když vám PL odešle pacienta s nevyšetřenou dyspepsií na endoskopii až potom, co nasadil inhibitor protonové pumpy?**

Zhruba polovina gastroenterologů nepovažuje tento postup PL za chybný. Téměř shodný podíl gastroenterologů však míní, že se jedná o chybný postup. Signifikantně častěji ( $p=0,05$ ) nepovažují zmíněný postup za chybný lékaři z nemocnic (graf 4). Signifikantní rozdíly podle věku a pohlaví respondentů nebyly zjištěny.

**9. Myslíte si, že by PL měli mít přímý přístup k dechovému**

**testu se značenou ureou a využívat ho tam, kde není indikována endoskopie?**

Více než polovina gastroenterologů nesouhlasí (59 %), přibližně třetina souhlasí (36 %).

**10. Například při kontrole úspěšnosti eradikace u pacienta s duodenálním vředem?**

V případech kontroly úspěšnosti eradikace infekce *Helicobacter pylori* u pacientů s duodenálním vředem souhlasí s přímým přístupem PL k dechovému testu se značenou ureou bezmála polovina gastroenterologů (48 %). Obdobný podíl specialistů (44 %) však zastává opačný názor (graf 5). Zatímco v nemocnici souhlasí 60 % lékařů, privátní specialisté nesouhlasí v 63 % (graf 6). Tento rozdíl je statisticky významný ( $p=0,04$ ).

**11. Myslíte si, že můžete svěřit předpis eradikačního režimu z Vaší indikace PL?**

Pokud je eradikační režim indikován gastroenterologem domnívají se tři pětiny respondentů, že je možné svěřit jeho předepsání do kompetencí PL.

**12. Myslíte si, že PL rozlišují mezi postupem step up a step down?**

Dvě třetiny gastroenterologů se domnívají, že praktičtí lékaři neodlišují step up a step down postup u gastroezofageálního refluxu, jen 5 % se domnívá, že ano.

**12. Používají vaši kolegové PL terapeutický pokus u pacientů s GE refluxem?**

Dvaatřicet procent specialistů zastává názor, že jejich kolegové PL terapeutický pokus používají. Téměř třetina lékařů z klinik a nemocnic neví, jak odpovědět.

**14. Jaký přístup podle vašeho názoru používají PL nejčastěji u pacientů s nevyšetřenou dyspepsií do 45 bez alarmujících příznaků (z výběru)?**

Gastroenterologové se domnívají, že nejčastěji využívaným přístupem PL k léčbě pacientů s nevyšetřenou dyspepsií, do 45 let, bez alarmujících příznaků je empirické nasazení  $H_2RA$  (58 %). Následuje včasné odeslání na endoskopii (35 %) a empirické nasazení PPI (22 %) (graf 7).

**15. Myslíte si, že PL budou léčit infekci Helicobacter pylori u pozitivních pacientů s nevředovou dyspepsií (tj. s negativní endoskopií)?**

Mezi gastroenterology převažuje mínění (57 %), že PL budou eradikovat infekci *Helicobacter pylori* u pozitivních pacientů s nevředovou dyspepsií.

**16. Myslíte si, že PL při diagnostice dráždivého tračníku znají diagnostická kritéria (Manning, Rome I, II)?**

Mezi gastroenterology panuje téměř naprostá shoda v názoru (98 %), že PL při diagnostice dráždivého střeva neznají žádná kritéria.

**17. Myslíte si, že PL, uvažují-li o možných příčinách dráždivého tračníku, se domnívají, že tento stav je: převážně psychický – více psychický než fyzický – převážně fyzický?**

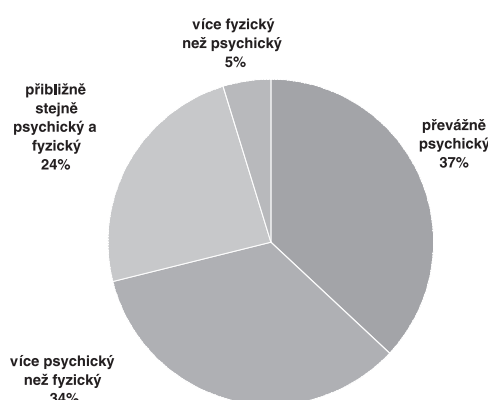
Více než dvě třetiny gastroenterologů (71 %) míní, že PL považují příčiny dráždivého tračníku spíše za psychické než za fyzické. Tento názor (na hladině významnosti  $p=0,05$ ) má signifikantně vyšší podíl lékařů z věkové skupiny 25–40 let a signifikantně nižší podíl starších gastroenterologů (graf 8).

**18. Která z vyšetření provádí nebo indikuje PL obvykle u pacientů, kteří se dostaví s rektálním krvácením bez alarmujících příznaků a ve věku pod 50 let?**

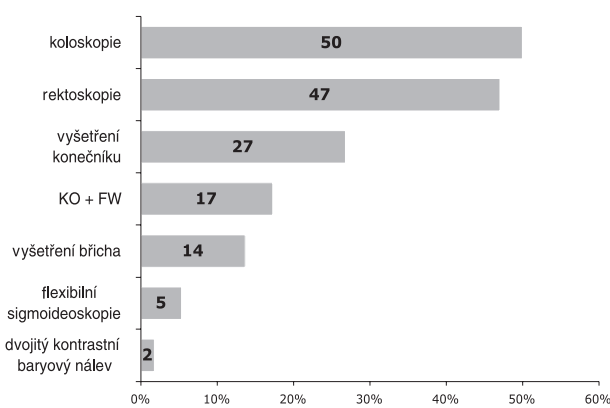
Podle gastroenterologů PL u pacienta s rektálním krvácením bez dalších alarmujících příznaků a ve věku do 50 let obvykle indikují kolonoskopii (v 50 %) nebo rektoskopii (v 47 %) (graf 9).

**19. Vyskytuje-li se rektální krvácení ve spojení s alarmujícími rysy, např. smíšené se stolicí, u starších pacientů, spolu se změnami v častosti stolice, jaký bude přístup PL?**

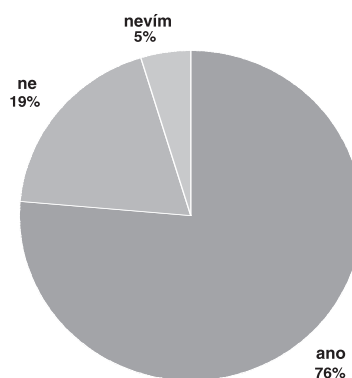
V případech pacientů s rektálním krvácením a s alarmujícími příznaky je podle mínění gastroenterologů nejčastěji PL indiko-



**Graf 8.** Myslíte si, že PL, uvažují-li o možných příčinách syndromu dráždivého střeva, se domnívají, že tento stav je:



**Graf 9.** Která z následujících vyšetření provádí nebo indikuje PL obvykle u pacientů, kteří se dostaví s rektálním krvácením bez alarmujících příznaků a ve věku pod 50 let?



**Graf 10.** Považujete za správné, aby PL zařadil vyšetření testem na okultní krvácení do vyšetřovacího programu pacienta s neurčitou dyspepsií?

vána kolonoskopie (v 72 %), případně odeslání k hospitalizaci (16 %).

**20. Považujete za správné, aby PL zařadil vyšetření testem na okultní krvácení do vyšetřovacího programu pacienta s neurčitou dyspepsií?**

Tři čtvrtiny specialistů (76 %) považují za správné, aby PL zařadili test na okultní krvácení ve stolici do diagnostického programu pacienta s neurčitou dyspepsií (graf 10).

## DISKUZE

Systematické zjišťování názorů lékařů jedné odbornosti na postupy lékařů odbornosti druhé je v české praxi ojedinělé. Na odborných setkáních je obvykle nahrazováno epizodickou osobní zkušeností diskutujících lékařů a nemá obvykle vhodnou akademickou kulturu. V tom je tento průzkum jedinečný a přináší informace nového typu.

Návratnost dotazníku odpovídá tomu, že pro zachování anonymity nebylo možno zasílat upomínky, a je srovnatelná s podobnými průzkumy publikovanými doma i v zahraničí. Statistickou hodnotu výsledků při sledování vybraných znaků ovšem omezuje nízká četnost.

Z výsledků je povzbudivá skutečnost, že naprostá většina gastroenterologů podporuje vytváření doporučených postupů pro praktické lékaře.

Znalosti praktických lékařů v gastroenterologii považuje většina specialistů za průměrné, v některých konkrétních případech (dráždivý tračník, *step up a step down* postup) jsou odborníci spíše skeptičtí. V částečně shodě s tímto názorem se autor domnívá, že problematice funkčních poruch trávicího ústrojí, která nesouvisí s acidopeptickými poruchami a která se týká především dolní části trávicího traktu, není v edukaci PL věnována dostatečná pozornost. Dalším důvodem může být skutečnost, že diagnostika dráždivého tračníku je v českém prostředí přijatelná metodou *per exclusionem*, tedy vyhrazená odborníkům, zatímco *pozitivní* diagnóza funkčních poruch je považována za postup na hranici *lege artis*. Z toho vyplývá malý zájem PL o tuto jednotku. Naproti tomu v přístupu k refluxním potížím bylo proškolení v rámci implementace doporučeného postupu zejména v posledních dvou letech významné procento PL a ve studii METRO (8) bylo prokázáno, že se v praxi doporučené postupy uplatňují.

Zdrženlivost, zejména privátních specialistů, je nápadná v otázce rozšiřování kompetencí PL, např. v přístupu k dechovému testu se značenou ureou. Přitom všechna mezinárodní doporučení pro přístup k pacientům s duodenálním vředem, kteří absolvovali eradikační léčbu, se shodují v tom, že kontrola úspěšné eradikace by měla být provedena neinvazivní metodou (např. dechovým testem) a že kontrolní endoskopie není nutná (7). Výsledky průzkumu však naznačují, že pozadí těchto postojů může být účelové.

V některých otázkách, týkajících se přístupu k pacientům s dyspepsií, jsou stanoviska gastroenterologů rozdělena na dva obdobně zastoupené tábory zastávající protikladné názory (otázky 7, 8, 9, 10, 13 a 15). Zajímavý je střet názorů mezi gastroenterology na empirickou léčbu PPI před endoskopií. Rozdílnost v názorech gastroenterologů může mít svůj původ také v pravděpodobně výrazné variabilitě přístupů a chování praktických lékařů.

Názory na postupy u nevyšetřené dyspepsie odpovídají podle odhadu autora skutečnosti, i když jsou stále častěji v praxi empiricky nasazovány PPI. Častá zůstává i indikace včasné endoskopie, a to i u pacientů bez alarmujících známek. Například ve výše zmíněné studii METRO (8), kde byli sledováni pacienti s refluxními obtížemi a dyspepsií, bylo během prvních 3 měsíců indikováno k horní endoskopii 26 % pacientů. Soubor zahrnul 1724 endoskopií, z nichž 59 % přineslo normální nález, refluxní ezofagitida byla popsána ve 12 %, Barrettův jícen byl nalezen u 17 pacientů (1 %). U 138 pacientů (8 %) byl popsán aktuální vřed.

Vzhledem k frekvenci enterorrhagie v praxi těžko praktický lékař odešle všechny pacienty mladší 50 let na kolonoskopii, jak se domnívá polovina gastroenterologů, nicméně tendence sdílet tyto případy se specialistou je častá. Častěji v praxi, než se domnívají specialisté, bude PL provádět vyšetření konečníku a laboratorní kontrolu.

Odpověď na poslední otázku je překvapivá, neboť PL ve shodě s doporučeným postupem Gastroenterologické společnosti ČLS JEP (9), jsou školeni k tomu, aby indikovali test na okultní krváčení ve stolici pouze jako skríninkový.

## ZÁVĚR

Předložený kvantitativní průzkum, vycházející z názorů třetiny aktivních gastroenterologů v České republice, přináší pohled specialistů na současné znalosti, kompetence a přístupy praktických lékařů k pacientům s obtížemi se vztahem k trávicímu ústrojí. Vyplývá z něj, že specialisté mají zájem na vzdělávání praktických lékařů v gastroenterologii a že připouštějí potřebu praktických lékařů vytvářet vlastní doporučené postupy. Na druhé straně není mezi gastroenterology dostatečná důvěra v uplatňování těchto postupů v praxi a není zdaleka jednoznačná podpora zvyšování kompetencí praktických lékařů v gastroenterologii, zejména u privátních gastroenterologů. Výsledky průzkumu jsou podkladem pro mezioborovou komunikaci, orientaci dalšího vzdělávání praktických lékařů a mohou být příkladem pro sblížení názorů v dalších odbornostech.

## Zkratky

GE reflex	– gastroezofageální reflux
ESPCG	– European Society for Primary Care Gastroenterology
EUGF	– Evropské gastroenterologická federace
PL	– praktický lékař
PPI	– inhibitor protonové pumpy

## LITERATURA

1. **Hungin, P., Seifert, B.:** Poor communication between clinicians-poor care for patients! *Digestive and Liver Disease*, 2004, 36, s. 309-310.
2. **Rejchrt, S., Kopáčová, M., Koupil, I. et al. and the European Society for Primary Care Gastroenterology.** Delta values of the <sup>13</sup>C-urea breath test in *Helicobacter pylori* positive persons with and without dyspepsia. *Folia Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 2, s. 105-110.
3. **Zavoral, M., Závada, F., Frič, P.:** Český národní program sekundární prevence kolorektálního karcinomu. *Čes. slov. Gastroent. a Hepatol.*, 2005, 59, s. 7-10.
4. **Dítě, P., Seifert, B., Lukáš K. et al.:** Doporučené postupy. Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik (antiglogistik). *Čes. slov. Gastroent. a Hepatol.*, 2004, 58, s. 148-150.
5. **Jones, R., Numans, M.:** The primary/secondary care interface in gastroenterology. *European Journal of General Practice*, 2004, 10, s. 78-79.
6. **de Wit, N. J., Mendive, J., Seifert, B. et al.:** Guidelines on the management of *H. pylori* in primary care: development of an implementation strategy. *Family Practise*, 2000, 17, s. S27-S32.
7. **Axon, A. T. R., Bell, G. D., Jones, R. H. et al.:** Guidelines on appropriate indications for upper gastrointestinal endoscopy. *BMJ*, 1995, 310, s. 853-856.
8. **Seifert, B.:** Refluxní choroba jícnu a projekt METRO. *JAMA*, 2004, 12, s. 850-852.
9. **Zavoral, M.:** Kolorektální karcinom, screening, diagnostika, léčba. Doporučené diagnostické a léčebné postupy pro praktické lékaře. ČLS JEP, CD 2003.

*Poděkování patří všem kolegům gastroenterologům, kteří věnovali svůj drahocenný čas odpovědím na anketní otázky. Autoři děkují také výboru Gastroenterologické společnosti ČLS JEP za umožnění této studie, analytikům ze společnosti STEM/MARK Lucii Žáčkové a Mgr. Janu Lajkovi a společnosti Zentiva, a.s., která poskytla podporu pro statistické zpracování dat.*



## KOMENTÁŘ

## K článku autorů Seifert B., Dítě P, Vojtíšková J. „Jak hodnotí gastroenterologové postupy praktických lékařů v České republice“

Gastroenterologové a praktičtí lékaři uspořádali dotazník pro gastroenterology v České republice o jejich vztahu k praktickým lékařům v gastroenterologické problematice. Podobný průzkum byl již proveden v řadě zemí a také tento zasláný dotazník byl založen na stejném textu použitým v 5 zemích. K tomuto způsobu se nabízí jedna připomínka: Na jedné straně vycházíme z jednotné Evropy, kde jsou onemocnění více méně stejná, i když v různé četnosti, tedy i jednotný dotazník, na druhé straně přizpůsobení dotazníku místním poměrům by více vyzdvihlo problematiku jednotlivých zemí i jejich národních odborných společností. Originální text dotazníku se v citacích nepodařilo nalézt. Návratnost 30 % je možno považovat za průměrnou a dostatečnou pro hodnocení dotazníkové akce. Je jistě záslužným činem vyjasnit si některé otázky vzájemných názorových shod i rozporů obou skupin lékařů, uvážíme-li, že gastroenterologické problémy jsou pro praktické lékaře po onemocněních kardiovaskulárních a pohybového ústrojí třetí v řadě. Jak známo, tvoří funkční potíže zažívacího ústrojí 50 % gastroenterologických pacientů. Z toho ovšem také vyplývá, že druhá polovina jsou onemocnění organická. Symptomatologie obou skupin onemocnění se často překrývá, a je proto velmi obtížné se rozhodnout na podkladě omezených možností praktického lékaře, do které skupiny nemocného zařadí, zvláště, jedná-li se o nového pacienta nebo první návštěvu (1).

Z výsledků dotazníků vyplývá jako samozřejmé, že většina gastroenterologů podporuje vytváření standardů pro potřeby praktických lékařů, kteří potřebují znát současný trend příslušného oboru. Většina z nich hodnotí spolupráci s praktickými lékaři jako průměrnou, což je dáno zřejmě nedostatečným osobním kontaktem. Podle průzkumu se téměř polovina gastroenterologů domnívá, že blokátory protonové pumpy (dále PPI) jsou indikovány správně, téměř polovina nikoliv. Celých 20 % považuje však otázku zřejmě za natolik choulostivou, že se odmítá vyjadřovat. Domnívám se, že bych se přiklonil ke skupině prvé. Rychlý efekt PPI na většinu běžných gastrointestinálních obtíží, kterými je především refluxní choroba, případně dyspepsie, je dostatečným důvodem k tomu, aby tyto léky zůstaly v preskripčním arzenálu praktických lékařů. Nahradily více méně dosavadní antacida, protože jsou účinnější. Pokud tyto léky ihned nezaberou, jedná se o jiné onemocnění a nemocného odešlou ke gastroenterologovi. Proto i otázka 8 je tímto způsobem zodpovězena. Podobného názoru je i Axon (2), tedy nejdříve léčit, pak endoskopovat, avšak naše gastroenterologická společnost je opačného názoru (3), což zřejmě souvisí i s historickou souvislostí rozdílu mezi anglosaskou a rakousko-francouzskou školou. Může tomu odpovídat i cena endoskopického vyšetření u nás a v zahraničí.

Otázka dechových testů a diagnostiky a léčby infekce *Helicobacter pylori* (*H. p.*) je složitější, neboť původní dogma pro léčbu dyspepsie „test and treat“, ačkoliv stále uznáváno (4), stává se více diskutabilní. Naše gastroenterologická společnost k tomu uvedla své zásadní negativní stanovisko, tedy neléčit pouze náhodně nalezenou infekci (5), podporovanou i výzkumem (6). Terapeutické studie pro eradikační léčbu dyspepsie nevyznívají přesvědčivě. Proto bych neviděl vhodnost přístupu praktických lékařů k dechovému testu jednoznačně. Jeho pozitivita by mohla falešně ovlivnit správnou diagnózu a kromě toho jde o značně finančně nákladné vyšetření. Pokud byla eradikace provedena u peptického vředu, pak by bylo možno o tomto vyšetření pro praktické lékaře uvažovat a z této indikace bych ji považoval za správnou. U části praktických lékařů totiž převládá dosud tendence eradikovat *H. p.* i u nemocných s jiným onemocněním (a to často na žádost nemocných), než je vředová choroba a další vymezené indikace (5), což nelze podporovat, neboť jde často o léčbu z rozpaků. Eradikační postup antibiotické léčby lze jistě svěřit praktickým lékařům, pokud o to ovšem budou stát: Léčba je totiž finančně značně nákladná. To platí i o určité nechtě praktických lékařů předepisovat blokátory protonové pumpy a i např. Fortransu k přípravě před koloskopií. Zřejmě také z těchto důvodů se i terapeutický test s PPI většinou praktickými lékaři neprovádí. Vhodné by bylo zvážit i možnost preskripce PPI při dlouhodobém užívání nesteroidních antirevmatik u starších polymorbidních nemocných s větším objemem medikace.

I když mnoho lékařů možná i včetně některých gastroenterologů nezná Římská kritéria ve své současné podobě, dostatečná informovanost o této problematice především z dlouholetého úsilí prof. Mařatky je jistě známa velkému počtu lékařů v ČR a s těmito kritérii se v podstatě kryje (7). Úvaha o tom, zda je dráždivý tračník onemocněním více psychickým než organickým, je akademická. Léčba je především v ruce gastroenterologa a psychiatr včetně psychofarmak má většinou málo co říci k tomuto problému, snad ve výjimečných případech. Obecná psychoterapie je naopak v ruce každého lékaře. Diagnóza dráždivého tračníku je stanovena pouze per exclusionem, a tak se asi praktický lékař neodvážá tuto diagnózu vyslovit sám.

Závažnost rektálního krvácení a znalost epidemiologické situace v ČR je natolik známa, že každý, nejen praktický lékař v České republice dnes pošle nemocného jakéhokoliv stáří s tímto symptomem k dalšímu vyšetření ke gastroenterologovi nebo chirurgovi, který volí jako další postup většinou totální koloskopii. Jistě k dobré informovanosti lékařů i populace přispěla i světově oceňovaná preventivní akce časného záchytu kolorektálního karcinomu pod záštitou nadace VIZE, na které se podíleli především D. Havlová, P. Frič, M. Zavoral, J. Kotrlík a další (8). Alarmující příznaky jsou poněkud zavádějící termín, protože nejsou přesně definovány a nebudou asi v rozhodovacím procesu hrát větší roli. I když vyšetření okultního krvácení je určeno pro asymptomatické jedince starší 50 let, nebude jistě na škodu, když praktický lékař provede toto vyšetření i z jiné indikace. Důležité však je, aby toto negativní vyšetření v případě nevysvětlených obtíží nebral praktický lékař příliš vážně a považoval proto onemocnění trávicího ústrojí za vyloučené. Vhodné

by však také bylo, aby možnost vyšetření okultního krvácení byla dána kromě praktických lékařů i lékařům ostatních oborů, gastroenterologům především.

Poznámka: V otázce č. 12 není uveden v postupu step up a step down důvod, tj. gastroezofageální reflux. A dále: Je nutno používat nepříliš běžné anglosaské termíny pro obecný dotazník (step up- step down)? Citaci č. 5 Jones, R. et al. se mi nepodařilo v žádné dostupné databázi najít.

#### LITERATURA

1. **Lukáš, K et al.:** Funkční poruchy trávicího traktu. Praha, Grada, 2003.
2. **Axon, A. T. R., Bell, G. D., Jones, R. H. et al.:** Guidelines on appropriate indications for upper gastrointestinal endoscopy. *British Medical Journal*, 1995, 310, s. 853-856.
3. Doporučený postup pro diagnostickou a terapeutickou endoskopii horního úseku zažívacího traktu. *Čes. Slov. Gastr. Hepatol.*, 2004, 58, s. 155-159.
4. **Bytzer, P.:** Diagnostic approach to dyspepsia. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 2004, 18, s. 681-693.
5. **Bureš, J. et al.:** Infekce *Helicobacter pylori*. *Čes. Slov. Gastr. Hepatol.*, 2004, 58, s. 151-155.
6. **Fixa, B.:** *Helicobacter pylori* in chronic gastritis and functional dyspepsia. *Čes. Slov. Gastr. Hepatol.*, 2004, 58 (Suppl.), s. 16-17.
7. **Jirásek, V.:** Functional gastrointestinal disorders. *Čes. Slov. Gastr. Hepatol.*, 2004, 58 (Suppl.), s. 20-21.
8. **Frič, P., Zavoral, M., Pokorný, P.:** Screening of sporadic colorectal cancer in Czech Republic. *Čes. Slov. Gastr. Hepatol.*, 2004, 58 (Suppl.), s. 19-20.

### ANALYTICKÁ CYTOMETRIE III

Česká společnost pro analytickou cytologii (ČSAC)

pořádá ve dnech 22.–26. června 2005

již třetí v sérii úspěšných konferencí určených teoreticky, experimentálně i prakticky zaměřeným pracovníkům výzkumných ústavů, klinických pracovišť a vysokých škol, kteří mají zájem o nejprogresivnější metodologie z oblasti analytické cytologie.

### Konference „Analytická cytometrie III“

za účasti předních zahraničních specialistů se bude konat v atraktivním prostředí horského hotelu Červenohorské sedlo v pohoří Hrubého Jeseníku.

Další informace budou postupně uveřejňovány na webovské stránce ČSAC:  
<http://www.ibp.cz/conferences/cytometrie/index.html>

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## ŽIVOTNÍ JUBILEUM PROF. JAROSLAVA BLAHOŠE

Připomenout významné životní jubileum prof. Jaroslava Blahoše je pro mne obzvláštním potěšením a radostí, neboť naše osudy, ať již profesionální nebo osobní, se v několika rovinách po pět desetiletí rozličně proplétají. Jaroslava Blahoše znám vlastně od svého útlého dětství. To jméno často padlo v rodině mého strýce, neboť manželem sestry mého otce byl dr. Jaroslav Pečený, endokrinolog a později ředitel Výzkumného ústavu endokrinologického na Národní třídě. Víím, že byli s Jaroslavem Blahošem přátelé a že kdykoli byl někdo v naší rodině „internisticky“ nemocen, ujal se ho na některém ze svých působišť Jaroslav Blahoš. K tomu přistoupila okolnost, že sám rovněž po určitou dobu v ústavu na Národní třídě působil, a to spolu s bratrem mého otce Radmílem, se kterým byli dobří přátelé, což jim vydrželo dodnes. Do přímého osobního kontaktu s Jaroslavem Blahošem jsem však vstoupil až později. Bylo to brzy po promoci na Fakultě všeobecného lékařství, kdy jsem zvažoval, jak nejlépe využít tzv. „kolečka“ v rámci předatestační přípravy. Příležitost se tehdy naskytla na interně v Nemocnici pod Petřínem, kde byl v té době přednostou prof. Ota Gregor a klinika byla líhní nejenom významných osobností, ale také mnohých mých pozdějších přátel. Mezi jinými – kromě Jaroslava Blahoše – to byli doc. Ladislav Mertl (později gastroenterolog ve Vinihradské nemocnici), doc. Jiří Šimek (nyní přednosta Ústavu lékařské etiky a ošetrovatelství na 3. lékařské fakultě UK) a další. Po nástupu pod Petřín jsme se rychle s tehdy ještě docentem Jaroslavem Blahošem domluvili na společných psycho-neuro-endokrinologických tématech, pro která jsem byl v té době zapálen. Jaroslav Blahoš byl ideálním učitelem vědecké formy, usměrnovatelem mého nadšení a zároveň mohutnou inspirací pro další výzkum. Byl endokrinologicky zaměřen a neustále cestoval. Měl proto kontakt se zahraničím, světový rozhled a velkorysost, jakou nacházíme jen u lidí znalých života a světa. Jeho krédem v mých očích bylo „přej a bude ti přáno“.

Během pracovní doby jsme spolu vymýšleli modifikace TRH testu s využitím nejen v endokrinologii ale zejména v psychiatrii, navrhovali testování souvislosti kalciového a glycidového metabolismu s duševními poruchami a po večerech pak v soukromí jeho domu na Ořechove cizelovali rukopisy a objevovali rozsáhlé oblasti společného vkusu v umění, v hudbě a ve společnosti. Jaroslav byl mi vždycky vzorem optimistického, pozitivně smýšlejícího, dynamického, prototypálně radostného člověka, který byl věren svému jménu: vše mu šlo od ruky, dařilo se mu v práci a díky jeho osobnímu šarmu se mu dařilo i ve společnosti. Hrával krásně na klavír a na harmoniku, dokázal okouzlit nejširší odborná fóra od Paříže až po New York. Doba byla k lidské svobodě a tvorbě nepřiznivá, ale bylo jaro, údolí se svažovalo krásným petřínským vrchem dolů k řece, my byli o 30 let mladší a dnes mně připadá, že jsme se neustále smáli. Později se naše odborné cesty opět rozdělily, ale i tak naše setkání zanechalo nesmazatelné stopy. Prof. Jaroslav Blahoš je tím, kdo mne vyučil přísnému stylu vědecké práce. Přiznávám, že můj první článek o TRH (ve kterém jsme nota bene přiznali prvenství objevu tohoto působku zaslouženému prof. Vratislavu Schreiberovi) mi vrátil k přepracování čtrnáctkrát. Od té doby víím, že to není nic pokoujícího a že ten, kdo to dělá v dobré víře,



Profesor MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. ve Faustově domě v březnu letošního roku při předávání Ceny Časopisu lékařů českých za nejlepší práci v roce 2004

vyjadřuje tak vlastně naději, že adept vědy je použitelný a má smysl se s ním pracně zabývat. Když dnes vidím frustrované postgraduální studenty, jak se pod první recenzí svého článku zasláného do impaktovaného časopisu vztekají a hází flintu do žita, musím se v duchu smát. Chybí jim Blahošova škola. Další stopu jsme vlastně, díky jednomu setkání v bistru na rohu Václavského náměstí a Krakovské ulice při Coca-cole, zanechali na odborném psychiatricko-farmakologicko-endokrinologickém pomezí na dlouhá léta. Napadlo nás totiž, že by se v psychiatrii mohly vyzkoušet blokátory kalciového kanálu. Tento nápad byl svým způsobem prioritní a do té doby nepublikovaný (i když – což jsme ale tehdy ještě nevěděli – na něm paralelně pracoval můj pozdější přítel Steve Dubovsky v Coloradu). Bez ohledu na to, že se z látek typu verapamilu na důležitou účinnou psychofarmaka, můžeme zpětným pohledem naši stopu dohledat: Obrátila pozornost k mechanismu účinku psychofarmak, která interferují s metabolismem vápníku. Upozornila na důležitost kalciových kanálů při přenosu vzruchu na centrálních synapsích. Vedla k testování hypotéz o změněném intracelulárním metabolismu vápníku u jednotlivých duševních poruch a v neposlední řadě inspirovala farmaceutický průmysl k víceméně úspěšným pokusům využít lipofilnějších kalciových antagonistů, než jsme používali my, jednak ke zvládnutí farmakorezistentních bipolárních rychlých cyklérů, a jednak k vývoji léků s neuroprotektivním účinkem na bázi kalciového antagonistu. Je radostné tu a tam zahlédnout, jak je naše tehdejší práce dodnes citována.

Popsat Blahošovu rozsáhlou vědeckou činnost v oblasti metabolismu kalcia, jeho zásluhu v osteologii a diabetologii, jeho činnost pedagogickou a publikační, přísluší snad více mně než kolegům z méně vzdálených oborů, než je psychiatrie. Je to však působení všem, kdož se v této zemi endokrinologii věnují, notoricky známé.

Před pěti lety jsem měl tu čest při podobné příležitosti jako dnes napsat do Praktického lékaře, že jedna vlastnost Jaroslava Blahoše stojí za to, aby byla vždy znovu připomínána: Nikdy nepropadl pokušení opustit své přátele ve chvíli, kdy potřebují už pouze oni jeho. Umí dohrávat šachové partie mezilidských vztahů do elegantních závěrů.

Zástupy těch, kteří mu kdysi pomohli, kterým naopak pomohl on, stovky pacientů, studentů a kolegů, si mohou být jisti, že je pozná i v době, kdy zůstanou na dlažbě. Z velkorysosti jeho formátu by se mohli učit všichni vypočítavci, kterým honba za vlastním prospěchem kouká křečovitě z očí a nejsou schopni ani určitého sebezapření.

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. se narodil 30. června 1930 v Horažovicích, jichž je čestným občanem. Lékařskou fakultu UK v Plzni ukončil s vyznamenáním v roce 1955. Jeho medicínské zájmy byly celkem vyhraněné již od studií, během nichž publikoval práce (i monografie) týkající se kloubní a kostní problematiky. Jako pracovník Endokrinologického ústavu u doc. Šilinka se zabýval endokrinologií v celé šíři. Koničkem mu však byl endokrinologie kosti a metabolismus kyseliny močové. Napsal první monografii o kalcitoninu u nás. Dva roky (1968–1969) pracoval na endokrinologické klinice prof. Klotze v Paříži. Kratší studijní pobyty absolvoval v Leedsu (prof. Care), v Tokyu (prof. Shishiba) a v Uppsale (prof. Boström). Od roku 1969 pracoval na interní klinice Fakulty dětského lékařství UK (nyní 2. LF UK) ve fakultní nemocnici Pod Petřínem, zprvu jako asistent, později docent, profesor a nakonec jako přednosta interní kliniky. V roce 1992 převzal po zrušení fakultní nemocnice Pod Petřínem vedení interní kliniky Vojenské lékařské akademie Jana Evangelisty Purkyně v Ústřední vojenské nemocnici v Praze. Tam také založil první osteocentrum v České republice.

Je zahraničním členem Académie Nationale de Médecine (Paříž), předsedou České lékařské společnosti J. E. Purkyně a bývalým prezidentem Světové lékařské asociace (World Medical Association – WMA). Jaroslav Blahoš byl poctěn řadou vyznamenání domácích i mezinárodních lékařských institucí. Jeho zvolení do Francouzské lékařské akademie je po J. E. Purkyňovi druhou volbou Čecha do této prestižní instituce. Navíc obdržel čestné medaile od několika dalších lékařských společností včetně americké a japonské. Je nositelem zlaté medaile 2. LF UK. Založil Association des médecins francophones tchèques et slovaques při ČLS JEP. Profesor Blahoš je také zakládajícím členem České lékařské akademie.

Publikoval hodně přes 300 časopiseckých prací a více než desítku monografií. Přednášel ve všech světadílech anglicky, francouzsky, německy a španělsky.

Koničkem prof. Blahoše je hudba, srovnávací lingvistika a literární historie. Jaroslav Blahoš je ženatý a má dva syny.

Vzpomínám na jubilantovy 50. narozeniny. Kdybychom tehdy znali svou budoucnost, asi bychom nevěřili tomu, co nám bude dopřáno prožít. Jediné, čemu já bych už tenkrát věřil stoprocentně, by byla predikce, že za pětadvacet let bude Jaroslav Blahoš vypadat stále stejně, bude svěží, šarmantní a v podstatě šťastný muž středního věku. Jsem přesvědčen, že ani dalších dvacet let na tom nic nezmění.

Milý Jaroslave, s vděčností a často na Tebe vzpomínám, děkuji Ti za všechno, co jsi vykonal pro nejen mne osobně, ale zejména pro českou endokrinologii a medicínu vůbec. Do dalších let Ti přeji stálý úsměv, věrné přátele a nehasnoucí šťastnou hvězdu.

Q.B.F.F.F. Tvůj Cyril Höschl

prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc.  
181 03 Praha 8, Ústavní 91

## NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

## KARL TOLDT

(3.5.1840 Bruneck - 13.11.1920 Vídeň)

O světový věhlas anatoma K. Toldta se dělí – podobně jako u mnoha dalších osobností – pražská lékařská fakulta s vídeňskou. Karl (někdy Carl) Toldt se narodil v tehdy rakouském, dnes italském Brunecku v nezámožné úřednické rodině, která brzy ztratila živitele. Avšak všichni čtyři její synové byli tak nadaní a pilní, že dosáhli vysokoškolských gradů. K. Toldta přitahovaly i humanitní vědy a váhal mezi studiem historie a medicíny. Pro druhou se rozhodl zřejmě zejména z důvodů ekonomických. Ve Vídni se totiž nabízela možnost studovat ji nejen na lékařské fakultě, ale i na tzv. Josefinu. To byla ve své době slavná medicínská akademie, kterou založil Josef II. v roce 1785 pro výchovu vojenských lékařů a o rok později ji postavil na roveň lékařské fakultě. Na ní mohli studovat nezámožní posluchači na státní útraty. V roce 1864 získal Toldt na Josefinu titul doktora medicíny a zahájil kariéru vojenského lékaře. Po dvou letech se vrátil na Josfinum jako asistent fyziologického ústavu, v roce 1869 se zde habilitoval z mikroskopické anatomie a začal ohlašovat přednášky z histologie. V roce 1871 přešel Toldt na vídeňskou lékařskou fakultu, kde získal místo asistenta v II. anatomickém ústavu. Znovu se zde habilitoval z histologie a v roce 1875 dostal titul mimořádného profesora anat-

mie. Na jaře roku 1876 přišel do Prahy, aby se zde s titulem řádného profesora deskriptivní anatomie ujal vedení anatomického ústavu. Zároveň vyučoval i teoretickou a praktickou histologii. V té době dospěla do závěrečného stadia výstavba nového anatomického ústavu v ulici U Nemocnice. Told se velmi iniciativně zapojil do prací spojených se stavbou i přestěhováním ústavu z nevyhovujících prostor v Karolinu. Již 15. října 1877 otevřel na svou dobu velkolepý ústav slavnostní přednáškou. Volbou tématu se přihlásil ke své zálibě v historii – krátce pohovořil o dějinách anatomie na pražské fakultě.

Ačkoliv měl tedy v Praze výborné podmínky pro výuku i vědeckou práci neodolal – tak jako řada pražských profesorů před i po něm – nabídce z vídeňské lékařské fakulty. Získat profesuru na univerzitě sídelního města představovalo vrchol kariéry univerzitního učitele v habsburském soustátí. Do Vídně přešel Toldt v roce 1884. Také zde ho čekala výstavba nového anatomického ústavu. Až do odchodu na odpočinek v roce 1908 patřil Toldt k nejvýznamnějším osobnostem vídeňské lékařské fakulty. Dvakrát zde zastával děkanskou funkci, ve školním roce 1897/98 stannul v čele vídeňské univerzity jako její rektor. Z této funkce vyplývalo i jeho doživotní členství ve vídeňské panské sněmovně. Told byl oceněn i řadou řádných i čestných členství v nejvýznamnějších vědeckých společnostech nejen v evropských zemích, ale i v zámorí (čestný člen společ-

ností amerických anatomů), což bylo v oné době bylo spíše výjimečné.

Toldtova bibliografie není mimořádně rozsáhlá (cca 50 prací), nicméně jeho přínos pro obory, kterým se jako badatel a pedagog zabýval, je neobyčejně významný. Na počátku své vědecké dráhy se zabýval hlavně histologickými a vývojovými otázkami a vypracováním mikroskopické injekční techniky. Zvláštní pozornost věnoval vývoji ledvin, jater a žaludku. Jeho obsáhlá učebnice histologie byla vydána třikrát (1877, 1884, 1888), dvou vydání se dočkala i jeho nejvýznamnější práce o růstových změnách a vývoji lidského zaživacího ústrojí (1879, 1889). Po odchodu z aktivní služby se zabýval zejména antropologií. V roce 1890 vydal přepracovanou a rozšířenou učebnici anatomie svého kolegy z Josefina i z vídeňské fakulty Karla Langera (Lehrbuch der systematischen und topographischen Anatomie). V letech 1896–1900 vycházel ve Vídni poprvé jeho slavný anatomický atlas, který se dočkal v roce 1950 dvacátého druhého vydání. Těžko odhadnout kolik tisíc mediků z celého světa – včetně našich zemí – v něm našlo neobyčejně názorné poučení v jedné ze základních lékařských disciplín.

*doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.  
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků I. LF UK  
120 00 Praha 2, Kateřinská 32  
e-mail: dejiny@lf1.cuni.cz*



*Život je otevřený, protože nic není hotového.  
Je radostno, že můžeš vše v něm vytvořit sám.*

BEDŘICH VÁCLAVEK