

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 145
2006, č. 8, s. 593-680
CLC EAL 145 (4)
593-680 (2006)

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

ROČNÍK 145 / 2006, č. 8

VEDOUcí REDAKTOR

Doc. MUDr. Petr Bartůnek, 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 Blabůš, 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 Holčák, DrSc.
Ústav sociálního lékařství LF MU
Komenského nám. 2, 662 43 Brno

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

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

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
I. 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
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Martin Vízek, 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

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

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

OBSAH

Úvodník	
<i>Schreiber V.</i> : Současný stav endokrinologie v České republice	595
Přehledový článek	
<i>Stárka L.</i> : Proměny endokrinologie	597
<i>Škrha J.</i> : Pankreatické hormony a hormonální regulace sekrece inzulinu	599
<i>Vaňhara P., Šmarda J.</i> : Regulace aktivity osteoklastů: prostor pro terapii některých onemocnění kostí	606
<i>Vodička J., Špidlen V.</i> : Spontánní pneumotorax	611
Komentář <i>Marel M.</i>	616
Komentář <i>Tošovský J.</i>	618
<i>Fuchs O.</i> : EVII a jeho úloha u myelodysplastických syndromů, myeloidní leukémie a dalších maligních onemocnění	619
<i>Seeman T.</i> : Arteriální hypertenze u dětí a dospívajících	625
Komentář <i>Wiedermann J.</i>	632
Původní práce	
<i>Seeman T., Šimková E., Kreisinger J., Vondrák K., Dušek J., Dvořák P., Janda J.</i> : Zlepšená kontrola hypertenze a její vliv na funkci štěpu u dětí po transplantaci ledviny	635
<i>Vobruba V., Srnský P., Černá O., Pokorná P., Kredba V., Sádlo M., Košut P., Martásek P.</i> : NO v léčbě respiračního selhání	639
Komentář <i>Fedora M.</i>	645
<i>Plavka R.</i> : Několik poznámek k inhalaci oxidu dusnatého (iNO) u nezralých novorozenců	
Dlouhodobá inhalace NO u nezralých novorozenců- „surfactant“ vaskulárního pólu nezralých plic?	646
<i>Cukrová V., Neuwirtová R., Bartůňková J., Jonášová A., Čermák J., Homolková H., Malíková I.</i> : Auto- a aloreaktivita T lymfocytů u myelodysplastického syndromu	647
Komentář <i>Klener J.</i>	653
<i>Homolka J., Krejbič F., Mazánková V.</i> : Velikost kožní reakce tuberkulinového testu u bakteriologicky ověřené tuberkulózy	654
<i>Nešpor K., Csémy L.</i> : Jak zlepšit sebeovládání u závislých na alkoholu a jiných látkách a u patologických hráčů? – pilotní studie	658
<i>Malina L., Polášková S., Pokorný A.</i> : Používání zevních fotoprotektivních prostředků u dětí pražské aglomerace	662
Kazuistika	
<i>Honzík T., Tesařová M., Hansíková H., Krijt J., Beneš P., Zámečník J., Wenchich L., Zeman J.</i> : Mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie (syndrom MNGIE)	665
<i>Nekl R., Mocková A., Bierhanzlová J., Kutilová J.</i> : Mekoniový ileus jako první příznak cystické fibrózy u novorozence	671
Dějiny lékařství	
<i>Zeman J., Zeman L.</i> : Z dějin péče o děti v českých zemích	673
<i>Titlbach J.</i> : Prof. MUDr. Wolf Jan, DrSc.	675
Sjezdy	
<i>Vecka M.</i> : ESCI workshop o vícenenasycených mastných kyselinách	677
<i>Brdička R.</i> : Pokroky ve funkční genomice	677
Osobní zprávy	679
Knihy	624
Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty	
<i>Svobodný P.</i> : Kamil Henner	680

CONTENTS

(No. 8, 4th August 2006) Journal of Czech Physicians

Editorial	
<i>Schreiber V.</i> : Present Say of Endocrinology in the Czech Republic	595
Review Articles	
<i>Stárka L.</i> : Metamorphosis of Endocrinology	597
<i>Škrha J.</i> : Pancreatic Hormones and Hormonal Regulation of Insulin Secretion	599
<i>Vaňhara P., Šmarda J.</i> : Regulation of Osteoclast Activity: A New Approach in the Therapy of Bone Diseases	606
<i>Vodička J., Špidlen V.</i> : Spontaneous Pneumothorax	611
Commentary <i>Marel M.</i>	616
Commentary <i>Tošovský J.</i>	618
<i>Fuchs O.</i> : EVII and Its Role in Myelodysplastic Syndrome, Myeloid Leukemia and Other Malignant Diseases	619
<i>Seeman T.</i> : Arterial Hypertension in Children and Adolescents	625
Commentary <i>Wiedermann J.</i>	632
Original Articles	
<i>Seeman T., Šimková E., Kreisinger J., Vondrák K., Dušek J., Dvořák P., Janda J.</i> : Improved Control of Hypertension and Its Effect on Graft Function in Children After Renal Transplantation	635
<i>Vobruba V., Srnský P., Černá O., Pokorná P., Kredba V., Sádlo M., Košut P., Martásek P.</i> : The Use of Nitric Oxide in the Treatment of Acute Respiratory Failure	639
Komentář <i>Fedora M.</i>	645
<i>Plavka R.</i> : Some Comments to Nitrogen Oxide Inhalation (iNO) in Immature Newborns	
Long-lasting Nitrogen Oxide Inhalation in Immature Newborns – A Surfactant of the Vascular Pole of Immature Lungs?	646
<i>Cukrová V., Neuwirtová R., Bartůňková J., Jonášová A., Čermák J., Homolková H., Malíková I.</i> : Auto- and Alloreactivity of T Lymphocytes in Myelodysplastic Syndrome	647
Commentary <i>Klener J.</i>	653
<i>Homolka J., Krejbič F., Mazánková V.</i> : Extent of Tuberculin Skin Testing Spot in Bacteriologically Verified Tuberculosis	654
<i>Nešpor K., Csémy L.</i> : Improving Self-control in Substance Dependent Persons and Pathological Gamblers? – A Pilot Study	658
<i>Malina L., Polášková S., Pokorný A.</i> : The Use of Photoprotection in Children of Prague Agglomeration	662
Case Reports	
<i>Honzík T., Tesařová M., Hansíková H., Krijt J., Beneš P., Zámečník J., Wenchich L., Zeman J.</i> : Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE)	665
<i>Nekl R., Mocková A., Bierhanzlová J., Kutilová J.</i> : Meconium Ileus as a First Symptom of Cystic Fibrosis in a Newborn	671
History of Medicine	
<i>Zeman J., Zeman L.</i> : From the History of Foster-care in the Czech Lands	673
<i>Titlbach J.</i> : Prof. MUDr. Wolf Jan, DrSc.	675
Congresses	
<i>Vecka M.</i> : Esci workshop on the Polyunsaturated Fatty Acids	677
<i>Brdička R.</i> : Advances in functional Genomics, South San Francisco, 25. and 26. April 2006	677
Personal News	679
Books	624
The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty	
<i>Svobodný P.</i> : Kamil Henner	680

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

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 Pressegross, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183, Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, 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 Špalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., IV. interní klinika I. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.

Rukopis předán do výroby dne 25. 6. 2005. Zaslání příspěvků se nevracejí, jsou archivovány ČLS JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné 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 jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r. o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

ÚVODNÍK

Současný stav endokrinologie v České republice

Schreiber V.*

III. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

Počátky české endokrinologie spadají do 30. let minulého století a základ jí položil Josef Charvát svou kapitolou „Choroby žláz s vnitřní sekrecí“ ve III. díle Pelnářovy „Pathologie a terapie nemocí vnitřních“ (Bursík a Kohout, Praha, 1935). Dílo Josefa Charváta mají čtenáři k dispozici v monografii „To byl profesor Josef Charvát“, uspořádané Š. Svačinou a P. Suchardou k 20. výročí Charvátova úmrtí (Galén, Praha, 2003) a v Charvátových pamětech (Charvát J.: „Můj labyrint světa. Vzpomínky, zápisky z deníků. Praha, Galén, 2005). Bylo několik dalších průkopníků – Vomela v Holešově, Spurný v Brně, K. Šilink v Praze (viz níže). Endokrinologii se v těch dobách zabýval i V. Laufberger (metamorfóza axolotlích neotenních larev podáváním štítné žlázy), E. Babák (termoregulace) a další. Není možné jít do podrobností, a tak se omezím na tři hlavní pracoviště, která přetrvávají od konce 2. světové války dodnes.

III. INTERNÍ KLINIKA I. LF UK A VFN

III. interní kliniku v tehdejší všeobecné nemocnici na Karlově náměstí jako součást tehdejší Fakulty všeobecného lékařství UK založil Josef Charvát v roce 1945 a od počátku ji vedl jako pracoviště věnované celkovému vnitřnímu lékařství s orientací na endokrinologii, nikoliv však výlučnou. Jejím přednostou byl jmenován až 13. února 1948. V roce 1957 byla při klinice založena „Laboratoř pro endokrinologii a metabolismus“, kde se klinický výzkum prolínal s výzkumem základním – M. Kandrác tu pracoval na steroidních hormonech, J. Dubovský a J. Petrášek na katecholaminech, V. Holeček a V. Schreiber v neuroendokrinologii (V. Holeček se podílel na klinickém zkoušení desmopresinu), O. Engelberth a J. Šrámková na imunologii (první RIA STH u nás) a mnozí další. J. Marek začíná soustavně studovat hypofyzární nádory, V. Pacovský tu začínal rozvíjet gerontologii a vědecké ošetřovatelství, jakož i osteologii, O. Bleha se specializoval na tyreopatie, později následován Z. Límanovou. V roce 1970 Charvát kliniku předává V. Pacovskému, zůstává však aktivním vedoucím Laboratoře pro endokrinologii a metabolismus až do roku 1983, kdy odchází do důchodu. Ale na kliniku dále pravidelně dochází až do své smrti v roce 1984. V roce 1990 byl konkurzem za nového přednostu vybrán J. Marek a pokračuje v Charvátově tradici, v roce 2001 konkurzem přejímá kliniku Š. Svačina a kromě klasické interny se zaměřením na endokrinologii rozvíjí lékařskou informatiku, zejména však diabetologii (J. Škrha) jako jeden z oborů, nejvíce relevantních pro zdravotní stav obyvatelstva (obezitologie, metabolický syndrom). Na klinice se dále udržuje

tradice hypofyzárních tumorů (J. Marek, V. Hána), steroidních hormonů (M. Kršek), osteologie (J. Štěpán), endokrinní hypertenze (J. Widimský), tyroidologie (Z. Límanová), hormonální aktivita tukové tkáně při metabolickém syndromu (M. Haluzík). Na klinice se uplatňuje řada nových doktorandů a klinika se dynamicky rozvíjí.

ENDOKRINOLOGICKÝ ÚSTAV

K 1. lednu 2007 vzpomene Endokrinologický ústav v Praze padesátí let od svého založení jako rezortního výzkumného ústavu Ministerstva zdravotnictví. Jeho základem byla „Sociálně zdravotnická poradna pro nemoci žláz s vnitřní sekrecí“, založená K. Šilinkem hned po 2. světové válce. Po únoru 1948 prošla „znárodněním“, její osudy byly dramatické a několikrát se jednalo o zrušení jejího nástupce „Výzkumného ústavu endokrinologického“ – pro který se K. Šilinkovi zázračně podařilo získat prostory ve voršílském klášteře. Šilinkovu výchozí triádu problematiky – endemickou strumu a jodový deficit, využití radioizotopů ve zdravotnictví a kybernetiku v medicíně dostal ústav do vínku a pokračoval v ní až do roku 2000. Výzkumná problematika byla během let, kdy se ve vedení vystřídalo 6 ředitelů (K. Šilink 1957–1973, V. Pečený 1973–1983, L. Stárka 1983–1987 a znovu 1990–2000, J. Vondra 1987–1990, K. Pacák 2001–2002, V. Hainer 2002 dosud) obohacena o problematiku steroidních hormonů (L. Stárka, R. Hampl aj. se světově významnými výsledky), diabetologii, imunoendokrinologii (I. Šterzl ml.), molekulární genetiku (B. Bendlová aj.), experimentální neuroendokrinologii (J. Nedvídková) a konečně obezitologii (V. Hainer aj.). Rozšířena byla i diagnosticko-léčebná báze ústavu z původního tyroidologické na celkově endokrinologicko-metabolickou. Ústav byl provázán s Motolskou nemocnicí (dr. Němec) a z jeho radioizotopového oddělení tam vznikla samostatná klinika nukleární medicíny, naše přední pracoviště, věnující se karcinomům štítné žlázy. Do ústavu byla umístěna subkatedra endokrinologie doškolovacího ústavu pod vedením V. Zamrazil. Ústav se věnuje postgraduální výuce, opakovaně se nabízelo propojení s I. LF a 2. LF UK a dokonce připojení k VFN, k němuž však nedošlo. Ústav nicméně i v posledních letech prosperuje vzdor permanentním finančním problémům, prostředky získává léčbou nemocných od pojišťoven a zejména úspěšný je v programech domácích i zahraničních grantových agentur. Trvalé zásluhy si získal za mapování jodového deficitu v ČR a v této činnosti stále pokračuje.

*Za spolupráce Lubomíra Stárky a Olgy Hníkové

KLINIKA DĚTÍ A DOROSTU 3. LF UK A FNKV

Nesmírně významnou roli v oboru dětské endokrinologie sehrála profesorka Jiřina Čížková-Písařovicová (1908–1994). Na tehdejší Hygienické fakultě UK vedla Kliniku dětí a dorostu ve FNKV a její přednostkou byla v letech 1952–1973. Byla zakladatelkou oboru u nás, úzce spolupracovala s J. Charvátem, který si jí nesmírně vážil. Byla laskavou oponentkou mnoha prací z oboru endokrinologie včetně kandidatury autora této vzpomínky. Po ní byli přednosty kliniky neendokrinologové, endokrinologie se tam však dále provozovala a získala si velké zásluhy. Byla to hlavně Olga Hníková (přednostkou 1990–1997), která u nás zavedla postnatální skřínink kongenitální hypotyreózy už v roce 1975, a ten pak byl v roce 1985 zaveden celostátně. Zachránily se tím stovky dětí od trvalého postižení. Stejně tomu bylo u časně detekce fenylketonurie, zavedené Bohunkou Blehovou (zemřela 1996). Současně klinika rozvíjela léčbu poruch růstu u dětí a stovky dětí (zejména po zavedení rekombinantního lid-

ského STH do terapie) byly zachráněny před hypofyzárním nanismem. I když později bylo centrum řízení indikací a distribuce drahého STH převedeno do Motolské dětské nemocnice, vinohradské pracoviště si získalo nehynoucí průkopnické zásluhy. Pokračuje v tom i Jan Lebl, který převzal vedení kliniky po O. Hníkové v roce 1997. Klinika se ovšem i nadále věnuje celému dětskému a dorostovému lékařství.

Tři články zveřejněné v tomto čísle dokreslují současný stav české endokrinologie. Bylo by bývalo možno vybrat z desítek dalších autorů, ale pro omezení rozsahu nezbývá, než aby se jim autor omluvil. Také je třeba dodat, že v průběhu posledního desetiletí vznikla řada privátních endokrinologických ordinací a jejich zástupci jsou členy výboru České endokrinologické společnosti. Jejím zakladatelem (tehdy jako Československé) byl v roce 1937 J. Charvát, který byl předsedou do roku 1981, kdy proti našim prosbám abdikoval a předsedou byl zvolen podepsaný. Od roku 1992 je předsedou J. Marek a sekretářem V. Hána.

Prosím, věnujte pozornost tomuto sdělení!

Po dohodě redakce ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH s nakladatelským a tiskovým střediskem ČLS JEP počínaje číslem 1/2005 zpoplatňujeme publikaci článku s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH, přičemž potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Důvodem k zavedení poplatku je mj. skutečnost, že ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH v posledních dvou letech zveřejňuje téměř 53 % prací z oblasti výzkumu podporovaných z veřejných zdrojů.

Přes finanční podporu, které se prezidiálnímu časopisu dostává cestou vedení ČLS JEP, je ekonomická situace časopisu obtížná a limitující. Uvedené opatření považujeme za legitimní a doufáme, že se setká s pochopením autorů prací.

S oznámením o doručení rukopisu Vám redakce zašle formulář objednávky k publikaci vaší práce. Po navrácení vyplněné objednávky Nakladatelskému a tiskovému středisku ČLS JEP bude Vaše práce neprodleně předána k recenzi. Částka bude zálohově fakturována ve fázi korektury a daňový doklad Vám bude zaslán po zveřejnění článku.

Věnujte, prosím, zvýšenou pozornost aktualizovaným pokynům pro autory. Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

*doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
vedoucí redaktor*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Proměny endokrinologie

Stárka L.

Endokrinologický ústav, Praha

SOUHRN

Za uplynulé půlstoletí došlo nejen ke změně definice hormonu, chápání endokrinního aparátu a mechanismu působení hormonů, ale i k obrovskému nárůstu technických možností diagnostiky a léčby endokrinopatií. Endokrinologické poznatky pronikají do řady dalších medicínských oborů, a tím se také částečně stírají hranice mezi nimi a klasickou endokrinologií. Je třeba uvažovat o budoucích požadavcích pacientů v endokrinologické ordinaci a o potřebném počtu endokrinologů k plnění jejich budoucích úkolů. Kromě dosavadní péče o nemocné s endokrinopatiemi je třeba počítat i s požadavky osob, které sice nepovažujeme za nemocné, ale které si budou chtít vylepšit svůj hormonální profil, například pro prevenci příznaků stárnutí, zlepšení sexuálního života nebo vylepšení tělesného obrazu úpravou váhy nebo výšky.

Klíčová slova: hormony, endokrinopatie, endokrinní diagnostika, endokrinní léčba, potřeba endokrinologů.

SUMMARY

Stárka L.: Metamorphosis of Endocrinology

During the last half of century we witnessed not only changes in the definition of hormone, in the conception of endocrinology and in understanding of mechanisms of hormone action, but also an immense development of technical tools of endocrine diagnostic and therapy. Endocrinology has had a profound impact on other branches of medicine with the consequence that the frontiers of classical endocrinology are slowly vanishing. It is time to ask what will be the future demands of patients and whether there will be appropriate number of specialists in endocrinology in the near future. Besides the present type of care of the patients with endocrinopathies it is necessary to envision a new type of patient requesting „comfort therapy“, as e.g. improvement of signs of aging, declining sexuality, or body height or weight.

Key words: hormone, endocrinopathies, endocrine diagnostic, endocrine therapy, specialists in endocrinology.

St.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 597–598.

Před 50 lety, když jsem přicházel jako biochemik do steroidní laboratoře tehdy vznikajícího Endokrinologického ústavu, se zdálo vymezení úkolů endokrinologie poměrně jasné. Endokrinologie v té době sice u nás neměla na různých ustláno, protože se považovala za buržoazní pavědu, ale její hranice byly celkem zřetelně určeny a její definice byla srozumitelná. Byla to nauka o žlázách s vnitřní sekrecí, tedy o těch, které produkují hormony. Hormon definoval právě před 100 lety H. Starling (1) v originální formulaci: „the chemical messengers which, speeding from cell to cell along the blood stream, may coordinate the activities and growth of different parts of the body“.

Dlouho pak v mírně pozměněné verzi platilo, že hormon je chemická látka, produkovaná specializovanými žlázami (tak trochu definice kruhem), uvolňovaná z nich do krevního oběhu a transportovaná k vzdálenějším cílovým tkáním, v nichž pak vyvolává fyziologickou odpověď. Dnes z této definice neplatí téměř nic. Mnoho hormonů není produkováno specializovanými žlázami, ale specializovanými buňkami rozptýlenými v jiných tkáních nebo dokonce buňkami nijak specializovanými, ale určenými pro zcela jiné fyziologické úkoly (např. adipocyty, které tak trochu navíc k hlavní funkci secernují leptin, adiponectin nebo rezistin). Hormonální nebo prohormonální funkci mohou plnit dokonce i látky přijímané organismem zvenčí, ať již v potravě (kalciové ionty, cholesterol, provi-

taminy D), přenosem na dálku (feromony) nebo dokonce ve formě světelného signálu. Signál pak nemusí být přenášen krví, ale předáván sousedním buňkám nebo působit přímo na produkční buňku (parakrinní a autokrinní účinek). Ve smyslu dnes přijímané receptorové teorie o působení hormonů, která podtrhuje význam receptorů pro přenos hormonálního signálu do cílové tkáně, by cílové tkáně a buňky měly být vybaveny příslušnými receptory, ale ty zjišťujeme i v celé plejádě buněk, které za cílové pro hormon nepovažujeme.

Ani receptorová teorie nebyla ušetřena ztráty průhledného jednoduchého chápání. Původní koncepce předpokládala, že jeden hormon je kódován jedním genem, že jedna buňka produkuje jeden hormon, že jeden hormon má jeden receptor a jednu funkci, že odpověď na hormon je úměrná jeho koncentraci, a konečně, že hormonální terapie bude mít jednotnou předvídatelnou odpověď u různých pacientů. Opět je tomu dnes zcela jinak. Jeden gen může kódovat prohormon, z něhož vzniká pak celá řada vlastních hormonů (jako je tomu např. u proopiomelanokortinu), pro jeden hormon může existovat několik receptorů, jako je tomu např. pro estrogeny, a jeden receptor může být obsazován i jinými agonisty anebo antagonisty, než je cílový hormon, nadto u řady receptorů přenos signálu není nijak specifický: Cílová buňka může být vybavena celým souborem různých receptorů, membránových i jaderných, a mnohé z nich v konečném výsledku působí na další signální cesty v poměr-

ně chaotickém uspořádání. Přesto se výsledný obraz skládá do biologického děje, jako je diferenciacce nebo dediferenciacce, proliferace nebo programovaná smrt buňky a především slouží pro plnění její fyziologické úlohy. Do vzájemné souhry, cross-talku receptorů a hormonů přispívá něco kolem půl stovky nukleárních receptorů, více než tisíc známých receptorů spojených s G proteinem a menší počet receptorů jiného typu (receptory na guanylyl vázané nebo na fosforylaci závislé).

Neplatí také, že jeden hormon má pevně danou úlohu a už zcela neplatí, že hormonální léčba bude mít u různých pacientů vždy podobnou odezvu.

Za posledních 50 let se také nesmírně změnila technika stanovení hormonů, která je branou k endokrinologické diagnostice (2). V začátcích endokrinologie to vedle testů na zvířatech bylo nejvýše stanovení hormonů nebo jejich metabolitů v moči a jen výjimečně v krvi. Tato stanovení měla jen malou specifitu. Až imunoanalytické techniky a následně i technicky vyspělé přístrojové postupy jako různé typy chromatografie spojené s hmotnostní spektrometrií nebo techniky molekulární genetiky otevřely zcela cestu i ke stanovení vskutku nepatrných množství hormonů, jejich bezpečné identifikaci, ke stanovení pestré škály hormonálních metabolitů, stanovení počtu receptorů a jejich vazebných schopností a možností dojít až k molekulárně-biologické podstatě regulačních dějů na úrovni genů a jejich mutací. Původně byla jednoduchému fyzikálnímu vyšetření palpací přístupná jen štítná žláza, zatímco RTG retroperitoneální vyšetření nadledvin přinášelo jen nespolehlivou informaci o stavu této žlázy, stejně jako o hypofýze jsme mohli uvažovat jen na základě RTG selly. Dnes zobrazovací metody dovolují vidět do nitra organismu a sledovat v něm dokonce i (zatím jen) některé děje. Naši partneři z chirurgických oborů svými zákroky řeší dnes běžně situace, které byly ještě v polovině minulého století považovány za riskantní nebo zcela nevhodné pro operační terapii. V neposlední řadě i endokrinní léčba, založená na zkušenostech, se mění v léčbu založenou na důkazech. Fascinující pokrok některých medicínských odvětví – jako je například asistovaná reprodukce – by bez detailních znalostí endokrinologie nebyl vůbec možný.

Endokrinologie se stává nepostradatelnou partnerskou disciplínou i pro jiné medicínské obory. Hormony pronikají jako léčebné prostředky významně do imunologie, dermatologie, transplantologie, oftalmologie, gynekologie, psychiatrie a dalších oborů. Endokrinologie splývá zvolna s dalšími obory, které se zabývají metabolickými onemocněními, zejména s diabetologií (která je konec konců jedním z oborů endokrinologie), metabolickou osteologií, lipidologií, obezitologií a dalšími příbuznými odvětvími medicíny poruch regulací. Onkologie hormonálně dependentních neoplazií, které u žen i u mužů patří k nejčastějším nádorům, se dnes bez poznatků založených na endokrinologii neobejde. Stírají se hranice mezi třemi obory zabývajícími se regulačními okruhy a tento systém se začíná chápat jako neuroimunoendokrinologie.

Není se však třeba bát, že by endokrinologové ztratili své pacienty. Již prevalence tyreopatií, syndromu polycystických ovarií nebo hormonální dysbalance stárnoucí populace je dostatečným důvodem odhadovat, že snad každý čtvrtý občan potřebuje endokrinologické vyšetření. Tomu také odpovídá doporučení Výboru pro endokrinologii Evropské unie lékařských specialistů (3), které považuje za rozumné, aby na 50–60 tisíc obyvatel připadal jeden endokrinologický specialista nebo konzultant. Tomuto číslu odpovídá skutečný stav jen v některých zemích Evropské unie. Některé země překračují toto číslo až třikrát, jinde nedosahuje ani polo-

viny. Podle průzkumu by Evropská unie potřebovala celkem asi 7 tisíc endokrinologů a k náhradě přirozeného úbytku by měla zajistit přípravu nových endokrinologů přibližně v počtu 300 ročně. V USA se odhadovalo v roce 2003, že chybí 10–15 % do dostačujícího počtu endokrinologů a že i při nejrealističtější odhadu se tento nedostatek do roku 2020 prohloubí na 25–30 % (4, 5). Je také třeba počítat s novým typem pacienta, který bude vyhledávat radu endokrinologa. Půjde o jinak zdravé lidi, kteří budou chtít zlepšit například svou malou postavu, snížit chuť k jídlu, změnit tělesné složení v poměru svalů a tuku, upravit svou sexualitu, reprodukční schopnosti nebo korigovat důsledky stárnutí (6).

Podle futurologické vize z roku 1996 (7) bychom dnes už měli mít dostupný umělý pankreas, umělou krev, plnou dokumentaci na počítačové kartě a osobní přenosné monitory zdravotního stavu. I když se asi nesplní ani některé další prognózy z nedávné minulosti (7), jistě lze očekávat významný pokrok zejména v porozumění patogenezi a molekulárním mechanismům onemocnění. Do budoucna čeká zřejmě teoretickou endokrinologii nalezení nových ligandů pro tisíce známých receptorů, pro které jsou dosud příslušné signální ligandy neznámé – sirotčích receptorů tak ubude a my pokročíme v poznání mechanismů onemocnění. Farmaceutický výzkum a průmysl na tomto podkladě bude mít otevřené dveře k přípravě dalších léků – včtyř i dnes z prvních pěti set nejčastěji užívaných léčebných přípravků je polovina modulátorů receptorů. Na generační dohled je snad vyřešení některých problémů, jako je patogeneze a léčba inzulinové rezistence, syndromu polycystických ovarií, léčba velké rodiny imunoendokrinopatií nebo fyziologičtějšího podávání hormonů včetně léčby některých příznaků stárnutí nebo nalezení bezpečných prostředků pro kontrolu chuti k jídlu, a tím umožnit účinnější terapii obezity.

U nás jistě budeme pokrok sledovat, ale současný systém, který klade značné byrokratické překážky zavádění nových – a tedy většinou i dražších – postupů v diagnostice i terapii, bude mít zřejmě i nadále značný retardační efekt.

I když veškeré prognostikování se podobá spíše hádání z kávové sedliny, lze přesto téměř s určitostí do budoucna říci, že budeme o humorálním řízení ve zdraví a nemoci vědět v blízké budoucnosti mnohem více než dnes, že naše poznatky povedou k novým cestám v diagnostice i léčbě, ale že si tyto cesty vyžádají další a mnohdy nedostupné výdaje.

LITERATURA

1. **Hillier, S. G.:** 100 years of hormones: pathway biology as the fifth force in endocrinology. *J. Endocrinology*, 2005, 184, s. 3-4.
2. **Wilson, J. D.:** The evolution of endocrinology. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2005, 62, s. 389-396.
3. **Bouillon, R.:** The future of endocrinology and the endocrinologist of the future. *Hormone Res.*, 2001, 56 (Suppl. 1), s. 98-105.
4. **Kimball, H. R.:** The future endocrinology workforce. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, s. 1977-1978.
5. **Rizza, R. A., Vigersky, R. A., Rodbard, H. W. et al.:** A model to determine workforce needs for endocrinologists in the United States until 2020. *Endocr. Pract.*, 2003, 9, s. 210-219.
6. **Lamberts, S. W., Romijn, J. A., Wiersinga, W. M.:** The future endocrine patient. Reflections on the future of clinical endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.*, 2003, 149, s. 169-175.
7. **Dobson, R.:** Researchers try crystal ball gazing to predict future. *Brit. Med. J.*, 1996, 313, s. 706.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Pankreatické hormony a hormonální regulace sekrece inzulínu

Škrha J.

III. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Endokrinní část pankreatu produkující inzulín, glukagon, somatostatin a pankreatický polypeptid podléhá mnoha typům regulací, z nichž regulační úloha enteropankreatické osy zaujímá přední místo. Inkretinový účinek glukózo-dependentního inzulínotropního peptidu (GIP) a glukagonu podobnému peptidu 1 (GLP-1) se významně účastní regulace sekrece inzulínu, která je pod modulačním vlivem mnoha dalších hormonů. Diabetes mellitus podobně jako poruchy jiných hormonů mohou být proto příčinou porušené regulace inzulínu i ostatních pankreatických hormonů.

Klíčová slova: pankreatické hormony, sekrece inzulínu, inkretinové hormony.

SUMMARY

Škrha J.: Pancreatic Hormones and Hormonal Regulation of Insulin Secretion

Endocrine pancreas producing insulin, glucagon, somatostatin and pancreatic polypeptide is under the influence of different types of regulation; among them the regulatory role of enteropancreatic axis plays an important role. Incretin effect of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is significantly involved in the insulin secretion which is modulated by many other hormones. Diabetes mellitus, similarly to disturbances of other hormones, can cause impaired regulation of insulin and other pancreatic hormones.

Key words: pancreatic hormones, insulin secretion, incretin hormones.

Šk.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 599–605.

ZÁKLADNÍ TYPY HORMONŮ V BUŇKÁCH PANKREATU

Endokrinní buňky ostrůvků jsou schopny produkovat velké množství hormonů (tab. 1), z nichž se většina fyziologicky neuplatňuje. Řada z nich je produkována v endokrinních buňkách jiných orgánů, odkud se účastní hormonálních nebo též parakrinních regulací. Mohou pak ovlivňovat i sekreci vlastních pankreatických hormonů. Sem patří hormony trávicího traktu, např. glukózo-dependentní inzulínotropní peptid (GIP) nebo glukagonu-podobný inzulínotropní peptid-1 (GLP-1), které se podílejí na „inkretinovém efektu“ sekrece inzulínu. Fyziologický význam mají především čtyři hormony tvořené v základních čtyřech typech buněk pankreatu.

Inzulín

Inzulín byl objeven v roce 1921 a krátce poté označen jako protein, i když jeho primární struktura byla popsána později, a to jako vůbec prvního proteinu Sangerem, který za ni obdržel Nobelovu cenu (1). Inzulín je polypeptidový hormon tvořený řetězcem A obsahujícím 21 aminokyselin a řetězcem B s 30 aminokyselinami, které jsou spojeny dvěma disulfidickými můstky prostřednictvím cystinu v poloze CysA7 a CysB7, resp. CysA20 a CysB19. Další disulfidická vazba je uvnitř A řetězce (A6 a A11). Struktura inzulínu je u obratlovců značně konzervativní, což dokládá vysoký stupeň homologie. Prasečí inzulín se od lidského liší pouze v jedné aminokyselině (náhradou alaninu za treonin v poloze B30), kdežto hovězí inzulín se liší ve třech aminokyseli-

nách (alanin místo treoninu v poloze A8 a B30 a valin místo leucinu v poloze A10). Celkem šest molekul inzulínu tvořících hexamer se váže na dva atomy zinku. Z této struktury se mohou uvolnit tři dimery, tedy tři dvojice molekul inzulínu. Prostorové uspořádání včetně polárních a hydrofobních aminokyselin a vzta-hy jednotlivých aminokyselin v řetězci ovlivňují stabilitu molekuly a vazbu inzulínu na receptor.

Inzulín vzniká po odštěpení spojovacího peptidu (C-peptidu) z molekuly proinzulínu, který vytváří spojení mezi řetězcem A a B. Na rozdíl od inzulínu je struktura C-peptidu značně variabilní z hlediska počtu i druhu aminokyselin, takže se mu kromě vlivu na vzájemné uspořádání obou řetězců inzulínu při biosyntéze nepřipisovala žádná významná funkce. Přesto se zdá, že C-peptid má určité endokrinní funkce a některé jsou zprostředkované stimulací Na,K-ATPázy (2, 3).

Vedle normálních molekul inzulínu a proinzulínu byly popsány genové mutace s pozměněnou primární strukturou (4). Sem patří tři typy pozměněných molekul inzulínu PheB25Leu, PheB24Ser a ValA3Leu, jejichž biologický účinek je snížen, což se projeví diabetem. Mutace genu pro inzulín mohou vést k porušenému uvolňování inzulínu z molekuly proinzulínu, které vede k familiární hyperproinzulinémii. Jednou z těchto odchylek ke mutace HisB10Asp. Proinzulín je méně účinný, má sníženou clearanci a akumuluje se v oběhu. Inzulín HisB10Asp uvolněný proteolytickým štěpením z proinzulínu má na rozdíl od jiných abnormálních inzulínů zvýšenou afinitu k inzulínovému receptoru.

Tab. 1. Přehled buněk a hormonů Langerhansových ostrůvků

Typ buňky	zastoupení (%)	hormon
alfa (A)	15–20	glukagon (glicentin, GLP-1), TRH, cholecystokinin, peptid YY, pankreastatin
beta (B)	60–80	inzulín, IAPP/amylin, tyreotropin-uvolňující hormon (TRH), peptid podobný kalcitoninovému genu (CGRP), gastrin, pankreastatin
delta (D)	5–10	somatostatin, met-enkefalin, CGRP, pankreastatin
PP	15–20 ???	pankreatický polypeptid, met-enkefalin, peptid YY
delta 1	<1	vazoaktivní intestinální polypeptid
EC	<1	substance P, serotonin
G ₁	<1	gastrin, peptid podobný ACTH
epsilon (E)	?	ghrelin

Glukagon

Existenci glukagonu předpokládali již Banting s Bestem, ale struktura byla odhalena až v roce 1957. Jeho gen je umístěn na 2. chromozómu. Molekula obsahuje 29 aminokyselin v jednoduchém řetězci, který vzniká odštěpením z molekuly proglukagonu tvořeném 160 aminokyselinami. Proglukagon vzniká jednak v A buňkách pankreatu, jednak jej syntetizují L buňky ilea. Molekula proglukagonu obsahuje glicentinu příbuzný peptid (GRPP), glukagon, glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) a glukagonu podobný peptid 2 (GLP-2). V pankreatu a ve střevě je molekula proglukagonu zdrojem jiných peptidů (obr. 1). Zatímco v pankreatu vzniká z proglukagonu aktivní glukagon, kdežto glicentinu podobný pankreatický peptid (GRPP) a hlavní fragment proglukagonu jsou biologicky neaktivní, ve střevní sliznici je gen proglukagonu zdrojem N-terminálního glicentinu tvořeného GRPP s oxynomodulinem a dále molekuly GLP-1 a GLP-2 (5). Glukagon vytváří trimery. Jeho C-terminální část se váže na specifický receptor, N-terminální část je nezbytná pro jeho účinek.

Glukagon je secernován A buňkami pankreatu jednak vlivem aminokyselin, zejména argininu a alaninu, jednak vlivem hypoglykémie. Již hraniční nebo jen mírně snížené hodnoty glykémie kolem 3,4–3,7 mmol/l jsou stimulem pro uvolnění glukagonu. Inzulín normálně inhibuje sekreci glukagonu, jak vyplývá z centrifugální perfuze ostrůvků krví. Katecholaminy, cholecystokinin, glukózodependentní inzulínotropní peptid (GIP) a glukokortikoidy podporují sekreci glukagonu, kdežto somatostatin a vysoké hladiny volných mastných kyselin působí inhibičně. Poločas glukagonu v cirkulaci je 3–6 minut.

Glukagon zvyšuje tvorbu glukózy v játrech, a to jednak stimulací glykogenolýzy, jednak glukoneogeneze. Váže se na receptor hepatocytu, který cestou G-proteinu vyvolá tvorbu cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). Následuje aktivace proteinkinázy A způsobující fosforylaci proteinů, zejména enzymů zapojených do metabolických drah. Aktivuje se jak dráha s mitogenem aktivovanou proteinkinázou (MAPK), tak s fosfatidylinositol-3-kinázou. Signalizační kaskáda ovlivní oba pochody tvorby glukózy, tj. glykogenolýzu i glukoneogenezi. Podobně je stimulována lipolýza a ketogeneze. Poměr koncentrací inzulínu a glukagonu udržuje fosforylačně defosforylační pochody v buňce vedoucí k aktivaci nebo inhibici regulujících enzymů, a tím ovlivňují směr přeměny základních živin.

Somatostatin

Somatostatin byl identifikován v roce 1973 v hypothalamu, kde inhiboval sekreci růstového hormonu, ale postupně byly odhaleny jeho účinky i v trávicím traktu (6). Gen pro somatostatin je na

3. chromozómu, preprosomatostatin má 116 aminokyselin. Vlastní molekula somatostatinu se skládá ze 14 aminokyselin uspořádaných do kruhu. Vedle toho se podílí na imunoreaktivitě asi 5–10 % molekul obsahujících 28 aminokyselin. Tvoří se jednak v buňkách centrálního a periferního nervového systému, ale jeho hlavním zdrojem jsou D buňky pankreatu a trávící trubice. Působí několikaletým mechanismem, neboť se jednak uvolňuje do krve, ale vedle toho působí typicky parakrinně. Přitom se uplatňuje jeho modulační, a to převážně inhibiční vliv na další hormony trávicího traktu, v němž ovlivňuje řadu funkcí. Nitrobuněčný účinek nastává po vazbě na specifický receptor jednak tvorbou cyklického AMP, jednak cestou transportu kalciových iontů.

V pankreatu se uplatňuje modulační aktivita somatostatinu, a to jak v Langerhansových ostrůvcích, tak v exokrinní části. Výsledné efekty jsou závislé na vnitřní souhře mezi trojicí hormonů, totiž inzulínu, glukagonu a somatostatinu. Zatímco sekrece inzulínu je inhibována somatostatinem jak při vysoké, tak při nízké koncentraci glukózy, sekrece glukagonu je potlačena jen při nízké koncentraci glukózy. Vzájemné působení hormonů uvnitř ostrůvků je tudíž ovlivněno dalšími faktory. Somatostatin-28 je až desetkrát účinnější v inhibici sekrece inzulínu než somatostatin-14.

Somatostatin inhibuje sekreci enzymů exokrinního pankreatu, ale nepůsobí na sekreci bikarbonátu. V trávící trubici dochází jeho vlivem k inhibici sekrece a motility, a to jak přímo, tak prostřednictvím dalších hormonů (např. ovlivněním sekrece, a tím i účinku cholecystokininu). V žaludku inhibuje exokrinní i endokrinní sekreci a současně i motoriku. Sekreci kyselých žaludečních šťáv inhibuje somatostatin prostřednictvím inhibice sekrece histaminu, kdežto sekreci gastrinu reguluje parakrinně. Somatostatin také ovlivňuje žaludeční peptid ghrelin.

V tenkém střevě se uplatňuje vliv somatostatinu na absorpci nutričních a na motorickou aktivitu střevní stěny. Somatostatin prodlužuje transportní čas obsahu tenkého střeva, a tím může ovlivnit sekreční průjem, především redukcí sekrece elektrolytů do lumen střeva, kdežto absorpce elektrolytů není významněji ovlivněna. V tlustém střevě je somatostatin silným inhibitorem sekrece chloridů.

Pankreatický polypeptid

Pankreatický polypeptid (PP) se vyskytuje v PP buňkách lokalizovaných v ostrůvcích zadní části hlavy pankreatu (tzv. processus uncinatus). PP se skládá z 36 aminokyselin. Jeho plazmatická koncentrace stoupá vlivem smíšené stravy, kdežto reakce na nitrožilní podání glukózy nebo aminokyselin je malá. Předpokládá se inkretinový efekt (zřejmě podmíněný GIP a GLP-1). Fyziologický účinek PP není znám. U řady endokrinně aktivních nádorů trávicího traktu

(zejména glukagonomu, VIPomu, gastrinomu, ale i inzulinomu) byly nalezeny zvýšené plazmatické koncentrace PP.

SYNTÉZA INZULÍNU

B buňka pankreatu je jediným zdrojem inzulinu u člověka. V ní probíhá jeho syntéza a z ní se hotový hormon uvolňuje do krevního oběhu. Oba procesy podléhají složitým regulacím, které umožňují fyziologické působení hormonu v organismu. Inzulín pak účinně zajišťuje metabolickou homeostázu s bezprostředním ovlivněním glykémie. Jakékoli porušení syntézy a sekrece inzulinu se projeví patologickou změnou podmiňující vznik buď hyperglykémie (diabetes mellitus nebo jiná porucha glukózové homeostázy) nebo hypoglykémie (endogenní hyperinzulinismus při nezidiomu nebo hyperinzulinemická hypoglykémie u dětí ap.). Fyziologická syntéza i sekrece inzulinu má tudíž pro organismus zásadní význam.

Regulace syntézy inzulinu

B buňka je místem syntézy a uskladnění inzulinu v sekrečních granulích, a to v množství, které je nezbytné pro aktuální potřebu organismu. Při zvýšených nárocích na sekreci stoupá i syntéza inzulinu.

Gen pro inzulin je u člověka lokalizovaný na 11. chromozómu mezi genem pro tyrozinhydroxylázu (TH) a genem pro inzulinu podobný růstový faktor 2 (IGF-2). Biosyntéza inzulinu začíná aktivací komplexu promotorového genu pro inzulin zprostředkovaného několika transkripčními faktory (zejména Pdx1, neuroD/beta2 a dalšími), které se váží na specifická místa (označená A, E, C a Z) promotoru v molekule DNA a vzájemně kooperují (7). Kombinace jejich pozitivního účinku má zesilující efekt na spuštění transkripce, naopak faktor navázaný na místo Z působí oslabení transkripce.

Do aktivace promotorového komplexu je zapojena glukóza jako významný metabolický „spouštěč“ syntézy inzulinu. Aktivace transkripčního komplexu promotoru je charakterizována vazbou Pdx1, neuroD a dalších faktorů na příslušná místa promotorového genu, k níž dochází zřejmě vlivem jejich fosforylace. Transkripce inzulinu je stimulována glykolýzou probíhající uvnitř B buňky. Zároveň se biosyntéza inzulinu zvyšuje zpětnovazebně vlivem sekrece inzulinu z B buňky (8).

Inzulín se syntetizuje ve formě preproinzulinu. Signální peptid obsahující 24 aminokyselin zprostředkuje vazbu preproinzulinu na membránu endoplazmatického retikula a umožní jeho průnik dovnitř retikula. Pak vlivem peptidázy dojde k odštěpení signálního peptidu a uvolnění proinzulinu. V závislosti na ATP, Ca²⁺, guanosin trifosfátu a síti mikrotubulů se proinzulín přemísťuje z endoplazmatického retikula do Golgiho komplexu a odděluje se od ostatních sekrečních proteinů a enzymů. V Golgiho komplexu se objevují nezralá sekreční granula, jejichž povrch je kryt klathrinem vytvářejícím síť. Maturace granulí pak spočívá ve ztrátě klathrinu, progresivní acidifikaci (dosažené pH je 5,0–5,5) a v konverzi proinzulinu, která je závislá na hodnotě pH. Proinzulín se štěpí endopeptidázami, přičemž typ I štěpí specificky vazbu mezi Arg31 a Arg32, kdežto typ II štěpí vazbu mezi Lys64 a Arg65. Vlivem působení pouze jedné endopeptidázy vznikají meziproducty, v nichž C-peptid zůstává navázaný buď s A řetězcem (des-31,32 proinzulín), nebo B řetězcem (des-64,65 proinzulín). U zdravého člověka je možno prokázat nalačno v periferní krvi asi 5–10 % proinzulinu a jeho meziproductů. V granulích uvolněný inzulin v asociaci se zinkem vytváří hexamery a při nízkém pH krystalizuje. Inzulínové krystaly jsou příčinou denzního jádra granulí pozorovaných elektronovou mikroskopií.

Biosyntézu proinzulinu regulují nutrienty, hormony a neuropřenašeče. Glukóza působí stimulačně na syntézu při prahové koncentraci mezi 2–4 mmol/l, kdežto pro sekreci se uplatňují koncent-

race 4–6 mmol/l. Maximální biosyntéza proinzulinu nastává při koncentraci glukózy 10–12 mmol/l (9). Biosyntézu stimuluje i další cukry a nutrienty, pokud se metabolizují, ale jejich účinek je nižší. Z hormonů se podílejí na stimulaci biosyntézy inzulinu zejména růstový hormon, glukagon a glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1). Katecholaminy působí inhibičně, kdežto somatostatin syntézu neovlivňuje. Biosyntéza proinzulinu se zvyšuje v těhotenství a vlivem obezity, hladovění a stárnutí vedou naopak k jejímu útlumu.

Mezi biosyntézou a sekrecí inzulinu existují rozdíly v regulačních vlivech (4). Biosyntéza nezávisí na Ca²⁺, naopak závisí na Mg²⁺. Deriváty sulfonylurey ani diazoxid syntézu neovlivňují a podobně ani proteinkináza C. Mastné kyseliny s dlouhým řetězcem působí spíše inhibičně.

HORMONÁLNÍ REGULACE SEKRECE INZULÍNU

Sekreci inzulinu moduluje vlivy autokrinní, parakrinní, neurokrinní a endokrinní, které ovlivňují výsledný efekt působení glukózy jak ve smyslu potenciace, tak inhibice. Pozorované *in vitro* efekty nejsou vždy převoditelné do účinku v celém organismu. To platí zejména o autokrinních a parakrinních vlivech. Hormonální působky ovlivňují B buňku, a tím i sekreci inzulinu prostřednictvím receptorů a následně cestou „druhých posílů“. K nim se řadí cAMP, inositolfosfát a diacylglycerol. cAMP vytvořený z ATP účinkem adenylátcyklázy působí na proteinkinázu A, která stimuluje sekreci inzulinu jak spouštěcí cestou fosforylací a aktivací kalciového kanálu, tak amplifikací – zesílením účinnosti kalciových iontů na exocytózu. Touto cestou působí **GIP**, **GLP-1** a **glukagon**. Acetylcholin působící cestou muskarinových receptorů ovlivňuje membránovou fosfolipázu C, která štěpí fosfoinositidy. Uvolněný diacylglycerol vázaný na buněčnou membránu je aktivátorem proteinkinázy C, která působí amplifikačně na sekreci podmíněnou kalciovými ionty (10). Vedle toho vzniká inositoltrifosfát, který se váže na receptory membrán endoplazmatického retikula, z něhož pumpuje Ca²⁺ do cytoplazmy (11). Tím ovlivňuje spouštěcí signál, tedy množství intracytoplazmatického kalcia. Acetylcholin však působí v B buňce komplexnějším způsobem. Vede totiž ke zvýšenému toku sodíkových iontů, které přímo ovlivní kalciový kanál (12). Cestou diacylglycerolu působí také neuropřenašeč **cholecystokinin**. Oba inkretiny, tj. GIP a GLP-1, stimuluje sekreci inzulinu podmíněnou glukózou (13). Vedle inkretinového efektu však působení obou hormonů a zejména GLP-1 je natolik komplexní včetně vlivu na příjem potravy, na funkce v CNS a v jiných orgánech, že mohou ovlivňovat sekreci inzulinu i nepřímou (14).

Glukózo-dependentní inzulinotropní peptid (GIP)

Tato látka byla poprvé popsána v roce 1969 a její efekt byl počátku hodnocen v souvislosti s inhibicí žaludeční sekrece. Výzkumy v posledních letech ukázaly, že tento hormon tvořený zejména v K buňkách duodena stimuluje za fyziologických podmínek jednak postprandiální sekreci inzulinu zprostředkovanou glukózou a jednak stimuluje ukládání tuků. Právě vliv na sekreci inzulinu látkou uvolněnou z proximální části střeva po příjmu jídla vedl k původnímu označení termínem „inkretin“, jehož existence se předpokládala mnohem dříve, než byl objeven GIP. Insulinotropní působení GIP pak bylo prokázáno v několika experimentálních modelech, přičemž závislost efektu na přítomnosti glukózy se ukázala jako zcela zásadní, neboť zabránila nežádoucímu rozvoji hypoglykémie vlivem neadekvátní stimulace inzulinu při dietě s nízkým obsahem sacharidů.

Z obou uvedených efektů vyplývá, že se působení GIP značně překrývá s účinkem inzulinu (např. lipogenetický efekt), což může mít význam zejména při poruchách syntézy nebo sekrece inzulinu.

Při diabetes mellitus 1. typu byly nalezeny snížené koncentrace GIP v séru, kdežto při diabetes mellitus 2. typu byly tyto koncentrace zvýšené nebo normální. Studium receptorů pro GIP (GIPR) ukázalo, že při diabetes mellitus 2. typu dochází jednak k jejich desenzitizaci vlivem zvýšené koncentrace GIP nebo ke snížené expresi (15). Vedle toho byl prokázán i snížený poločas GIP a konečně i porucha stimulace sekrece GIP jídnem (15). Patofyziologie těchto změn však zatím nebyla vysvětlena. V jiném experimentálním modelu diabetes mellitus byla pozorována snížená exprese receptorů pro GIP (GIPR) na ostrůvkových buňkách, která by svědčila o sníženém stimulačním účinku GIP na inzulín při diabetu (16). Zdá se, že diabetes mellitus může velmi komplexním mechanismem ovlivnit působení tohoto hormonu. Naopak genetický defekt v inzulínotropním působení GIP může být zdrojem poruchy sekrece inzulínu u diabetiků nebo u osob s porušenou glukózovou tolerancí.

Klinicky perspektivní pro ovlivnění homeostázy glukózy jsou především výsledky některých experimentálních prací (17). Podařilo se vytvořit buněčnou linii z K buněk, v nichž je gen pro GIP asociován s genem pro inzulín. Transgenní myš s takto modifikovanými K buňkami střevní sliznice je schopna v nich tvořit inzulín, který ji ochrání před vznikem diabetu poté, co byly její B buňky ve sliznici zničeny streptozotocinem. Tento model otevírá nové perspektivy léčby diabetes mellitus, i když zatím jen na experimentálním poli.

Také úloha GIP v homeostáze lipidů je neméně významná, nebo je dokonce ještě větší. GIP stimuluje lipoproteinovou lipázu, a tím zvyšuje postprandiální clearanci chylomikronů. Dále stimuluje syntézu volných mastných kyselin a triacylglycerolů v tukové tkáni a zvyšuje senzitivitu tukové buňky k transportu glukózy (15). Právě na této úrovni se jeho působení značně překrývá s efektem inzulínu a oba zřejmě působí synergicky, nebo spíše se uplatňuje efekt GIP cestou stimulace účinku inzulínu. Z tohoto však současně vyplývá, že GIP může mít velmi úzký vztah k patogenezi obezity.

Nové perspektivy přináší výsledky experimentů na zvířecích modelech (18). Kmen myši, který nemá gen pro GIP receptor, je chráněn před obezitou a inzulínovou rezistencí indukovanými dietou s vysokým obsahem tuku. Za fyziologické situace probíhá konečná fáze syntézy triacylglycerolů za katalýzy enzymem acylkoenzym A: diacylglycerol transferázou 1, k čemuž, chybí-li efekt GIP (není-li přítomen jeho receptor), je exprese enzymu snížena a dochází k poruše ukládání tuku v adipocytech (18). Z tohoto elegantního modelu vyplývá, že se GIP může podílet na nutričně indukované obezitě.

Vzhledem k nálezům GIP receptorů v mozku se účinky tohoto polypeptidu mohou projevat v regulaci (či modulaci) sekrece i hypothalamo-hypofyzárních hormonů (19). Také další cílové buňky – jako například endotelie – mohou být cílem působení GIP, ale podrobnější informace zatím chybějí. GIP je štěpen (a tím inhibován) dipeptidylpeptidázou IV (DPPIV). Bylo pozorováno, že podání inhibitoru DPPIV vede ke zlepšení tolerance glukózy a zvýšení inzulínové senzitivity u obezných potkanů (20). Nabízí se však možnost, že tento efekt je více způsoben GLP-1 než GIP (viz níže).

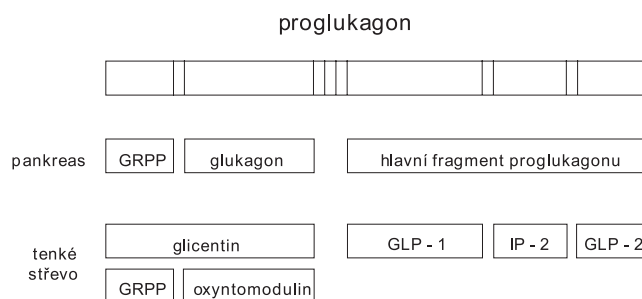
Je nepochybné, že GIP se účastní v organizmu řady dějů, jimiž ovlivňuje některé metabolické pochody. Na základě experimentálních výsledků se zdá, že některé účinky budou využity pro potřeby terapie vybraných klinických stavů.

Glukagonu podobný peptid (GLP-1)

Neméně významným inkretinem je vedle GIP také glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1).

Vzniká z genu pro proglukagon, který je exprimován jednak A buňkami pankreatu, jednak endokrinními L buňkami střevní sliznice obsaženými nejvíce v ileu, ale i v tlustém střevě (21). V někte-

rých buňkách střevní sliznice byl prokázán současně s GIP (22). Zatímco v pankreatu vzniká z proglukagonu aktivní glukagon, kdežto GRPP a hlavní fragment proglukagonu jsou biologicky neaktivní, ve střevní sliznici je gen proglukagonu zdrojem N-terminálního glicentinu a dále molekuly GLP-1 a GLP-2 (5) (obr. 1). Ze schématu vyplývá, že z jednoho genu prohormonu vznikají v buňkách pankreatu a střeva odlišné produkty.



Obr. 1. Štěpení molekuly proglukagonu v pankreatu a v tenkém střevě

Sekrece GLP-1 z buněk střevní sliznice podléhá přímo vlivu nutrientů obsažených v chymu, přičemž smíšená potrava má výrazný stimulační účinek. Uvolněný GLP-1 zvyšuje v pankreatu sekreci inzulínu z B buněk a také somatostatinu z D buněk, kdežto sekrece glukagonu z A buněk je tlumena. Tento efekt je podmíněn cirkulací krve uvnitř Langerhansových ostrůvků z centra do periferie a uplatňuje se při něm vliv zvýšené sekrece inzulínu na A buňky, zatímco na izolované A buňky má GLP-1 stimulační účinek (23). GLP-1 dále zvyšuje transkripci inzulínového genu a jeho biosyntézu (24). Inzulínotropní působení GLP-1 je přitom závislé na glukóze, neboť k uplatnění jeho efektu na B buňku je zapotřebí glukóza. Účinek GLP-1 se projeví inhibicí produkce glukózy játry a její zvýšenou clearancí v tukové a ve svalové tkáni, což je podmíněno inzulínem. Tyto efekty nejsou způsobeny samotným GLP-1 v periferních tkáních, ale jsou důsledkem ovlivnění hormonů pankreatu (25). GLP-1 má pro sekreci inzulínu podstatný význam, neboť se ukázalo, že chybění receptorů pro GLP-1 u myši způsobuje diabetes mellitus (26).

Vedle těchto účinků ukázaly experimentální práce, že GLP-1 indukují v progenitorových buňkách pankreatických vývodů expresi transkripčního faktoru IDX-1, který podmiňuje jejich transformaci na B buňky (27). V experimentální práci prováděné u diabetických myši se ukázalo, že transformační faktor IDX-1 přenesený pomocí adenovirového vektoru je schopen změnit subpopulaci hepatocytů na B buňky tvořící inzulín, který vedl k vymizení známek diabetu (28). Neogenetický účinek GLP-1 má zcela zásadní význam pro diferenciaci, a tedy i obnovu B buněk ostrůvků, u nichž je známo, že jejich životnost je 30–40 dní. Pak podléhají programované smrti (apoptóze). Podobný efekt má agonista GLP-1 tzv. exendin-4. Obě látky aplikované do kultury duktálních buněk AR42J vedly k jejich transformaci na buňky tvořící nejprve glukagon, pak současně inzulín a v dalším stadiu inzulín a pankreatický polypeptid (29). Toto sdělení přináší zásadní informaci o možném vývoji hormonů v embryonálním pankreatu. Transkripční faktory mají rozhodující význam pro expresi genů pro příslušný hormon pankreatu. Faktor PDX1 působí jako aktivátor genu pro inzulín a somatostatín, kdežto gen pro glukagon naopak tlumí. Jeho inaktivace tudíž způsobí vzestup počtu buněk tvořících glukagon, a tedy i zvýšení tvorby glukagonu (30).

GLP-1 však má řadu dalších účinků. Inhibuje motilitu a sekreci žaludku, a tím zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje pocit sytosti, a tím snižuje příjem potravy (31). Přesné mechanismy této regulace však zatím nejsou známy. Pankreatické a extrapancreatické účinky GLP-1 byly nedávno shrnuty v přehledném sdělení (32).

Klinicky se GLP-1 dostává do popředí zájmu diabetologů. Zatímco sekrece GLP-1 je normální u diabetiků 1. typu, u diabetiků 2. typu byla nalezena snížená sekrece GLP-1, která může odpovídat za porušenou sekreci inzulínu u tohoto typu diabetu (33). Podání GLP-1 u diabetiků 2. typu pak vede k úpravě sekrece inzulínu následkem zlepšené odpovědi B buněk na glukózu (34). Experimentální práce ukázaly, že podávání agonisty GLP-1 exendinu-4 zabránilo rozvoji diabetes mellitus 2. typu po parciální pankreatektomii u potkanů, kdežto u kontrolních zvířat „léčených“ fyziologickým roztokem se diabetes mellitus rozvinul (35). Léčba exendinem-4 znormalizovala postprandiální glykémie. GLP-1 se proto zdá být ideální látkou pro léčbu diabetes mellitus 2. typu. Jeho kontinuální podání nevede k hypoglykémii, neboť jeho efekt je závislý na glukóze. Podávání GLP-1 pacientům s diabetes mellitus 2. typu téměř normalizovalo glykémie, kdežto vysazení způsobilo opětovný vzestup glykemií (36). Problémem zůstává velmi krátký poločas GLP-1 (4–5 minut), který je způsoben jednak jeho vylučováním v ledvinách, ale především rychlou metabolizací účinkem DPPIV (5). Proto je současný výzkum zaměřen i na vývoj inhibitorů tohoto enzymu, které by mohly zlepšit efekt GLP-1 na sekreci inzulínu (37). Jiná cesta pak vede přes vývoj agonistů pro receptor GLP-1. Zdá se, že právě aktivace GLP-1 receptorů je jedním z nejslibnějších kroků pro léčbu diabetes mellitus 2. typu.

Při porovnání GLP-1 s GIP je patrné, že GLP-1 je účinnější látkou pro terapii diabetes mellitus 2. typu než GIP. Na tomto efektu se může podílet přímý stimulační vliv GIP na sekreci glukagonu, který pak oslabuje jeho celkový účinek (38). Pro terapii diabetes mellitus 2. typu se proto jeví využití efektu GLP-1 jako vhodnější než GIP.

Také u obézních osob byla nalezena porušená sekrece GLP-1, na níž se bude zřejmě podílet leptinová rezistence (39). Zatímco leptin stimuluje sekreci GLP-1 z L buněk, je snížený účinek leptinu provázen poklesem sekrece GLP-1. Tyto patofyziologické vztahy by pak mohly vysvětlit změny v sekreci inzulínu u metabolického syndromu zejména v kombinaci s diabetes mellitus 2. typu.

DALŠÍ HORMONÁLNÍ VLIVY

Na ovlivnění sekrece inzulínu se dále významně podílí **růstový hormon**, který prostřednictvím somatogenních a laktogenních receptorů v B buňce potencuje její růst, biosyntézu inzulínu i jeho sekreci (40). Deficit růstového hormonu se tudíž projevuje sníženou sekrecí inzulínu indukovanou glukózou. **Ghrelin** (objevený v roce 1999) uvolňovaný z endokrinních buněk žaludku a střeva, který je stimulatorem sekrece růstového hormonu, ovlivňuje prostřednictvím svých receptorů (GHS-R – growth hormone secretagogue receptors) lokalizovaných i na B -buňkách sekreci inzulínu. Působí inhibičně na sekreci inzulínu stimulovanou glukózou (41). **Glukokortikoidy** zvyšují sekreci inzulínu nepřímo přes inzulínovou rezistenci a též svým účinkem na glukoneogenezi. Jejich přímý efekt na B buňku je však inhibiční a je způsoben zeslabeným účinkem kalciových iontů na exocytózu (42). **Vitamin D** též pozitivně ovlivňuje sekreci inzulínu (43) prostřednictvím receptorů pro 1,25-dihydroxycholecalciferol prokázaných na B buňkách (44). Ženské gonadální steroidy působí inzulínotropně a zvyšují sekreci inzulínu ovlivněním vstupu kalcia do buňky (45).

Pokles sekrece inzulínu je podmíněn jak snížením vtoku kalcia do B buňky, tak zeslabením účinnosti kalciových iontů. Mechanismus závisí na opačných změnách, než jak jsou popsány při aktivaci. Snížený obsah cAMP, otevření ATP-senzitivních draslíkových kanálů i přímá inhibice kalciových kanálů jsou sice hlavní mechanismy, ale předpokládá se účast ještě dalších distálněji umístěných pochodů přímo ovlivňujících exocytózu, např. GTP-vázající

proteiny. Fyziologicky působí negativně na sekreci inzulínu **katecholaminy**, které se uvolňují zejména při cvičení a stresu, dále **galanin** a **somatostatin** uvolňovaný jednak z trávicí trubice vlivem tučného jídla (somatostatin-28), kdežto somatostatin-14 pocházející z D buněk pankreatu se uplatňuje méně (46). Také **leptin** má inhibiční vliv na sekreci inzulínu, zřejmě cestou aktivace fosfodiesterázy s poklesem cAMP a otevřením ATP-senzitivního draslíkového kanálu. Kromě vlivu na sekreci působí leptin též inhibičně na biosyntézu inzulínu (47). Předpokládá se existence adipo-inzulární osy (48), jejíž regulační úloha je zřejmě narušena při leptinové rezistenci.

Hormony štítné žlázy snižují obsah inzulínu v B buňkách zřejmě poklesem mRNA pro proinzulín (49) a způsobují opožděnou inhibici sekrece inzulínu po glukózovém stimulu. Tyroxin snižuje obsah inzulínu v pankreatu a glukózou stimulovanou sekreci inzulínu prostřednictvím zvýšené apoptózy B buněk (50). Z dalších hormonů působí inhibičně na sekreci inzulínu IGF-1, pankreastatin uvolňovaný z B buněk a působící tudíž autokrinně, některé opioidy, calcitonin gene-related peptide (CGRP) a ostrůvkový amyloidový polypeptid (IAPP) (1a). Jejich účinek při fyziologických regulacích je však malý.

Langerhansovy ostrůvky jsou intervovány adrenergními a cholinergními vlákny autonomního nervového systému. Adrenergní stimulace působí inhibičně na sekreci inzulínu, kdežto stimulace parasympatikou zprostředkovaná nervus vagus působí stimulačně. Také celá řada neuropřenašečů či hormonálních působků se podílí na této regulaci (51). Ačkoli účinky autonomního nervového systému byly experimentálně ověřeny, jeho regulační úloha *in vivo* není úplně jasná. Dva klinické poznatky však dokládají jeho fyziologický význam. Za prvé úloha cefalické fáze v sekreci inzulínu, která je regulována vagovým nervem, ovlivňuje postprandiální regulaci hladin glykémie a navíc po vagotomii byla prokázána snížená tolerance glukózy (52). Za druhé, po transplantaci pankreatu byla též zjištěna odchýlná inzulínová sekreční odpověď po jídle (53). Fungující autonomní nervový systém se tedy spolu s hormony podílí na fyziologické regulaci sekrece inzulínu *in vivo*.

ZÁVĚR

Sekrece pankreatických hormonů podléhá mnoha regulačním vlivům, které nastávají jednak přímo v důsledku interakcí endokrinních buněk pankreatu (autokrinní a parakrinní účinky), jednak vlivem modulačního působení hormonů trávicího traktu (s inkretinovým efektem) i dalších hormonů organismu. Diabetes mellitus není jen poruchou samotné syntézy a sekrece inzulínu, ale i příčinou dysregulace inkretinového efektu hormonů trávicího traktu. Tím pak mohou být ovlivněny jejich modulační účinky na endokrinní pankreas.

Zkratky

cAMP	– cyklický adenosinmonofosfát
CGRP	– calcitonin gene-related peptide
DPPIV	– dipeptidylpeptidáza IV
GHS-R	– growth hormone secretagogue receptors
GIP	– glukózodependentní inzulínotropní peptid
GLP-2	– glukagonu podobný peptid 2
GLP-1	– glukagonu podobný peptid-1
GRPP	– glicentinu příbuzný peptid
IGF-2	– inzulínu podobný růstový faktor 2
MAPK	– mitogenem aktivovaná proteinkináza
PP	– pankreatický polypeptid
TH	– tyrozinhydroxyláza

LITERATURA

1. **Sanger, F.:** Chemistry of insulin: determination of the structure of insulin opens the way to greater understanding of life processes. *Science*, 1959, 129, s. 1340-1344.
2. **Tsimaratos, M.:** Physiological effects of the connecting peptide. *Arch. Pediatr.*, 2005, 12, s. 442-448.
3. **Wahren, J., Ekberg, K., Johansson, J. et al.:** Role of C-peptide in human physiology. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000, 278, s. E759-E768.
4. **Rhodes, Ch. J., Shoelson, S., Halban, P. A.:** Insulin biosynthesis, processing, and chemistry. In: *Joslin's Diabetes mellitus*. Eds.: Kahn, C. R. et al., Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2005, s. 66-82.
5. **Holst, J. J.:** Treatment of type 2 diabetes with glucagonlike peptide 1. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 1998, 5, s. 108-115.
6. **Corleto, V. D., Delle Fave, G.:** Role of somatostatin in the human gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Endocrinol. Diab.*, 2003, 10, s. 72-77.
7. **German, M. S.:** Genetic regulation of islet function. In: *Joslin's Diabetes mellitus*. Eds.: Kahn, C. R. et al., Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2005, s. 54-64.
8. **Xu, G. G., Gao, Y. Y., Borge, P. D.:** Insulin regulation of beta-cell function involves a feedback loop on SERCA gene expression. *Ca²⁺ homeostasis, and insulin expression and secretion. Biochemistry*, 2000, 39, s. 14912-14919.
9. **Alarcón, C., Lincoln, B., Rhodes, C. J.:** The biosynthesis of the subtilisin-related proprotein convertase PC3, but not that of the PC2 convertase, is regulated by glucose in parallel to proinsulin biosynthesis in rat pancreatic islets. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, s. 4276-4280.
10. **Arkhammar, P., Nilsson, T., Welsh, M. et al.:** Effects of protein kinase C activation on the regulation of the stimulus-secretion coupling in pancreatic β -cells. *Biochem. J.*, 1989, 264, s. 207-215.
11. **Taylor, C. W.:** Inositol trisphosphate receptors: Ca^{2+} -modulated intracellular Ca^{2+} channels. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998, 1436, s. 19-33.
12. **Gilon, P., Henquin, J. C.:** Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of the pancreatic β -cell function. *Endocr. Rev.*, 2001, 22, s. 565-604.
13. **Holst, J. J., Gromada, J.:** Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am. J. Physiol-Endocrinol. Metab.*, 2004, 287, s. E199-E206.
14. **Burcelin, R.:** The incretins: a link between nutrients and well-being. *Br. J. Nutr.*, 2005, 93, s. S147-S156.
15. **Tseng, Ch. Ch.:** Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: its role in glucose and lipid homeostasis. *Curr. Opin. Endocrinol. Diab.*, 2003, 10, s. 55-59.
16. **Lynn, F. C., Pamir, N., Ng, E. H. et al.:** Defective glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor expression in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetes*, 2001, 50, s. 1004-1011.
17. **Cheung, A. T., Dayanandan, B., Lewis, J. T. et al.:** Glucose-dependent insulin release from genetically engineered K cells. *Science*, 2000, 290, s. 1959-1962.
18. **Miyawaki, K., Yamada, Y., Ban, N. et al.:** Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat. Med.*, 2002, 8, s. 738-742.
19. **Ottlecz, A., Samson, W. K., McCann, S. M.:** The effects of gastric inhibitory polypeptide (GIP) on the release of anterior pituitary hormones. *Peptides*, 1985, 6, s. 115-119.
20. **Pospisilik, J. A., Stafford, S. G., Demuth, H. U. et al.:** Long-term treatment with dipeptidyl peptidase IV inhibitor p32/98 causes sustained improvements in glucose tolerance, insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and beta-cell glucose responsiveness in VDF Zucker rats. *Diabetes*, 2002, 51, s. 943-950.
21. **Mojsov, S., Heinrich, G., Wilson, I. B. et al.:** Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *J. Biol. Chem.*, 1986, 261, s. 11880-11889.
22. **Mortensen, K., Christensen, L. L., Holst, J. J., Orskov, C.:** GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regulatory Peptides*, 2003, 114, s. 189-196.
23. **Ding, W. G., Renström, E., Rorsman, P. et al.:** Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide stimulate Ca^{2+} -induced secretion in rat alpha-cells by a protein kinase A-mediated mechanism. *Diabetes*, 1997, 46, s. 792-800.
24. **Fehman, H. C., Göke, R., Göke, B.:** Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulin releasing polypeptide (GIP). *Endocr. Rev.*, 1995, 16, s. 390-410.
25. **Ahren, B., Larsson, H., Holst, J. J.:** Effects of glucagon-like peptide-1 on islet function and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, s. 473-478.
26. **Scrocchi, L. A., Brown, T. J., McClusky, N. et al.:** Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat. Med.*, 1996, 2, s. 1254-1258.
27. **Habener, J. F.:** Glucagonlike peptide-1 agonist stimulation of β -cell growth and differentiation. *Curr. Opin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 8, s. 74-81.
28. **Ferber, S., Halkin, A., Cohen, H. et al.:** Pancreatic and duodenal homeobox gene 1 induces expression of insulin genes in liver and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia. *Nat. Med.*, 2000, 6, s. 568-572.
29. **Zhou, J., Wang, X., Pineyro, M. A. et al.:** Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic ar42j cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes*, 1999, 48, s. 2358-2366.
30. **Ritz-Laser, B., Gauthier, B. R., Estreicher, A. et al.:** Ectopic expression of the beta-cell specific transcription factor Pdx1 inhibits glucagon gene transcription. *Diabetologia*, 2003, 46, s. 810-821.
31. **Flint, A., Raben, A., Astrup, A., Holst, J. J.:** Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, s. 515-520.
32. **Valverde, I., Villanueva-Penacarrillo, M. L., Malaisse, W. J.:** Pancreatic and extrapancreatic effects of GLP-1. *Diabetes&Metabolism*, 2002, 28, s. S85-S89.
33. **VilSBoll, T., Krarup, T., Sonne, J. et al.:** Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, s. 2706-2713.
34. **Kjems, L. I., Holst, J. J., Volund, A., Madsbad, S.:** The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*, 2003, 52, s. 380-386.
35. **Xu, G., Stoffers, D. A., Habener, J. F. et al.:** Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*, 1999, 48, s. 2270-2276.
36. **Larsen, J., Jallad, N., Damsbo, P.:** One-week continuous infusion of GLP-111-1(7-37) improves glycemic control in NIDDM (abstract). *Diabetes*, 1996, 45 (Suppl.), s. 233A.
37. **Ahren, B., Simonsson, E., Larsson, H. et al.:** Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in Type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25, s. 869-875.
38. **Meier, J. J., Gallwitz, B., Siepmann, N. et al.:** Gastric inhibitor polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy subjects at euglycaemia. *Diabetologia*, 2003, 46, s. 798-801.
39. **Anini, Y., Brubaker, P. L.:** Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes*, 2003, 52, s. 252-259.
40. **Billestrup, N., Nielsen, J. H.:** The stimulatory effect of growth hormone, prolactin, and placental lactogen on β -cell proliferation is not mediated by insulin-like growth factor-1. *Endocrinology*, 1991, 129, s. 883-888.
41. **Chao, C. S., Sussel, L.:** Ghrelin, insulin, and the pancreatic islet. *Curr. Opin. Endocrinol. Diab.*, 2004, 11, s. 104-109.
42. **Lambillotte, C., Gilon, P., Henquin, J. C.:** Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion: an in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99, s. 414-423.
43. **Mathieu, C., Gysemans, C., Giulietti, A., Bouillon, R.:** Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*, 2005, 48, s. 1247-1257.
44. **Lee, S., Clark, S. A., Gill, R. K., Christakos, S.:** 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic β -cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology*, 1994, 34, s. 1602-1610.
45. **Al-Majed, H. T., Squires, P. E., Persuad, S. J. et al.:** Effect of 17 beta-estradiol on insulin secretion and cytosolic calcium in MIN6 mouse insulinoma cells and human islets of Langerhans. *Pancreas*, 2005, 30, s. 307-313.
46. **Strowski, M. Z., Parmar, R. M., Blake, A. D. et al.:** Somatostatin inhibits insulin and glucagon secretion via two receptor subtypes: an in vitro study of pancreatic islets from somatostatin receptor 2 knockout mice. *Endocrinology*, 2000, 141, s. 111-117.

47. **Seufert, J.:** Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes*, 2004, 53 (Suppl. 1), s. S152-S158.
48. **Kieffer, T. J., Habener, J. F.:** The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic β -cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000, 278, s. E1-E14.
49. **Fernandez-Mejia, C., Davidson, M. B.:** Regulation of glucokinase and proinsulin gene expression and insulin secretion in RIN-m5F cells by dexamethasone, retinoic acid, and thyroid hormone. *Endocrinology*, 1992, 130, s. 1660-1668.
50. **Jorns, A., Tiedge, M., Lenzen, S.:** Thyroxine induces pancreatic beta-cell apoptosis in rats. *Diabetologia*, 2002, 45, s. 851-855.
51. **Ahrén, B.:** Autonomic regulation of islet hormone secretion – implications for health and disease. *Diabetologia*, 2000, 43, s. 393-410.
52. **Häkanson, R., Liedberg, G., Lundquist, I.:** Effect of vagal denervation on insulin release after oral and intravenous glucose. *Experientia*, 1971, 27, s. 460-461.
53. **Pozza, G., Bosi, E., Scchi, A. et al.:** Metabolic control of type 1 (insulin-dependent) diabetes after pancreas transplantation. *Br. Med. J.*, 1985, 291, s. 510-513.

Skrínink u osteoporózy

Fraktury v důsledku osteoporózy jsou významnou příčinou ztráty fyzické aktivity a následné smrti. U osob, u kterých dosud nevznikla fraktura vlivem kostní fragility, je procento diagnostikovaných případů nízké a bohužel i téměř třetina pacientů, kteří měli tyto fraktury, není adekvátně vyšetřena a léčena pro osteoporózu.

Měření kostní denzity v oblasti lumbální páteře a proximálního femuru pomocí duální energetické rentgenové absorpciometrie je spolehlivou a bezpečnou metodou k hodnocení rizika kostních fraktur u osteoporózy postmenopauzálních žen.

Denzitometrické vyšetření by podle směrnic Americké asociace klinické endokrinologie a Národní nadace pro osteoporózu mělo být prováděno rutinně u všech žen starších 65 let a u mladších žen a mužů, u kterých se objevila patologická fraktura v důsledku kostní fragility anebo kteří mají další rizikové faktory zmíněné níže. Toto doporučení je založeno na faktu, že od věku 65 let prudce stoupá incidence kostních

fraktur v důsledku nízké kostní minerálové denzity. Nejdůležitějším rizikovým faktorem pro vznik fraktury, nezávislý na kostní denzitě, je předchozí patologická fraktura v důsledku kostní fragility. Dalším rizikem pro vznik fraktury jsou stavy zvyšující riziko pádů, například poruchy rovnováhy, poruchy vidu. Důvody pro indikaci denzitometrie u osob mladších 65 let je též pozitivní rodinná anamnéza, nízká tělesná hmotnost anebo suspekce na sekundární formu poškození skeletu (např. hyperparatyreóza). U osob s osteopenií je třeba provádět kontrolní denzitometrii po dvou letech a u osob s normální kostní denzitou po pěti letech. Za osteopenii považujeme podle WHO stav, kdy T skóre u denzitometrie činí -1,0 až -2,5, u osteoporózy činí T skóre -2,5.

Laboratorní vyšetření v rámci skríninku autoři paušálně nedoporučují. Navrhují je provést u osob s nízkým Z skóre (např. pod -2,0 SD) a u nemocných s podezřením na sekundární formu poškození skeletu anebo za přítomnosti faktorů, o nichž je známo, že zvyšují kostní fragilitu, např. nízká hodnota 25-hydroxyvitaminu D, užívání kortikoidů,

Cushingův syndrom či renální onemocnění, dále nízká tělesná hmotnost, pozitivní rodinná anamnéza osteoporózy. Používají se biochemické markery zvýšené kostní resorpce (kolagení cross-linky v séru nebo v moči) nebo markery zvýšené kostní formace (kostní izoenzym alkalické fosfatázy a osteokalcin). Tyto markery se však vyznačují značnou variabilitou a nelze na nich spolehlivě založit úvahu o indikaci denzitometrie anebo úvahu o léčebné taktice.

Praktici běžně doporučují podávání kalcia v dávce 1200 mg denně a vitamínu D 400–800 mg denně, doporučují zvýšení fyzické aktivity. Je též třeba nemocné upozornit na kouření jako na zhoršující faktor. Nicméně u rizikových skupin osob, i když léčených zmíněnou medikací, je podle studií riziko fraktur stále vysoké.

Literatura:

Raisz, L. G.: Screening for Osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, s. 164-171.

O. Louthan

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Regulace aktivity osteoklastů: prostor pro terapii některých onemocnění kostí

Vaňhara P., Šmarda J.

Ústav experimentální biologie, Přírodovědecká fakulta MU, Brno

SOUHRN

Kostní tkáň představuje dynamický systém, který velmi citlivě reaguje na podněty vnějšího prostředí i potřeby organismu. Řada závažných onemocnění, která jsou spojena s poruchami v rovnováze mezi resorpcí a novotvorbou kostní tkáně, sdílí společný problém, kterým je abnormální stimulace diferenciací, funkce nebo aktivity osteoklastů. Pokrok v osteoimunologii a molekulární biologii objasnil řadu kontrolních mechanismů řídících diferenciaci osteoklastů, jejichž znalost může umožnit potenciální terapii některých dosud obtížně léčitelných onemocnění.

Klíčová slova: osteoklasty, diferenciací, aktivita, osteoporóza, terapie.

SUMMARY

Vaňhara P., Šmarda J.: Regulation of Osteoclast Activity: A New Approach in the Therapy of Bone Diseases

Bone remodelling is process of constant resorption and formation of a bone. Osteoclasts are the cells responsible for bone resorption. Deregulation of osteoclast differentiation, activity or function can cause severe diseases, such as osteoporosis, osteopetrosis or rheumatoid arthritis. Advances in molecular biology of osteoclasts and osteoimmunology open new approaches for the specific and efficient therapy.

Key words: osteoclasts, differentiation, activity, osteoporosis, therapy.

Va.

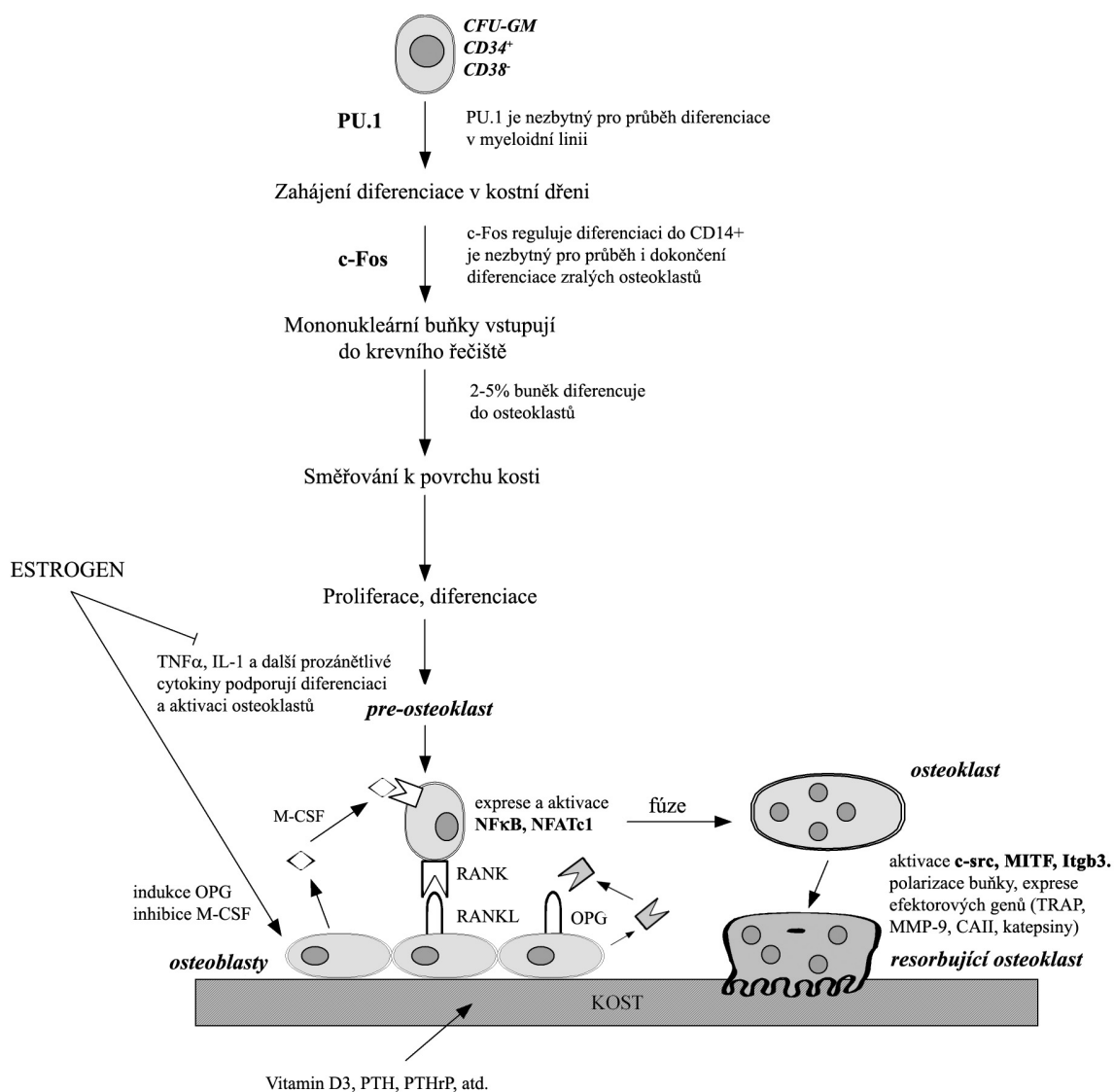
Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 606–610.

Osteoklasty, na rozdíl od ostatních buněk, které se podílejí na tvorbě a remodelaci kostí, diferencují z buněk monocytomakrofágové řady a jsou tedy hematopoetického původu (1). Nepřítomnost nebo abnormální funkce osteoklastů vede k poruchám růstu během vývoje i k závažným patologickým stavům v dospělosti. Navíc existuje zřejmá souvislost mezi schopností nádorových buněk aktivně zasahovat do regulace aktivity buněk resorbujících kost a metastatickým potenciálem (2). Porozumění procesům, které řídí biologickou aktivitu osteoklastů, má značný význam pro terapii onemocnění typu osteoporózy, revmatoidní artritidy, osteopetrozy, nádorové osteolýzy i dalších. V současné době jsou pro snížení míry odbourávání kostní hmoty využívány terapie založené na hormonální substituci, suplementaci vápníkem, vitamínem D3 a kalcitriolem, inhibicí diferenciací osteoklastů narušením dráhy RANKL-RANK nebo látkách typu bisfosfonátů. Novou generaci léčiv představují specifické modulátory estrogenových receptorů (SERM), RGD mimetika a inhibitory klíčových transkripčních faktorů zapojených do regulace osteoklastů, zejména NFκB. Tato práce shrnuje současné poznatky o mechanismu účinku některých léčiv používaných pro ovlivnění funkce osteoklastů.

OVlivNĚNÍ DIFERENCIACE OSTEOKLASTŮ

Resorpci kostí je možné účinně snížit již na úrovni vlastní diferenciací osteoklastů. Osteoklasty sdílí společnou diferenciací dráhu s makrofágy a jsou tedy pod kontrolou podobných signálních drah. Prvním krokem na cestě k funkčnímu osteoklastu je vznik

pre-osteoklastu, pro který je nezbytný, podobně jako u makrofágů, zejména transkripční faktor PU.1. Druhým krokem je pak fúze mononukleárních pre-osteoklastů do funkčního, zralého mnohojaderného osteoklastu. V tomto bodě se uplatňuje triáda proteinů RANK (receptor activator of NFκB) – RANKL (RANK Ligand) – OPG (osteoprotegerin). RANKL je membránově vázaný, lokální cytokin, produkovaný stromálními buňkami kostní tkáně, zejména osteoblasty a synoviálními fibroblasty. Prostřednictvím receptoru RANK a adaptorových proteinů (TRAF6) indukuje expresi řady klíčových transkripčních faktorů (NFκB, NFATc1, c-Fos, MIF) (obr. 1). RANK i OPG jsou proteiny patřící do rodiny receptorů TNFα. OPG podobně jako RANKL je produkovaný osteoblasty a synoviálními fibroblasty. Na rozdíl od RANK však OPG není ukotven v plazmatické membráně a funguje jako tzv. *decoy* receptor, vyvazující volný RANKL a blokuje tak RANK receptor v membráně raných osteoklastů nebo jejich prekurzorů. Tím ovlivňuje nejen vlastní diferenciací, ale také připojovací a adaptační fázi resorpčního cyklu (3, 4). OPG blokuje vznik osteoklastů indukovaný např. derivátem vitamínu D3 1α,25(OH)₂D₃ - kalcitriolem, paratyroidním hormonem, prostaglandinem E2 nebo interleukínem IL-11 v kulturách obsahujících stromální buňky. U transgenních myší, které ektopicky exprimují OPG nebo kterým bylo OPG aplikováno injekčně, dochází k nárůstu kostní hmoty v důsledku účinné suprese kostní resorpce. Podání OPG pokusným zvířatům také významně snižuje koncentraci vápníku v plazmě (5). Zásah do signalizace RANK-RANKL-OPG se tedy nabízí jako vhodný cíl pro specifické zablokování diferenciací osteoklastů. Avšak OPG vykazuje rovněž nežádoucí účinky, protože může interferovat nejen



Obr. 1. Schéma diferenciace osteoklastů

Diferenciaci osteoklastů z CD34⁺ hematopoetických progenitorů (CFU-GM) v kostní dřeni řídí zejména proteiny PU.1 a c-Fos. Po vstupu do krevního řečiště, část z těchto buněk diferencuje do stadia pre-osteoklastů, které již jsou citlivé k molekulám produkovaným stromálními buňkami a osteoblasty (RANKL, M-CSF). Na základě těchto signálů se aktivují transkripční faktory řídící závěrečné fáze diferenciace (NF κ B, NFATc1), dochází k fúzi mononukleárních prekurzorů a jejich přisednutí k povrchu kosti. Zralé osteoklasty exprimují mj. adhezivní molekuly (Itg β 3) a enzymy rozkládající extracelulární matrix (MMP-9, CAII, TRAP, katepsin K). Diferenciaci osteoklastů podporuje řada prozánětlivých cytokinů (TNF α , IL-1), naopak osteoprotegrin (OPG) vyvazováním RANKL tvorbu osteoklastů tlumí. (upraveno podle Boyle et al. (4)).

s funkcí RANKL, ale také s dalšími proteiny (např. TRAIL) a v některých případech tak přispívá k rozvoji nádorových onemocnění (6). V současné době probíhá klinické testování RANKL-specifické monoklonální protilátky AMG 162 (Denosumab), která podobně jako OPG vyvazuje volný RANKL. Ve srovnání s podáním samotného OPG je aplikace Denosumabu výhodnější, protože postrádá vedlejší účinky OPG a navíc prodlužuje účinnost terapie (7). Systémové působení inhibitorů RANKL však může ovlivňovat diferenciaci, resp. aktivaci řady buněk imunitního systému, které exprimují RANK nebo RANKL, např. T lymfocytů a dendritických buněk.

Estrogenová hormonální substituce se používá k léčbě onemocnění způsobujících úbytek kostní hmoty již delší dobu. Estrogen snižuje intenzitu remodelace kostní tkáně u post-menopauzálních žen přibližně o 50 % (8). Kromě podpory novotvorby kostí, estrogen rovněž zvyšuje úroveň exprese OPG osteoblasty (9). Inhibuje také expresi například TNF α a dalších prozánětlivých

cytokinů T lymfocyty, které silně podporují osteoklastogenezi (10). U myši zbavených vaječnicků, a proto neprodukcujících estrogen, dochází k významnému vzestupu hladiny cytokinu M-CSF, který zvyšuje přežívání a aktivitu osteoklastů. Vzhledem k nežádoucím vedlejším účinkům estrogenu byly vytvořeny tzv. SERM. Mezi první z nich patřily tamoxifen a raloxifen, které zřetelně snížily odbourávání kostní hmoty, ale zároveň vykazovaly také řadu nežádoucích vedlejších účinků (např. tromboembolie nebo vzácně endometriózu). Nová nastupující generace SERM (lasofoxifen, MDL, bazedoxifen) by při zachování plné funkčnosti měla tyto nežádoucí účinky alespoň částečně eliminovat.

OVLIVNĚNÍ RESORPČNÍHO CYKLU

Přechod osteoklastu z neresorbující do resorbující fáze má za následek dynamické a masivní přestavby cytoskeletu. Resorbující

osteoklasty jsou vysoce polarizované mnohoaderné buňky s několika jasně vymezenými doménami plazmatické membrány – tzv. „*ruffled border*“ (RB), která je v kontaktu s extracelulární matrix (ECM), dále obsahují tzv. „*sealing zone*“ (SZ) umožňující těsné uzavření prostoru resorpční lakuny, bazolaterální membránu a funkční sekretorickou doménu (FSD), která je cílem transcytotických vezikulů obsahujících produkty degradace kosti (4).

Osteoklasty vytvářejí v závislosti na substrátu vysoce dynamické, specifické adhezivní struktury, obsahující zejména F-aktin, tzv. podozomy, a již zmíněnou SZ, ve kterých je aktinový cytoskelet napojený na ECM přes řadu komplexních adaptorových strukturálních a signálních proteinů (např. integrin $\beta 3$, vinkulin, talin, paxilin). V neresorbujících osteoklastech je aktin soustředěn spolu s dalšími regulačními proteiny (např. Wasp, Arp2/3, cortactin, gelsolin) v podozomech, které se nacházejí pod plazmatickou membránou směřující k povrchu kosti (11). Jakmile klidový nebo migrující osteoklast dostane signál k zahájení resorpce, dochází k vytvoření SZ v místech kontaktu s mineralizovanou ECM. Následně dochází k soustředění vinkulinu, talinu a F-aktinu s $\alpha v \beta 3$ a k výrazným změnám architektury aktinových vláken (11).

Připojení aktivovaného osteoklastu k místu resorpce je umožněno přítomností specifických receptorů ECM na povrchu buňky. Osteoklasty exprimují nejméně tři integrinové receptory pro vazbu ECM: $\alpha v \beta 3$ (receptor vitronektinu), $\alpha v \beta 5$ (receptor kolagenu), a $\alpha v \beta 1$, který váže široké spektrum ECM včetně vitronektinu, kolagenu, osteopontinu a kostního sialoproteinu (12). Pro omezení vazby integrinů k proteinům kostní ECM, a tím také snížení kostní resorpce *in vitro* a *in vivo* se používají protilátky specifické pro vitronektinový receptor nebo tzv. RGD mimetika a RGD peptidy, které napodobují specifický aminokyselinový motiv (Arg-Gly-Asp) různých proteinů ECM (13).

Role integrinu $\beta 3$ (Itg $\beta 3$) ve fyziologické resorpci je nezastupitelná, což se prokázalo v klinických studiích Glantzmanovy trombastézie, pro kterou je typická absence nebo mutace $\beta 3$ podjednotky (14). U myších mutantů s inaktivovanou $\beta 3$ podjednotkou integrinu sice není narušena schopnost růstu, z čehož vyplývá, že Itg $\beta 3$ není nezbytný pro resorpci kostní tkáně během vývinu a remodelace, ale osteoklasty bez funkčního Itg $\beta 3$ vykazují narušenou architekturu cytoskeletu. Je tedy pravděpodobné, že Itg $\beta 3$ je důležitý pro nitrobuňčnou signalizaci spíše než pro než pro vytvoření těsného kontaktu s ECM (15). Komplex $\alpha v \beta 3$ zřejmě reguluje adhezi a migraci osteoklastů, a to zejména tak, že se podílí na reorganizaci aktinového cytoskeletu a endocytóze odbouraných produktů resorpce (15). Látky typu přirozených (echistatin, contortrostatin) nebo syntetických antagonistů Itg $\beta 3$ buď s peptidovou, nebo nepetidovou strukturou odvozenou od imidazolu, mají značný potenciál v specifické inhibici resorpce kostní hmoty (16, 17).

Jiným klíčovým regulátorem resorpce je protein kináza pp60^{c-src}, která se v osteoklastech tvoří ve velkém množství (18). Myši s nedostatkem aktivity c-Src trpí osteopetrózou (19, 20). Pro regulaci adheze osteoklastů je důležitá tyrozinová kináza PYK2 (21). V okamžiku, kdy je $\alpha v \beta 3$ aktivovaný například vazbou ligandu, kináza PYK2 se fosforyluje, a její kinázová aktivita vzrůstá. Fosforylace PYK2 je v osteoklastech s nedostatkem c-Src výrazně redukována. Kináza PYK2 navíc asociuje s c-Src, p130^{cas} a aktinovým cytoskeletem. Aktivita c-Src a fosforylace PYK2 se považují za hlavní regulační prvky reorganizace cytoskeletu.

Zásah do architektury cytoskeletu nebo jeho regulace může mít výrazný terapeutický přínos. Například dibutyryl cAMP a kalcitonin ovlivňují signální dráhu PKA a přispívají tak k urychlení rozpadu aktinových kruhů resorbujících osteoklastů (22), retrakci buňky a jejímu uvolnění od podkladu. Funkce osteoklastů může být rovněž blokována inhibitory tyrosin kináz, např. herbimycinem a wortmaninem, které inhibují proteinovou kinázu PI3K (23). PI3K asociuje s c-Src a integrinovým komplexem $\alpha v \beta 3$ a indukují tak

reorganizaci cytoskeletu v osteoklastech (24). Případný léčebný potenciál těchto látek ale dosud nebyl klinicky využit. Důležitou roli při udržování integrity vláken cytoskeletu osteoklastů hrají rovněž proteiny rodiny Rho-GTPázy, jejichž funkci je možno narušit nitrogenovanými bisfosfonáty (ibandronat, zoledronat, risendronat, pamidronat, alendronat), které brání jejich posttranslační modifikaci prenylací a vyvolávají apoptózu osteoklastů. Cílenou modifikací proteinu Rho^{p21} mikroinjekcí ADP-ribosyltransferázy z *Clostridium botulinum* do cytoplazmy osteoklastu, lze dosáhnout ribosylace Rho^{p21}, což vede k rychlému rozvolnění a rozpadu aktinového kruhu (25). Později byly identifikovány další Rho-GTPázy – Rho^A, Rac¹ a Rac², které se rovněž účastní přestaveb cytoskeletu v osteoklastech (26). Regulace přestaveb mikrotubulů a intermediálních filamentů nejsou detailně známy. Víme jen, že v resorbujících osteoklastech tvoří mikrotubuly síť, která přepravuje vezikuly s resorbovaným materiálem od RB k sekreční doméně, resp. regulující tvorbu a lokalizaci podozómů (27).

Vlastní odbourávání kosti probíhá ve dvou rovinách – na úrovni solubilizace a odstranění krystalického hydroxyapatitu a na úrovni degradace proteinů a dalších složek ECM. Rozpuštění hydroxyapatitových krystalků je umožněno výrazným snížením pH v extracelulárním prostoru resorpční lakuny. Roli v exportu protonů do resorpční lakuny hrají H⁺ pumpy typu V-ATPázy, které jsou v různé míře produkovány ve všech typech savčích buněk. Velmi abundantní jsou právě v osteoklastech. Byly popsány různé tkáňové specifické izoformy minimálně tří podjednotek (28). Klíčový význam má podjednotka o molekulové hmotnosti 116 kDa, která stabilizuje membránový a cytoplazmatický komplex. Ztráta této podjednotky u myši se projevuje těžkou osteopetrózou (29). Také určité procento pacientů s maligní dětskou nebo autozomálně recesivní osteopetrózou nese mutaci v genu kódujícím tuto podjednotku (30). Klíčovou funkci protonových pump dokázal např. Sundquist (31) s využitím bafilomycinu A1, kterým účinně zablokoval funkci pumpy, a tím i resorpci kostní tkáně. Rovněž mikroinjekce protismyslových oligonukleotidů specifických pro jednotlivém podjednotky ukázaly podobný účinek (32). Využití inhibitorů V-ATPázy, například makrocyclického salicylhalamidu A, představuje potenciální směr léčby nejen osteoporózy, ale i některých maligních onemocnění (33).

Kromě protonových pump se na degradaci kostní matrix přímo podílí řada dalších molekul. Inhibicí karbonické anhydrázy II (CAII) vyvolané chemickými činidly nebo protismyslovými oligonukleotidy v kultuře myších kalvariálních osteoklastů se podařilo zablokovat funkci osteoklastů, a tím zabránit osteopetrotickému fenotypu v důsledku zamezení acidifikace resorpční lakuny (34). Stejný fenotyp byl popsán u pacientů s dysfunkční CAII. K degradaci organické matrix dochází po solubilizaci minerální složky. V současné době jsou nejvíce prostudovány dvě hlavní třídy proteolytických enzymů, které se na této solubilizaci podílejí: lysozomální cysteinové proteinázy (katepsiny) a matrixové metaloproteinázy (MMP). Prvním krokem, kterým je zahájena resorpce kostní tkáně a který také podmiňuje kroky následující, je odstranění osteoidu z povrchu kosti. S největší pravděpodobností tuto reakci zajišťuje kolagenáza MMP-1 odvozená z osteoblastů. Nedostatek tohoto enzymu u myši způsobuje kromě narušení konektivních tkání také dwarfismus a osteopenii (35). Tohoto procesu se účastní také katepsin K a MMP-9, přičemž zejména katepsin K je hlavní proteinázou v procesu degradace organické matrix. Je výrazně exprimován v osteoklastech a sekretován do resorpční lakuny, kde je schopen degradovat i nesolubilizovaný kolagen typu I (36). Nedostatečná funkce katepsinu K u myši vede k osteopetróze a brání degradaci matrixu jak *in vitro*, tak i *in vivo* (37, 38). Syntetické inhibitory katepsinu K (např. SB-462795) se nyní klinicky testují (39). Matrixová metaloproteináza MMP-9 dokáže degradovat kolagen i v nepřítomnosti kolagenázy (40). Specifická inaktivace MMP-9

například ovlivňuje angiogenezi a tvorbu růstové ploténky a vede k přechodné osteopetróze (41). Konkrétní funkce MMP-9 ovšem závisí na fyziologickém kontextu a heterogenitě buněčné populace

Odbouraný materiál, tedy degradované proteiny a mineralizovaná matrix, je odstraňován zejména vnitrobuněčným transportem – transcytózou (42). Obsah endocytotických vezikulů je degradován zejména působením tartrát-rezistentní kyselé fosfatázy (TRAP), která produkuje vysoce reaktivní kyslíkové radikály schopné likvidace kolagenu i ostatních proteinů (43). Role TRAP ve finální destrukci endocytovaného materiálu i intracelulárním transportu vezikulů je významná, neboť nepřítomnost TRAP způsobuje mírnou formu osteopetrózy u TRAP deficientních myší (44). Izoforma TRAPb představuje vedle fragmentů kolagenu (N-a C-telopeptid kolagenu) a pyridolinů marker pro stanovení intenzity resorpce kostí.

PROGRAMOVANÁ BUNĚČNÁ SMRT A ZÁNİK OSTEOKLASTU

Po ukončení resorpčního cyklu osteoklast zaniká. Proces rozpadu mnohjaderného osteoklastu zpět do formy mononukleárních buněk byl pozorován pouze *in vitro* (45). Řada léčiv používaných pro inhibici resorpce vyvolává u osteoklastů programovanou buněčnou smrt. Jednoduché i nitrogenované bisfosfonáty (klodronát, pamidronát) aktivují apoptotické dráhy například interferenci s proteinovým aparátem zajišťujícím resorpci (zásah do exprese a aktivity adhezních molekul, architektury cytoskeletu, protonových pump i degradačních enzymů), ale i tím, že ovlivní aktivitu nebo intracelulární lokalizaci klíčových proteinů v regulaci apoptózy – Bcl-2, NFB, ERK nebo proteinkinázy C (46). Estrogen, SERM nebo anabolické přípravky typu stroncium ranelátu kromě ovlivnění novotvorby kostní tkáně také aktivují PCD osteoklastů buď přímo, nebo zásahem do signálních drah některých cytokinů, produkovaných stromálními buňkami, např. TGFβ (47).

ZÁVĚR

Současná molekulární biologie posouvá znalosti o fyziologii i patologii osteoklastů směrem k aplikaci léčiv specificky zasahujících do molekulárních mechanismů resorpce kostní tkáně. Řada přípravků zmíněných v textu je do klinické praxe již zavedena nebo prochází testováním. Jejich využití umožní zvýšení efektivity léčby za současného snížení nežádoucích vedlejších účinků.

Zkratky

Bcl-2	– B-cell CLL/lymphoma 2
CAII	– karbonická anhydráza II
ECM	– extracelulární matrix
ERK	– extracellular signal-regulated kinase
FSD	– funkční sekretorická doména
Itgβ3	– integrin 3
MMP	– matrixové metaloproteinázy
M-CSF	– macrophage-colony stimulating factor
NFκB	– nuclear factor kappa B
OPG	– osteoprotegerin
PI3K	– phosphatidylinositol 3-kinase
PYK2	– proline-rich tyrosine kinase 2
RANK	– receptor activator of NFB
RANKL	– RANK ligand
RB	– ruffled border
RGD	– aminokyselinový motiv arginin-glycin-aspartát
SERM	– specifické modulatory estrogenových receptorů
SZ	– sealing zone
TGFβ	– transforming growth factor β
TRAIL	– TNF – related apoptosis – inducing ligand

TRAP	– tartrát-rezistentní kyselá fosfatáza
TNF	– tumor necrosis factor

LITERATURA

1. Faust, J., Lacey, D. L., Hunt, P. et al.: Osteoclast markers accumulate on cells developing from human peripheral blood mononuclear precursors. *J. Cell Biochem.*, 1999, 72, s. 67-80.
2. Li, M., Amizuka, N., Takeuchi, K. et al.: Histochemical evidence of osteoclastic degradation of extracellular matrix in osteolytic metastasis originating from human lung small carcinoma (SBC-5) cells. *Microsc. Res. Tech.*, 2006, 69, s. 73-83.
3. Burgess, T. L., Qian, Y., Kaufman, S. et al.: The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J. Cell Biol.*, 1999, 145, s. 527-538.
4. Boyle, W. J., Simonet, W. S., Lacey, D. L.: Osteoclasts differentiation and activation. *Nature*. 2003, 423, s. 327-342.
5. Yamamoto, M., Murakami, T., Nishikawa, M. et al.: Hypocalcemic effect of osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in the thyroparathyroidectomized rat. *Endocrinology*, 1998, 139, s. 4012 až 4015.
6. Holen, I., Croucher, P. I., Hamdy, F. C., Eaton, C. L.: Osteoprotegerin (OPG) is a survival factor for Human Prostate Cancer Cells. *Cancer Res.*, 2002, 62, 1619-1623.
7. Bekker, P. J., Holloway, D. L., Rasmussen, A. S. et al.: A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.*, 2004, 19, s. 1059-1066.
8. Rosen, C. J., Chesnut, C. H. 3rd, Mallinak, N. J.: The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, s. 1904-1910.
9. Hofbauer, L. C., Khosla, S., Dunstan, C. R. et al.: Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*, 1999, 140, s. 4367-4370.
10. Roggia, C., Gao, Y., Cenci, S. et al.: Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: a key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2001, 98, s. 13960-13965.
11. Jurdic, P., Saltel, F., Chabadel, A., Destaing, O.: Podosomes and sealing zone: Specificity of the osteoclasts model. *Eur. J. Cell. Biol.* 2006, 85, s. 195-202.
12. Nesbitt, S., Nesbit, A., Helfrich, M., Horton, M.: Biochemical characterization of human osteoclast integrins. Osteoclasts express alpha v beta 3, alpha 2 beta 1, and alpha v beta 1 integrins. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, s. 16737-16745.
13. Ruoslahti, E.: RGD and other recognition sequences for integrins. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 1996, 12, s. 697-715.
14. Djaffar, I., Rosa, J. P.: A second case of variant of Glanzmann's thrombasthenia due to substitution of platelet GPIIIa (integrin beta 3) Arg214 by Trp. *Hum. Mol. Genet.*, 1993, 2, s. 2179-2180.
15. Lakkakorpi, P. T., Horton, M. A., Helfrich, M. H. et al.: Vitronectin receptor has a role in bone resorption but does not mediate tight sealing zone attachment of osteoclasts to the bone surface. *J. Cell. Biol.*, 1991, 115, s. 1179-1186.
16. Masarachia, P., Yamamoto, M., Leu, C. T. et al.: Histomorphometric evidence for ephedrin inhibition of bone resorption in mice with secondary hyperparathyroidism. *Endocrinology*, 1998, 139, s. 1401-1410.
17. Mercer, B., Markland, F., Minkin, C.: Contortrostatin, a homodimeric snake venom disintegrin, is a potent inhibitor of osteoclast attachment. *J. Bone Miner. Res.*, 1998, 13, s. 409-414.
18. Horne, W. C., Neff, L., Chatterjee, D. et al.: Osteoclasts express high levels of pp60c-src in association with intracellular membranes. *J. Cell Biol.*, 1992, 119, s. 1003-1013.
19. Soriano, P., Montgomery, C., Geske, R., Bradley, A.: Targeted disruption of the c-src proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. *Cell*, 1991, 64, s. 693-702.
20. Boyce, B. F., Yoneda, T., Lowe, C. et al.: Requirement of pp60c-src expression for osteoclasts to form ruffled borders and resorb bone in mice. *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, s. 1622-1627.

21. **Duong, L. T., Lakkakorpi, P. T., Nakamura, I. et al.:** PYK2 in osteoclasts is an adhesion kinase, localized in the sealing zone, activated by ligation of alpha(v)beta3 integrin, and phosphorylated by src kinase. *J. Clin. Invest.*, 1998, 102, s. 881-892.
22. **Miyaura, C., Inada, M., Suzawa, T. et al.:** Impaired Bone Resorption to Prostaglandin E2 in Prostaglandin E Receptor EP4-Knockout Mice. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, s. 19819-19823.
23. **Nakamura, I., Sasaki, T., Tanaka, S. et al.:** Phosphatidylinositol-3 kinase is involved in ruffled border formation in osteoclasts. *J. Cell Physiol.*, 1997, 172, s. 230-239.
24. **Grey, A., Chen, Y., Paliwal, I. et al.:** Evidence for a functional association between phosphatidylinositol 3-kinase and c-src in the spreading response of osteoclasts to colony-stimulating factor-1. *Endocrinology*, 2000, 141, s. 2129-2138.
25. **Zhang, D., Udagawa, N., Nakamura, I. et al.:** The small GTP-binding protein, rho p21, is involved in bone resorption by regulating cytoskeletal organization in osteoclasts. *J. Cell Sci.*, 1995, 108, s. 2285-2292.
26. **Chellaiah, M. A., Soga, N., Swanson, S. et al.:** Rho-A is critical for osteoclast podosome organization, motility, and bone resorption. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, s. 11993-12002.
27. **Lakkakorpi, P. T., Väänänen, H. K.:** Cytoskeletal changes in osteoclasts during the resorption cycle. *Microsc. Res. Tech.*, 1996, 33, s. 171-181.
28. **van Hille, B., Richener, H., Schmid, P. et al.:** Heterogeneity of vacuolar H(+)-ATPase: differential expression of two human subunit B isoforms. *Biochem J.*, 1994, 303, s. 191-198.
29. **Li, Y. P., Chen, W., Liang, Y. et al.:** Atp6i-deficient mice exhibit severe osteopetrosis due to loss of osteoclast-mediated extracellular acidification. *Nat. Genet.*, 1999, 23, s. 447-451.
30. **Kornak, U., Schulz, A., Friedrich, W. et al.:** Mutations in the a3 subunit of the vacuolar H(+)-ATPase cause infantile malignant osteopetrosis. *Hum. Mol. Genet.*, 2000, 9, s. 2059-2063.
31. **Sundquist, K., Lakkakorpi, P., Wallmark, B., Väänänen, K.:** Inhibition of osteoclast proton transport by bafilomycin A1 abolishes bone resorption. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990, 168, s. 309-313.
32. **Laitala, T., Väänänen, H. K.:** Inhibition of bone resorption *in vitro* by antisense RNA and DNA molecules targeted against carbonic anhydrase II or two subunits of vacuolar H(+)-ATPase. *J. Clin. Invest.*, 1994, 93, s. 2311-2318.
33. **Keeling, D. J., Herslof, M., Ryberg, B. et al.:** Vacuolar H(+)-ATPases. Targets for drug discovery? *Ann. NY Acad. Sci.*, 1997, 834, s. 600-608.
34. **Sly, W. S., Hu, P. Y.:** Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies. *Annu. Rev. Biochem.*, 1995, 64, s. 375-401.
35. **Holmbeck, K., Bianco, P., Caterina, J. et al.:** MT1-MMP-deficient mice develop dwarfism, osteopenia, arthritis, and connective tissue disease due to inadequate collagen turnover. *Cell*, 1999, 99, s. 81-92.
36. **Inaoka, T., Bilbe, G., Ishibashi, O. et al.:** Molecular cloning of human cDNA for cathepsin K: novel cysteine proteinase predominantly expressed in bone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 206, s. 89-96.
37. **Bossard, M. J., Tomaszek, T. A., Thompson, S. K. et al.:** Proteolytic activity of human osteoclast cathepsin K. Expression, purification, activation, and substrate identification. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, s. 12517-12524.
38. **Votta, B. J., Levy, M. A., Badger, A. et al.:** Peptide aldehyde inhibitors of cathepsin K inhibit bone resorption both *in vitro* and *in vivo*. *J. Bone Miner. Res.*, 1997, 12, s. 1396-1406.
39. **Yamashita, D. S., Dodds, R. A.:** Cathepsin K and the design of inhibitors of cathepsin K. *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6, s. 1-24.
40. **Okada, Y., Naka, K., Kawamura, K. et al.:** Localization of matrix metalloproteinase 9 (92-kilodalton gelatinase/type IV collagenase = gelatinase B) in osteoclasts: implications for bone resorption. *Lab. Invest.*, 1995, 72, s. 311-322.
41. **Vu, T. H., Shipley, J. M., Bergers, G. et al.:** MMP-9/gelatinase B is a key regulator of growth plate angiogenesis and apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Cell*, 1998, 93, s. 411-422.
42. **Nesbitt, S. A., Horton, M. A.:** Trafficking of matrix collagens through bone-resorbing osteoclasts. *Science*, 1997, 276, s. 266-269.
43. **Halleen, J. M., Alatalo, S. L., Suominen, H. et al.:** Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J. Bone Miner. Res.*, 2000, 15, s. 1337-1345.
44. **Hollberg, K., Hultenby, K., Hayman, A. et al.:** Osteoclasts from mice deficient in tartrate-resistant acid phosphatase have altered ruffled borders and disturbed intracellular vesicular transport. *Exp. Cell Res.*, 2002, 279, s. 227-238.
45. **Solari, F., Domenget, C., Gire, V. et al.:** Multinucleated cells can continuously generate mononucleated cells in the absence of mitosis: a study of cells of the avian osteoclast lineage. *J. Cell Sci.*, 1995, 108, s. 3233-3241.
46. **Selander, K. S., Monkkonen, J., Karhukorpi, E. K. et al.:** Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages. *Mol. Pharmacol.*, 1996, 50, s. 1127-1138.
47. **Hughes, D. E., Dai, A., Tiffée, J. C. et al.:** Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat. Med.*, 1996, 2, s. 1132-1136.

Práce byla podporována granty GA ČR 301/06/0036 (JŠ) a MŠMT FRVŠ 111/2006 (PV) a MSM00216224150 (JŠ a PV).

Estetická a korektivní dermatologie jako neodmyslitelná část moderního života

Jde o velice poučenou zprávu z lednového zasedání IMCASu (International Master Course on Aging Skin) v Paříži, kde jsou koncentrovány současné teoretické i praktické vědomosti o možnostech zlepšení zevního vzhledu lidské postavy, zejména kůže (1).

Všechny popsané přístupy jsou velice drahé,

ale vesměs velice účinné. Na první pohled se liposukce, natož lipolýza jeví nejen jako riskantní, ale hlavně jako docela zbytečné. Jestliže však přijde lékař do bližšího kontaktu s žádostivými klienty a s jejich velice rozumnými argumenty, pak vidí, že negace estetiky má přibližně stejný význam, jako by někdo chtěl zrušit automobily nebo lety na měsíc. Obojí je v podstatě zbytečné, ale od naší současné civilizace již neodmyslitelné.

Ve druhém článku (2) autorka postihuje nejen odborná hlediska modelace postavy a kůže, ale také skoro neuvěřitelná nebezpečí

botulizmu včetně jeho „válečného“ použití a podezřelou souvislost s nepřiměřenými komplikacemi atentátu na německého vraha R. Heydricha.

Literatura:

1. **Koutná, N.:** IMCAS. Paříž, Ref. Výběr, 2006, 48(1), s. 73-76.
2. **Koutná, N.:** Pozitiva i negativa Botulotoxinu nejenom v korektivní dermatologii. Ref. Výběr, 2006, 48(1), s. 25-28.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Spontánní pneumotorax

Vodička J., Špidlen V.
Chirurgická klinika LF UK a FN, Plzeň

SOUHRN

Spontánní pneumotorax představuje přibližně 0,1–2 % chirurgických onemocnění. Rozlišují se čtyři podtypy, a to primární, sekundární, katamenální a neonatální. Etiologie primárního pneumotoraxu není přesně známa, neboť nevzniká v bezprostřední souvislosti s nějakým základním plicním onemocněním. Nicméně u valné části nemocných (80 až 85 %) k němu dochází rupturou emfysematózních bul či subpleurálních bublin vzduchu, tzv. blebsů. Naproti tomu sekundární pneumotorax je důsledkem, resp. komplikací, prokázaného lokalizovaného či generalizovaného plicního onemocnění. Katamenální pneumotorax je recidivujícím plicním kolapsem vznikajícím u žen během menstruace. Neonatální pneumotorax nacházíme typicky u nezralých novorozenců, resp. nedonošenců, často v souvislosti s vrozenými plicními poruchami. Z patofyziologického hlediska se jedná o akutní poruchu distribuce krevních plynů v plicích s následnou hypoxémií, kterou lze označit jako náhlou příhodu hrudní. V klinickém obrazu plicního kolapsu dominuje triáda příznaků – dušnost, pleuritická bolest a suchý neproduktivní kašel. Diagnóza je obvykle stanovena již na základě anamnézy a pečlivého klinického vyšetření, potvrdí ji pak skiagram plic. Cílem léčby spontánního pneumotoraxu je obnovit trvalé rozvinutí plice v původním rozsahu. Konzervativní léčbu volíme u prvních epizod pneumotoraxů malého rozsahu bez dalších komplikací či symptomatologie. V ostatních případech přistupujeme k terapii chirurgické, která zahrnuje punkci pleurální dutiny, její drenáž, a operační revizi cestou videotorakoskopie či torakotomie. Obecně se v případě první epizody plicního kolapsu dává přednost zákroku méně radikálnímu, tj. drenáži pleurální dutiny. Rekurence nemoci jsou indikovány k operační léčbě, primárně miniinvasivními postupy, při kterých se jednak uzavírá místo úniku vzduchu z plicního parenchymu, jednak se uměle vytváří pleurální symfýza k prevenci recidivy kolapsu. Tento typ výkonu přináší nejlepší výsledky, recidivy nepřesahují 3 %.

Klíčová slova: spontánní pneumotorax, drenáž, videotorakoskopie.

SUMMARY

Vodička J., Špidlen V.: *Spontaneous Pneumothorax*

Spontaneous pneumothorax comprises app. 0.1–2 % of surgical diseases. There are four subtypes; primary, secondary, catamenial and neonatal. Aetiology of primary pneumothorax is not exactly known since there is no direct relation to any basic lung disease. Nevertheless, in most patients (80–85 %), it develops due to the rupture of an emphysematous bulla or a subpleural air bubble, i.e. blebs. On the other hand, secondary pneumothorax is a result or a complication of a verified localized or general lung disorder. Catamenial pneumothorax is a recurrent lung collapse in women at the time of menstruation. Neonatal pneumothorax is found typically in immature or premature newborns, often in association with congenital lung disorders. From the pathological point of view, it is an acute disorder of distribution of blood gasses in lungs with subsequent hypoxemia, which can be identified as an acute thoracic event. The clinical picture of pulmonary collapse is characterised by a triad of symptoms – dyspnoea, pleuritic pain and dry and non-productive cough. The diagnosis is usually determined on the base of history and after a careful clinical examination. It is then verified on lung X-ray. The objective of therapy of spontaneous pneumothorax is to restore permanent lung expansion to the original extent. Conservative treatment is chosen in the first episodes of pneumothorax with small extent and without further complications or symptoms. In the rest of cases, the surgical treatment is necessary, which includes puncture of the pleural cavity, drainage and surgical revision using videothoracoscopy or thoracotomy. In general, in case of the first episode of pulmonary collapse it is recommended to perform less radical procedure, i.e. drainage of the pleural cavity. Recurrences of the disease are indicated for surgical treatment; primarily miniinvasive procedures, in which the site of air leaking from lung parenchyma is closed and also an artificial pleural symphysis is created to prevent recurrence of the collapse. This type of procedure provides best results; recurrence is not exceeding 3%.

Key words: spontaneous pneumothorax, drainage, videothoracoscopy.

Vo.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 611–615.

Spontánní pneumotorax (SPNO), jenž je definován jako patologické nahromadění vzduchu v pleurální dutině, představuje přibližně 1–4 % ze všech plicních onemocnění (0,1–2 % chirurgických onemocnění) (1, 2). Jeho incidence se v našich krajích pohybuje kolem 5–7 případů na 100 tisíc obyvatel za rok, mezi postiženými převažují jednoznačně muži nad ženami, a to v poměru 3–10:1 (3). Většina literatury uvádí převahu pravostranného postižení, součas-

ný bilaterální výskyt SPNO popisují autoři přibližně ve 2,5 % případů, nezávislé druhostranné postižení se udává asi u 10 % případů (4, 5). Mortalita spontánního pneumotoraxu dosahuje v průměru 5,5 %, u komplikovaných stavů však může vystoupit až na 33 % (4). Významné je poměrně značné riziko recidivy této nemoci, které se obecně uvádí po jeho prvé atace v intervalu 25–30 %, po druhé atace 60 % a po třetí 80 % (1, 5, 6).

ROZDĚLENÍ

SPNO můžeme charakterizovat jako plicní kolaps vzniklý bez jakéhokoli zevního mechanického zásahu. Zahrnuje následující čtyři etiologické podtypy: pneumotorax primární, sekundární, katamenální a neonatální.

Podle charakteru patologické komunikace mezi pohrudniční dutinou a dýchacími cestami, resp. okolní atmosférou, rozeznáváme SPNO zavřený a tenzní (přetlakový, ventilový). Zavřený pneumotorax je charakterizován relativně stálým objemem patologicky nahromaděného vzduchu v pleurální dutině po jeho jednorázovém vniknutí (7). Při ventilovém pneumotoraxu (2–3 % všech pneumotoraxů) objem intrapleurálně nahromaděného vzduchu stále narůstá. Patologický defekt v plicí se chová jako jednocestný ventil, tj. při nádechu jím vzduch prochází do pohrudniční dutiny, ale při výdechu již není propouštěn zpět (7, 8).

Z hlediska rozsahu pneumotoraxu rozeznáváme kolaps plášťový (15–25 % objemu pleurální dutiny), parciální (do 60 % objemu pleurální dutiny) a totální (nad 60 % objemu pleurální dutiny).

ETIOPATOGENEZE

Primární (idiopatický) pneumotorax

Je onemocněním mladších lidí s maximální prevalencí mezi 16.–30. rokem věku, až 85 % pacientů je mladších čtyřiceti let. Charakteristický pro tento typ pneumotoraxu je vysoký stupeň recidivy, který se podle různých pramenů pohybuje po první epizodě v rozmezí 25 % až 90 % (7).

Etiologie tohoto typu pneumotoraxu není přesně známa, neboť u postižených pacientů není zřejmé nějaké plicní onemocnění (proto idiopatický), jedná se zpravidla o mladé, zdravé jedince (9, 10). Nicméně již v roce 1932 vyslovil Kjaergaard při hledání příčiny vzniku SPNO teorii ruptury emfyzematózní buly v plicním hrotu u mladých zdravých osob, popsal převahu postižení mužů, dva věkové vrcholy výskytu nemoci a negativní vliv kouření (11). Až u 80 % osob se při CT vyšetření plic nachází tzv. emphysema-like changes (ELCs), tj. patologické změny podobné plicnímu emfyzému, kterými jsou míněny především emfyzematózní buly a tzv. blebsy. Blebsy jsou malé (do 2 cm) subpleurální kolekce vzduchu (puchýře či bubliny), které vznikají rupturou alveolů a průnikem vzduchu mezi elastica interna a externa poplicnice (11). Obvykle jsou lokalizovány bilaterálně na apexu plíce nebo v apikálních segmentech dolních laloků. V pozadí jejich vzniku stojí hyperexpanze plicních sklípků, ke které může dojít z řady příčin – vlivem lokálního zánětu (obstrukce), gravitace, při defektu intersticiální matrix apod. V etiologii primárního pneumotoraxu nejsou vyloučeny ani genetické vlivy (familiární recidivující SPNO), vyšší výskyt u adolescentů by mohl souviset také s přestavbou plicní tkáně během dospívání.

U valné části nemocných (80–85 % peroperačně prokázaných případů) pak vzniká plicní kolaps rupturou diskutovaných bul či blebsů (7, 12–14). K protržení puchýřku dochází například při náhlé změně intrapleurálního tlaku (kašel, kýchnutí, smích, námáhavá expirace při uzavřené glotis, zvednutí těžkého břemene), atmosférického (intra bronchiálního) tlaku, ale také zcela bez námahy, v klidu (sledování televize) či dokonce ve spánku.

Sekundární (symptomatický) pneumotorax

Vyskytuje se v souvislosti s prokázaným lokalizovaným nebo generalizovaným plicním onemocněním a je v podstatě jeho komplikací (6). Proto se i maximum jeho incidence posouvá do 5. až 7. decenia života nemocných. Jeho podíl na celkovém počtu plicních kolapsů kolísá mezi 20–30 % (5, 7, 15). Riziko recidivy je u něj poněkud nižší (kolem 50 %), naopak závažnější a častější jsou kom-

plikace, často s fatálním koncem, což je pochopitelně dáno základním plicním onemocněním (7, 16). Mezi obvyklými příčinami sekundárního SPNO tak můžeme nalézt choroby dýchacích cest, plicního intersticia, pleurální a pulmonální neoplazie, infekce apod. V pozadí více než poloviny sekundárních pneumotoraxů stojí plicní emfyzém (2, 11).

Katamenální pneumotorax

Jedná se o recidivující plicní kolaps u žen ve třetím a čtvrtém deceniu při menzes, obvykle druhý až třetí den po jejich začátku (7). Mezi menstruacemi jsou ženy zcela bez potíží, k pneumotoraxu navíc nemusí docházet během každých menzes. Nikdy naopak nebyl popsán v nonovulačním stavu, v těhotenství a při abúzu hormonálních kontraceptiv. Představuje přibližně 2,8–5,6 % všech SPNO, v 90–95 % k němu dochází na pravé straně (17). Van Schil uvažuje o několika následujících možných mechanismech jeho vzniku – existence vrozených otevřených spojek v bránici, jimiž proniká vzduch do pleurální dutiny přes vnitřní genitál při uvolnění mukózní uterinní zátky; vysoká sérová hladina prostaglandinu F_{2-α} během menstruace může stát v pozadí vazospazmu, resp. bronchospazmu, jenž pak vede k alveolárním rupturám; ruptury subpleurálních puchýřků, blebsů, které jsou během menzes vnímavější k hormonálním změnám a snáze praskají; nitrohruďní endometrióza; multifaktoriální teorie (18). Většina autorů považuje za jeho základní příčinu existenci bráničních abnormalit (19, 20).

Neonatální pneumotorax

Jde o typické onemocnění zejména nezralých novorozenců, resp. nedonošenců, proto lze předpokládat jako nejpravděpodobnější příčinu plicního kolapsu mechanické změny v nevyzrálé plicí (21). K plicnímu kolapsu novorozenců pak může dojít například při perforaci tenzní cysty u kongenitálních cystických lézí, ruptuře subpleurálního puchýře, emfyzematózní buly u kongenitálního (lobárního) emfyzému, nebo je komplikací plicního zánětu (21, 22). Popsán byl také ve spojení s alveolárními hyalinními membránami, ledvinovými malformacemi, Potterovým syndromem a aspirací mekónia.

PATOFYZIOLOGIE

Při spontánním pneumotoraxu dochází k vyrovnání fyziologického tlakového gradientu mezi pleurální dutinou a bronchiálním stromem v důsledku narušení kontinuity viscerální pleury (7). Nasávání atmosférického vzduchu za současného prudkého vzestupu intrapleurálního tlaku vede ke kolapsu plíce k hilu vlivem její vlastní elasticity. Kolem plíce dochází k omezení dýchací plochy, ze které rezultuje porucha plicní ventilace, perfuze a současně i difuze přes alveolokapilární membránu. Rozvíjí se pravolevý zkrat, postupná hypoxémie a v konečném důsledku dechová nedostatečnost. Jedná se tedy o akutní poruchu distribuce krevních plynů v plicích s následnou hypoxémií, kterou můžeme označit za náhlou příhodu hrudní (2). Patofyziologické následky pneumotoraxu pak závisí na následujících pěti faktorech: rozsahu, resp. typu kolapsu; tenzi pneumotoraxu, resp. rychlosti objemové změny během jeho rozvoje; stavu postižených plic; stavu kardiovaskulárního aparátu; celkovém stavu organismu.

Svoji roli sehrává i typ pneumotoraxu. Při zavřeném SPNO se po jednorázovém vniknutí vzduchu do pohrudniční dutiny kolaps plicního křídla stabilizuje, uplatní se samouzavírací efekt plic a patofyziologické důsledky pro ventilaci a cirkulaci nejsou tak alarmující. U tenzního SPNO je situace odlišná. Objem intrapleurálně nahromaděného vzduchu stále narůstá a stoupá proto i intrapleurální tlak. Jeho nárůst přetlačuje mediastinum na zdravou stranu, což vede ke třem následujícím poruchám: ke kompresi horní duté žíly a k angu-

laci v kavoatriální juncce se zhoršením plnění srdce a snížením objemu srdečního výdeje; ke kompresi plic na zdravé straně s následným rozvojem plicního zkratu přes neventilované alveoly; k deviaci trachey s obstrukcí dýchacích cest. Výsledkem je hypoxie, acidóza, resp. extrakardiální forma kardiogenního šoku (podle novější klasifikace obstrukční šok) (23). Za kritickou hodnotu přetlaku se považuje 15–20 centimetrů vodního sloupce (7, 15).

SYMPTOMATOLOGIE

Klinický obraz pneumotoraxu je dán především jeho rozsahem, rychlostí rozvoje (objemové změny) a dechovou rezervou plic, resp. jejich funkčním stavem (7). Obecně se setkáváme s celou škálou projevů pneumotoraxu, od stavů asymptomatických až po globální respirační insuficienci. Klasicky se uvádí typická triáda příznaků – dušnost, pleuritická bolest a suchý neproduktivní kašel – v různém stupni vyjádření. Nejčastější symptom – bolest na hrudi – stojí v popředí zejména primárních spontánních pneumotoraxů, u kterých dominuje až v 80 % případů. Náhle vzniklá dušnost naopak převažuje v klinickém obrazu sekundárního SPNO (13). To je způsobeno především souběžně probíhajícím plicním onemocněním, jehož bývá pneumotorax komplikací. Se suchým neproduktivním kašlem se setkáváme u přibližně 10 % nemocných. Kromě těchto třech základních příznaků může být pneumotorax dále provázen hemoptýzou, cyanózou, subfebriliemi, tachypnoí či tachykardií (sinusovou) aj. Kolem 1 % případů SPNO bývá asymptomatických a plicní kolaps je nakonec zjištěn náhodně při vyšetření z jiného důvodu, na druhou stranu až 80 % postižených má klasické příznaky již v klidu nebo při normální činnosti (3, 4, 7, 24).

SPNO může být komplikován řadou nepříznivých stavů, z nichž některé jsou uvedeny v tabulce 1.

Tab. 1. Přehled možných komplikací spontánního pneumotoraxu

pleurální výpotek (10–20 %)
hemotorax (1–12 %)
tenzní pneumotorax (2–3 %)
podkožní a mediastinální emfyzém (2–5 %)
pulmopleurální, resp. bronchopleurální píštěl (3–4 %)
pleurální empyém (1 %)
fibrotorax
chronický pneumotorax
respirační selhání
oběhové selhání
plicní embolie
infarkt myokardu
TBC
pneumonie
plicní absces

DIAGNOSTIKA

Stanovení diagnózy spontánního pneumotoraxu nebývá při správném odběru anamnézy a pečlivém klinickém vyšetření obvykle problémem. V anamnéze pátráme mimo jiné po mechanismu, resp. příčině vzniku pneumotoraxu, kterou může být také nadměrná námaha, záchvat dráždivého kašle, drobný úraz, sportovní úsilí, rizikové pracovní činnosti (potápění, létání) apod. Při fyzikálním vyšetření se považují za nejdůležitější diagnostická kritéria pneumotoraxu srovnávací perkuse a auskultace (zvýšený poklep a oslabené dýchací fenomény na postižené straně), pozor je však třeba dávat na eventuelní výskyt současného bilaterálního plicního kolap-

su. Diagnózu pneumotoraxu potvrdí v drtivé většině případů již prostý rentgenový (RTG) snímek hrudníku v zadopřední projekci, typický je na něm periferní výpadek plicní kresby, tj. zvýšená transparence v dané lokalitě, mediálně od ní pak vlasová linie stínu poplicnice (hranice plíce). V případě diagnostických obtíží lze provést skiagram plic v bočné projekci, případně vyšetření výpočetní tomografií (CT) (7, 23, 24). CT vyšetření plic má nezastupitelnou roli v pátrání po základní příčině pneumotoraxu, především pro vysokou citlivost (88–100 %), se kterou odhaluje patologické změny v plicní tkáni (14, 25). V určitých konkrétních případech se indikují ještě další diagnostické procedury, jako je například bronchoskopie, odběr sputa na kulturační vyšetření, resp. bronchoalveolární laváž, metody průkazu plicní tuberkulózy, stanovení sérové hladiny α -1-antitrypsinu, genetické vyšetření (obojí u primárních kolapsů, resp. při výskytu emfyzému plic v raném věku) apod.

Diferenciální diagnostika SPNO je široká a v úvahu přichází řada onemocnění, z nichž některá jsou uvedena v tabulce 2.

Tab. 2. Diferenciální diagnostika SPNO

emfyzémová bula
spontánní ruptura jícnu
akutní disekce hrudní aorty
brániční kýla
akutní infarkt myokardu
akutní srdeční selhání
srdeční tamponáda
perikarditida
plicní embolie
plicní infarkt
astma bronchiale
pleuritida
pneumonie
plicní absces
plicní cysta
vertebrogenní bolesti
náhlá příhoda břicha

LÉČBA

Cílem léčby spontánního pneumotoraxu je obnovit trvalé rozvínutí postižené plíce v původním plném rozsahu, eventuálně zamezit vyvolávajícímu pokračujícímu air-leaku (5). Volba léčebné strategie u spontánního plicního kolapsu závisí na řadě faktorů, jako je například typ a rozsah pneumotoraxu, vyvolávající příčina, celkový stav nemocného, a především pak, zda-li se jedná o prvou příhodu (primoataku) nebo již o recidivu choroby.

Konzervativní léčba

Vychází z předpokladu již uzavřeného defektu v poplicnici a možnosti následné resorpce konstantního malého objemu patologicky nahromaděného vzduchu. Optimální volbou pro tento postup jsou tedy pneumotoraxy zavřené, u kterých se po jednorázovém vniknutí vzduchu plicní kolaps stabilizuje, množství patologicky nahromaděného vzduchu nenarůstá a uplatňuje se samouzavírací efekt plic. Ke konzervativnímu postupu proto indikujeme primoatky nekomplikovaných pláštových pneumotoraxů bez či jen s minimálními klinickými projevy u jinak zdravých pacientů. Podmínkou pochopitelně je, že se plicní kolaps s postupem času nezvětšuje, je naopak patrná tendence k jeho regresi a neobjevuje se významnější symptomatologie. Literární prameny uvádí riziko relapsu, resp. recidivy kolapsu po konzervativní léčbě primoatky SPNO v rozmezí 25–50 % (1).

Chirurgická léčba

Metody chirurgické volíme při léčbě spontánního pneumotoraxu v okamžiku, kdy nám situace uvedené v tabulce 3 nedovolí postupovat konzervativně. K dispozici máme následující možné postupy: punkce a drenáž pleurální dutiny, videotorakoskopické a videoasistované postupy a ošetření SPNO z klasické torakotomie.

Tab. 3. Indikace k chirurgické léčbě spontánního pneumotoraxu

spontánní pneumotorax nad cca 20 % objemu pleurální dutiny (parciální + totální) symptomatický SPNO tenzní SPNO – absolutní indikace recidiva SPNO komplikace SPNO včetně perzistujícího air-leaku a neúspěchu konzervativní léčby současný bilaterální SPNO

Punkce pleurální dutiny

Základním předpokladem úspěšnosti punkční léčby SPNO je již uzavřený defekt v pohrudnici, při kterém se po evakuaci patologicky nahromaděného vzduchu může plicní křídlo opět rozepnout (7). Podstatou metody je tedy jednorázová či kontinuální aspirace neměnného množství intrapleurálního vzduchu a obnovení fyziologických tlakových poměrů. Ve prospěch metody hovoří jednoduchost provedení, minimální zátěž pro nemocného a relativně vysoká okamžitá úspěšnost zákroku, která se pohybuje kolem 65 % (26–28). Proti punkční léčbě SPNO pak mluví především značně vysoké procento časných relapsů, které se pohybuje druhý den po zprvu úspěšné aspiraci kolem 33 % (29), a dále rovněž vysoké riziko recidivy kolapsu, jež je stejně jako u konzervativního přístupu v rozmezí 25–50 % (1, 27, 30). Proto je u nás v současné době doporučována jen při urgentním řešení tenzního SPNO jako život zachraňující výkon.

Drenáž pleurální dutiny

Hrudní drenáž je stále jakýmsi zlatým standardem léčby spontánního pneumotoraxu (5). Ačkoli obvykle dosáhne rozvinutí plicí i při trvalém úniku vzduchu, není však, stejně jako předchozí modalita, v podstatě léčbou kauzální, neboť nijak neřeší příčinu kolapsu, tedy porušení kontinuity viscerální pleury. Smyslem drenáže tedy je obnovit fyziologické tlakové poměry v pohrudniční dutině, a tím umožnit plicí reexpandovat, resp. spontánně se zhojit. Hrudní drenáží, jakožto klasickou metodou léčby SPNO, lze v podstatě řešit jakékoli případy plicního kolapsu, avšak s relativně vysokým rizikem recidivy onemocnění, které se podle různých pramenů pohybuje v rozmezí 20–60 % (1, 2, 6, 12, 27, 30, 31). Především z tohoto důvodu je zvláště v případě recidivy SPNO doporučováno radikálnější operační řešení. Recidiva spontánního pneumotoraxu je totiž zpravidla způsobena nějakým zásadnějším patologickým nálezem v plicní tkáni (např. konvolut emfyzematózních bul nebo stále nově a nově se tvořící blebsy). Pak nelze od drenáže očekávat nějaký dlouhodobější pozitivní efekt, neboť sice dojde ke zhojení současného defektu, ale nic již za čas nezabrání v onom patologickém terénu vzniku nového. Drenáž pleurální dutiny je tedy při léčbě SPNO (první epizody) indikována v následujících situacích: parciální, resp. totální pneumotorax; symptomatický pneumotorax; tenzní pneumotorax; neúspěch konzervativní či punkční léčby SPNO.

Videotorakoskopie (VTS)

Zavedení endoskopických postupů do léčby spontánního pneumotoraxu znamenalo zcela novou kvalitu terapie. Videotorakosko-

pický přístup při léčbě spontánního pneumotoraxu umožní dokonalou exploraci pleurální dutiny a posouzení eventuálních plicních změn s identifikací a ošetřením místa air-leaku. Současně lze provést také preventivní léčebný zásah na parietální pleuře, který je pro efekt terapie rozhodující (32–35). Jediným limitem miniinvasivní operace v podstatě je, kromě obecné schopnosti podstoupit celkovou anestezii, jen tolerance jednostranné plicní ventilace nemocným (36). Místo úniku vzduchu z plicí je možné uzavřít řadou běžně akceptovaných postupů, z nichž nejčastěji používaným a většinou pracovišť preferovaným je limitovaná resekcce postižené části plicí pomocí endostaplerů. Prvým krokem ale není standardní součástí každé operace, neboť může být proveden, resp. má smysl jen, je-li přítomen konkrétní patologický plicní nálezh (např. blebs, bula apod.). Všeobecně se uvádí, že cca v 60–85 % případů je nalezen jasný zdroj úniku vzduchu (36, 37), přesněji řečeno patologie, která jej způsobuje či umožňuje, a u 25–35 % operovaných je dokonce přímo zastižen air-leak (36). Naproti tomu výkon na parietální pleuře je neopominutelnou součástí každé VTS operace prováděné za účelem léčby SPNO. Jeho smyslem je docílit srůst pohrudnice s pohrudnicí, který následně spolehlivě zabrání recidivě kolapsu i při znovuoživení se air-leaku (35). Zákroky na parietální pleuře se obecně nazývají pleurodezami a rozlišují se na mechanické a chemické. Dnes jsou prakticky výhradně používány metody mechanické, mezi kterými je nejlépe hodnocena pleuroabrazie (skarifikace pohrudnice), případně v kombinaci s apikální parciální pleurektomií (odstranění pohrudnice v oblasti její kupuly). Úspěšnost miniinvasivní léčby spontánního pneumotoraxu řádově převyšuje efekt léčby samotnou hrudní drenáží. Recidivy se při tomto postupu pohybují podle různých pramenů v řádu maximálně jednotek procent (2, 12, 13, 31, 32, 34). Konkrétní indikace k videotorakoskopickému ošetření SPNO jsou shrnuty v tabulce 4 (14, 33, 38).

Tab. 4. Indikace k videotorakoskopickému ošetření SPNO

spontánní pneumotorax perzistující i při hrudní drenáži, resp. masivní únik vzduchu drémem recidiva SPNO bilaterální SPNO předcházející kontralaterální SPNO komplikace SPNO (např. hemotorax, empyém, chronický pneumotorax aj.) průkaz vyvolávající plicní patologie při rentgenologickém vyšetření (např. blebsy apod.) speciální indikace při 1. atace – např. profesní (letci, potápěči apod.), psychologické aj.
--

Torakotomie

Nástup endoskopických metodik zatlačil torakotomii jako metodu ošetření SPNO do pozadí a dnes k ní dospěje méně než 8 % případů. Indikace k ošetření pneumotoraxu z torakotomie jsou v zásadě stejné jako při videotorakoskopii s tím, že ji provádíme převážně u nemocných, kteří nemohou pro intoleranci selektivní plicní ventilace či z jiných důvodů podstoupit videotorakoskopickou proceduru. Princip vlastního zákroku je při torakotomii stejný jako u endoskopických výkonů, tj., opět se jedná o identifikaci místa úniku vzduchu, jeho uzavření, případně odstranění zjištěné plicní patologie, a preventivní zákrok na pohrudnici. Výsledky léčby SPNO cestou torakotomie jsou prakticky shodné s úspěšností miniinvasivních postupů (39). Při kombinovaném výkonu na plicí a pleuře se riziko recidivy plicního kolapsu pohybuje do 6 %, podle některých zpráv dokonce nepřesahuje 1 % (1, 2).

ZÁVĚR

Pro diagnostiku a zejména léčbu spontánního pneumotoraxu je v současné době možné formulovat tyto následující závěry a doporučení:

Základní metodou léčby první epizody SPNO zůstává i nadále drenáž pleurální dutiny.

Recidivy plicního kolapsu je nutné řešit operační revizí, která by měla být, pokud nejsou kontraindikace, provedena miniinvazivním přístupem.

Nejspolehlivější při VTS ošetření SPNO je kombinace výkonu na plíci a pohrudnici.

Při zákroku na plíci je nevhodnější metodou atypická (klínovitá, limitovaná) resekce pomocí endostaplerů.

Mezi pleurodezami přináší nejlepší výsledky mechanické metody, ze kterých je optimálním postupem pleuroabraze, případně ve spojení s apikální parciální pleurektomií.

K diagnostice vyvolávající příčiny spontánního pneumotoraxu je nevhodnější CT vyšetření plic, které by mělo být provedeno u každého nemocného s tímto onemocněním nejpozději po skončení prvotní léčby.

Zkratky

- CT – počítačová tomografie (computer tomography)
 ELCs – změny podobné plicnímu emfyzému (emphysema-like changes)
 RTG – rentgenový, rentgenologický
 SPNO – spontánní pneumotorax
 VTS – videotorakoskopie

LITERATURA

1. Čapov, I.: Videoasistovaná torakoskopie a její význam v léčbě spontánního pneumotoraxu. Habilitační práce. Brno, Masarykova univerzita, 1998.
2. Rindoš, R., Hamžík, J., Láska, M., Vrstýák, J.: Spontánní pneumotorax – súčasný pohľad na liečbu. Rozhl. Chir., 1994, 73, s. 335-338.
3. Travis, W. D., Colby, T. V., Koss, M. N. et al.: Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract. In: Atlas of Nontumor Pathology. Washington, D.C., American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology, 2002, 939 s.
4. Rybka, J. et al.: Kritické stavy vnitřního lékařství ve všeobecné praxi. Praha, Avicenum, 1992, 392 s.
5. Way, L. W. et al.: Současná chirurgická diagnostika a léčba. Praha, Grada Publishing, 1998, 1660 s.
6. Janík, M., Belák, J., Sauka, C., Morochovič, R.: Spontánní pneumotorax. Niekoľko aktuálnych pohľadov. Rozhl. Chir., 1999, 78, s. 120-122.
7. Černý, J. et al.: Speciální chirurgie 3. Chirurgie hrudníka. Martin, Osveta, 1993, 380 s.
8. Stobernack, A., Achatzy, A., Aslanian, O.: Spontanpneumothorax – konservative und operative Therapie. Chir. Praxis, 1996, 51, s. 57-68.
9. Dail, D. H., Hammar, S. P.: Pulmonary Pathology. Second Edition. New York, Springer-Verlag, 1994, 1640 s.
10. Kumar, V., Cotran, R. S., Robbins, S. L.: Basic Pathology. Fifth Edition. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1992, 772 s.
11. Pearson, F. G., Cooper, J. D., Deslauriers, J. et al.: Thoracic Surgery. Second Edition. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002, 1942 s.
12. Obdala, O. A., Levy, R. R., Bibiloni, R. H. et al.: Advantages of video assisted thoracic surgery in the treatment of spontaneous pneumothorax. Medicina (B. Aires), 2001, 61, s. 157-160.
13. Suter, M., Berner, M., Vandoni, R. et al.: Traitement par thoracoscopie du pneumothorax récidivant. Helv. Chir. Acta, 1994, 60, s. 465-470.
14. Wong, K. S., Liu, H. P., Yeow, K. M.: Spontaneous pneumothorax in children. Acta Paediatr. Taiwan, 2000, 41, s. 263-265.
15. Čapov, I., Wechsler, J. et al.: Drény a jejich využití v chirurgických oborech. Praha, Grada Publishing, 2001, 180 s.
16. Novotný, V., Šebor, J.: Spontánní pneumotorax u starších nemocných. Plzeň. lék. sborn., 1989, 58 (Suppl.), s. 133-135.
17. Kirschner, P. A.: Catamenial pneumothorax. An example of porous diaphragm syndromes. Chest, 2000, 118, s. 1519-1520.
18. van Schil, P. E., Vercauteren, S. R., Vermeire, P. A. et al.: Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis. Ann. Thorac. Surg., 1996, 62, s. 585-586.
19. Čapov, I., Wechsler, J., Krynská, J. et al.: Katameniální pneumotorax – kazuistika. Rozhl. Chir., 2001, 80, s. 456-458.
20. Korom, S., Canyurt, H., Missbach, A. et al.: Catamenial pneumothorax revisited: clinical approach and systematic review of the literature. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2004, 128, s. 502-508.
21. Tošovský, V. et al.: Chirurgie novorozence. Praha, Avicenum, 1990, 208, s. 22.
22. Tošovský, V.: Dětská chirurgie. Praha, Avicenum, 1983, 288 s.
23. Tierney L. M. jr., McPhee, S. J., Papadakis, M. A., Schroeder, S. A.: Diagnóza a léčba. Praha, Alberta, 1995, 1275 s.
24. Zatloukal, P., Bezdíček, P., Fiala, P. et al.: Vnitřní lékařství, díl IIIa, Pneumologie. Praha, Galén, Karolinum, 2001, 305 s.
25. van Belle, A. F., Lamers, R. J., ten Velde, G. P., Wouters, E. F.: Diagnostic yield of computed tomography and densitometric measurements of the lung in thoracoscopically- defined idiopathic spontaneous pneumothorax. Respir. Med., 2001, 95, s. 292-296.
26. Faruqi, S., Gupta, D., Aggarwal, A. N., Jindal, S. K.: Role of simple needle aspiration in the management of pneumothorax. Indian J. Chest Dis. Allied Sci., 2004, 46, s. 183-190.
27. Noppen, M., Alexander, P., Driesen, P. et al.: Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax: a multicenter, prospective, randomized pilot study. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002, 165, s. 1240-1244.
28. Vencevicus, V. J.: The diagnosis and treatment of spontaneous pneumothorax of different etiologies. Probl. Tuberk., 2000, 5, s. 42-44.
29. Kiely, D. G., Ansari, S., Davey, W. A. et al.: Bedside tracer gas technique accurately predicts outcome in aspiration of spontaneous pneumothorax. Thorax, 2001, 56, s. 617-621.
30. Andrivet, P.: Pneumothorax. Rev. Prat., 2003, 53, s. 962-966.
31. Torresini, G., Vaccarili, M., Divisi, D., Crisci, R.: Is video-assisted thoracic surgery justified at first spontaneous pneumothorax? Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2001, 20, s. 42-45.
32. Hatz, R. A., Kaps, M. F., Meimarakis, G. et al.: Long-term results after video-assisted thoracoscopic surgery for first-time and recurrent spontaneous pneumothorax. Ann. Thorac. Surg., 2000, 70, s. 253-257.
33. Hoch, J., Leffler, J. et al.: Speciální chirurgie. Praha, Maxdorf, 2001, 224 s.
34. Horio, H., Nomori, H., Kobayashi, R. et al.: Impact of additional pleurodesis in video-assisted thoracoscopic bullectomy for primary spontaneous pneumothorax. Surg. Endosc., 2002, 16, s. 630-634.
35. Zeman, M. et al.: Speciální chirurgie. Praha, Galén, Karolinum, 2001, 575 s.
36. Čapov, I., Wechsler, J., Jedlička, V., Vokurka, J.: Je videotorakoskopie indikována u první epizody spontánního pneumotoraxu? Bratisl. lek. listy, 1997, 98, s. 500-502.
37. Pafko, P. et al.: Praktická laparoskopická a torakoskopická chirurgie. Praha, Grada Publishing, 1998, 108 s.
38. Loubani, M., Lynch, V.: Video assisted thoracoscopic bullectomy and acromycin pleurodesis: an effective treatment for spontaneous pneumothorax. Respir. Med., 2000, 94, s. 888-890.
39. Miller, J. D., Simone, C., Kahnamoui, K. et al.: Comparison of videothoracoscopy and axillary thoracotomy for the treatment of spontaneous pneumothorax. Am. Surg., 2000, 66, s. 1014-1015.

KOMENTÁŘ

K článku autorů J. Vodička a V. Špidlen „Spontánní pneumotorax“

Jsem velmi rád, že se kolegové, chirurgové, zabývají problematikou pneumotoraxu (PNO) a v tomto přehledovém článku sumarizují současné názory na jeho diagnostiku a léčbu. Uvedená fakta jistě přispějí k vyšší informovanosti o tomto stále závažném patologickém stavu, se kterým se mohou setkat lékaři nejrůznějších specializací.

Vedle uvedeného rozdělení PNO na jednotlivé typy lze podle jiných autorů dělit PNO na spontánní, traumatický a iatrogenní. Spontánní PNO pak může být „primární“, nebo „sekundární“, tedy jako komplikace jiného základního onemocnění. PNO traumatický, poúrazový, se dělí na otevřený, zavřený nebo přetlakový neboli ventilový. V článku by asi spadl do kategorie „sekundárních PNO“. Za vhodné považuji k výše uvedeným typům přiřadit i iatrogenní PNO vzniklé v důsledku diagnostických nebo terapeutických lékařských výkonů. K jednotlivým typům PNO bych si dovolil z hlediska pneumologa poznamenat jen drobné doplňky, které by snad mohly přispět k sjednocení názorů anebo k další diskuzi.

PRIMÁRNÍ SPONTÁNNÍ PNO

Vzniká nejčastěji u mladých, zdravých mužů, kuřáků ve věku 20–40 let, astenické postavy. U žen je vzácnější, poměr muži : ženy je asi 5:1. Jeho incidence se uvádí 7,4–18/100 000 mužů a 1,2–6/100 000 žen. Jeho vznik, diagnostika i klinika jsou v článku dobře popsány. Spontánní PNO bývá většinou normotenzní, někdy se však může komplikovat ventilovým mechanismem a stává se přetlakovým neboli ventilovým. K diagnostice bych dodal jen, že pokud se skiagram zhotoví v maximálním expiriu, lze prokázat i menší PNO. Pokud jsou mezi oběma listy pohrudnice srůsty, plíce nemůže kolabovat a někdy vznikne tzv. parciální PNO i při větším defektu viscerální pohrudnice. PNO je někdy provázen posunem centrálního stínu směrem ke zdravé straně. V poznání malých PNO má CT větší senzitivitu. U 10 až 20 % osob s PNO se současně objeví pohrudniční výpotek.

Metody léčby spontánního PNO mohou být různé, o jejím výběru rozhoduje stav nemocného a zvyklostí pracoviště. Pokud je průběh asymptomatický a PNO postihuje jen malou část plíce, lze vyčkat a indikovat jen klid na lůžku a inhalaci kyslíku.

Při větším PNO, provázeném dušností, se přistupuje k terapeutickým, nejčastěji chirurgickým opatřením, která jsou v článku detailně rozebrána. Jako pneumolog si velmi vážím spolupráce s hrudními chirurgy a zejména stále snadnější dostupnosti videotoroskopie.

SEKUNDÁRNÍ SPONTÁNNÍ PNO

Nemocní s tímto typem PNO mají jiné základní plicní onemocnění, často se zhoršením plicních funkcí, které se spolupodílí na výraznějších symptomech. Jedná se nejčastěji o následující choroby: CHOPN, astma bronchiale, vrozené buly a cysty, intersticiální plicní fibróza, černý kašel, cystická fibróza, histiocytosis X, tuberozní skleróza, lymfangioleimyomatóza, Marfanův syndrom, endometrióza pleury, sarkoidóza, ruptura jícnu, pneumonie *Pneumocystis jiroveci* (carinii), tuberkulóza, plicní manifestace onemocnění pojiva, jako je RA či SLE či plicní karcinom.

Symptomy jsou podobné jako při primárním PNO, avšak jsou často výraznější, než by odpovídalo velikosti PNO, jelikož jsou ovlivněné i plicním základním onemocněním.

Nastupují rychleji a mohou být až život ohrožujícími. U nemocných s plicním emfyzémem může být výsledek fyzikálního vyšetření ovlivněn plicní hyperinflací, takže není téměř rozdílu při poklepu nad oběma plicemi. Diagnostika PNO u těchto nemocných dle skiagramu hrudníku bývá obtížná vzhledem ke zvýšené transparenenci plic, na snímku plic je třeba pátrat po jemné linii viscerální pleury oddělené od stěny hrudníku vrstvou vzduchu. V nejasných případech pomůže CT hrudníku, které však často nemůže odlišit větší bulu od PNO.

Léčba sekundárních PNO je podobná, jak byla popsána u PNO primárních, ale častěji se indikuje hrudní drenáž. V případech opakujících se PNO je indikována pleurodéza. Pokud jsou nemocní kandidáty plicní transplantace, pleurodéza je nahrazena torakoskopií s ošetřením puchýřků a bul pomocí Nd YAG laseru.

Zvláštní formou je recidivující PNO u žen během menstruace, tzv. katameniální PNO, který je v článku detailně popsán. Léčebným opatřením vedle chirurgických metod jsou léky blokující ovulaci.

TRAUMATICKÝ PNEUMOTORAX

Může být způsoben penetrujícím poraněním stěny hrudní s vytvořením komunikace mezi zevním prostředím a pleurální štetbinou, nebo vznikem komunikace mezi plicí a pleurálním prostorem. PNO může vzniknout i při tupém poranění hrudníku, kdy není porušena celistvost hrudní stěny, ale dojde k ruptuře alveolů či plíce s natržením viscerální pleury a průnikem vzduchu z plíce do pleurálního prostoru.

Asi 5 % všech polytraumat je provázeno PNO, proto je na tuto možnost třeba myslet při všech ošetřeních osob s traumatem. Osoby s tupým poraněním hrudníku mají při přijetí do nemocnice PNO až ve 40 %, přičemž u poloviny z nich jde o kombinaci hemoragického výpotku s PNO. Skiagram hrudníku často selhává v průkazu menších PNO, zejména u ležících nemocných, proto lze doporučit u všech polytraumatických nemocných provést CT hrudníku. Léčba je ovlivněna rozsahem polytraumatu a celkovým stavem nemocného. Patří do rukou lékařů intenzivistů a hrudních chirurgů. Obvykle je nemocný na JIP či ARO co nejdříve zadrenován s trvalým odsáváním vzduchu, eventuálně hemoragického výpotku. Při rozsáhlejších postiženích hrudní stěny a plíce je na místě indikovat VATS, eventuálně torakotomii s následným chirurgickým ošetřením.

IATROGENNÍ PNO

Tento typ PNO je následkem lékařských diagnostických či terapeutických zákroků, jeho incidence je vyšší, než je incidence spontánních PNO, a souvisí s narůstajícím počtem invazivních lékařských výkonů. Nejčastěji se jím komplikují transbronchiální jehlové aspirace v 15–37 %, přičemž asi u 10 % nemocných je třeba PNO léčit. Dále je PNO komplikací při zavádění centrálního žilního katetru do v. subclavia (incidence 1–10 %), po hrudní punkci vzniká u 5–20 % nemocných, u nemocných na UPV s pozitivním přetlakem se popisuje v 5 až 15 %, po pleurální slepé jehlové biopsii až v 10 %.

Klinická manifestace se velmi různí podle rozsahu PNO a podle typu onemocnění vedoucího k lékařskému výkonu. Pokud vznikne malý PNO po hrudní punkci nebo po transbronchiální plicní biopsii, jsou klinické známky obvykle minimální, pokud vznikne PNO během UPV, mohou být velmi výrazné až život ohrožující.

Diagnózu obvykle potvrdí skiagram hrudníku. Pokud jde o ležící nemocné, je jeho výtěžnost podstatně menší a je na místě indikovat CT. Léčba spočívá u asymptomatických malých PNO v klidovém režimu, eventuálně s inhalací kyslíku. U větších se doporučuje drenáž hrudníku a podobná opatření, jak byla popsána výše.

SPORNÉ OTÁZKY SPOJENÉ S MANAGEMENTEM PNO

Ideální léčba má za úkol postiženou plíci co nejdříve vrátit do původního stavu, tedy plně rozvinout, zlepšit její funkci a zabránit recidivám. Tohoto stavu by se mělo dosáhnout co nejméně invazivními metodami, s minimální morbiditou a mortalitou, při co nejkratší hospitalizaci a s co nejmenšími náklady. Je známo, že konzervativní léčení (klid, inhalace kyslíku) nezabrání recidivám až u 30–50 % takto léčených. Proto někteří autoři doporučují provádět torakoskopii již při prvním PNO, většina se však shoduje v názoru, že je indikována až při recidivě. Následné chirurgické ošetření viscerální pleury je pak více efektivní. V případě, že nejsou nalezeny puchýřky, cysty či buly, je optimálním postupem talková pleurodéza s účinností okolo 95 %. Pokud dojde k recidivě PNO po předchozí pleurodéze lze doporučit pleurektomii. V případě těžkého klinického stavu, nejčastěji pokud se PNO stane tzv. ventilovým nebo-li přetlakovým, je urgentním život zachraňujícím výkonem převedení tohoto PNO na „otevřený“ pomocí zavedení drénu do hrudníku a odsátím vzduchu.

ZÁVĚR

Podmínkou včasné diagnostiky PNO je dobrá informovanost lékařů (praktických lékařů, internistů, intenzivistů, pneumologů, hrudních chirurgů aj.) o tomto chorobném stavu. Následná péče pak přísluší nejčastěji pneumologům a hrudním chirurgům. Myslím, že pohled pneumologa na indikaci léčby není zásadně odlišný od názorů hrudních chirurgů a případné drobné odlišnosti lze řešit individuálně. Za velkou výhodou současného stavu péče o nemocné s PNO vidím lepší dostupnost videotorakoskopického vyšetření, než byla například před 20 lety a rozvoj výkonů na pleure (abrazie, pleurodéza). Podmínkou úspěchu, stejně jako v ostatních oblastech medicíny, je dobrá komunikace, výměna názorů a zkušeností mezi zainteresovanými odborníky, k čemuž jistě přispěl i tento přehledový článek.

KOMENTÁŘ

K článku autorů J. Vodička a V. Špidlen „Spontánní pneumotorax“

Etard v roce 1807 jako první použil termín spontánní pneumotorax (SPNO) a Laennec v roce 1836 popsal klinický obraz. Autoři ve shodě s literaturou rozlišují čtyři podtypy SPNO. Je třeba podotknout, že rozdíly mezi primárním (idiopatickým) a sekundárním (symptomatickým) PNO se stírají. Je to tím, že až u 80 % osob s tzv. primárním PNO (jak sami autoři uvádějí), se při CT vyšetření plic nacházejí patologické změny v plicním parenchymu.

V článku postrádám dělení dle endoskopických nálezů podle Vanderschuerena, které je důležité z hlediska prognózy a způsobu ošetření.

Hemotorax je některými autory uváděn ne jako komplikace SPNO, ale jako samostatná klinická jednotka – spontánní hemopneumothorax (1).

V případě chirurgické léčby přibývají práce doporučující VATS (video-asistované nitrohruční výkony) již při prvním SPNO, nicméně tabulka 4 uvádí velmi dobře indikace (2).

Katamenální pneumotorax se podílí až v jedné třetině případů SPNO u žen. Hormonální léčba, která ovlivňuje menstruaci, není účinná. Agonisté gonadotropinreleasing hormonu jsou doporučovány jakou součást předoperační a pooperační léčby u rizikových nemocných. Zároveň je doporučována intervence na podporu pleurálních srůstů v oblasti bránice (3).

Závěrem bych chtěl podotknout, že práce přináší ucelený přehled o problematice SPNO, relativně vzácném, nicméně závažném onemocnění.

LITERATURA

1. **Kakaris, S. et al.:** Spontaneous hemopneumothorax: a rare but life-threatening entity. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2004, 25, s. 856-858.
2. **Torresini, G. et al.:** Is video-assisted thoracic surgery justified at first spontaneous pneumothorax? Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2001, 20, s. 42-45.
3. **Marshall, M. B. et al.:** Catamenial pneumothorax: optimal hormonal and surgical management. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2005, 27, s. 662-666.

doc. MUDr. Jan Tošovský, CSc.

II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN

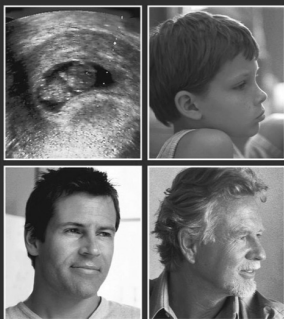
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2

e-mail: jan.tosovsky@vfn.cz

MUŽSKÝ HYPOGONADISMUS

NEDOSTATEČNÁ FUNKCE
MUŽSKÝCH POHLAVNÍCH ŽLÁZ

Irena Poršová-Dutoit



JESSENIUS
MAXDORF

MUŽSKÝ HYPOGONADISMUS

Nedostatečná funkce mužských pohlavních žláz

Irena Poršová-Dutoit

Monografie s tímto zaměřením nebyla dosud v České republice vydána. Kniha podává stručně, jasně a přehledně praktický postup při diagnostice a léčbě mužského hypogonadismu u mužů všech věkových skupin, od narození po stáří. Je doplněna přílohami, které usnadňují pochopení textu široké lékařské obci (Seznam užívaných léků v andrologii, Referenční hodnoty v andrologii, Slovník užitých výrazů). Pozoruhodné pokroky ve farmakoterapii nedostatečné funkce pohlavních žláz v průběhu posledních patnácti let vyzvedly tuto interdisciplinární, endokrinologickou, internistickou a urologickou problematiku na čelní místo lékařského zájmu. Autorka působí již patnáctým rokem (od roku 1989) na předních univerzitních pracovištích (v USA a ve Francii) zabývajících se touto problematikou a má s novými léčebnými metodami v andrologii bohaté zkušenosti.

Vydal Maxdorf v roce 2004, edice Jessenius, ISBN 80-7345-035-6, formát 110 x 190 mm, brož., 192 str., cena 245 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

EVII a jeho úloha u myelodysplastických syndromů, myeloidní leukémie a dalších maligních onemocnění

Fuchs O.
ÚHKT, Praha

SOUHRN

Gen *EVII* („ecotropic viral integration site 1“) byl nalezen jako společná sekvence DNA pro integraci retrovirů u myších myeloidních nádorů. Gen *EVII* je velmi konzervativní během evoluce a lidský gen *EVII* na chromozómu 3q26 kóduje transkripční faktor obsahující motivy zinkového prstu. K expresi *EVII* dochází v nehematopoetických tkáních, ale ne v normálních krevních buňkách a v kostní dřeni. Protein *EVII* byl prokázán v hematopoetických buňkách po retrovirem-indukované myeloidní leukémii u myši a několik prací dokumentovalo expresi *EVII* u lidských myelodysplastických syndromů a jiných hematologických malignit bez translokace chromozómu 3q26. K nenormální expresi *EVII* dochází u lidských myeloidních leukémií, které jsou spojeny s přestavami chromozómů t(3;3)(q21;q26), t(3;21)(q26;q22), inv(3)(q21q26) a jinými. Zvýšená exprese *EVII* byla objevena u karcinomů vaječníků a v liniích lidských buněk ustavených z kolorektálního karcinomu a může hrát úlohu v iniciaci a/nebo stimulaci růstu solidních nádorů i hematopoetických malignit. *EVII* je represor transkripce, který inhibuje signální dráhu cytokinů rodiny transformačního růstového faktoru beta (TGF β) vazbou přenašečů signálu (proteinů Smad) a transkripčních korepresorů. TGF β je důležitý regulátor proliferace, diferenciace, apoptózy a migrace buněk. *EVII* inhibuje apoptózu řízenou TGF β . Vyřazení funkce *EVII* pomocí malé interferující RNA (siRNA) zvyšuje citlivost maligních buněk na pomoc TGF β nebo jiného induktoru vyvolanou apoptózu. Zvýšená exprese *EVII* blokuje diferenciaci granulocytů a erytroidních buněk a podporuje růst některých typů buněk. *EVII* funguje případně také jako aktivátor transkripce a stimuluje např. promotory genů *GATA2* a *GATA3*. Studium cílových genů působení *EVII* pomůže objasnit mechanismus, kterým *EVII* zvyšuje proliferaci buněk, blokuje diferenciaci a indukuje transformaci buněk.
Klíčová slova: *EVII*, myeloidní leukémie, přestavy chromozómů, kolorektální karcinom, transformační růstový faktor beta.

SUMMARY

Fuchs O.: EVII and Its Role in Myelodysplastic Syndrome, Myeloid Leukemia and Other Malignant Diseases

The ecotropic viral integration site 1 (*EVII*) gene was identified as a common locus of retroviral integration in myeloid tumors found in mice. *EVII* gene is highly conserved through evolution and human gene *EVII* on chromosome 3q26 encodes zinc fingers-containing transcription factor. *EVII* is expressed in nonhematopoietic tissues but not in normal blood or bone marrow. *EVII* was detected in hematopoietic cells in retrovirus-induced myeloid leukemias in mice and several reports documented *EVII* expression in human myelodysplastic syndromes and other hematologic malignancies without 3q26 translocations. *EVII* is abnormally expressed in human myeloid leukemias that are associated with the t(3;3)(q21;q26), t(3;21)(q26;q22), inv(3)(q21q26) and other chromosomal rearrangements. *EVII* is overexpressed in some ovarian cancers and human colon cancer cell lines and may play a role in the initiation and/or progression of solid tumors, as well as hematopoietic malignancies. *EVII* is a transcriptional repressor which inhibits transforming growth factor beta (TGF β) family signalling by binding signal transducers (Smad proteins) and recruiting transcriptional corepressors. TGF β is an important regulator of proliferation, differentiation, apoptosis and migration of cells. *EVII* inhibits TGF β -mediated apoptosis. Knockdown of *EVII* function by small interference RNA increases the sensitivity of malignant cells to TGF β -mediated or other inducer-mediated apoptosis. Overexpressed *EVII* blocks granulocyte and erythroid differentiation and possess the ability of growth promotion in some types of cells. *EVII* functions in some cases as a transcriptional activator which stimulates for example *GATA2* and *GATA3* promoters. The study of *EVII* target genes will help to clear the mechanism by which *EVII* upregulates cell proliferation, impairs cell differentiation, and induces cell transformation.

Key words: *EVII*, myeloid leukemia, chromosomal rearrangements, colon cancer, transforming growth factor beta.
Fu.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 619–624.

Transkripční faktor *EVII* (ecotropic viral integration site 1) je kódován genem, který je velmi konzervativní v evoluci (více než 90% homologie v nukleotidové i aminokyselinové sekvenci mezi myší a člověkem). Gen *EVII* byl původně objeven jako společná sekvence DNA pro integraci retrovirů u myších myeloidních nádorů (1). Expresí genu *EVII* byla stanovena během embryonál-

ního vývoje u myši (2). Vysoká exprese *EVII* byla nalezena v močovém systému a v Müllerově vývodu urogenitální lišty, v respiračním epitelu, v nosních dutinách, v srdci a ve vyvíjejících se končetinách. U dospělých jedinců je však exprese *EVII* velmi nízká. Expresí *EVII* hraje tedy úlohu v organogenezi, v proliferaci a diferenciaci buněk (2).

Cílená mutagenese, a tím ztráta funkčního EVI1 myších embryonálních kmenových buněk byla použita pro zkoumání úlohy EVI1 v embryogenezi (3). Homozygotní embrya bez funkce EVI1 vykazovala řadu defektů a nepřežila den E 10,5. Informací o normální úloze EVI-1 je málo. Většina údajů byla získána pokusy na buněčných liniích, kde exprese genu *EVI1* byla zesílena vložením za výkonný promotor (4, 5). EVI-1 zvyšuje expresi endogenního c-Jun a c-Fos, a tím aktivaci transkripčního faktoru AP-1 v buňkách linií NIH-3T3 a P19. Tento účinek EVI-1 je však nepřímý, protože EVI-1 se neváže na promotory genů pro c-Jun a c-Fos (4). EVI1 se však váže pomocí části své oblasti zinkových prstů, umístěné blíže N-konci, přímo na promotory endogenních cílových genů působení EVI1 (6) či na sekvenci těchto cílových genů (6). Zatím bylo popsáno několik těchto cílových genů působení EVI1 (*GATA2*, *GATA3*, *Gadd45g*, *SnoN* a další (6)). Tyto cílové geny působení EVI1 by mohly hrát úlohu v transformaci buněk účinkem EVI1. EVI-1 chrání buňky před stresem-indukovanou apoptózou (5). Mechanismus spočívá v inhibici c-Jun N-koncové kinázy (JNK), která náleží do větší rodiny mitogeny aktivovaných protein kináz (MAPK). Popsané účinky EVI-1 (zvýšení exprese endogenního c-Jun a c-Fos a inhibice JNK) závisí na přítomnosti oblastí motivů zinkových prstů v molekule EVI-1, které umožňují specifické protein-protein interakce (4, 5). Jednou z nich je interakce mezi EVI-1 a několika histondeacetylázami, která způsobí kondenzaci chromatinu, a tím inhibici transkripce cílových genů působení EVI-1 (7). Interakci EVI-1 s dalším represorem transkripce, proteinem CtBP (C-terminal binding protein), se zvýší účinnost EVI1 jako inhibitoru transkripce cílových genů působení EVI-1 (8). EVI1 také interaguje s proteinem BRG1 (brahma related gene 1), členem komplexu remodelujícího chromatin SWI/SNF a regulátorem proteinu retinoblastomu (pRb) – nádorového supresoru, který reguluje blok buněčného cyklu (přechod buněk z fáze G1 do fáze S). Inhibiční vliv pRb na růst buněk je závislý na regulaci rodiny transkripčních faktorů E2F. Aktivita E2F je nezbytná pro expresi genů zahrnutých v přechodu buněk z fáze G1 do fáze S buněčného cyklu a pro replikaci DNA. Interakce EVI1 s proteinem BRG1 aktivuje promotor genu *E2F1*, a tím způsobí rychlejší průběh buněčného cyklu (9).

Přestavby chromozómů zahrnující gen *EVI1* (tab. 1) a exprese genu *EVI1* hrají úlohu v patogenezi myelodysplastického syndromu (MDS) a myeloidních leukémií (10–14). Zvýšené množství EVI1 hraje také úlohu u karcinomů epitelálních buněk, u kolorektálního karcinomu a u některých karcinomů vaječníků (15).

Onkogenní účinek EVI1 je zčásti založen na schopnosti odstranit inhibiční účinek několika cytokinů na růst buněk. Tímto způsobem EVI1 eliminuje odlišnými mechanismy účinek interferonu α

Tab. 1. Přestavby chromozómů zahrnující chromozóm 3q26.2

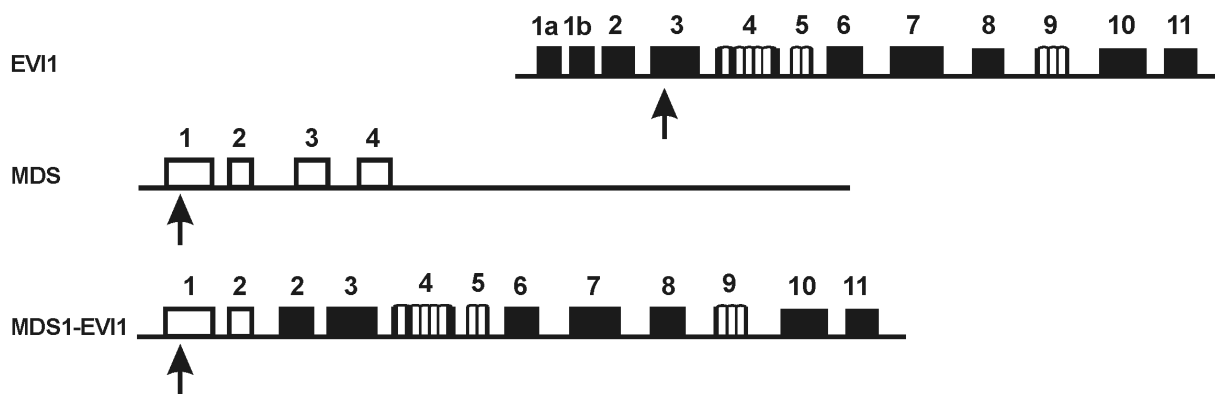
Přestavba chromozómů	onemocnění	exprese EVI1	fúzní protein
t(2;3)(p13;q26)	CML-BK t-MDS	+	nezjištěno
inv(3)(q21q26)	MDS, AML CML	+	riboforin-EVI1
t(3;3)(q21;q26)	MDS, AML CML	+	riboforin-EVI1
t(3;7)(q26;q21)	CML-BK AML	+	nezjištěno
t(3;7)(q26;q21)	AML	+	nezjištěno
t(3;12)(q26;p13)	MDS, AML	+	TEL-MDS1/EVI1
t(3;13)(q26;q13-14)	AML	+	nezjištěno
t(3;17)(q26;q22)	MDS	+	nezjištěno
t(3;21)(q26;q22)	CML-BK AML, t-MDS	+	RUNX1-MDS1/EVI1

(IFN- α) a TGF- β . Naopak fuzní protein MDS1-EVI1 zvyšuje citlivost buněk na oba tyto cytokiny, a tím podporuje i inhibici růstu buněk.

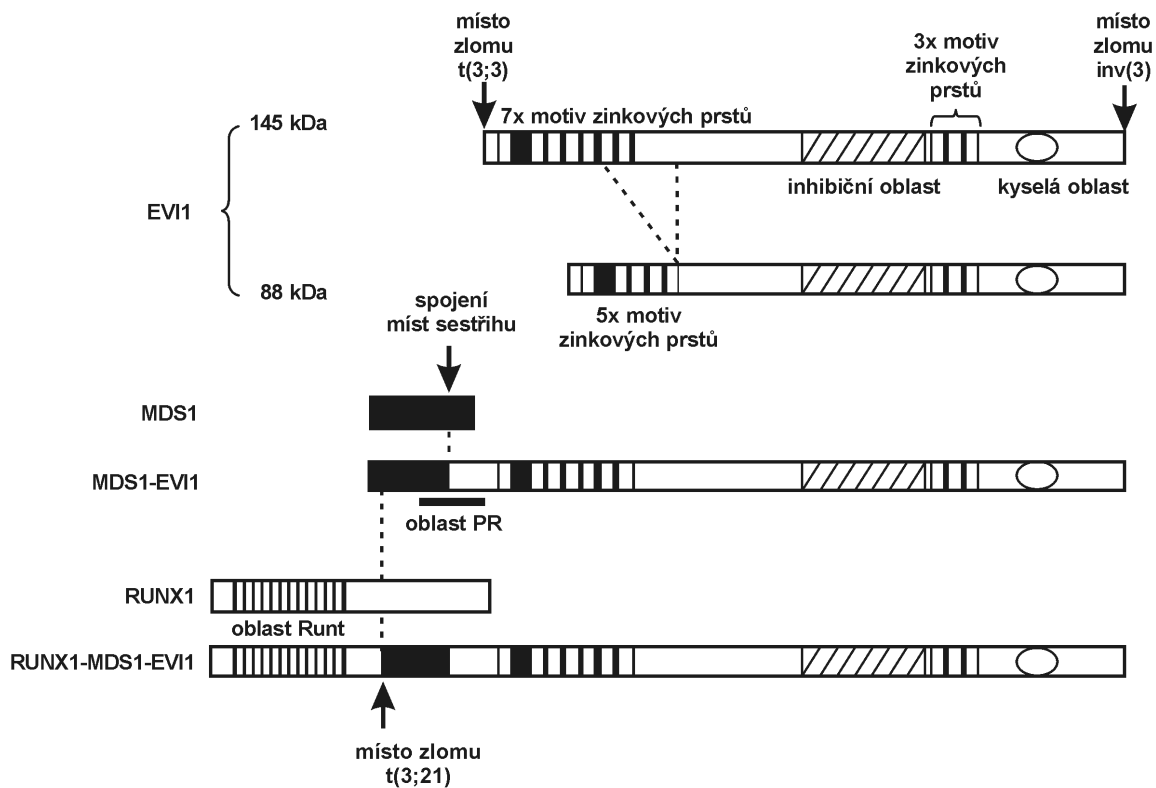
EVI1 také inhibuje indukci proapoptického genu PML (kódujícího protein promyelocytární leukémie).

STRUKTURA GENU A PROTEINU EVI1

Gen *EVI1* je umístěn na chromozómu 3 v oblasti q26.2. Jeho délka je asi 100 kb a obsahuje 12 exonů (obr. 1). Iničiační kodon translace leží v exonu 3 (označeno šipkou na obrázku 1). EVI1 je jaderný protein o 1051 aminokyselinových zbytcích a molekulové hmotnosti 145 kDa. Protein obsahuje dvě oblasti motivů zinkových prstů (jedna blíže N-konce obsahuje 7 motivů Zn prstů a druhá blíže C-konce obsahuje 3 motivy Zn prstů Cys₂His₂). EVI1 existuje také v alternativně sestřihnuté formě o molekulové hmotnosti 88 kDa (obr. 2). Tato forma EVI1 postrádá zinkové prsty 6 a 7 a její exprese je regulována nezávisle (16). EVI1 obsahuje také oblast bohatou na prolinové zbytky a umístěnou mezi oběma oblastmi Zn prstů a oblast kyselých aminokyselinových zbytků na C-konci. Oblast bohatá na prolinové zbytky má inhibiční účinek na transkripci cílových genů EVI1, zatímco důkazy pro účast kyselých oblastí v regulaci transkripce dosud neexistují.



Obr. 1. Struktura genů *EVI1*, *MDS1* a *MDS1-EVI1*, které jsou zahrnuty v přestavbách chromozómu 3q26.2. Šipkou je znázorněna sekvence odpovídající iničiačnímu kodonu translace. Jednotlivé exony jsou očíslovány.



Obr. 2. Schematické znázornění struktury proteinů EVI1, MDS1 a RUNX1 a chimerních proteinů MDS1-EVI1 a RUNX1-MDS1-EVI1. Šipky ukazují místa odpovídající zlomu při jednotlivých přestavbách chromozómů a čárkovaně je ukázán sestřih EVI1 i spojení sestřihu a přestavby chromozómů při vzniku fúzního proteinu RUNX1-MDS1-EVI1. EVI1 existuje ve dvou formách, které se liší na N-konci. Jednotlivé důležité oblasti proteinů jsou popsány v textu.

STRUKTURA GENU A PROTEINU MDS1- EVI1

Gen *MDS1* (myelodysplasia syndrome 1) kóduje malý protein (obr. 1, 2), který byl nejprve nalezen ve fúzním genu *AML1-MDS1-EVI1* (17). Uvedený fúzní gen je výsledkem přestavby chromozómů $t(3;21)$. *MDS1* byl mapován 150–300 kb před prvním exonem *EVI1* na chromozómu 3q26.2. Analýza pomocí Northern blotů (průkaz specifické mRNA v celkové RNA rozdělené na agarozovém gelu za denaturujících podmínek a přeblovaná z gelu na nitrocelulozovou nebo jinou membránu a hybridizací této membrány se specifickou radioaktivně nebo fluorescenčně označenou specifickou cDNA sondou) byla provedena se specifickou cDNA sondou pro *MDS1* u různých tkání. Tato specifická sonda ukázala transkripty o molekulové hmotnosti 5,8 a 6,2 kb, které byly shodné s transkripty prokazanými pomocí cDNA sondy pro *EVI1* (17). Specifická cDNA sonda pro *MDS1* prokázala na rozdíl od cDNA sondy pro *EVI1* ještě další tři transkripty o molekulové hmotnosti 1,0; 1,5 a 2,0 kb. Expresí fúzního genu *MDS1-EVI1* je nezávislá na transkripci genu *EVI1* a lze ji snadno prokázat v normálních tkáních slinivky břišní a ledvin (17). Fúzní protein MDS1-EVI1 obsahuje ve srovnání s proteinem EVI1 navíc 188 aminokyselinových zbytků, z nichž 125 je kódováno prvním a druhým exonem genu *MDS1* a zbylých 63 je kódováno druhým exonem a netranslatovanou částí 3 exonu genu *EVI1* (17). Oblast fúzního proteinu vzniklá přepisem sekvence exonu 2 *MDS1* a exonu 2 a netranslatované části exonu 3 *EVI1* je podobná tzv. oblasti PR u dalších proteinů (PRDI-BF1 – **p**ositivní **r**egulatory **d**omain **I**-binding factor 1, RIZ1 – **r**etinoblastoma – **i**nteracting zinc finger protein 1) (17). Proteiny PRDI-BF1 a RIZ1, které obsahují oblast PR, způsobují pomalejší růst buněk a indukují diferenciaci buněk. Tyto proteiny jsou často mutovány nebo jejich exprese je nízká u nádorových buněk. Na rozdíl od nich proteiny EVI1 a další, jejichž exprese probíhá z vnitřního promotora

a neobsahují PR oblast, mají zvýšenou expresi u nádorových buněk a jsou onkogenní (18, 19).

EVI1 A MDS1-EVI1 V HEMATOPOETICKÝCH BUNĚČNÝCH LINIÍCH A V KOSTNÍ DŘENI

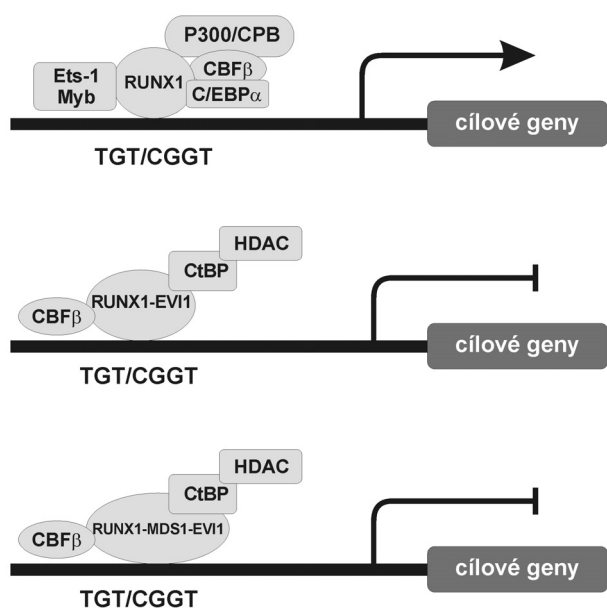
Funkce EVI1 byla důkladně studována v myších hematopoetických buňkách linie 32Dcl3, které vyžadují pro růst interleukin 3 (IL-3). Tyto buňky diferencují na granulocyty v odpovědi na granulocytární růstový faktor stimulující růst kolonií (G-CSF). Buňky 32Dcl3 pozitivní na EVI1 rostou dobře v přítomnosti IL3, ale ztrácí schopnost odpovědi na G-CSF a podléhají apoptóze, když je přítomen pouze G-CSF bez IL3. EVI1 blokuje expresi myeloperoxidázy a granulocytární diferenciaci i apoptózu (20). Fúzní protein MDS1-EVI1 nemá žádný vliv na granulocytární diferenciaci buněk 32Dcl3, i když silně zeslabuje jejich růst stimulovaný pomocí IL3 (20). Fúzní protein MDS1-EVI1 inhibuje také růst myších transgenních embryonálních kmenových buněk při diferenciaci *in vitro* a snižuje silně počet diferencovaných hematopoetických kolonií v polotuhém médiu s 1% metylcelulózou (21). EVI1 naopak silně stimuluje růst myších transgenních embryonálních kmenových buněk a zvyšuje počet kolonií. EVI1 nejvíce zvyšuje diferenciaci do megakaryocytární řady, tedy kolonií pozitivních na acetylcholinesterázu (21). Toto zjištění, že zvýšená exprese EVI1 je spojena s nenormální megakaryopoézou, souhlasí s nálezy u hematologických chorob spojených se změnami na chromozómu 3q26.

EVI1 blokuje i erytroidní diferenciaci, přestože neovlivňuje expresi dvou hlavních genů zahrnutých v erytroidní diferenciaci, receptoru pro erythropoetin a transkripčního faktoru GATA1 (22, 23). EVI1 však ovlivňuje transkripci cílových genů působením tran-

skripčního faktoru GATA1 tím, že brání aktivaci tohoto transkripčního faktoru.

ÚLOHA EVII U MYELOYDYSPLASTICKÉHO SYNDROMU A MYELOIDNÍCH LEUKÉMIÍ

EVII nebyl prokázán v normálních hematopoetických buňkách (14). Exprese genu *EVII* v hematopoetických buňkách je spojena se vznikem agresivní formy MDS nebo AML, když gen *EVII* je aktivován po přestavbě chromozómu 3q26.2 (tab. 1) (19). Exprese genu *EVII* může být také spojena s deregulací promotoru genu *EVII* bez přestavby chromozómu 3q26.2 (24). Příkladem je poměrně vzácné myeloproliferativní onemocnění u dětí (JMML – juvenile myelomonocytic leukemia) (25). Nejčastější přestavby chromozómu 3q26.2, které jsou spojeny s expresí genu *EVII* nebo fúzního genu, obsahujícího gen *EVII* jsou přehledně shrnuty v tabulce 1. Přestavby inv(3)(q21q26) a t(3;3)(q21;26) nacházíme u 7–10 % MDS/AML (26). Jsou spojeny se vznikem fúzního genu *riboforin 1-EVII*, řízeného silným promotorem genu pro riboforin I (27). Přestavba chromozómů t(3;21)(q26;q22) souvisí jak s novými, tak hlavně od terapie odvozenými případy MDS/AML a s některými případy chronické myeloidní leukémie (CML) v blastické krizi (28–31). N-koncová část RUNX1, obsahující konzervativní oblast Runt, pomocí které se váže k DNA, vytvoří hybridní protein s MDS1/EVII. Gen *RUNX1* kóduje α -podjednotku heterodimerního transkripčního faktoru známého pod názvy CBF (core binding factor) nebo PEBP2 (polyomavirus enhancer-binding protein 2). Gen *RUNX1* byl původně označen *AML1* (acute myeloid leukemia 1). Transkripční faktor RUNX1 váže acetyltransferázy (p300/CPB – cAMP responsive element binding protein) a aktivuje transkripci faktoru stimulujícího tvorbu kolonií pro granulocyty a makrofágy (GM-CSF) a kritických transkripčních faktorů v myeloidní diferenciaci, např. PU.1 aj. Fúzní proteiny RUNX1-MDS1-EVII a RUNX1-EVII naopak vážou histondeacetylázu (HDAC) třídy I (HDAC 1–3) přes korepresor transkripcce (C-terminal binding pro-



Obr. 3. RUNX1 účinkuje v komplexu s CBF β jako aktivátor transkripcce svých cílových proteinů po interakci s dalšími specifickými transkripčními faktory, např. s Ets-1/Myb, C/EBP α a s acetyltransferázou P300/CPB. Fúzní proteiny RUNX1-EVII a RUNX1-MDS1-EVII fungují naopak jako represory transkripcce cílových genů RUNX1, protože vážou korepresor transkripcce CtBP a histondeacetylázu. Podrobnější popis je uveden v textu.

tein) a inhibují transkripci uvedených cílových genů transkripčního faktoru RUNX1, a tím i diferenciaci progenitorů myeloidních buněk (obr. 3) (32).

Pro diferenciaci progenitorů granulocytů je nezbytný transkripční faktor C/EBP α (CCAAT/enhancer binding protein α) (33). Fúzní protein RUNX1-MDS1-EVII inhibuje translaci mRNA pro transkripční faktor C/EBP α , tedy působí na post-transkripční úrovni (33). Kalretikulin, silný inhibitor translace C/EBP α mRNA, je totiž aktivován pomocí fúzního proteinu RUNX1-MDS1-EVII (33).

Dalším mechanismem, kterým hybridní proteiny RUNX1-MDS1-EVII a RUNX1-EVII způsobí maligní transformaci hematopoetických kmenových buněk, je inhibice signální dráhy transformačního růstového faktoru- β (TGF- β) fúzními proteiny RUNX1-MDS1-EVII a RUNX1-EVII. V tomto případě chimerní proteiny RUNX1-MDS1-EVII a RUNX1-EVII vážou svou částí EVII přenašeč signálu TGF- β , protein Smad3, a tím brání jeho účinkování jako transkripční faktor pro expresi cílových genů působení TGF- β (34–36). Hybridní protein MDS1-EVII však naopak stimuluje signální dráhu TGF- β (35).

Čtvrtým mechanismem, který se podílí na vyvolání maligní transformace hematopoetických kmenových buněk, je inhibice aktivity c-Jun N-koncové kinázy (JNK). Tato inhibice JNK zabraňuje stresem indukované apoptóze buněk.

Pátým mechanismem je potom zvýšení aktivity transkripčního faktoru AP-1 aktivací promotoru genu pro c-Fos pomocí fúzního proteinu RUNX1-EVII. Všechny 5 mechanismů se podílí na maligní transformaci hematopoetických kmenových buněk (29, 33).

Úloha fúzního genu *RUNX1-MDS1-EVII* byla také zkoušena *in vivo*. Exprese fúzního genu *RUNX1-MDS1-EVII* byla indukována v buňkách kostní dřeně myši retrovirovou transdukcí. Transplantace těchto buněk s expresí fúzního genu *RUNX1-MDS1-EVII* myším způsobila AML 5 až 13 měsíců po transplantaci (37). Fúzní protein RUNX1-MDS1-EVII spolupracuje při indukci AML, např. s fúzním proteinem bcr-abl vzniklým přestavbou chromozómů t(9;22)(q34;q11). Samotný EVII nebo fúzní protein MDS1-EVII nejsou schopny vyvolat AML u myši ani za přítomnosti bcr-abl.

V maligní transformaci hematopoetických buněk hraje zřejmě úlohu i snížená exprese genů *SCL* (kóduje mRNA pro helix-smyčka-helix transkripční faktor) a *LMO2* (kóduje mRNA pro jaderný protein s oblastí LIM obsahující dvojitý motiv zinkových prstů). Exprese obou uvedených genů je nezbytná pro embryonální erythropoézu. Snížená exprese těchto genů byla pozorována na myších embryích s chimerním genem *RUNX1-EVII* (38).

ÚLOHA EVII U NEHEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT

Zvýšená exprese EVII hraje také roli u dalších maligních onemocnění, např. u některých karcinomů vaječníků a kolorektálního karcinomu (15). EVII zde způsobuje rezistenci buněk proti apoptóze (15). Mechanismus rezistence proti apoptóze vyvolané TGF- β spočívá v aktivaci signální dráhy fosfatidylinositid-3-kinázy (PI3K) a fosforylaci serin-treonin proteinkinázy Akt, také označované jako proteinkináza B (PKB) (15). Aktivovaná proteinkináza Akt/PKB působí potom na proteiny zahrnuté v apoptóze, jako jsou člen rodiny bcl-2, Bad, kaspáza 9, transkripční faktor „forkhead“ a mdm2 (podle polohy na murine double minute chromosome 2). Aktivovaná proteinkináza Akt také fosforyluje protein IKK α (I κ B kináza α), který dále fosforyluje I κ B (inhibitor transkripčního faktoru NF- κ B), a tím aktivuje transkripční faktor NF- κ B. Aktivovaný NF- κ B pak může přestoupit do jádra buňky, kde řídí transkripci cílových genů pro řadu antiapoptotických proteinů (např. bcl 2, bcl-XL, buněčné inhibitory apoptózy c-IAP1, c-IAP2 a další).

ZÁVĚR

Expresie *EVII* byla nalezena u MDS, AML a CML v blastické krizi (BK) a je způsobena jednak přestavbami chromozómů, ale také nenormální aktivací odpovídajícího genu. Zvýšená expresie *EVII* hraje také roli u dalších maligních onemocnění – např. u některých karcinomů vaječníků a kolorektálního karcinomu (15). Dnes jsou již velké soubory vzorků kostní dřeně pacientů s AML analyzovány na expresi velkého počtu genů včetně genu *EVII* pomocí techniky mikročipů (např. Affymetrix Genechips) a výsledky ukazují, že obdobně jako u starších studií provedených pomocí RT-PCR nebo Northern blotů je vysoká hladina *EVII* mRNA velmi nepříznivým prognostickým znakem u pacientů s MDS a AML (19). Tito pacienti s MDS mají zvýšený počet destiček, významnou hyperplazii s dysplazií megakaryocytů a anémii. Značné úsilí je proto věnováno použití účinné farmakologické terapie, protože se jedná o starší pacienty, kdy často nepřipadá v úvahu transplantace kostní dřeně. Velmi účinnou terapií se při klinických testech ukázalo použití kombinace arzentrioxidu (As_2O_3) a thalidomidu (39, 40). Arzentrioxid (Trisenox) byl úspěšně použit i u akutní promyelocytární leukémie (APL).

Zkratky

Akt	– proteinkináza fosforylující serinový a treoninový zbytek
AML	– akutní myeloidní leukémie
AP1	– transkripční faktor, heterodimer tvořený protoonkogeny c-fos a c-jun
Bad	– proapoptický protein obsahující oblast BH3 a patřící do rodiny proteinů bcl-2
bcl-2	– antiapoptický protein (B cell CLL/lymphoma 2)
bcl-XL	– antiapoptický protein patřící do rodiny bcl-2
BK	– blastická krize
BRG1	– brahma related gene 1
CBF	– core binding factor
CBP	– cAMP responsive element binding protein
C/EBP α	– CCAAT/enhancer binding protein α
c-IAP	– buněčný inhibitor apoptózy
CML	– chronická myeloidní leukémie
CtBP	– C-terminal binding protein
E2F	– transkripční faktor nezbytný pro expresi genů zahrnutých v přechodu buněk z G1 do S fáze buněčného cyklu a pro replikaci DNA
EVII	– ecotropic viral integration site 1
GADD45g	– growth arrest and DNA-damage-inducible, gama
GATA	– rodina šesti transkripčních faktorů (1–6), z nichž první tři jsou v hematopoetických buňkách, kde hrají úlohu v diferenciaci a regulaci buněčného cyklu
G-CSF	– granulocytární růstový faktor stimulující růst kolonií
HDAC	– histondeacetyláza
IFN α	– interferon α
IL3	– interleukin 3
JMML	– juvenile myelomonocytic leukemia
JNK	– c-Jun N-koncová kináza
MAPK	– proteinkinázy aktivované mitogeny
mdm2	– murine double minute 2, ubikvitinligáza, která reguluje p53 tím, že se váže k jeho transkripční oblasti, inaktivuje ho a předurčuje k destrukci ubikvitinylací
MDS	– myelodysplastický syndrom
NF- κ B	– jaderný transkripční faktor
PEBP2	– polyomavirus enhancer binding protein 2
pRB	– protein retinoblastomu
PRDI-BF1	– positive regulatory domain I-binding protein 2
RIZ1	– retinoblastoma-interacting zinc finger protein 1
Smad	– rodina transkripčních faktorů zahrnutých v přenosu signálu cytokinů rodiny TGF- β
SnoN	– Ski related novel gene, korepresor transkripce
SWI/SNF	– komplex remodelující chromatin
TGF- β	– transformační růstový faktor beta
t-MDS	– z terapie odvozené případy MDS

LITERATURA

- Mucenski, M. L., Taylor, B. A., Ihle, J. N. et al.: Identification of a common ecotropic viral integration site, Evi-1, in the DNA of AKXD murine myeloid tumors. *Mol. Cell. Biol.*, 1988, 8, s. 301-308.
- Perkins, A. S., Mercer, J. A., Jenkins, N. A., Copeland, N. G.: Patterns of Evi-1 expression in embryonic and adult tissues suggest that Evi-1 plays an important regulatory role in mouse development. *Development*, 1991, 111, s. 479-487.
- Hoyt, P. R., Bartholomew, C., Davis, A. J. et al.: The Evi1 proto-oncogene is required at midgestation for neural, heart, and paraxial mesenchyme development. *Mech. Develop.*, 1997, 65, s. 55-70.
- Tanaka, T., Nishida, J., Mitani, K. et al.: Evi-1 raises AP-1 activity and stimulates c-fos promoter transactivation with dependence on the second zinc finger domain. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, s. 24020-24026.
- Kurokawa, M., Mitani, K., Yamagata, T. et al.: The evi-1 oncoprotein inhibits c-Jun N-terminal kinase and prevents stress-induced cell death. *EMBO J.*, 2000, 19, s. 2958-2968.
- Yatsula, B., Lin, S., Read, A. J. et al.: Identification of binding sites of EVII in mammalian cells. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, s. 30712 až 30722.
- Chakraborty, S., Senyuk, V., Sitailo, S. et al.: Interaction of EVII with cAMP-responsive element-binding protein (CBP) and p300/CBP-associated factor (P/CAF) results in reversible acetylation of EVII and in co-localization in nuclear speckles. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, s. 44936-44943.
- Palmer, S., Brouillet, J. P., Kilbey, A. et al.: Evi-1 transforming and repressor activities are mediated by CtBP co-repressor proteins. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, s. 25834-25840.
- Chi, Y., Senyuk, V., Chakraborty, S., Nucifora, G.: EVII promotes cell proliferation by interacting with BRG1 and blocking the repression of BRG1 on E2F1 activity. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, s. 49806-49811.
- Russell, M., List, A., Greenberg, P. et al.: Expression of EVII in myelodysplastic syndromes and other hematologic malignancies without 3q26 translocations. *Blood*, 1994, 84, s. 1243-1248.
- Xi, Z. F., Russell, M., Woodward, S. et al.: Expression of the Zn finger gene, Evi-1, in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*, 1997, 11, s. 212-220.
- Nucifora, G.: The EVII gene in myeloid leukemia. *Leukemia*, 1997, 11, s. 2022-2031.
- Jolkowska, J., Witt, M.: The Evi-1 gene –its role in pathogenesis of human leukemias. *Leuk. Res.*, 2000, 24, s. 553-558.
- Buonamici, S., Chakraborty, S., Senyuk, V., Nucifora, G.: The role of EVII in normal and leukemic cells. *Blood Cells Mol. Dis.* 2003, 31, s. 206-212.
- Liu, Y., Chen, L., Ko, T. C. et al.: Evi1 is a survival factor which conveys resistance to both TGF β - and taxol-mediated cell death via PI3K/AKT. *Oncogene*, 2006, 25, doi: 10.1038/sj.onc.1209403 (elektronická publikace před tiskem)
- Morishita, K., Parganas, E., Douglass, E. C. et al.: Unique expression of the human *EVII* gene in endometrial carcinoma cell line: sequence of cDNA and structure of alternatively spliced transcripts. *Oncogene*, 1990, 5, s. 963-971.
- Fears, S., Mathieu, C., Zeleznik-Le, S. et al.: Intergenic splicing of MDS1 and EVII occurs in normal tissues as well as in myeloid leukemia and produces a new member of the PR family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1996, 93, s. 1642-1647.
- Jiang, G. L., Huang, S.: The yin – yang of PR-domain family genes in tumorigenesis. *Histol. Histopathol.*, 2000, 15, s. 109-117.
- Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani, S., Erpelinck, C., van Putten, W. L. J., Valk, P. J. M.: High EVII expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia: a study of 319 *de novo* AML patients. *Blood*, 2003, 101, s. 837-845.
- Morishita, K., Parganas, E., Matsugi, T., Ihle, J. N.: Expression of the Evi-1 zinc finger gene in 32Dcl3 myeloid cells blocks granulocytic differentiation in response to granulocyte colony-stimulating factor. *Mol. Cell. Biol.*, 1992, 12, s. 183-189.
- Sitailo, S., Sood, R., Barton, K., Nucifora, G.: Forced expression of the leukemia-associated gene EVII in ES cells: a model for myeloid leukemia with 3q26 rearrangements. *Leukemia*, 1999, 13, s. 1639-1645.

22. **Kreider, B. L., Orkin, S. H., Ihle, J. N.:** Loss of erythropoietin responsiveness in erythroid progenitors due to expression of the EVI-1 myeloid-transforming gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1993, 90, s. 6454-6458.
23. **Buonamici, S., Li, D., Chi, Y. et al.:** EVI1 induces myelodysplastic syndrome in mice. *J. Clin. Invest.*, 2004, 114, s. 713-719.
24. **Zoccola, D., Legros, L., Cassuto, P. et al.:** A discriminating screening is necessary to ascertain EVI1 expression by RT-PCR in malignant cells from the myeloid lineage without 3q26 rearrangement. *Leukemia*, 2003, 17, s. 643-645.
25. **Privitera, E., Longoni, D., Brambillasca, F., Biondi, A.:** EVI-1 gene expression in myeloid clonogenic cells from juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). *Leukemia*, 1997, 11, s. 2045-2048.
26. **Nucifora, G., Laricchia-Robbio, L., Senyuk, V.:** EVI1 and hematopoietic disorders: History and perspectives. *Gene*, 2006, 368, s. 1-11.
27. **Suzukawa, K., Parganas, E., Gajjar, A. et al.:** Identification of breakpoint cluster region 3' of Ribophorin I gene at 3q21 associated with the transcriptional activation of EVI1 gene in acute myelogenous leukemias with inv(3)(q2126). *Blood*, 1994, 84, s. 2681-2688.
28. **Nucifora, G., Rowley, J. D.:** AML1 and the 8;21 and 3;21 translocations in acute and chronic myeloid leukemia. *Blood*, 1995, 86, s. 1-14.
29. **Mitani, K.:** Molecular mechanisms of leukemogenesis by AML1/EVI1. *Oncogene*, 2004, 23, s. 4263-4269.
30. **Poppe, B., Dastguez, N., Vandosomepele, J. et al.:** EVI1 is consistently expressed as principal transcript in common and rare recurrent 3q26 rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006, 45, s. 349-356.
31. **Haltrich, I., Kost-Alimova, M., Kovács, G. et al.:** Multipoint interphase FISH analysis of chromosome 3 abnormalities in 28 childhood AML patients. *Eur. J. Haematol.*, 2006, 76, s. 124-133.
32. **Senyuk, V., Chakraborty, S., Mikhail, F. M. et al.:** The leukemia-associated transcription repressor AML1/MDS1/EVI1 requires C/EBP to induce abnormal growth and differentiation of murine hematopoietic cells. *Oncogene*, 2002, 21, s. 3232-3240.
33. **Helbling, D., Mueller, B. U., Timchenko, N. A. et al.:** The leukemic fusion gene AML1-MDS1-EVI1 suppresses CEBPA in acute myeloid leukemia by activation of calreticulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2004, 101, s. 13312-13317.
34. **Kurokawa, M., Mitani, K., Imai, Y. et al.:** The t(3;21) fusion product, AML1/Evi-1, interacts with Smad3 and blocks transforming growth factor- β -mediated growth inhibition of myeloid cells. *Blood*, 1998, 92, s. 4003-4012.
35. **Sood, R., Talwar-Trikha, A., Chakraborty, S. R., Nucifora, G.:** MDS1/EVI1 enhances TGF- β 1 signaling and strengthens its growth-inhibitory effect, but the leukemia-associated fusion protein AML1/MDS1/EVI1, product of the t(3;21), abrogates growth-inhibition in response to TGF- β 1. *Leukemia*, 1999, 13, s. 348-357.
36. **Alliston, T., Ko, T. C., Cao, Y. et al.:** Repression of bone morphogenetic protein and activin-inducible transcription by Evi-1. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, s. 24227-24237.
37. **Cuenca, G. M., Nucifora, G., Ren, R.:** Human AML1/MDS1/EVI1 fusion protein induces an acute myelogenous leukemia (AML) in mice: A model for human AML. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2000, 97, s. 1760-1765.
38. **Maki, K., Yamagata, T., Asai, T. et al.:** Dysplastic definitive hematopoiesis in AML1/EVI1 knock-out embryos. *Blood*, 2005, 106, s. 2147-2155.
39. **Raza, A., Buonamici, S., Lisak, L. et al.:** Arsenic trioxide and thalidomide combination produces multi-lineage hematological responses in myelodysplastic syndromes patients, particularly in those with high pre-therapy EVI1 expression. *Leuk. Res.*, 2004, 28, s. 791-803.
40. **Klener, P.:** Někteřé nové poznatky o patogenezi myeloproliferativních onemocněn\u00ed a mořnosti jejich efektivnější l\u00e9\u00e7by. *Čas. l\u00e9k. \u010des.*, 2006, 145, s. 4-8.

Pr\u00e1ce byla podpořena grantem IGA MZ \u010cR NR 9045-3/2006.

KNIHY

Kohout, P., Pavlí\u010dkov\u00e1, J.: **CELIAKIE A BEZLEPKOV\u00c1 DIETA**

Praha, Maxdorf, 2006, 166 s., cena neuvedena. ISBN 80-7345-070-4.

Publikace je z řady Dieta a rady lékaře, určen\u00e1 pro nemocn\u00e9 s celiak\u00ed\u00ed. Jde o t\u0159et\u00ed, p\u0159epracovan\u00e9 a dopln\u011bn\u00e9 vyd\u00e1n\u00ed.

Celiakie je onemocn\u011bn\u00ed, jeho\u017e \u010detnost v na\u0161\u00ed populaci je podstatn\u011b vy\u0161\u0161\u00ed, ne\u017e se do ned\u00e1vn\u00e9 doby p\u0159edpokládalo. Podle kvalifikovan\u00fdch odhad\u016f je v \u010cesk\u00e9 republice 40–50 000 nemocn\u00fdch s celiak\u00ed\u00ed, bohu\u0161el velk\u00e1 \u010d\u00e1st z nich z\u00fas\u00e1v\u00e1 ale nediagnostikovan\u00fdch, a tud\u00ed\u017e nel\u00e9\u010den\u00fdch. Je to zp\u016fsobeno velmi pestr\u00fdm obrazem s řadou atypick\u00fdch \u010di asymptomatick\u00fdch forem klinick\u00e9 manifestace, st\u00e1le je\u0161t\u011b malou – i kd\u00fd\u017e stoupaj\u00edc\u00ed – pozornost\u00ed odborn\u00e9 veřejnosti i p\u0159etrv\u00e1vaj\u00edc\u00edmi p\u0159edsudky o chorob\u011b. Z myln\u00fdch, v d\u016fsled-

c\u00edch pro nemocn\u00e9 velmi nebezpe\u010dn\u00fdch n\u00e1zor\u016f jsou nej\u010dast\u011bj\u0161\u00ed: Jde o posti\u017een\u00ed d\u011bt\u00ed, z kter\u00e9ho se vyroste, dieta m\u016fte b\u00fdt do\u010dasn\u00e1, ne\u016fpln\u00e1, nejsou-li obt\u00ed\u017ee, nen\u00ed pot\u0159ebn\u00e1. V prv\u00e9 \u010d\u00e1sti publikace proto auto\u0159i podrobn\u011b vysv\u011btluj\u00ed, co to je celiak\u00ed\u00ed sprue. Uv\u00e1d\u011bj\u00ed mo\u017en\u00e9 klinick\u00e9 projevy, stadia nemoci, komplikace, ot\u00e1zky d\u011bd\u00ed\u010dnosti, l\u00e9\u010dby, progn\u00f3zu. Jsou vysv\u011btleny z\u00e1kladn\u00ed odborn\u00e9 pojmy, se kter\u00fdmi se z\u00eddav\u011bj\u0161\u00ed \u010dena\u0159 v literatu\u0159e \u010di na internetu m\u016fte setkat.

Druh\u00e1 \u010d\u00e1st vy\u010derp\u00e1vaj\u00edc\u00edm zp\u016fsobem informuje o bezlepkov\u00e9 diet\u011b. Je uveden seznam povolen\u00fdch a zak\u00e1zan\u00fdch j\u00eddel, n\u00e1poj\u016f a surovin. Ve slovn\u00ed\u010dku potravin nemocn\u00fd nalezne, zda konkr\u00e9tn\u00ed pokrm lepek obsahuje \u010di nikoliv.

T\u0159et\u00ed nejobs\u00e1hlej\u0161\u00ed \u010d\u00e1st (100 stran) obsahuje recepty bezlepkov\u00fdch pokrm\u016f, vzorky j\u00eddeln\u00ed\u010dk\u016f, tabulky v\u00fdživov\u00fdch hodnot. U v\u0161ech recept\u016f jsou uvedeny energetick\u00e9 hodnoty v kcal, mno\u017e-

stv\u00ed b\u00edlkovin, tuk\u016f a cukr\u016f v gramech, cholesterolu pak v miligramech. Zvl\u00e1\u0161t\u011b jsou uvedeny modifikace bezlepkov\u00fdch j\u00eddel pro diabetiky a pro d\u011bt\u00ed.

Publikace je ur\u010dena nemocn\u00fdm – laik\u016fm. Je proto ps\u00e1na jednoduch\u00fdm, srozumiteln\u00fdm zp\u016fsobem, formou ot\u00e1zek a odpov\u011bd\u00ed, n\u011bkter\u00e9 z\u00e1sadn\u00ed \u016fadaje \u010di doporu\u010den\u00ed se i n\u011bkolikr\u00e1t opakuj\u00ed, aby si je nemocn\u00fd trvale zapamatoval. Kn\u00ed\u017eka bude jist\u011b pro nemocn\u00e9 p\u0159\u00ednosem, Pot\u011b co jim osv\u011btl\u00ed podstatu jejich nemoci, nab\u00eddne mno\u017estv\u00ed recept\u016f a v p\u0159\u00edpad\u011b nejistoty zde nemocn\u00fd najde, zda je ur\u010dt\u00fd pokrm pro dietu vhodn\u00fd \u010di ne. Usnadn\u00ed dodr\u017eov\u00e1n\u00ed bezlepkov\u00e9ho dietn\u00edho re\u017eimu, kter\u00fd je v na\u0161\u00edch podm\u00ednk\u00e1ch technicky i ekonomicky n\u00e1ro\u010dn\u00fd.

*Milo\u0161 Dvo\u0159\u00e1k
121 11 Praha 2, Karlovo n\u00e1m. 32*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Arteriální hypertenze u dětí a dospívajících

Seeman T.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

SOUHRN

Hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, která jsou nejčastější příčinou úmrtí dospělých. Hypertenze v dětském věku je definována jako opakovaně naměřený krevní tlak ≥ 95 . percentilu zdravé dětské populace. Výskyt hypertenze v dětském věku je výrazně nižší než u dospělých a pohybuje se kolem 1 %. Příčiny hypertenze u dětí se výrazně liší od dospělých – u dětí jsou sekundární formy hypertenze mnohem častější než u dospělých, s narůstajícím věkem dítěte vzrůstá podíl primární hypertenze. U dětí platí obecně, že čím nižší je věk dítěte a čím vyšší je krevní tlak, tím pravděpodobnější je sekundární hypertenze. Nejčastější příčinou sekundární hypertenze u dětí jsou onemocnění ledvin (renoparenchymatózní nebo renovaskulární hypertenze), méně častá jsou onemocnění kardiální (zejména koarktace aorty), endokrinopatie, poškození centrálního nervového systému nebo užívání léků zvyšujících krevní tlak. Každé dítě s hypertenzí musí být pečlivě vyšetřeno, rozsah vyšetření závisí na věku dítěte a závažnosti hypertenze. Hlavním cílem vyšetření je snaha odhalit možnou sekundární formu hypertenze, a tím umožnit její kauzální léčbu (například angioplastiku u stenózy renální arterie). Terapie hypertenze zahrnuje kromě léčby základního onemocnění v případech sekundárních hypertenzí také nefarmakologická opatření a farmakologickou léčbu (inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, beta blokátory, kalciové blokátory, diuretika a blokátory angiotenzinového receptoru).

Klíčová slova: arteriální hypertenze, krevní tlak, děti.

SUMMARY

Seeman T.: Arterial Hypertension in Children and Adolescents

Hypertension is one of the main risk factors of cardiovascular diseases. Hypertension in childhood is defined as blood pressure ≥ 95 . percentile for healthy children population. The prevalence of hypertension in childhood is considerably lower than in adults and is about 1%. The aetiology of hypertension in childhood differs from adult population - in children secondary forms are more common than primary, however, in adolescents primary form already prevails. In general, the younger the child and the higher the blood pressure, the more probably it is a secondary form of hypertension. The most common causes of secondary hypertension are renal diseases (renoparenchymal or renovascular). Cardiac diseases (aortic isthmus stenosis), endocrinopathies, central nervous system disorders or use of hypertensinogenic drugs are less frequent causes of secondary hypertension. Each child with hypertension has to be carefully examined; the extent of the examination depends on the age of the child and severity of hypertension. The main task for the investigation is to exclude or reveal secondary form of hypertension, which could be causally treated (e.g. angioplasty in renal artery stenosis). Treatment of hypertension is non-pharmacological and pharmacological (angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, calcium channel blockers, diuretics, angiotensin receptor blockers).

Key words: arterial hypertension, blood pressure, children.

Se.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 625–632.

Hypertenze je jeden z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, která jsou hlavní příčinou úmrtí v dospělosti. Léčbou hypertenze lze snížit jak výskyt kardiovaskulárních příhod, tak i počty úmrtí na kardiovaskulární onemocnění. Prevalence hypertenze se v dospělé populaci České republiky pohybuje kolem 35 % (1, 2). V dětském věku je hypertenze také spojena se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou v obecné populaci a se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou v populacích chronicky nemocných dětí, například s chronickým selháním ledvin. Hypertenze se u dětí vyskytuje mnohem vzácněji než u dospělých, její prevalence je udávána kolem 1 % (3).

Zvýšený krevní tlak (TK) je u dětí odhalen nejčastěji při preventivních prohlídkách praktickým lékařem pro děti a dorost. Při interpretaci naměřených hodnot TK je nutné vědět, že TK v průběhu dětského věku stoupá s růstem dítěte, navíc je odlišný u chlapců

a děvčat. Proto je nutné naměřené hodnoty TK posuzovat podle pohlaví, věku a výšky dítěte. Hodnoty TK u dětí jsou posuzovány pomocí percentilových grafů, které byly sestaveny z měření TK na populaci desetitisíců zdravých dětí (3). Celosvětově nepoužívanější jsou percentilové grafy druhé zprávy americké pracovní skupiny pro dětskou hypertenzi z roku 1987 („Report of the Second Task Force“). Tyto grafy jsou od roku 1996 součástí Zdravotního a očkovacího průkazu, který dostávají všechny děti již v porodnici. Aktualizací této práce je třetí zpráva („Update on the 1987 Task Force Report“) z roku 1996 a čtvrtá zpráva („Fourth Report“) z roku 2004, které již neuvádějí výsledky v percentilových grafech, ale v tabulkách (tab. 1, 2). Tyto tabulky hodnotí TK nejen v závislosti na pohlaví a věku dítěte, ale třetím kritériem se stala i výška dítěte (4, 5).

Hypertenze je v dětském věku definována jako TK ≥ 95 . percentilu pro dané pohlaví, věk a výšku dítěte naměřený při 3 různých

Tab. 1. Hodnoty TK u chlapců podle věku a tělesné výšky

věk, roky	percentil TK	Systolický TK, mm Hg percentil tělesné výšky							diastolický TK, mm Hg percentil tělesné výšky						
		5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
1	50.	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90.	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95.	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99.	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50.	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90.	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95.	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99t.	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50.	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90.	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95.	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99.	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50.	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90.	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95.	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99.	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50.	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90.	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95.	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99.	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50.	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90.	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95.	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99.	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50.	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90.	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95.	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99.	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50.	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90.	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95.	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99.	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50.	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90.	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95.	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99.	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50.	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90.	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95.	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99.	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50.	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90.	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95.	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99.	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50.	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90.	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95.	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99.	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50.	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90.	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95.	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99.	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50.	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90.	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95.	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99.	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50.	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90.	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95.	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99.	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50.	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90.	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95.	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99.	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50.	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90.	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95.	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99.	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Tab. 2. Hodnoty TK u dívek podle věku a tělesné výšky

věk, roky	percentil TK	Systolický TK, mm Hg percentil tělesné výšky							diastolický TK, mm Hg percentil tělesné výšky						
		5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
1	50.	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90.	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95.	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99.	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50.	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90.	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95.	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99.	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50.	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90.	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95.	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99.	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50.	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90.	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95.	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99.	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50.	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90.	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95.	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99.	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50.	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90.	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95.	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99.	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50.	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90.	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95.	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99.	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50.	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90.	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95.	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99.	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50.	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90.	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95.	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99.	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50.	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90.	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95.	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99.	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50.	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90.	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95.	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99.	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50.	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90.	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95.	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99.	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50.	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90.	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95.	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99.	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50.	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90.	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95.	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99.	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50.	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90.	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95.	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99.	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50.	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90.	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95.	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99.	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50.	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90.	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95.	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99.	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

příležitostech. Hodnoty TK v pásmu mezi 90.–95. percentilem jsou definovány jako vysoký normální TK, normální TK je pak hodnota $TK \leq 90.$ percentilem. Čtvrtá zpráva „Fourth Report“ ještě doplnila tabulky normativů o hodnoty 50. a 99. percentilu (tab. 1, 2).

Hypertenze je podle ní rozdělena po vzoru doporučení pro dospělé na hypertenzi 1. stupně (TK v rozmezí od 95. percentilu do 5 mmHg nad 99. percentil) a 2. stupně (TK přesahuje o více než 5 mmHg 99. percentil).

MĚŘENÍ TK

TK má být měřen od 3 let věku při každé preventivní prohlídce dítěte, tj. každé 2 roky, nebo při obtížích, které by mohly být způsobeny hypertenzí, jako jsou například bolesti hlavy či epistaxe.

Při měření TK je nutné dodržovat standardní podmínky (4, 5). Auskultační technika zůstává doporučovanou metodou měření TK, standardním tlakoměrem je i nadále rtuťový tonometr. Výjimku tvoří kojenci, u kterých se doporučují oscilometrické přístroje. Výběr manžety správné velikosti se řídí obvodem paže dítěte (nikoliv tedy

Tab. 3. Výběr manžety pro měření TK

Manžety	obvod paže	šířka manžety (40 % obvodu paže)
novorozenecká	7–13 cm	4 cm
kojenecká	12–20 cm	6 cm
dětská	17–26 cm	9 cm
dospělá	24–32 cm	12 cm
široká dospělá	32–42 cm	15 cm
stehenní dospělá	41–45 cm	19 cm

délkou paže, jak bylo doporučováno až do roku 1996) – šířka manžety musí být cca 40 % obvodu paže, přičemž manžeta má být tak dlouhá, aby pokryla 80–100 % obvodu paže. V praxi se u dětí používají nejčastěji 3 velikosti manžety – dětská, dospělá a široká dospělá (tab. 3). Krevní tlak má být měřen standardně na pravé horní končetině. V případě naměření zvýšených hodnot TK musí být tlak změřen alespoň 1x i na levé ruce a dolních končetinách k vyloučení koarktace aorty. Krevní tlak se měří standardně vsedě, po 3–5 minutách klidnění dítěte. Paže musí být uvolněná, podložena a oblast kubitální jamky, kde provádíme poslech ozev, musí být v úrovni srdce. Fonendoskop musí být přiložen na brachiální arterii několik centimetrů pod dolní okraj manžety, tzn. že se manžety nesmí dotýkat.

Manžeta musí být nafouknuta 20–30 mmHg nad předpokládanou hodnotu systolického TK a vypouštěna pomalu – přibližně rychlostí 2–3 mmHg/sekundu. Systolický TK odečítáme při prvních slyšitelných ozvách (1. Korotkovův fenomén), diastolický TK odečítáme při úplném vymizení ozev (5. Korotkovův fenomén), a to u dětí všech věkových skupin (dříve se doporučoval 4. Korotkovův fenomén u dětí mladších 12 let).

Stejně jako u dospělých lze také u dětí měřit kromě příležitostného TK v ordinaci lékaře („casual blood pressure“) také domácí TK („home blood pressure“) a ambulantní 24hodinové monitorování TK – ABPM („ambulatory blood pressure monitoring“). ABPM se v posledních deseti letech stalo i v pediatrii cenovou metodou pro diagnostiku a léčbu hypertenze. Umožňuje zejména odhalit „hypertenzi bílého pláště“ (vyskytuje se u cca 30 % dětí s hypertenzními hodnotami příležitostného TK), podává informace o cirkadiánním rytmu TK a pomáhá při odlišování primární a sekundární formy

hypertenze podle nočních hodnot a nočního poklesu TK (6–8). Hlavními indikacemi k ABPM u dětí jsou proto zejména podezření na „hypertenzi bílého pláště“ nebo na noční hypertenzi. Přístup k ABPM pro děti by dnes měla mít každá nemocnice. Hodnotit výsledky ABPM by měl vždy lékař se znalostmi pediatrické problematiky hypertenze, aby se zamezilo chybné interpretaci naměřených hodnot.

ETIOLOGIE HYPERTENZE U DĚTÍ

V dětské populaci, zejména v mladších věkových skupinách (kojenci, batolata a předškolní děti) převažují sekundární formy hypertenze nad primární hypertenzí.

Diagnózu primární hypertenze proto můžeme u dítěte stanovit až po vyloučení sekundární hypertenze. Podíl primární hypertenze na celkovém výskytu hypertenze stoupá s věkem dětí. Obecně lze říci, že čím je dítě mladší a čím těžší je hypertenze, tím pravděpodobnější je její sekundární forma. Naopak čím je dítě starší (zejména dospívající), tím pravděpodobnější je primární hypertenze.

Sekundární hypertenze není samostatným onemocněním, nýbrž je pouze průvodním jevem určitého orgánového onemocnění (například ledvin, srdce nebo endokrinní žlázy – renální, kardiální, endokrinní hypertenze). Nejčastější formou sekundární HT je hypertenze renoparenchymatózní (60–80% sekundárních forem). Onemocnění ledvinného parenchymu, která nejčastěji způsobují hypertenzi, jsou zejména glomerulonefritidy, refluxová nefropatie, obstrukční uropatie, akutní i chronické selhání ledvin, polycystické choroby ledvin, multicystická dysplazie ledviny.

Druhou nejčastější příčinou sekundární hypertenze u dětí je renovaskulární hypertenze (cca 5 %) způsobená nejčastěji stenózou sekundárních nebo terciálních větví renální arterie fibromuskulární dysplazií.

Z kardiovaskulárních příčin způsobuje hypertenzi v 1–5% koarktace aorty, vzácněji arterio-venózní píštěle nebo neuzavřená Botalova dučej. Izolovaná koarktace aorty s uzavřenou Botalovou dučejí nečiní v dětském věku obvykle klinické potíže a zjištění se náhodně. Za 1–5 % sekundárních hypertenzí jsou zodpovědná endokrinní onemocnění, nejčastěji poruchy sekrece hormonů dřeně nebo kůry nadledvin (feochromocytom, Cushingův syndrom, hyperaldosteronismus primární i pseudohyperaldosteronismus, vzácné hypertenzní formy adrenogenitálního syndromu) a štítné žlázy (hypertyreóza ale i hypotyreóza). Z neurologických příčin hypertenze se jedná především o expanzivní nebo posttraumatické procesy v centrálním nervovém systému, zejména ve spojení s nitrolební hypertenzí. Z dalších vzác-

Tab. 4. Nejčastější příčiny hypertenze v jednotlivých věkových skupinách dětí

Věková skupina dítěte	3 nejčastější příčiny hypertenze
novorozenci a kojenci	trombóza renální arterie nebo vény kongenitální onemocnění ledvin koarktace aorty
předškolní děti (1–6 let)	renoparenchymatózní renovaskulární koarktace aorty
mladší školní děti (6–10 let)	renoparenchymatózní renovaskulární primární
starší školní děti a adolescenti (11–18 let)	primární renoparenchymatózní léky indukovaná

ných příčin hypertenze je třeba zmínit zejména hypertenzi navozenou léky (hormonální antikoncepce, anabolika, cyklosporin, takrolimus, psychostimulancia, ale i různé drogy). Prevalence jednotlivých forem hypertenze se mění s věkem dítěte, proto jsou v tabulce 4 uvedeny nejčastější příčiny hypertenze podle věkových kategorií dětí.

SYMPTOMATIKA HYPERTENZE U DĚTÍ

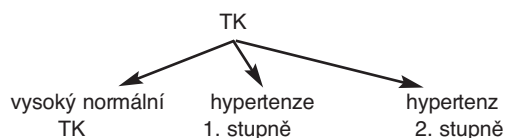
Hypertenze u dětí může být asymptomatická (zejména u starších dětí a dospívajících s hypertenzí 1. stupně), kdy bývá nejčastěji náhodným nálezem při preventivních prohlídkách u praktického lékaře pro děti a dorost. Symptomy hypertenze se objevují hlavně u dětí s těžšími formami hypertenze, nejčastěji se jedná o bolesti hlavy, epistaxi, únavu nebo zvýšené pocení. U novorozenců a kojenců je hypertenze téměř vždy symptomatická, příznaky jsou nespecifické, závažnější a někdy i život ohrožující (neklid, zvýšená iritabilita, neprospívání, cyanóza, syndrom respirační tísně, křeče nebo i srdeční selhání). Při všech těchto příznacích by měl být dítěti změřen TK.

VYŠETŘENÍ HYPERTENZNÍHO DÍTĚTE

Při vyšetřování dítěte s hypertenzí si klademe 4 cíle (obr. 1):

1. potvrdit nebo vyloučit **trvalé** zvýšení TK a zjistit **závažnost** hypertenze,
2. odhalit nebo vyloučit **sekundární** formu hypertenze,
3. zjistit případné **postižení cílových orgánů**,
4. hledat **ostatní rizikové faktory** kardiovaskulárních onemocnění a jiná závažná onemocnění, která mají vztah k hypertenzi.

1. Potvrdit trvalé zvýšení TK = perzistentní hypertenzi (3x příležitostný TK, ev. ABPM) a zjistit závažnost hypertenze



2. Odhalit nebo vyloučit sekundární formy hypertenze (anamnéza, fyzikální vyšetření, laboratorní a přístrojová vyšetření – stupňovitý postup)

—————> léčit kauzálně
3. Zjistit možné postižení cílových orgánů (EKG - ECHO, oční pozadí)
4. Hledat ostatní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (anamnéza, fyzikální a laboratorní vyšetření)

Obr. 1. Algoritmus vyšetřovacího postupu u dítěte s naměřeným zvýšeným TK

1. Trvalé zvýšení TK lze potvrdit buď opakovaným měřením příležitostného TK v ordinaci (k definici hypertenze jsou nutná alespoň 3 měření), nebo s pomocí ABPM, které indikujeme zejména, pokud máme podezření na „hypertenzi bílého pláště“.

2. Rozsah vyšetření zaměřených na odhalení sekundárních forem hypertenze závisí zejména na věku dítěte a závažnosti hypertenze. V tabulce 4 jsou uvedeny vždy tři nejčastější příčiny hypertenze v jednotlivých dětských věkových kategoriích.

3. Vyšetření k odhalení hypertenických postižení cílových orgánů se zaměřuje zejména na hypertrofii levé komory srdeční (echo-

kardiografie je metodou volby) a hypertenzní angiopatii sítnice (oční pozadí).

4. Obezita, pozitivní rodinná anamnéza hypertenze nebo kardiovaskulární morbidita nebo mortality, hyperlipidémie, malá pohybová aktivita a kouření jsou nejčastější další rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, na které se ptáme.

Ke splnění těchto 4 cílů musíme provést pečlivou anamnézu a fyzikální, laboratorní a přístrojová vyšetření.

Laboratorní a přístrojová vyšetření

Rozsah vyšetření je individuální a závisí zejména na věku dítěte a závažnosti hypertenze a také na přítomnosti anamnestických dat nebo klinických příznaků svědčících pro sekundární hypertenzi. Obecně platí, že čím je dítě mladší a čím je hypertenze závažnější, tím podrobnější musejí být vyšetření s cílem odhalit pravděpodobnou sekundární hypertenzi.

Tab. 5. Vyšetření 1. stupně – bazální vyšetření

moč chemicky a močový sediment krevní obraz elektrolyty v séru, urea, kreatinin, kyselina močová triglyceridy, celkový cholesterol, event. LDL-cholesterol, HDL-cholesterol ultrazvuk ledvin echokardiografie, event. oční pozadí

Při vyšetřování používáme tzv. stupňovitý postup. V prvním stupni provádíme **bazální vyšetření**, která musí být provedena u všech dětských pacientů s prokázanou hypertenzí bez ohledu na její výši a věk dítěte (tab. 5).

U vybraných pacientů, u nichž máme z výše TK, věku dítěte, anamnézy, fyzikálního vyšetření nebo z výsledků bazálních vyšetření podezření na sekundární formu hypertenze, provádíme ve 2. stupni některá ze **speciálních vyšetření**, například scintigrafii ledvin, mikční cystouretrografii, Dopplerovské vyšetření renálních arterií, ultrasonografii nebo CT nadledvin a břicha, močové odpady elektrolytů, bílkoviny, metabolitů katecholaminů, plazmatickou reninovou aktivitu, aldosteron nebo kortizol, hormony štítné žlázy.

U pacientů, u nichž máme z výše TK, věku dítěte, anamnézy, fyzikálního vyšetření nebo z výsledků vyšetření v 1. a 2. stupni cílené podezření na konkrétní sekundární formu hypertenze, provádíme ve 3. stupni některá další **cílená vyšetření**, například angiografii renálních arterií, scintigrafii s MIBG (meta-iodobenzylguanidin), rozšířené spektrum steroidních hormonů v séru nebo zobrazovací vyšetření mozku.

LÉČBA HYPERTENZE

Léčebným cílem je nejen normalizace výšky krevního tlaku – tj. snížení krevního tlaku <95. percentil (u dětí s chronickým onemocněním ledvin, diabetem nebo s poškozením cílových orgánů <90. percentil), ale zároveň i prevence vzniku nebo normalizace již vzniklého hypertenzního poškození cílových orgánů (hypertrofie levé komory srdeční, hypertenzní angiopatie sítnice nebo hypertenzní nefroangiosklerózy), a tak dosáhnout snížení kardiovaskulární morbidity a mortality, se kterou je hypertenze spojena.

Kauzální léčba je možná u většiny sekundárních forem hypertenze, kdy se snažíme odstranit vyvolávající příčinu hypertenze, například dilatace stenózy renální arterie, nefrektomie afunkční

ledviny, odstranění feochromocytómu nebo operace koarktace aorty. V případě léčby hypertenze primární se zaměřujeme kromě normalizace TK i na ovlivnění rizikových faktorů, které mají vliv na výši TK, jako je obezita, nedostatek pohybové aktivity a nesprávné stravovací návyky (příliš tučná, kalorická a slaná jídla).

Léčba samotné hypertenze se rozděluje na nefarmakologickou a farmakologickou.

Nefarmakologická léčba

Musí být zahájena u všech dětí s hypertenzí (tj. TK \geq 95. percentilem), ale i u všech dětí s vysokým normálním TK (tj. mezi 90. až 95. percentilem)!

Redukce nadváhy

Tělesná hmotnost koreluje pozitivně s hodnotami TK a je jedním z hlavních determinantů TK, resp. hypertenze u dětí. Obézní děti mají vyšší výskyt hypertenze než děti neobézní. Redukcí nadváhy je možné docílit poklesu systolického i diastolického TK u dospělých i dětských pacientů s hypertenzí (9).

Redukce příjmu soli v potravě

Současná doporučení čtvrté zprávy doporučují omezit příjem sodíku u dětí 4–8 letých na 3 gramy soli na den, u dětí starších 8 let na 3,7 g/den. U dospělých je doporučováno snížit příjem sodíku pod 6 g soli/den (tj. 100 mmol sodíku/den). S ohledem na to, že většinu soli přijmeme ve formě již připravených pokrmů, je třeba se zaměřit zejména na omezení konzumace již hotových potravin s vyso-

kým obsahem soli (například jídla typu rychlého občerstvení, salámy, polévky v prášku).

Pohybová aktivita

Pohybová aktivita a s tím spojená fyzická zdatnost koreluje nepřímo úměrně s hodnotami TK u dospělých i dětí (10). Zlepšením fyzické zdatnosti tedy dochází k poklesu TK. Doporučují se aktivity dynamického charakteru (rychlá chůze, běh, jízda na kole, plavání), alespoň 3x týdně 3/4 hodiny.

Farmakologická léčba

Farmakologická léčba musí být zahájena: u všech dětských hypertoniiků se symptomatickou hypertenzí, se sekundární hypertenzí, hypertenzí provázenou postižením cílových orgánů, diabetem 1. i 2. typu a u hypertenze přetrvávající i přes nefarmakologickou léčbu po delší dobu (cca 6–12 měsíců).

Souhrn rozhodovacího postupu při indikaci obou forem léčby hypertenze je uveden na obrázku 2.

ANTIHYPERTENZNÍ LÉKY

Výběr léku

Podle nejnovějších doporučení je dnes možné u dětí použít v léčbě hypertenze 5 skupin antihypertenziv: 1) diuretika, 2) beta-blokátory, 3) inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE-inhibitory), 4) blokátory kalciových kanálů a nově i 5) blokátory angiotenzinového receptoru.

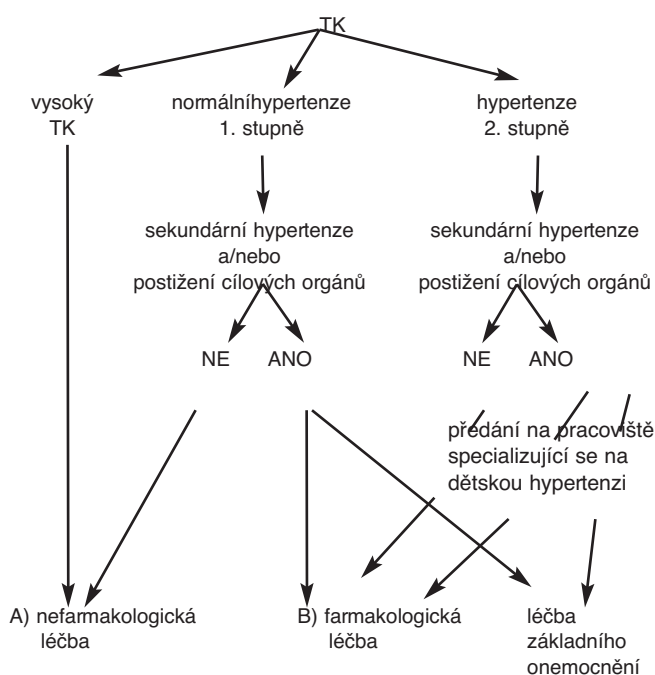
Tab. 6. Přehled základních skupin antihypertenziv

Skupina léku	hlavní indikace	kontraindikace	nežádoucí účinky
ACE-inhibitory a blokátory angiotenzinového receptoru	<ul style="list-style-type: none"> – renoparenchymatózní HT zejména s proteinurií – renovaskulární hypertenze (jen unilaterální a hemodynamicky nevýznamná) – diabetická nefropatie – hypertrofie levé komory nebo srdeční selhání – vysokoreninová primární 	<ul style="list-style-type: none"> – bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie solitární ledviny – hyperkalémie 	<ul style="list-style-type: none"> – suchý dráždivý kašel (pouze ACE-inhibitory) – hyperkalémie – funkční akutní selhání ledvin
beta-blokátory	<ul style="list-style-type: none"> – hyperkinetická forma primární hypertenze – vysokoreninová forma primární hypertenze – hypertyreóza – feochromocytóm 	<ul style="list-style-type: none"> – astma bronchiale – převodní poruchy srdce – jedinci s vysokou fyzickou aktivitou 	<ul style="list-style-type: none"> – bronchokonstrikce – bradykardie – snížení fyzické výkonnosti – poruchy sexuálních funkcí – dyslipidémie – hypoglykémie – chladné končetiny
kalciové blokátory	<ul style="list-style-type: none"> – volumová hypertenze, zejména v kombinaci s diuretiky – renoparenchymatózní hypertenze – nízkoreninová primární 	<ul style="list-style-type: none"> – známky srdeční ischemie (krátkodobé preparáty) 	<ul style="list-style-type: none"> – flush – zrudnutí – periferní edémy, zejména kolem kotníků – bolesti hlavy – excesivní hypotenze – tachykardie
diuretika	<ul style="list-style-type: none"> – hypertenze citlivá na sůl – volumová hypertenze – hyperaldosteronismus (antagonisté aldosteronu) 	<ul style="list-style-type: none"> – volumová deplece – hypokalémie 	<ul style="list-style-type: none"> – hypokalémie (thiazidová, klíčková diuretika) – hyperkalémie (antagonisté aldosteronu) – hyperglykémie – hyperurikémie

Tab. 7. Přehled zástupců jednotlivých skupin antihypertenziv

Skupina léků	podskupina a generický název léku	doporučená dávka (mg/kg/den)	počet denních dávek	
ACE-inhibitory	Enalapril*	0,1–0,3	2x	
	Ramipril*	1,5–6 (mg/m ² /den)	1x	
	Lisinopril	10–80 (mg/den)	1x	
	Trandolapril	1–4 (mg/den)	1x	
blokátory angiotenzinového receptoru	Losartan*	0,7–1,4	1x	
beta-blokátory	A) neselektivní bez ISA: Metipranolol	0,5–1	2–3x	
	Propranolol*	0,5–6	2–3x	
	B) neselektivní s ISA: Pindolol	2,5–10 (mg/den)	2x	
	C) selektivní bez ISA: Atenolol	1–2	1x	
	Metoprolol*	0,5–1	2x	
	Betaxolol	5–20 (mg/den)	1x	
	D) selektivní s ISA: Acebutolol	200–800 (mg/den)	1x	
	Celiprolol	100–400 (mg/den)	1x	
	kalciové blokátory	Nifedipin SR, GITS	0,5–3	1–2x
		Amlodipin*	0,5–1	1x
Nitrendipin*		1–2	1x	
Felodipin*		0,5–1	1x	
Isradipin*		0,5–1	1x	
diuretika		A) thiazidová: Hydrochlorothiazid*	0,5–3	2x
	B) kličková: Furosemid	1–6	2–4x	
	C) antagonisté aldosteronu: Spironolakton	1–3	2–4x	

S léky označenými * jsou zkušenosti z publikovaných klinických studií u dětí.



Obr. 2. Algoritmus léčebného postupu u dítěte s hypertenzí

Protože v pediatrii neexistují žádné srovnávací studie na účinnost a bezpečnost mezi různými skupinami léků, je výběr léku pro iniciální terapii ponechán na ošetřujícím lékaři – je možné použít antihypertenzivum z kterékoliv skupiny. Výjimku tvoří jen některá onemocnění, u kterých je prokázán příznivější účinek jedné skupiny antihypertenziv než léků z ostatních skupin – například ACE-inhibitory u renoparenchymatózní hypertenze, diabetu nebo mikroalbuminurie.

Postup léčby antihypertenzivy

V minulosti se používal zejména tzv. krokový postup, kdy se léčba zahajovala nízkou dávkou jednoho léku, v dalších krocích byla dávka postupně zvyšována až do maximální dávky a až poté byl přidáván druhý lék. V poslední době se častěji používá strategie kombinované léčby, kdy v případě nedostatečného účinku doporučené dávky prvního antihypertenziva přidáváme druhý lék, aniž bychom zvyšovali dávku prvního léku na maximum. Výhodou tohoto postupu je možnost využití různých mechanismů jednotlivých skupin léků, přičemž při jejich kombinaci v nízkých dávkách nehrozí větší riziko nežádoucích účinků.

Přehled základních skupin antihypertenziv a jejich hlavních indikací a kontraindikací u hypertenzních dětí je uveden v tabulce 6. Přehled zástupců jednotlivých skupin antihypertenziv je uveden v tabulce 7.

ZÁVĚR

Arteriální hypertenze se vyskytuje přibližně u 1 % dětí, nejčastější příčinou u dětí jsou různé formy sekundární hypertenze, nejčastěji onemocnění ledvin. U dospívajících je již nejčastější hypertenze primární. Obecně platí, čím mladší je dítě a čím závažnější je hypertenze, tím pravděpodobnější je sekundární hypertenze. Každé dítě s hypertenzí musí být pečlivě vyšetřeno, hlavním cílem vyšetření je snaha odhalit možnou sekundární formu hypertenze, a tím umožnit kauzální léčbu.

Zkratky

ABPM	– ambulantní monitorování krevního tlaku (ambulatory blood pressure monitoring)
ACE-inhibitory	– inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu
CT	– počítačová tomografie
HT	– hypertenze
TK	– krevní tlak

LITERATURA

1. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.*, 2003, 17, s. 151-183.

2. Cífková, R., Horký, K., Widimský, J., Sr. et al.: Česká společnost pro hypertenzi: Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. *Vnitř. Lék.*, 2004, 50, s. 709-722.
3. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children – 1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics*, 1987, 19, s. 1-25.
4. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*, 1996, 98, s. 649-658.
5. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 2004, 114, s. 555-576.
6. Seeman, T., Janda, J.: Praktické využití ambulantního 24hodinového monitorování krevního tlaku (ABPM) v diagnostice a léčbě hypertenze u dětí. *Čes.-slov. Pediatr.*, 1998, 10, s. 628-632.
7. Sorof, J. M., Portman, R. J.: Ambulatory blood pressure monitoring in the pediatric patient. *J. Pediatr.*, 2000, 136, s. 578-586.
8. Seeman, T., Palyzová, D., Dušek, J., Janda, J.: Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained nighttime hypertension are specific markers of secondary hypertension. *J. Pediatr.*, 2005, 147, s. 366-371.
9. Rocchini, A. P., Katch, V., Anderson, J.: Blood pressure in obese adolescents: effect of weight loss. *Pediatrics*, 1988, 82, s. 16-23.
10. Gutin, B., Basch, C., Shea, S.: Blood pressure, fitness and fatness in 5- and 6-year-old children. *JAMA*, 1990, 264, s. 1123-1129.

Podporováno VZ MŠMT č. 0021620819.

KOMENTÁŘ

K článku T. Seemana „Arteriální hypertenze u dětí a dospívajících“

Na základě vyzvání redakce ČLČ si dovoluji připojit některé poznámky k přehledovému článku doc.T. Seemana „Arteriální hypertenze u dětí a dospívajících“. Poznámky chtějí bez zásadního rozporu s předkládaným článkem upozornit na stále přetrvávající úskalí především dlouhodobé farmakologické léčby primární arteriální hypertenze.

Článek podává v jednotlivých oddílech textu i tabulkách základní přehled o problematice hypertenze z pohledu etiologie, diagnostiky i symptomatiky primární i sekundární hypertenze u dětí a dospívajících. Úplný přehled patofyziologie rozvoje hypertenze by přesáhl možnosti článku. V kapitole o měření tlaku je snad nutné jen zdůraznit, že při hodnocení ABPM máme k dispozici normy až pro jedince od 120 cm výšky (1, 11) a pro menší děti normy chybí.

Formulace principů léčby „hypertenzní krize“ a „emergentní hypertenze“ při urgentních stavech, tedy i specifických případů sekundární hypertenze, by bylo náplní samostatného sdělení.

Problém hypertenze u dětí a dospívajících jako jednoho z hlavních rizikových faktorů rozvoje kardiovaskulárních onemocnění s definovanou úmrtností v dospělé populaci spočívá především v poměrně dlouhé „subklinické“ fázi, ve které se v průběhu dětského věku uplatňuje vlastní patofyziologický proces vedoucí k manifestaci kardiovaskulárních chorob v dospělosti.

Chceme-li stanovit diagnózu arteriální hypertenze, potom při existenci „Čtvrté zprávy“ (The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents – 2004) musíme v současnosti vycházet právě z definic uvedených v této zprávě: Hypertenze je v dětském věku definována jako krevní tlak ≥ 95 . percentil pro pohlaví, věk a výšku při 3 nezávislých měřeních. Při hodnotách tlaku v rozmezí ≥ 90 . percentil a < 95 . percentil termín „vysoký normální tlak“ odpovídá termínu „prehypertenze“ u dospělých. Navíc je doporučováno jako „prehypertenzi“ u dětí, dospívajících a dospělých označit krevní tlak $\geq 120/80$, ale < 95 . percentil a současně zavádět nefarmakologická opatření – preventivní zdravotní opatření týkající se životního stylu (11).

Zdálo by se, že není nic jednoduššího, než léčit a sledovat hypertenzi podle příkladu „dospělé medicíny“. Ale opak je pravdou. Je rozdílem indikovat antihypertenzní medikamentózní léčbu např. u 60letého člověka a u dítěte v celém dětském věku – především v období do nástupu puberty. Nakonec tento fakt platí i pro ostatní choroby vznikající a léčené v dětském věku.

U hypertenze to snad platí o to více, protože stále není zcela jasná patofyziologie primární hypertenze a hlavně stále *chybí studie hodnotící dlouhodobé (celoživotní) používání jednotlivých skupin antihypertenzních léků a především srovnávací studie účinků i bezpečnosti léčby jejich jednotlivých zástupců*. To platí především u „moderních skupin“ – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI),

MUDr. Jaroslav Wiedermann, CSc.
Dětská klinika FN
775 20 Olomouc, I. P. Pavlova 6
fax: +420 585 413 841, e-mail: jaroslav.wiedermann@fnol.cz

blokátorů kalciových kanálů (BKK) a blokátorů angiotenzinového receptoru, byt jsou studiem popisovány a dokumentovány velmi příznivé bezprostřední léčebné efekty. Většinou však chybí hodnocení dlouhodobá, protože v případech juvenilní hypertenze předepisujeme léčbu i s perspektivou užívání několika desítek let. Stejně tak chybí i vyhodnocení eventuálních antagonistických účinků léků při jejich využití k dlouhodobé léčbě v kombinacích.

Výše uvedené limitace proto stále nutí k opatrnosti při realizaci nejnovějších doporučení (The Fourth Report), která v léčbě hypertenze u dětí vyzývají k použití všech 5 skupin antihypertenziv. Tato rezervovanost se může snižovat s narůstajícím věkem u dětí a především u dospívajících. Naopak u „malých dětí“ (kojenci, batolata a předškolní děti) – byt méně častých případů výskytu primární hypertenze – by mělo platit, že jsou stále využívány klasické léky ze skupin betablokátorů a diuretik, se kterými je nejdelší klinická zkušenost a které mají dětští lékaři přece jen při jejich použití nejlépe „osahané“ z hlediska dávkování, což pro většinu léků ostatních skupin neplatí – i vzhledem k počtům sledovaných a léčených dětských pacientů s hypertenzí při 1% frekvenci výskytu primární hypertenze. Pro primární využití betablokátorů navíc hovoří velmi častý výskyt sympatikotonie u dětí při 24hodinovém monitorování tlaku.

SOUČASNÉ TRENDY V LÉČBĚ PRIMÁRNÍ HYPERTENZE U DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

Je možné se pokusit formulovat současné trendy v léčbě primární hypertenze u dětí a dospívajících:

1. V praxi je stále *preferována monoterapie*, která bývá úspěšná až v 60 %. Teprve při neúspěchu monoterapie s maximálními dávkami se uchylujeme ke kombinacím 2 a více antihypertenziv – podobně jako při tradičním „krokovém přístupu“.

2. Kombinace antihypertenzivních léků s komplementárním účinkem sice dovolují používat léky v submaximálních dávkách, je však k diskuzi výše maximální dávky a zda-li riziko vyšší dávky je závažnější než riziko možných antagonistických efektů eventuálně dalších lékových interakcí kombinací léků při dlouhodobém používání.

3. Otázka léku první volby – *preferován je patofyziologický přístup – především u sekundární hypertenze – k indikaci konkrétního léku místo tradičního paušálního „krokového přístupu“*, kdy byla léčba zahajována paušálně diuretikem nebo betablokátozem s eventuální následnou kombinací. Přesto si betablokátozem a diuretika udržují stále své pevné místo i v iniciální fázi léčby hypertenze.

Patofyziologický přístup k léčbě doporučuje přihlížet k nejpravděpodobnějšímu mechanismu vzniku hypertenze tak, jak je uvedeno v přehledné tabulce 6.

4. Především vzhledem k *příznivému účinku betablokátorů na hyperkinetickou cirkulaci* (negativní ino- a chronotropní účinek) zůstávají lékem první volby případů primární hypertenze u dětí a adolescentů, přestože v poslední době se o tento „historický“ fakt musí významně dělit především se zástupci skupiny ACEI.

5. *Posun k novým skupinám léků – především u dospívajících!*

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu – blokátory kalciových kanálů

– jsou ceněny pro absenci negativních účinků v oblasti glukózového a lipidového metabolismu,

– působí příznivě na regresi hypertrofie levé komory,

– vykazují antiaterogenní vlastnosti, zvl. ACEI.

Relativní nevýhodou jsou finanční aspekty léčby novými preparáty.

Z výše uvedených důvodů se zvyšuje podíl ACEI a BKK i v terapii primární hypertenze u dětí, přestože stále chybí výsledky dlouhodobých studií jejich aplikace v dětském věku:

– potvrzující jejich lepší efekt na kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortalitu a morbiditu,

– vyhodnocující eventuální negativní vedlejší účinky při celoživotním užívání.

6. I vzhledem k výše uvedeným menším zkušenostem s novými skupinami antihypertenziv u dětí (především BKK), indikujeme je méně často – až při neúspěchu nebo při nežádoucích účincích „klasické léčby“, či obecně při specifických indikacích u sekundární hypertenze či při léčbě hypertenzní krize.

7. K rutinnímu zavedení nově vyvíjených antihypertenzivních léků u dětí – především u nejnižších věkových kategorií – je třeba vyčkat výsledků dlouhodobých studií u dospělých i zpráv o využití v pediatrii.

Každý lék je třeba posuzovat komplexně – nejen z hlediska účinnosti, ale i z hlediska vedlejších účinků, což je v pediatrii zvláště důležité vzhledem k možnosti celoživotního užívání.

8. Neméně důležité jsou otázky *lékových interakcí*, které mohou limitovat využití léku s dobrými účinky a vést k jeho odstranění z indikačního schématu léčby a stažení z prodeje pro závažné interakce – příkladem je mibefranil – první lék z nové skupiny T typu blokátorů kalciových kanálů (4).

9. U starších dětí a v dospívání především se léčebná schémata přibližují schématům užívaným u dospělých pacientů (5–7, 9).

PRINCIPY KOMPLEXNÍ LÉČBY HYPERTENZE

- včasnost zahájení komplexní léčby u závažné hypertenze (kritické hodnoty u dětí jsou spíše vzácné!)
- cílem léčby hypertenze je normalizace TK a pokles koronární a cerebrovaskulární morbiditidy a mortality v budoucnosti
- prokazuje se těsnější asociace mezi systolickým než diastolickým TK a vaskulárními příhodami
- doporučuje se přihlížet při indikaci léčby k oběma hodnotám – nepreferovat však diastolický a zaměřit se na normalizaci systolického krevního tlaku
- farmakologická léčba primární hypertenze je indikována až po neúspěchu opatření nefarmakologických:
 - při opakovaných kontrolách TK,
 - po omezení nadměrné námahy a při restrikci přívodu soli.

Samozřejmě to neplatí v případech iniciální diagnostiky hodnot krevního tlaku odpovídajících hypertenzní krizi! Naopak platí, že nefarmakologická opatření jsou trvalou součástí komplexní léčby hypertenze.

- Podíl dětí vyžadujících farmakologickou léčbu může být u mírné formy primární hypertenze při maximálních opatřeních nefarmakologických velmi redukován.
- Při nutnosti farmakologické léčby je vždy třeba zvažovat rizika dlouhodobého působení na rostoucí organismus a možnost negativního iatrogenního efektu.
- Vyhnout se „zbytečné dlouhodobé aplikaci léků“ v případech sekundární hypertenze upravitelných angioplastikou či chirurgickým řešením (2, 3, 7, 11).

ZÁKLADNÍ TERAPEUTICKÉ CÍLE A ATRIBUTY FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY

- snížení systolického a diastolického tlaku pod 95. percentil pro pohlaví, věk a výšku (pod 90. percentil u dětí s diabetes mellitus, chronickým renálním onemocněním a při existenci hypertenzních orgánových změn)
 - zabránění či zpomalení rozvoje a regrese již rozvinutých orgánových projevů hypertenze
 - minimální vedlejší účinky léčby
 - použití co nejmenších dávek léku nutných k efektivnímu snížení TK
 - farmakologická léčba by měla být vždy individuální a závisí na vstupních hodnotách krevního tlaku a na stupni odpovědi na léčbu
 - užití více léků v terapii ukazuje na malou účinnost kombinace a je indikována změna léčby
 - léky v kombinacích musí mít vždy odlišný mechanismus účinku
 - optimální poměr jednotlivých složek většinou dovoluje užít nižší dávky, a tím i minimalizovat výskyt nežádoucích účinků
 - zajištění vysoké „compliance“ léčby („compliance“ léčby je v obráceném vztahu k počtu léků a frekvenci lékových aplikací)
 - pokus o postupné snižování až vysazení medikace – při normalizaci TK po dobu 6–12 měsíců
- Hlavními modifikujícími faktory antihypertenzní léčby jsou:** účinnost, „compliance“ a absence vedlejších účinků.

LITERATURA

1. Soergel, M. et al.: J. Pediatr., 1997, 130, s. 178-184.
2. Adelman, R. D.: Evaluation and management of hypertension in children and adolescents. Pediatric Page-from California Pacific Medical Center www.cpmc.org/advanced/pediatrics/physicians/pedspage1003cardiac.html
3. Bartosh, S. M., Aronson, A. J.: Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis and treatment. Pediatr.Clin.North. Am., 1999, 46, s. 235-252.
4. Doležal, T.: Mibefranil-lékové interakce. Remedia, 1998,8, s. 402-403.
5. Horký, K., Widimský, J., Cífková, R.: Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze. Doporučené postupy v kardiologii, I. část. Praha, 1998, s. 59-64.
6. Rosendahl, W.: Hypertonie des Systemkreislaufs. In: Paediatrische Kardiologie. Darmstadt, Steinkopff Verlag, 1998.
7. Rucki, Š., Stožický, F.: Prevence nemocí oběhové soustavy v pediatrii. Praha, Triton, 2003, s. 69-108.
8. Sinaiko, A. R.: Treatment of hypertension in children. Pediatr. Nephrol., 1994, 8, s. 603-609.
9. Sinaiko, A. R.: Hypertension in children. NEJM, 1996, 335, s. 1968-1973.
10. Task Force on Blood Pressure Control in Children (1987) Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics, 1987, 79, s. 1-25.
11. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics, 2004, 114, s. 558-559.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích *neopomýjeli 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

PŮVODNÍ PRÁCE

Zlepšená kontrola hypertenze a její vliv na funkci štěpu u dětí po transplantaci ledviny

^{1, 2}Seeman T., ¹Šimková E., ¹Kreisinger J., ¹Vondrák K., ¹Dušek J.,
¹Dvořák P., ¹Janda J.

¹Pediatrická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

²Transplantační centrum 2. LF UK a FNM, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Hypertenze je častou komplikací u dětí po transplantaci ledviny a je spojena se zhoršeným přežíváním štěpů. Přesto je kontrola hypertenze u transplantovaných dětí nízká, neboť pouze 20–50 % léčených hypertenzních dětí má krevní tlak v mezích normy. Cílem této intervenční studie bylo zlepšit účinnost antihypertenzní léčby a zjistit, zda zlepšená kontrola hypertenze povede ke zlepšení funkce štěpu.

Metody a výsledky. Třicet šest dětí po transplantaci ledviny (průměrný věk 13,9±4,4 let) splňovalo vstupní kritéria. Bylo provedeno ambulantní 24hodinové monitorování krevního tlaku (ABPM) a vyšetřena funkce transplantované ledviny. U dětí se špatně kontrolovanou hypertenzí byly zvýšeny dávky nebo počet antihypertenzních léků, tak aby krevní tlak klesl <95. percentil. ABPM bylo zopakováno po 12 měsících. Po 12 měsících klesl denní i noční krevní tlak, rozdíl však nebyly statisticky signifikantní. Prevalence nekontrolované hypertenze ale významně klesla ze 42 % na 34 % ($p<0,05$). Stoupl počet antihypertenzních léků z 2,1±0,9 na 2,4±0,8 antihypertenziv na pacienta ($p<0,05$), zejména ACE-inhibitorů (z 19 % na 27 %, $p<0,05$). Funkce transplantované ledviny ve sledovaném období klesala v průměru o 3,6 ml/min/1,73m²/rok ($p<0,05$).

Závěry. Tato 12měsíční intervenční studie prokázala, že zvýšením počtu antihypertenziv lze zlepšit účinnost antihypertenzní léčby u dětí po transplantaci ledviny. Roční pokles funkce transplantované ledviny byl nižší než v dosavadních observačních studiích.

Klíčová slova: hypertenze, transplantace ledviny, děti, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, funkce štěpu, přežití štěpu.

ABSTRACT

Seeman T., Šimková E., Kreisinger J. et al.: Improved Control of Hypertension and Its Effect on Graft Function in Children After Renal Transplantation

Background. Hypertension in patients after renal transplantation (RTx) is associated with impaired graft functions and graft survival. Control of hypertension in children after RTx is low – only 20–50 % of children have well controlled hypertension. The aim of this interventional study is to improve blood pressure control and to investigate whether the improved control will improve the graft survival.

Methods and Results. 36 children after RTx (mean age 13.9±4.4 years, time after RTx 2.7±2.4) fulfilled the inclusion criteria. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and graft function were examined. In children with uncontrolled hypertension, the dose and number of antihypertensive drugs were increased to reach BP <95th centile. ABPM was repeated after 12 months. After 12 months day-time and night-time BP dropped non-significantly, however prevalence of uncontrolled hypertension improved significantly from 42 % to 34 % ($p<0.05$). Number of antihypertensive drugs increased from 2.1±0.9 to 2.4±0.8 drugs per patient ($p<0.05$), namely that of ACE-inhibitors (from 19% to 27%, $p<0.05$). Graft function decreased by 3.6 ml/min/1.73m²/year ($p<0.05$).

Conclusions. This 12months interventional trial demonstrated that control of hypertension in children after RTx can be improved by increasing number of prescribed antihypertensive drugs. The decline of graft function was lower comparing with previous trials.

Key words: hypertension, renal transplantation, children, angiotensin-converting enzyme inhibitors, graft function, graft survival.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 635–638.

Transplantace ledviny je léčbou volby pro dětské pacienty s chronickým selháním ledvin, neboť jejich přežití i kvalita života jsou lepší než u dětí léčených dialýzou. Arteriální hypertenze je velmi častou komplikací u pacientů po transplantaci ledviny, která se vyskytuje u 60–80 % transplantovaných dětí (1–7). Nejlepší metodou pro diagnostiku hypertenze u pacientů po transplantaci ledviny je ambulantní 24hodinové monitorování krevního tlaku

(ABPM), neboť tato metoda měří krevní tlak (TK) i v noci během spánku a odhalí tak časté poruchy cirkadiálního rytmu TK (8). Hypertenze je spojena se sníženou funkcí a horším přežíváním transplantovaných ledvin (9–12). Z dosud provedených observačních studií však zatím není jasné, zda je hypertenze pouze následkem nebo i příčinou zhoršené funkce štěpu.

Kontrola hypertenze je u dětí po transplantaci ledviny neuspoko-

živá, v dosud publikovaných studiích se pohybovala jen mezi 18 až 53 % (3–7). Také v naší průřezové studii jsme zjistili, že i u transplantovaných dětí v České republice je úspěšnost antihypertenzní léčby nízká – pouze 55 % dětí léčených antihypertenzivou mělo po transplantaci normální TK měřený ABPM (13). Cílem naší prospektivní intervenční studie bylo zjistit, zda-li lze s využitím ABPM zlepšit účinnost antihypertenzní léčby u dětí po transplantaci ledviny a zda případná zlepšená kontrola hypertenze povede ke zlepšení funkce transplantované ledviny.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Ze 45 dětí po transplantaci ledviny, které byly k 31. prosinci 2003 sledovány na naší klinice, 36 splňovalo vstupní kritéria do studie (nejméně 6 měsíců po transplantaci ledviny a nepřítomnost akutní rejeckce v posledních 3 měsících). Bylo u nich provedeno ABPM a vyšetření funkce transplantované ledviny. Výsledky vyšetření z této průřezové studie byly již publikovány (13). V souhrnu, 14 dětí (39 %) mělo nekontrolovanou hypertenzi (tj. TK při ABPM ≥ 95 . percentilu pro dětskou populaci u dětí užívajících antihypertenziva), 1 dítě (4 %) neléčenou hypertenzi, 17 dětí (47 %) kontrolovanou hypertenzi (tj. TK při ABPM < 95 . percentilem u dětí užívajících antihypertenziva) a pouze 4 děti (11 %) měly normální TK, aniž by užívaly antihypertenziva. Všechny 36 dětí z této průřezové studie bylo zařazeno do následující 12měsíční intervenční studie.

Ošetřující lékaři byli na začátku studie instruováni, aby u dětí s nekontrolovanou nebo neléčenou hypertenzí zlepšili kontrolu jejich hypertenze buď zvýšením dávky již užívaných antihypertenziv, anebo přidáním dalšího antihypertenziva. Výběr nového léku byl ponechán na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Z důvodu hypertenze nebyly prováděny žádné změny v imunosupresivní terapii (změny dávkování steroidů, cyklosporinu nebo takrolimu). Krevní tlak byl měřen příležitostným měřením TK při každé ambulantní kontrole (standardní metodikou podle doporučení pracovní skupiny pro vysoký TK u dětí (14)) a pomocí ABPM po 6 a 12 měsících od průřezové studie. Cílovým TK byl příležitostný TK v ambulanci a průměrné hodnoty denního i nočního systolického i diastolického TK při ABPM < 95 . percentilem.

ABPM bylo prováděno oscilometrickým přístrojem SpaceLabs 90207 (Redmond, Washington, USA), TK byl přes den měřený každých 20 minut a v noci každých 30 minut. Pacienti nebo jejich rodiče vedli během 24hodinového monitorování záznam o denních činnostech a době spánku a noční interval byl zadáván podle udané doby spánku. Průměrný denní a noční systolický a diastolický TK byly porovnávány s hodnotami zdravé dětské populace publikované Soergelovou et al. (15). Výsledky ABPM byly pro statistickou analýzu vyjádřeny ve skóre standardní odchylky (SDS) podle LMS metody publikované Wühlou et al. (16). Fenomén porušeného nočního poklesu TK neboli non-dippingu byl definován jako noční pokles systolického TK < 5 % a/nebo diastolického TK < 10 % (hodnoty odpovídající 10. percentilu zdravé dětské populace (15)).

Funkce transplantované ledviny byla hodnocena podle kreatininové clearance vypočtené z hladiny sérového kreatininu a tělesné výšky podle Schwartzovy formule (17) a vyjádřena v ml/min/1.73m². Proteinurie byla vyšetřována z moče sbírané za 24 hodin a vyjádřena v mg/m²/24 hodin.

Všechny děti až na jednu výjimku užívaly jako imunosupresivní léčbu trojkombinaci imunosupresiv steroidy (obdenní dávka u 2 z 36 dětí), kalcineurinový inhibitor (cyklosporin 18 dětí, takrolimus 18 dětí) a azathioprin (15 dětí) nebo mykofenolát mofetil (20 dětí). Údolní hladiny kalcineurinových inhibitorů byly vyšetřovány Emit metodou. Studie byla před zahájením schválena místní etickou komisí.

Data jsou udávána jako průměry \pm SD medián s rozmezím nebo poměrný výskyt. Statistická analýza byla provedena programem SPSS, hodnoty proměnných před a po 12 měsících byly porovnávány pomocí Wilcoxonova párového testu nebo chi square testu. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky signifikantní.

VÝSLEDKY

Třicet šest dětí, které splňovaly vstupní kritéria, bylo zařazeno do studie. Průměrný věk na začátku studie činil 13,9 \pm 4,4 let (rozmezí 4,6–19,5), průměrná doba od transplantace byla 2,7 \pm 2,4 let (rozmezí 0,5–10,1). Třiceti čtyřem dětem byla transplantována ledvina od zemřelého a dvěma od živého dárce. Třicet tři děti mělo první transplantovanou ledvinu. Před transplantací bylo 19 dětí hemodialyzo-

Tab. 1. Klinická data a informace o imunosupresi u 36 dětí po transplantaci ledviny

	Výskyt nebo medián (rozmezí)
hypertenze před transplantací	42 %
nefrektomie nativních ledvin (uni- nebo bilaterální)	22 %
vrozená primární onemocnění ledvin*	58 %
vypočtená kreatininová clearance (ml/min/1,73m ²)	73 (38–127)
akutní rejeckce (jedna nebo více)	39 %
chronická rejeckce (biopticky prokázána)	6 %
stenóza arterie štěpu korigovaná angioplastikou v minulosti	6 %
body mass index (percentil)	53 (1–99)
nadváha	25 %
obezita	14 %
dávka prednisonu (mg/kg/den)	0,11 (0,04–0,31)
užívání cyklosporinu (% všech dětí)	50 %
dávka cyklosporinu (mg/kg/den)	4,9 (2,8–7,6)
hladina cyklosporinu (μ g/l)	141 (36–224)
užívání takrolimu (% všech dětí)	50 %
dávka takrolimu (mg/kg/den)	0,12 (0,05–0,22)
hladina takrolimu (μ g/l)	7,4 (2,4–12,0)

*Vrozená primární onemocnění ledvin (hypoplazie a dysplazie ledvin, refluxová nefropatie, obstruktivní uropatie, nefronoftiza, cystinóza, vrozený nefrotický syndrom finského typu)

Tab. 2. Krevní tlak měřený metodou ABPM a antihypertenzní a imunosupresivní léčba před a po 12 měsíční intervenční studii

	Začátek studie (n=36)	po 12 měsících (n=33)	p
denní systolický TK (SDS)	+0,60±1,46	+0,46±1,28	NS
denní diastolický TK (SDS)	-0,09±1,80	-0,59±1,52	NS
noční systolický TK (SDS)	+1,57±1,33	+1,13±,04	0,06
noční diastolický TK (SDS)	+1,10±1,51	+0,63±0,98	0,07
prevalence nondipping fenoménu	36 %	27 %	NS
počet antihypertenziv na pacienta	2,1±0,9	2,4±0,8	0,03
prevalence neléčené a nekontrolované hypertenze	42 % (n=15/36)	34 % (n=11/32)	0,03
účinnost antihypertenzní léčby	55 % (n=17/31)	65 % (n=20/31)	0,10
užívání ACE-inhibitorů (% všech dětí)	19 % (n=7/36)	27 % (n=9/33)	0,03
užívání beta-blokátorů (% všech dětí)	64 % (n=23/36)	76 % (n=25/33)	NS
užívání kalciových-blokátorů (% všech dětí)	64 % (n=23/36)	67 % (n=22/33)	NS
užívání diuretik (% všech dětí)	39 % (n=14/36)	48 % (n=16/33)	NS
užívání cyklosporinu (% všech dětí)	50 % (n=18/36)	36 % (n=12/33)	NS
hladina cyklosporinu (µg/l)	141 (36-224)	130 (72-193)	NS
užívání takrolimu (% všech dětí)	50 % (n=18/36)	67 % (n=22/33)	NS
hladina takrolimu (µg/l)	7,4 (2,4-12,0)	7,0 (3,4-11,5)	NS
dávka prednisonu (mg/kg/den)	0,11 (0,04-0,31)	0,10 (0,03-0,29)	NS

Data jsou průměry ±SD nebo medián (rozmezí).

TK – tlak krevní, NS – statisticky nesignifikantní rozdíl, ACE-inhibitory – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

váno, 16 dětí léčeno peritoneální dialýzou a 1 dítě podstoupilo pre-emptivní transplantaci. Klinická data a informace o imunosupresi jsou uvedena v tabulce 1.

Celkem 33 dětí dokončilo 12měsíční intervenční studii. Příčiny vyřazení ze studie byly selhání štěpu na podkladě kortikorezistentní akutní rejeckce (n=1), předání na pracoviště pro dospělé (n=1) a non-compliance s léčebnými doporučeními antihypertenzní léčby (n=1). Pět dětí prodělalo akutní rejeckci (mezi 1.–8. měsícem studie), u čtyř z nich byla rejeckce kortikosenzitivní.

Po 12 měsících statisticky nevýznamně klesl TK měřený ABPM. Statisticky významně stoupl celkový počet antihypertenziv na pacienta, počet dětí léčených ACE-inhibitory a snížila se prevalence neléčené a nekontrolované hypertenze. Data o hodnotách TK, antihypertenzní a imunosupresivní léčbě jsou sumarizována v tabulce 2.

Funkce transplantované ledviny se po 12 měsících statisticky významně zhoršila (pokles vypočtené kreatininové clearance ze 75,5±20,3 na 71,9±19,4 ml/min/1.73m² (p<0,05). Průměrný roční pokles funkce štěpu byl 3.6 ml/min/1.73m²/rok.

Kvantitativní proteinurie se statisticky významně nezměnila (256±304 vs. 224±208 mg/m²/den, NS).

DISKUZE

Výsledky této intervenční studie dokázaly, že pravidelným rutinním užitím ABPM v diagnostice hypertenze a rigorózním přístupem k antihypertenzní léčbě lze zlepšit účinnost antihypertenzní terapie, a tím snížit podíl pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, tj. pacientů s hypertenzí přetrvávající i přes stávající antihypertenzní léčbu. Krevní tlak se snížil ve všech sledovaných parametrech (systolický i diastolický, denní i noční TK), výrazně většího poklesu bylo dosaženo u nočního TK. Tento fakt dále podtrhuje význam ABPM v detekci noční hypertenze, která se vyskytuje u všech hypertenz-

ních dětí po transplantaci ledviny, a to buď jako izolovaná noční hypertenze, nebo jako kombinovaná denní a noční hypertenze (5, 7, 13). Noční hypertenze s vymizelým nočním poklesem TK je u transplantovaných dospělých pacientů spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem ve formě vyšší masy levé komory srdeční a vyššího výskytu hypertrofie levé komory srdeční (18).

Předchozí studie, které dokumentovaly velmi nízkou účinnost antihypertenzní léčby (3–7), spekovaly nad tím, proč tomu tak je. Nejčastěji uváděným vysvětlením bylo, že posttransplantační hypertenze, která má multifaktoriální etiologii (užívání steroidů, cyklosporinu, takrolimu, přítomnost nezvratně poškozených nativních ledvin, zhoršená funkce transplantované ledviny, obezita atd.), je relativně rezistentní na antihypertenzní léčbu. Naše studie však ukazuje spíše na to, že posttransplantační hypertenze není dostatečně důsledně léčena, neboť zvýšením počtu užívaných antihypertenziv, zejména ACE-inhibitorů, došlo k významnému zlepšení kontroly hypertenze, aniž jsme pozorovali případné vedlejší účinky této léčby, jako jsou kašel, hyperkalémie nebo akutní zhoršení funkce štěpu.

Několik observačních studií prokázalo jasný vztah mezi výškou TK, resp. hypertenzí a přežitím transplantované ledviny (2, 9–11), avšak dosud nebyla publikována žádná prospektivní intervenční studie, která by prokázala, že cíleným snížením TK lze zlepšit funkci a přežívání transplantovaných ledvin. Není tedy dosud jasné, zda je hypertenze jen projevem zhoršené funkce štěpu, nebo je i přímou příčinou poškození transplantované ledviny. Existují pouze nepřímé důkazy toho, že hypertenze sama o sobě poškozuje štěp. Například Mitsnefes et al. demonstrovali, že hypertenze je spojena se selháním štěpu u dětí s dobrou nebo jen lehce sníženou funkcí, avšak nikoliv u dětí s již výrazně sníženou funkcí (12). Mange et al. dokázali, že vliv zvýšeného TK na funkci štěpu je nezávislá na počáteční funkci štěpu (10). Další studie prokázaly, že nikoliv hypertenze „per se“ (definovaná nejčastěji jako užívání antihypertenziv bez

ohledu na výši TK), ale aktuální výška TK je rozhodující faktor ovlivňující funkci a přežití štěpu bez ohledu na to, zda-li je tohoto TK dosaženo díky antihypertenzivům, nebo jde o spontánní hodnotu TK bez antihypertenziv (19–22). V těchto studiích měli pacienti s kontrolovanou hypertenzí (tj. normální TK díky užívání antihypertenziv) stejné přežití štěpů jako pacienti s tzv. spontánní normotenzí (tj. normální TK bez užívání antihypertenziv). To ukazuje na zásadní důležitost účinnosti antihypertenzní léčby v prevenci vzniku a progresu chronické dysfunkce štěpu.

V naší studii byl průměrný roční pokles glomerulární filtrace štěpu 3,6 ml/min/1,73m². Z etických důvodů jsme nemohli vytvořit kontrolní skupinu dětí, u kterých by neuspokojivá léčba hypertenze byla ponechána beze změny, a proto jsme porovnávali pokles glomerulární filtrace štěpu v naší studii s výsledky jiných monocentrických studií. Pokles funkce štěpu v naší intervenční studii byl pomalejší než ve všech dosud publikovaných monocentrických observačních studiích, kde se průměrný roční pokles glomerulární filtrace pohyboval v rozmezí 5–7 ml/min/1,73m² (23–25). Lze tedy konstatovat, že zlepšená kontrola hypertenze v naší studii vedla k pomalejšímu zhoršování funkce štěpů než ve všech ostatních observačních studiích. Dále lze spekulovat, že zpomalení progresu chronické dysfunkce štěpu povede ke zlepšenému přežívání štěpů. Definitivní odpověď na otázku, zda lze zlepšenou kontrolou hypertenze dosáhnout významnějšího zlepšení funkce (resp. dalšího zpomalení zhoršování funkce) a následně i zlepšené přežívání transplantovaných ledvin, vyžaduje delší dobu trvání intervenční studie než 12 měsíců.

ZÁVĚR

Výsledky této prospektivní 12měsíční intervenční studie dokázaly, že využitím ABPM v diagnostice hypertenze a zvýšením počtu antihypertenziv, zejména ACE-inhibitorů v její léčbě, lze zlepšit účinnost antihypertenzní léčby u dětí po transplantaci ledviny. Zlepšená kontrola hypertenze vedla k pomalejšímu ročnímu poklesu funkce štěpu, než byl pokles udávaný v předchozích monocentrických observačních studiích u dětí po transplantaci ledviny.

Zkratky

ABPM	– ambulantní 24hodinové monitorování krevní tlaku
ACE-inhibitory	– inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
SDS	– skóre standardní odchylky
TK	– tlak krevní
TxL	– transplantace ledviny

LITERATURA

1. **Baluarte, H. J., Gruskin, A. B., Ingelfinger, J. R. et al.:** Analysis of hypertension in children post renal transplantation – a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr. Nephrol.*, 1994, 8, s. 570-573.
2. **Sorof, J. M., Sullivan, E. K., Tejani, A., Portman, R. J.:** Antihypertensive medication and renal allograft failure: A North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study report. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10, s. 1324-1330.
3. **Lingens, N., Dobos, E., Witte, K. et al.:** Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles in pediatric patients after renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.*, 1997, 11, s. 23-26.
4. **Calzolari, A., Giordano, U., Matteucci, M. C. et al.:** Hypertension in young patients after renal transplantation, ambulatory blood pressure monitoring versus casual blood pressure. *Am. J. Hypert.*, 1998, 11, s. 497-501.
5. **Giordano, U., Matteucci, M. C., Calzolari, A. et al.:** Ambulatory blood pressure monitoring in children with aortic coarctation and kidney transplantation. *J. Pediatr.*, 2000, 136, s. 520-523.
6. **Matteucci, M. C., Giordano, U., Calzolari, A. et al.:** Left ventricular hypertrophy, treadmill tests, and 24-hour blood pressure in pediatric transplant patients. *Kidney Int.*, 1999, 56, s. 1566-1570.
7. **Morgan, H., Khan, I., Hashmi, A. et al.:** Ambulatory blood pressure monitoring after renal transplantation in children. *Pediatr. Nephrol.*, 2001, 16, s. 843-847.
8. **Mitsnefes, M. M., Portman, R. J.:** Ambulatory blood pressure monitoring in pediatric renal transplantation. *Pediatr. Transplant.*, 2003, 7, s. 86-92.
9. **Opelz, G., Wujciak, T., Ritz, E.:** For the Collaborative Transplant Study: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int.*, 1998, 53, s. 217-222.
10. **Mange, K. C., Gizman, B., Joffe, M., Feldman, H. I.:** Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA*, 2000, 283, s. 633-638.
11. **Mitsnefes, M. M., Omoloja, A., McEnery, P. T.:** Short-term pediatric renal transplant survival: Blood pressure and allograft function. *Pediatr. Transpl.*, 2001, 5, s. 160-165.
12. **Mitsnefes, M. M., Khoury, P. R., McEnery, P. T.:** Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. *J. Pediatr.*, 2003, 143, s. 98-103.
13. **Seeman, T., Šimková, E., Kreisinger, J. et al.:** Control of hypertension in children after renal transplantation. *Pediatr. Transplant.*, 2006, 10, s. 316-322.
14. **Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program.** *Pediatrics*, 1996, 98, s. 649-658.
15. **Soergel, M., Kirschstein, M., Busch, C. et al.:** Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: A multicenter trial including 1141 subjects. *J. Pediatr.*, 1997, 130, s. 178-184.
16. **Wühl, E., Witte, K., Soergel, M. et al.:** For the German Working Group on Pediatric Hypertension: Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J. Hypertens.*, 2002, 20, s. 1995-2007.
17. **Schwartz, G. J., Brion, L. P., Spitzer, A.:** The use of plasma creatinine concentration to estimate glomerular filtration rate in infancy, childhood and adolescence. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1987, 34, s. 571-590.
18. **Lipkin, G. W., Tucker, B., Giles, M., Raine, A. E. G.:** Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporine- and non-cyclosporin-treated renal transplant recipients. *J. Hypertens.*, 1993, 11, s. 439-442.
19. **Ponticelli, C., Montagnino, G., Aroldi, A. et al.:** Hypertension after renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.*, 1993, 5 (Suppl. 2), s. 73-78.
20. **Cheigh, J. S., Haschemeyer, R. H., Wang, J. C. L. et al.:** Hypertension in kidney transplant recipients. Effect on long-term renal allograft survival. *Am. J. Hypertens.*, 1989, 2, s. 341-348.
21. **Vianello, A., Mastro Simone, S., Calconi, G. et al.:** The role of hypertension as damaging factor for kidney grafts under cyclosporine therapy. *Am. J. Kidney Dis.*, 1993, 21 (Suppl. 1), s. 79-83.
22. **Kim, H. C., Kwon, J. K., Park, S. B. et al.:** Hypertension in kidney transplantation recipients: effect on long-term renal allograft survival. *Transplant. Proc.*, 1998, 30, s. 3906-3907.
23. **Ruder, H.:** Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 1996, 144, s. 951-964.
24. **Sorof, J. M., Goldstein, S. L., Brewer, E. D. et al.:** Serial estimation of glomerular filtration rate in children after renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.*, 1999, 13, s. 737-741.
25. **Wigger, M., Drückler, J., Muscheites, J., Stolpe, H. J.:** Course of glomerular filtration rate after renal transplantation and the influence of hypertension. *Clin. Nephrol.*, 2001, 56, s. 30-34

Podporováno grantem IGA reg. č. NE/7629-3 a VZ MŠMT č. 0021620819.

PŮVODNÍ PRÁCE

NO v léčbě respiračního selhání

Vobruba V., Srnský P., Černá O., Pokorná P., Kredba V., Sádlo M.,
¹Košut P., Martásek P.Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha
¹ARO FN, Brno

ABSTRAKT

Východisko. Koncem 80. let minulého století byl oxid dusnatý použit terapeuticky jako významný selektivní vazodilatátor v léčbě akutního respiračního selhání provázeného vysokou plicní cévní rezistencí u dětí i dospělých.

Metody a výsledky. Práce shrnuje fyziologické aspekty působení oxidu dusnatého v organismu. Zároveň je předložen soubor 33 pacientů (skupina I – 26 novorozenců, skupina II – 7 dětí), u kterých byla v léčbě použita selektivní plicní vazodilatace pomocí oxidu dusnatého. Podle reakce na oxid dusnatý byli rozděleni na podskupinu respondér a nonrespondér. K hodnocení stavu oxygenace byly použity indexy OI (oxygenační index) A-aDO₂ (alveoloarteriální diference) a paO₂/FiO₂.

Výsledky. Ve skupině I (novorozenci) byly zjištěny statisticky významné rozdíly uvedených indexů mezi respondéry a nonrespondéry. Ve skupině II se statistická významnost nepodařila prokázat. Výsledky lze srovnat s literárními údaji.

Klíčová slova: oxid dusnatý, respirační selhání.

ABSTRACT

Vobruba V., Srnský P., Černá O. et al.: The Use of Nitric Oxide in the Treatment of Acute Respiratory Failure

Background. Nitric oxide was used as an important selective vasodilator in the treatment of acute respiratory failure accompanied with high pulmonary resistance in children and adults since late 80's.

Methods and Results. Paper includes remarks about nitric oxide physiology in organism. Group of 33 patients is presented (group I 26 newborns, group II 7 children) in which selective pulmonary vasodilation with nitric oxide was used. According to response to NO subject were classified into subgroups of responders, non-responders. In evaluation of oxygenation status OI (oxygenation index), A-a DO₂ (alveoloarterial difference) and paO₂/FiO₂ were used.

Conclusions. Significant differences of above mentioned values were revealed between responders and non-responders in group I (newborns). Significant differences were not revealed in group II (children). Results are in accordance with other papers.

Key words: inhaled nitric oxide, respiratory failure.

Vo.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 639–644.

V roce 1980 Furchgott a Zawadzki (1) popsali schopnost endoteliálních buněk produkovat vazodilatační faktor označený jako endoteliální relaxační faktor. O několik let později byla tato molekula identifikována jako oxid dusnatý (NO) (2, 3).

Koncem 80. let minulého století byl NO použit terapeuticky jako významný selektivní vazodilatátor v léčbě akutního respiračního selhání provázeného vysokou plicní cévní rezistencí u dětí i dospělých. V posledních 20 letech byla publikována celá řada nových poznatků v oblasti patofyziologie NO, jeho účinků i terapeutického užití.

NO vzniká endogenně oxidací L-argininu na L-citrulin v přítomnosti enzymu nitric oxid syntázy (NOS). Jako kofaktory se uplatňují nikotinamid adenin dinukleotid fosfát, flavin mononukleotid a tetrahydrobiopterin. Dosud jsou známy tři typy NOS. Typ I (neuronální – nNOS), typ II (inducibilní – iNOS) a typ III (endoteliální – eNOS). Neuronální a endoteliální izoenzymy jsou konstitutivní – kalcium kalmodulin dependentní enzymy, které ovlivňují produkci NO v nanomolárních koncentracích. Inducibilní NOS je kromě jiného produkována některými zánětlivými buňkami (makrofágy)

po stimulaci proinflatorními cytokiny v rámci zánětlivé odpovědi v mikromolárních koncentracích (4, 5). NO je malá, relativně nestabilní, potenciálně toxická molekula, která se uplatňuje jako endogenní mediátor při řízení průsvitu cév, a tedy řízení krevního tlaku, jako neurotransmitter a jako efektorová molekula v imunitním systému a koagulační kaskádě. *In vivo* je NO produkován buňkami cévního endotelu, epitelijními buňkami (6), nervovými buňkami (7), buňkami hladké svaloviny a prozánětlivými buňkami. NO stimuluje solubilní guanyl cyklázu (sGC), která zvyšuje cyklický guanosin monofosfát (cGMP). Ten aktivuje GMP dependentní proteinové kinázy široce zastoupené například v mozečku, hladké svalovině a myokardu, trombocytech i leukocytech (8). Výsledkem je snížení intracelulární koncentrace kalcia s následnou svalovou relaxací a vazodilatací. (9). Trombocyty mají v důsledku produkce NO sníženou agregaci, u granulocytů se snižuje expresivita adhezivních molekul a schopnost jejich adherence k cévní stěně (10).

V plicích jsou za klidových podmínek za produkci NO odpovědný především intersticiální makrofágy v rámci buňkami zprostředkované imunity. Lipopolysacharid bakteriální buněčné

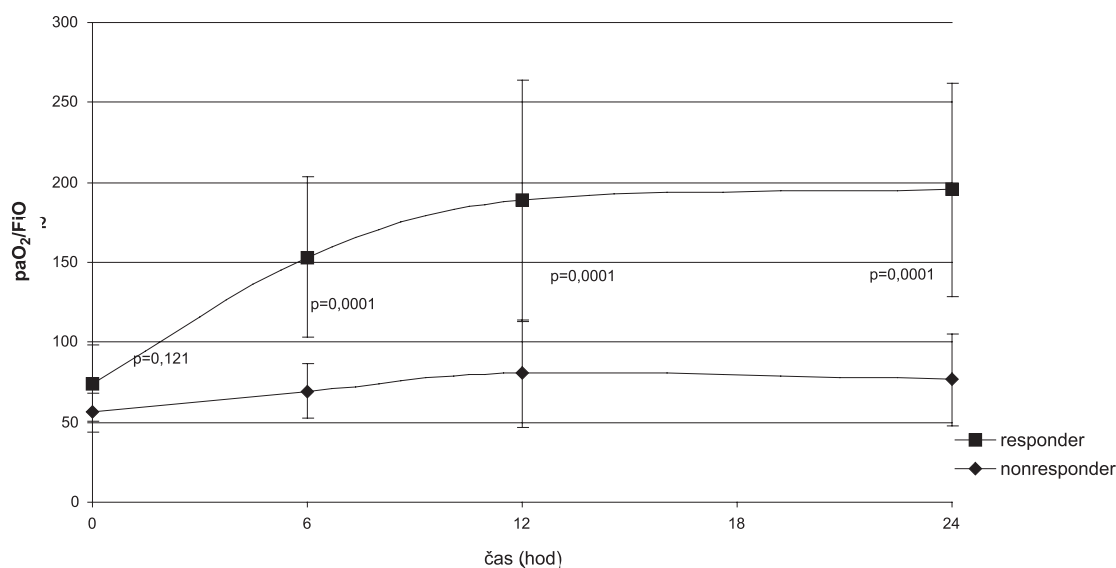
stěny, některé cytokiny (interferon γ a $\text{TNF}\alpha$) a fyzikální stimuly – jako například umělá plicní ventilace – vedou k rychlému zmnožení alveolárních makrofágů s expresí iNOS (11, 12). Produkce NO je v tomto případě výraznější. NO je jedním z faktorů ovlivňujících zvýšenou propustnost alveolokapilární membrány pro tekutinu bohatou na bílkoviny, která se tak začíná hromadit v alveolárním kompartmentu. Interalveolární septa se ztlušťují, jsou zánětlivě celulizována. Zhoršuje se poměr ventilace/perfúze, stoupá plicní cévní rezistence, rozvíjí se globální respirační insuficience.

V cévách a v myokardu jsou za klidovou produkci NO odpovědné konstitutivní eNOS a nNOS. Stimulace například bakteriálním lipopolysacharidem vede k expresi iNOS v cévní vrstvě adventitie i medie s následnou produkcí NO a vazodilatací. Zvýšeně produkováný NO na jedné straně a jeho vysoká reaktivita na straně druhé způsobuje jeho vazbu s Fe^{++} s následnou reakcí s nízkomolekulárními thioley (popř. aminokyselinami, peptidy a proteiny). Vytváří se tak dinitrosyl Fe komplex (DNIC). DNIC komplex má podobné

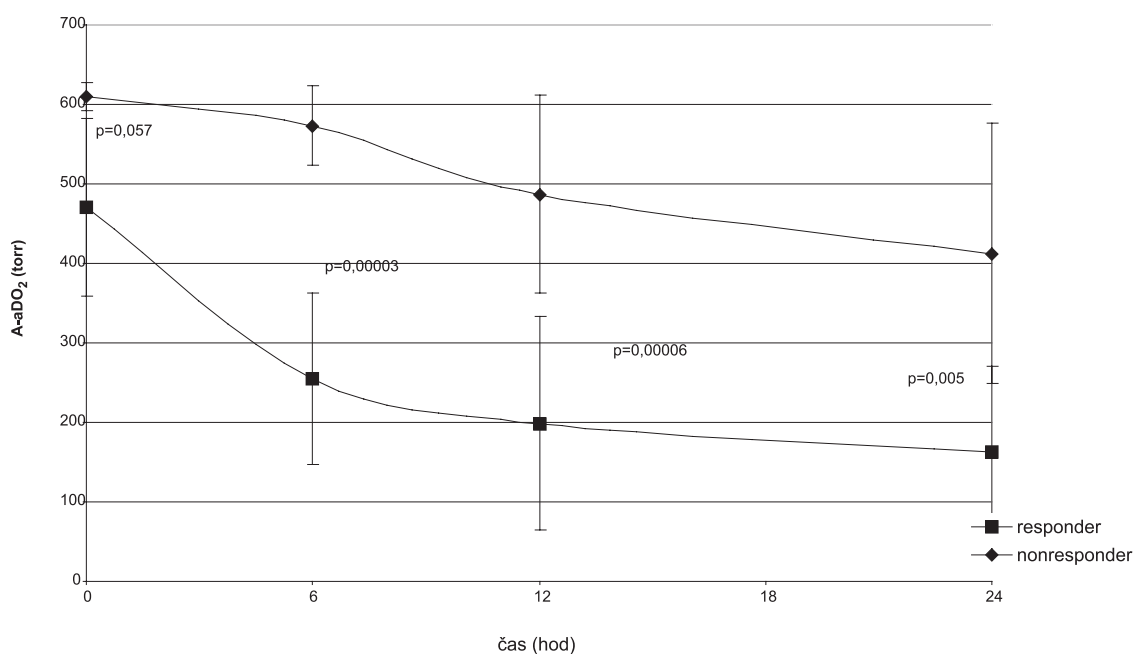
účinky na cGMC jako NO, kromě toho je i donorem vlastního NO (13). Jeho funkce se dá připodobnit terapeuticky podávanému nitroprussidu. V myokardu uvolňovaný NO indukuje cytoprotektivní mechanismy proti oxidativnímu stresu, kromě toho je i příčinou koronární vazodilatace.

Mechanismus účinku NO v zánětlivých reakcích je komplexní a záleží na lokální koncentraci NO, místním oxido-redukčním potenciálu a přítomnosti dalších proinflamatorních mediátorů. Nízké koncentrace NO produkovaného eNOS a nNOS mají větší protektivní vliv. Nadprodukce NO v důsledku stimulace iNOS ovlivňuje produkci některých mediátorů ($\text{TNF}\alpha$, cyklooxygenáza dependentní prostaglandiny atd.). NO se váže na ionty Fe a S metaloproteinů, inaktivuje je a alteruje tak funkci dýchacího řetězce (14).

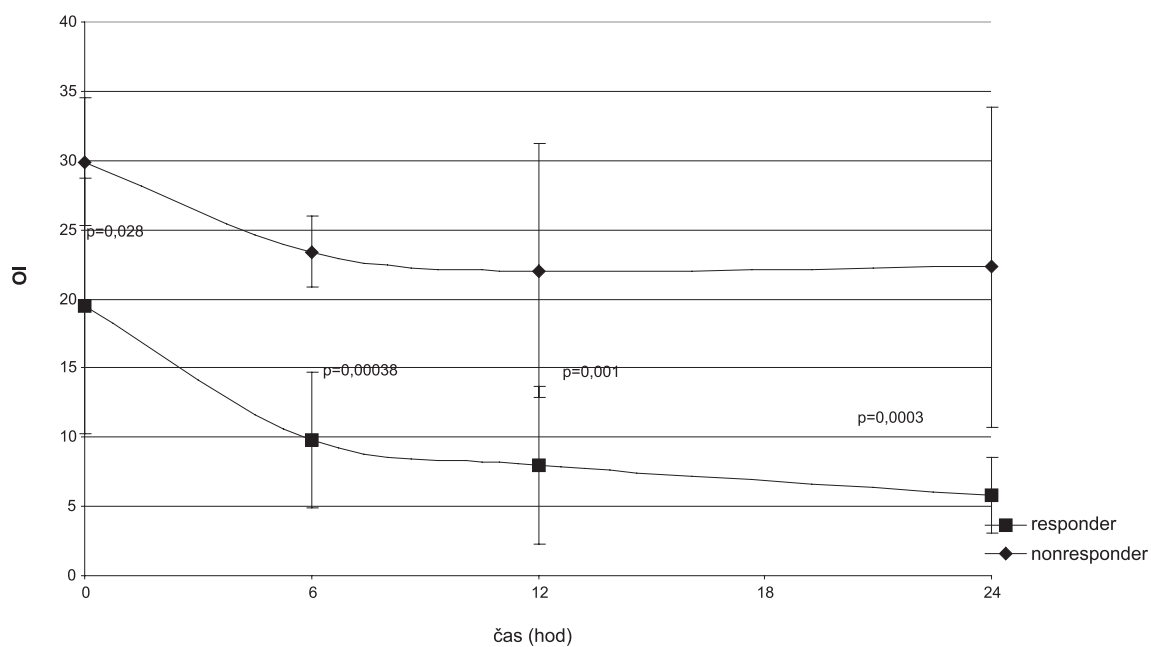
Přímý vazodilatační účinek NO je využíván terapeuticky při selektivní plicní vazodilataci u akutních plicních onemocnění (ARDS, ALI) provázených závažnou hypoxémií. Jeho klinické použití je popisováno od konce 80. let minulého století. U ventilova-



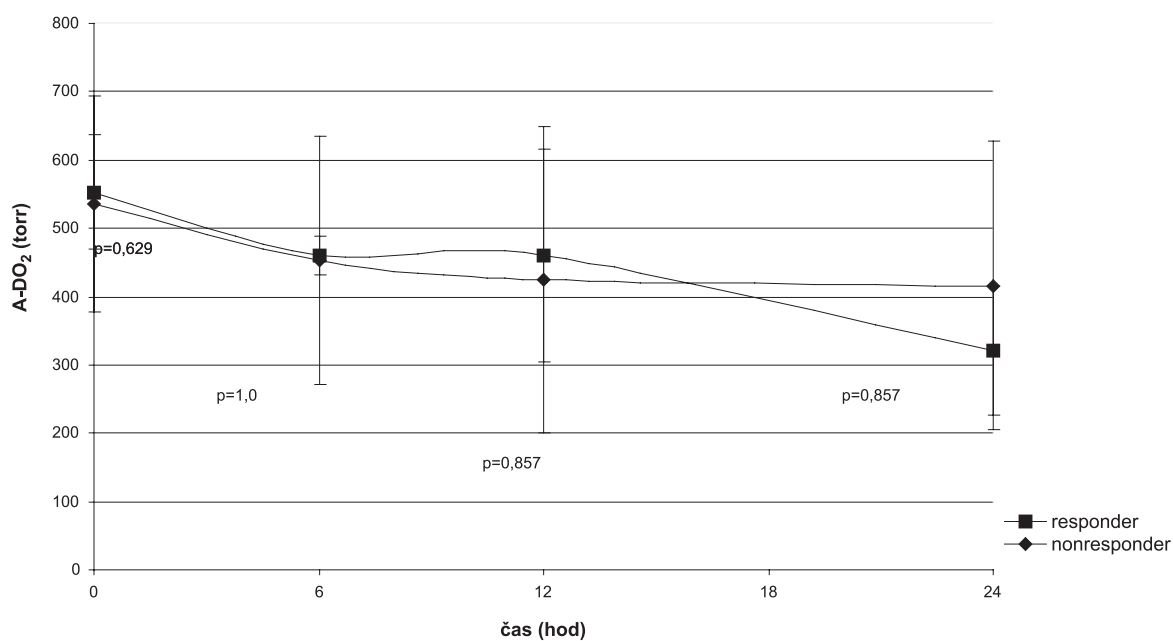
Graf 1. Dynamika $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ při léčbě iNO – novorozenci



Graf 2. Dynamika A-DO₂ při léčbě iNO – novorozenci



Graf 3. Dynamika OI při léčbě iNO – novorozenci



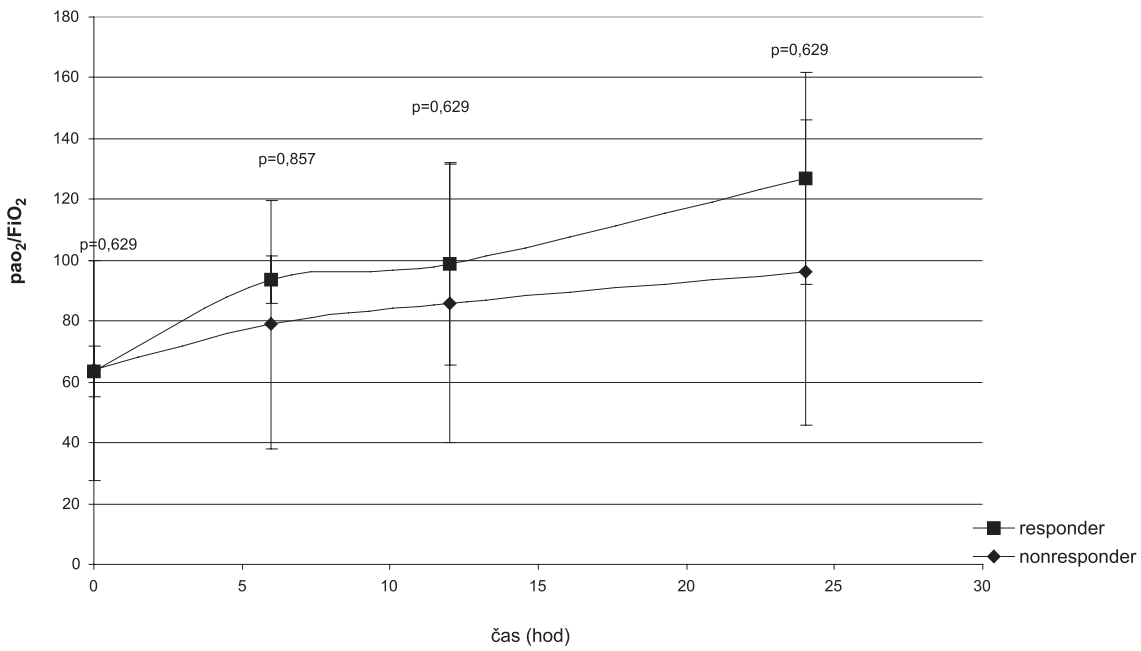
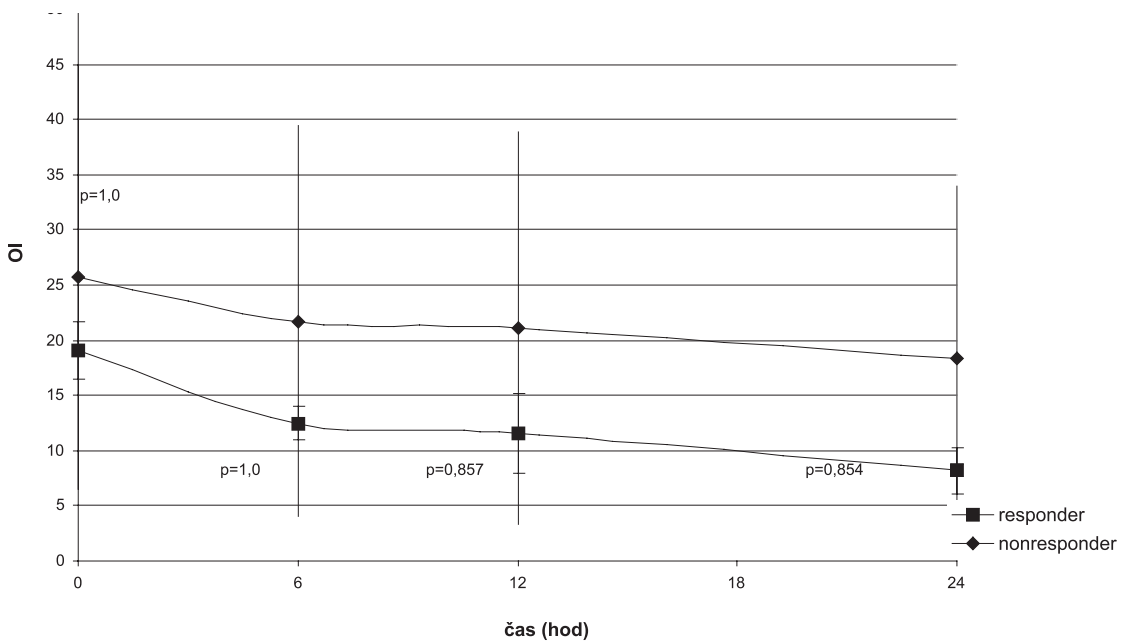
Graf 4. Dynamika A-aDO2 při léčbě iNO – děti

Tab. 1. Přehled skupiny I (novorozenci) – léčba iNO

Přehled skupiny I – novorozenci léčba iNO					
	pohlaví m/ž	medián stáří a rozpětí (hod) při začátku iNO(hod)	medián doby UPV a rozpětí (dny)	medián doby léčby iNO a rozpětí (hod)	zemřelí
responder	11/10	23 (3–216)	7 (4–25)	48,3(22–156)	0
nonresponder	3/2	12(5–22)	9(2–13)	48(18–125)	3

ných pacientů je NO přesně dávkován do inspirační větve dýchacího okruhu. Dávkování je individuální, většinou nepřekračuje 40 ppm. Jednou z komplikací léčby NO je tvorba methemoglobinu,

který se objevuje až při použití vysokých dávek (nad 80–100 ppm). NO je rychle oxidován na NO₂, jehož bezpečná hodnota ve vdechované směsi by neměla překročit 2 ppm. NO reaguje se super-

Graf 5. Dynamika PaO_2/FiO_2 při léčbě iNO – děti

Graf 6. Dynamika OI při léčbě iNO – děti

Tab. 2. Přehled skupiny 2 (děti) léčba iNO

Přehled skupiny II – děti léčba iNO					
	pohlaví m/ž	medián stáří a rozpětí (hod) při začátku iNO(hod)	medián doby UPV a rozpětí (dny)	medián doby léčby iNO a rozpětí (hod)	zemřelí
responder	2/1	24 (11–74)	17 (11–21)	120(48–192)	0
nonresponder	2/2	6,5 (1–16)	5 (2–24)	44,5(2–576)	2

oxidovým aniontem O^- za vzniku peroxinitritů ($ONOO^-$), které jsou velmi potentními oxidanty a proinflatorními mediátory. Je známo, že zasahují do funkce mitochondrií pneumocytů II. typu

s následnou sníženou produkcí surfaktantu. Peroxinitrity poškozují lipidy buněčných membrán, vedou ke strukturální změnám buněk, navozují apoptózu.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V předkládané práci je prezentován soubor pacientů, kteří byli léčeni na jednotce intenzivní a resuscitační péče KDDL 1. LF UK a VFN pomocí iNO, kde je uvedená metoda používána od roku 1995. Jde o retrospektivní studii z období 2000–2004, kdy na uvedené pracoviště bylo přijato 1425 dětí. Z toho 619 bylo novorozenců a 806 dětí. Umělou plicní ventilaci (UPV) vyžadovalo 301 novorozenců a 283 dětí. Ve skupině I (donošení novorozenci) byl iNO indikován ve 26 případech a ve skupině II (dětí) u 7 pacientů. Celkově byl iNO použit u 33 pacientů. Příčinou respiračního selhání ve skupině I byly novorozenecké pneumopatie provázené perzistující plicní hypertenzí. Ve skupině II to byly pneumonie, ve 2 případech pneumonie komplikující základní diagnózu bronchopulmonální dysplazie. Do retrospektivně hodnoceného souboru nebyly zařazeny děti s vrozenou srdeční vadou. Celkem bylo tedy hodnoceno 33 dětí (26 novorozenců, 7 dětí). Indikací k použití selektivní plicní vazodilatace bylo respirační selhání provázené závažnou hypoxémií. Všichni pacienti vyžadovali UPV (konvenční umělou plicní ventilaci – Evita 4 – Neoflow, Dräger, Babylog 8000 HF, popř. vysokofrekvenční oscilační ventilaci – HFOV – SensorMedics 3100A). NO (Pulmomix 900 ppm) byl podáván přístrojem Pulmonox mini (Messer Griesheim) v dávce do 20 ppm, ve 2 případech byla použita krátkodobě dávka 40 ppm. Dávka nad 40 ppm nebyla překročena. Podle reakce na iNO byli pacienti rozděleni na podskupinu odpovídající na léčbu (vstup oxémie o 20 % do 1 hodiny po zahájení – skupina respondér) a na podskupinu, která na léčbu uvedeným způsobem nereagovala (nonrespondér). Zvýšení oxémie u těchto pacientů nesplnilo uvedený požadavek jako v předchozí skupině, resp. vysazení iNO vedlo k poklesům pO_2 , které nebylo možné jiným způsobem ovlivnit a proto léčba iNO pokračovala.

Změny ventilace/perfuze, oxygenace a umělé plicní ventilace byly sledovány pomocí parametrů alveoloarteriální difference (A-a DO_2), hypoxemického skóre a oxygenačního indexu (OI). Hodnoty byly vypočteny podle následujících vzorců: $A-aDO_2 = 760 \times FiO_2 - (pO_2 + pCO_2 + 47)$; hypoxemické skóre = paO_2 / FiO_2 ; $OI = paO_2 \times MAP \times FiO_2 / paO_2$ (MAP – byl měřen ventilátorem). Všechny hodnoty byly měřeny a vypočteny během prvních 24 hodin léčby iNO. Dynamiku jednotlivých parametrů ukazují grafy 1–6. Z důvodů statistického zhodnocení byly parametry vypočítávány v čase 0, 6, 12 a 24 hod. Demografická charakteristika souboru byla vzhledem k nerovnoměrnému rozložení definována mediánem a rozpětím hodnot (tab. 1 a 2).

VÝSLEDKY

Výsledky měřených a vypočtených parametrů byly statisticky hodnoceny pomocí Mann-Whitney U testu.

Podstatnou část námi předkládaného souboru tvořili donošení novorozenci, kteří byli zařazeni do skupiny I. 21 (80,8 %) novorozenců reagovalo na léčbu NO (skupina respondér) a 5 (19,2 %) na léčbu nereagovalo požadovaným zvýšením oxémie (nonrespondér). Z této skupiny 5 nonrespondérů 3 děti zemřely (60 %) pod obrazem nezvládnutelného respiračního selhání. Kromě výchozích hodnot byly ve sledovaných časových intervalech statisticky významné rozdíly ve prospěch skupiny respondérů. V této podskupině docházelo k rychlému zlepšení oxygenace a snížení nároků na ventilaci.

Ve skupině nonrespondérů je možné sledovat nepříznivou dynamiku všech parametrů. Dochází jen k pomalému zlepšování oxygenace, avšak i po 24 hodinách jsou patrné hodnoty, které svědčí pro nutnost použití vysokého ventilačního režimu s vysokou hodnotou FiO_2 . Z této podskupiny 3 novorozenci zemřeli.

Do skupiny II (dětí) bylo možné zařadit 7 pacientů, 3 (42,8 %) splňovali kritéria pro podskupinu respondér, 4 (57,2 %) pacienti byli v podskupině nonrespondér. Z těchto 4 dětí 2 zemřely (50 %). V podskupině respondér docházelo k rychlému zlepšení oxémie. Naopak v podskupině nonrespondér se parametry zlepšily jen krátce po zahájení léčby, pak se jejich dynamika zastavila a zůstala neměnná. Zjištěné rozdíly v jednotlivých parametrech nebyly statisticky významné, jsou však do určité míry ovlivněny malým počtem pacientů.

DISKUZE

Byla publikována řada prací a studií zabývajících se použitím iNO v léčbě ARDS, ALI u dospělých i dětí a u novorozeneckých pneumopatií. V roce 2003 Sokolem publikovaná metaanalýza srovnávala pět randomizovaných, kontrolovaných studií, ve kterých byl použit iNO v léčbě syndromu akutní respirační tísně (ARDS) a akutního plicního poškození (ALI) (16). Ve třech byl použit iNO pouze u dospělých nemocných, v jedné studii byly léčeny děti i dospělí a do poslední studie byly zahrnuty pouze děti. Celkem bylo zařazeno více než 600 pacientů. Metaanalýza prokázala jednoznačné přechodné zlepšení oxygenace bez závislosti na dávce iNO. Studie neprokázaly vliv iNO na mortalitu ani na morbiditu.

Analýzu výsledků 12 studií zabývajících se léčbou pomocí iNO u donošených novorozenců s hypoxickým respiračním selháním publikoval Finner v roce 2000 (17). Tři z uvedených studií prokázaly statisticky významně sníženou potřebu léčby mimotělní membránovou oxygenací (ECMO) a zároveň i sníženou mortalitu. Ostatní práce vliv na sníženou mortalitu nepotvrdily. U novorozenců s nízkou porodní hmotností bylo publikováno několik randomizovaných kontrolovaných studií s podobným výsledkem jako u donošených novorozenců (18–20). V této věkové skupině jsou navíc diskutovány častější nežádoucí účinky (rozvoj intrakraniálního krvácení – IKK). Poslední publikovaná studie neprokázala častější incidenci IKK u nezralých novorozenců, neprokázala však ani sníženou mortalitu při léčbě respiračního selhání pomocí iNO (21).

Lze shrnout, že dosavadní studie zabývajících se podáváním iNO v léčbě akutního hypoxického respiračního selhání prokázaly různý stupeň zlepšení oxygenace, neprokázaly však snížení mortality ani ovlivnění morbidit. Výjimkou jsou některé novorozenecké studie, kterým se podařilo prokázat snížení mortality v této věkové skupině.

Statistickým zhodnocením vstupních hodnot, které nebyly kromě OI signifikantní, se v naší retrospektivní studii ve skupině novorozenců nepodařilo určit respondéry na začátku léčby. Od 6 hodiny léčby jsme prokázali statisticky významné rozdíly ve výsledcích ventilačních a oxygenačních parametrů podskupiny respondérů a nonrespondérů. Nebyly zásadní rozdíly v době UPV i době léčby pomocí iNO. Z pohledu morbidit jsme u 1 novorozence dignostikovali intrakraniální krvácení II.–III. stupně. Příčina mohla být multifaktoriální. Jiné nežádoucí účinky jsme nezaznamenali.

Výsledky ve skupině dětí jsou do značné míry ovlivněny počtem pacientů a nelze z nich dělat jednoznačné závěry. Jsou však vcelku v soulase s literárními údaji.

Užití iNO má své opodstatnění v léčbě závažného respiračního selhání. Jím navozené zlepšení oxygenace dovoluje použít některé protektivní formy umělé plicní ventilace, a tím i snížit riziko sekundárního poškození plic.

Monopolním dodavatelem NO je v České republice, stejně tak jako v jiných zemích EU, firma INO Therapeutics. Poskytuje kompletní servis včetně zapůjčení vlastního dávkovače plynu. Cena je účtována za provozní hodiny a činí 140 euro/hod. po dobu 96 hodin. Celková úhrada za tuto dobu představuje 416 640 Kč. Po 96 hodinách je použití NO zdarma. Použití NO je hrazeno z paušálu ošetřovacího dne.

ZÁVĚR

Je podán stručný přehled teoretických i klinických zkušeností v oblasti léčby pomocí iNO včetně přehledu vlastního souboru. Léčba pomocí iNO má své postavení v terapii akutního hypoxického respiračního selhání od novorozeneckého věku až po dospělé. V současné době bude jeho použití do určité míry limitovat vysoká cena.

Zkratky

ALI	– akutní plicní postižení
ARDS	– syndrom akutní respirační tísně
cGMP	– cyklický guanosin monofosfát
DNIC	– dinitrosyl Fe komplex
ECMO	– mimotělní membránová oxygenace
eNOS	– endoteliální typ nitric oxid syntázy
IKK	– intrakraniální krvácení
iNO	– inhalovaný oxid dusnatý
iNOS	– inducibilní typ nitric oxid syntázy
NO	– oxid dusnatý
NO ₂	– oxid dusičitý
nNOS	– neuronální typ nitric oxid syntázy
NOS	– nitric oxid syntázy
OI	– oxygenační index
sGC	– solubilní guanyl cykláza
TNF α	– tumor nekrotizující faktor (alfa tumor-necrosis-factor alfa)
UPV	– umělá plicní ventilace

LITERATURA

- Furchgott, R. F., Zawadzki, J. V.:** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, 288, s. 373-376.
- Ignarro, L. J., Buga, G. M., Wood, K. S. et al.:** Endothelium – derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxid. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1987, 84, s. 9265-9269.
- Palmer, R. M., Ferrige, A. G., Moncada, S.:** Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium – derived relaxing factor. *Nature*, 1987, 327, s. 524-526.
- Liu, H. W., Anand, A., Bloch, K. et al.:** Expression of inducible nitric oxid synthase by macrophages in rat lung. *Am. J. respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, s. 223-228.
- Nussler, A. K., Biliar, T. R.:** Inflammation, immunoregulation, and inducible nitric oxid synthase. *J. Leukoc. Biol.*, 1993, 54, s. 171-178.
- Guo, F. H., De Raevé, H. R., Rice, T. W. et al.:** Continuous nitric oxid synthesis by inducible nitric oxid synthase in normal human airway epithelium *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, s. 7809-7813.
- Belvisi, M. G., Stretton, C. D., Yacoub, M., Barnes, P. J.:** Nitric oxid is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans. *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, 210, s. 221-222.
- Lucas, K. A., Pitary, G. M., Kazerounian, S. et al.:** Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol. Rev.*, 2000, 52, s. 375-414.
- Hanafy, K. A., Krumenacker, J. S., Krumenacker, J. S., Murad, F.:** NO, nitrotyrosine, and cyclic GMP in signal transduction. *Med. Sci. Monit.*, 2001, 7, s. 801-819.
- Malmros, C., Blomquist, S., Dahm, P. et al.:** Nitric oxid inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig. *Crit. Care. Med.*, 1996, 24, s. 845-849.
- Pugin, J., Dunn, I., Joliet, P. et al.:** Activation of human macrophages by mechanical ventilation *in vitro*. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 1998, 275, s. 1040-1050.
- Hong-Wen Liu, A., Anand, K., Bloch, D., Christiani, R.:** Expression of inducible nitric oxid synthase by macrophages in rat lung. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1997, 156, s. 223-228.
- Ueno, T., Yoshimura, T.:** The physiological activity and *in vivo* distribution of dinitrosyl dithiolat iron complex. *Jpn. J. Pharmacol.*, 2000, 82, s. 95-101.
- Wang, T., Kebir, D., Blaise, G.:** Inhaled nitric oxid in 2003: review of its mechanisms of action. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2003, 50, s. 839-846.
- Frostell, C., Fratacci, M. D., Wain, J. C. et al.:** Inhaled nitric oxid. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation*, 1991, 84, s. 2212.
- Sokol, J., Jacobs, S. E., Bohn, D.:** Inhaled nitric oxid for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a metanalysis. *Anesth. Analg.*, 2003, 97, s. 989-998.
- Finner, N. N., Barrington, K. J.:** Nitric oxid for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst. reviué CD* 000399.
- The Franco-Belgium Collaborative NO trial group.** Early compared with delayed inhaled nitric oxid in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, 354, s. 1066-1071.
- Subhedar, N. V., Ryan, S. W., Shaw, N. J.:** Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxid and early dexamethasone in high risk preterm infants. *Arch. Dis. Child, Fetal. Neonatal Fed.*, 1997, 77, s. F185-F190.
- Kinsella, J. P., Walsh, W. F., Bose, C. L. et al.:** Inhaled nitric oxid in premature neonates with severe hypoxemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, 354, s. 1061-1065.
- Hascoet, J. M., Fresson, J., Claris, O. et al.:** The safety and efficacy of nitric oxid therapy in premature infants. *J. Pediatr.*, 2005, 146, s. 318-323.

Katalog kongresů, konferencí, sympozií a přednášek od roku 2005

nevychází ve své tradiční tištěné podobě, ale elektronicky.
Akce odborných lékařských společností a spolků ČLS JEP
najdete na adrese
www.cls.cz/katalog

KOMENTÁŘ

K článku autorů Vobruba V., Srnský P., Černá O. et al. „NO v léčbě respiračního selhání“

Inhalovaný oxid dusnatý (iNO) je v léčbě novorozenců a dětí se závažným respiračním selháním v Evropě používán od roku 1992. Od té doby byla publikována řada prací, které se týkají vlivu iNO na oxygenaci, mortalitu, použití extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) pacientů s nejtěžším stupněm respiračního selhání a dalších aspektů léčby iNO. Teprve nedávno byla publikována evropská konsenzuální konference o použití iNO u novorozenců a dětí (1).

Hypoxémie u novorozenců má tři nejčastější příčiny: cyanotickou vrozenou srdeční vadu, nitroplicní zkrat a extrapulmonální zkrat (perzistující plicní hypertenzi novorozence – PPHN). Na nitroplicní zkrat mohou upozornit plicní infiltráty a nedostatečný plicní objem na snímku srdce a plic a u těchto novorozenců je doporučováno podání surfaktantu a/nebo použití recruitment manévrů k otevření plic a dosažení optimálního plicního objemu předtím, než je aplikován iNO. Při přetrvávající cyanóze je doporučováno echokardiografické vyšetření k vyloučení cyanotické srdeční vady a plicní hypertenze. Nejlepší efekt iNO je popsán u novorozenců s PPHN s dosaženým optimálním plicním objemem, naopak nejhorší u novorozenců s cyanotickou srdeční vadou (2).

Poznatky o použití iNO u donošených novorozenců shrnuje Cochrane Review z roku 2000 (3). U osmi ze 12 studií, které Cochrane Review analyzuje, byl primárním cílem výsledek léčby novorozenců se závažným respiračním selháním a sekundárním cílem nutnost použití ECMO. Nicméně cross-over mezi terapeutickou a kontrolní skupinou nepovoloval protokol jen u šesti z 8 studií a z těchto 6 studií tři prokázaly statisticky významné zlepšení výsledků léčby vyjádřené kombinovaně přežitím a použitím ECMO. Srovnání všech 12 studií má však své limity a nedostatky. Především – studie se výrazně liší svými vstupními kritérii pro použití iNO. Práce se liší i dávkováním iNO a použitými ventilačními strategiemi, přičemž existují důkazy, že současné použití vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFO) a iNO dosahuje lepších výsledků než podání iNO při konvenční mechanické ventilaci (2). Souhrnně: iNO u hypoxemických donošených novorozenců snižuje mortalitu a nutnost požití ECMO. Existuje však jedna výjimka – pacienti s vrozenou brániční kýlou, u kterých iNO přechodně a krátkodobě zlepšuje oxygenaci, ale nemá vliv na mortalitu (1). Nejasnosti zůstávají u dávkování, délce léčby a odpojování od iNO. Maximální efekt iNO byl zaznamenán při dávce do 30 ppm, další zvyšování (do 80–100 ppm) nevede ke zlepšení oxygenace, responderi zlepši oxygenaci o 20 % během 30–60 minut. Pro délku podávání a odpojování neexistují žádná doporučení. Je jisté, že léčba by měla trvat co nejkratší dobu a odpojování by mělo být postupné (po 5 ppm). Možnou pomůckou může být fakt, že hodnota oxygenačního indexu pod 5 predikuje úspěšné odpojení se 75% senzitivitou (1).

U nezralých novorozenců s hypoxemickým respiračním selháním může iNO zlepšit oxygenaci dvěma způsoby: Selektivním snížením plicní vaskulární rezistence zmenší extrapulmonální zkrat a redistribucí plicního průtoku sníží nitroplicní zkrat. Prací, které se zabývají aplikací iNO u nezralých novorozenců, je málo (2) a neexistuje proto dostatek údajů o vlivu iNO na mortalitu, ovlivnění chronického plicního postižení nebo periventrikulárního krvácení. Podávání iNO u této rizikové skupiny pacientů v běžné klinické praxi není doporučeno, mělo by být zváženo pouze v indikaci „rescue“ postupu u život ohrožující hypoxémie po dosažení optimálního plicního objemu (1).

Možná překvapivě nacházíme podobně neurčitá doporučení u dětí s akutním plicním postižením (ALI) nebo syndromem akutní respirační tísně (ARDS). Důvodem je jistě velmi malý počet studií, které se zabývají aplikací iNO u dětí, a proto je většina závěrů odvozována ze studií u dospělých pacientů s ALI/ARDS. Lze konstatovat, že iNO přechodně zlepšuje oxygenaci, nemá vliv na mortalitu a ostatní důležité údaje – délka umělé plicní ventilace, délka hospitalizace, nežádoucí účinky – se nedají hodnotit vůbec (2).

Práce (4) analyzuje celkem 33 pacientů s hypoxemickým respiračním selháním – 26 novorozenců a 7 dětí. Nepochybně všichni pacienti měli respirační selhání závažného stupně, o čemž svědčí hodnoty $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ při napojení na iNO (50–70 mmHg). Pracoviště autorů používá iNO od roku 1995 a má s jeho aplikací bohaté zkušenosti, výsledkem jsou předkládaná data: 81 % novorozenců je hodnoceno jako responder, kteří zlepšili oxygenaci. Ze 7 dětí reagovalo zlepšením oxygenace 43 % pacientů, mortalita nonresponderů v obou skupinách je vysoká (60 %, resp. 50 %).

Použití iNO u novorozenců, zvláště donošených, se tedy dnes zdá být poměrně jasně definované. Větším problémem je aplikace iNO u dětí. Jak již bylo řečeno, lepších výsledků je možné dosáhnout kombinací HFO a iNO, jistě i proto, že správné použití HFO je založeno na optimálním plicním objemu. Nabízí se srovnání s populací dospělých pacientů s ARDS, u kterých iNO neovlivňuje mortalitu. Není možné vysvětlit v tom, že optimalizace plicního objemu nebyla ve studiích s iNO prioritou?

Nepochybně budou pro přesné určení místa iNO v léčbě dětí s ALI/ARDS potřebné další studie, které budou brát v úvahu základní vyvolávající příčinu respiračního selhání, protože je velmi pravděpodobné, že mortalita ALI/ARDS – a zároveň efekt iNO – závisí na vyvolávající příčině než na respiračním selhání samém.

LITERATURA

1. Macrae, D. J., Field, D., Mercier, J.-C. et al.: Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, s. 372-380.
2. Kinsella, J. P., Abman, S. H.: Inhaled nitric oxide therapy in children. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2005, 6, s. 190-198.
3. Finner, N. N., Barrington, K. J.: Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, CD000399
4. Vobruba, V., Srnský, P., Černá, O. et al.: NO v léčbě respiračního selhání. *Čas. Lék. čes.*, 2006, 145, s. 639-644.

doc. MUDr. Michal Fedora, Ph.D.
Dětské anesteziologicko resuscitační oddělení FN
662 63 Brno, Černopolní 9
fax: +420 532 234 252, e-mail: mfedor@med.muni.cz

Několik poznámek k inhalaci oxidu dusnatého (iNO) u nezralých novorozenců Dlouhodobá inhalace NO u nezralých novorozenců – „surfaktant“ vaskulárního pólu nezralých plic?

Plavka R.

Neonatologické oddělení s JIRP, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Nezralí novorozenci, kteří se rodí v časně fázi vývoje plic, mají často příznaky respiračního selhávání a vyžadují dlouhodobou umělou plicní ventilaci. Nejčastější příčinou předčasněho porodu velmi a těžce nezralých novorozenců je probíhající zánět plodových obalů, který vyvolává zánětlivou odpověď u plodu (FIRS – fetal inflammatory response syndrome). Zánětlivá odpověď spolu s postnatální umělou plicní ventilací a nově vzniklou infekcí vedou k rozvoji bronchopulmonální dysplazie. V patologickém obraze dominují poruchy formace plicní vaskulatury a zástava alveolarizace. Dlouhodobé podávání iNO snížilo remodelaci plicní vaskulatury u krys s plicní hypertenzí vystavených chronické hypoxii. U nezralých ovcí s respiračním selháním nízkou dávkované iNO snížilo zánětlivou odpověď v plicích. Na zvířecích modelech nezralých plic bylo dále překvapivě prokázáno, že dlouhodobé podávání iNO pozitivně ovlivnilo nejenom tonus plicní vaskulatury, ale rovněž vedlo k lepší alveolarizaci inzultu exponovaných nezralých plic. Rozpoznání endotelio-epiteliální soumělnosti na molekulární úrovni, kde molekula NO hraje jednu z klíčových rolí, tak vedlo k provedení prvních klinických studií s dlouhodobým podáváním iNO u nezralých novorozenců ve snaze zabránit patologickému postnatálnímu vývoji plic. Nejnovější

výsledky 2 multicentrických prospektivních randomizovaných studií byly prezentovány v dubnu 2006 na kongrese Pediatric Academy Societies v San Francisku. Protokoly dvou studií měly komplexní charakter, aby mohly zodpovědět co nejvíce otázek. Kdy zahájit léčbu, jak dlouho ji vést, kteří pacienti mohou nejvíce profitovat a jaká dávka je optimální? Studie byly provedeny celkem na 37 centrech v USA a zahrnovaly dohromady 1375 extrémně a velmi nezralých novorozenců (p.h. 500–1250 g). iNO byl podáván pouze u ventilovaných pacientů, v první studii od 48 hodin do 21 dní, a ve druhé bylo zahajováno mezi 7.–21. dnem a aplikace trvala až 24 dní, pokud novorozenci setrvali na ventilátoru. Ve 2. studii, kde byl iNO použit delší dobu (až 24 dní) a zahájen ve 2. týdnu života, byl vliv na snížení výskytu BPD nepřesvědčivější. V první studii s časnějším a kratším podáváním iNO překvapivě profitovala pouze skupina dětí s p.h. 1000–1250 g, a to jak ve snížení výskytu BPD, tak poškození CNS. V žádné studii nebyly popsány větší nežádoucí účinky. Mnoho ještě zůstalo nezodpovězeno, avšak tyto studie přiotevřely dveře pro další velmi efektivní léčbu v neonatologii, která by mohla snížit morbiditu a dlouhodobé poškození předčasně narozených dětí tak, jak se jí stal surfaktant počátkem 90. let minulého století.

PŮVODNÍ PRÁCE

Auto- a aloreaktivita T lymfocytů u myelodysplastického syndromu

Cukrová V., ¹Neuwirtová R., ²Bartůňková J., ¹Jonášová A., Čermák J.,

³Homolková H., ³Malíková I.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

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

²Ústav imunologie 2. LF UK, Praha

³Centrální hematologická laboratoř VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Úspěšná léčba pomocí ATG a cyklosporinu A u některých nemocných s myelodysplastickým syndromem (MDS) byla podnětem k úvaze o existenci T buněk, schopných atakovat autologní hemopoetické buňky. V předkládané práci jsme se pokusili o jejich přímý průkaz (analýza autoreaktivity). Současně jsme analyzovali schopnost buněk těchto nemocných reagovat na alogenní buňky nepřibuzného dárce (analýza aloreaktivity).

Metody a výsledky. Ke studiu autoreaktivních lymfocytů reagujících s mononukleárními buňkami vlastní kostní dřevě jsme použili modifikaci buňkami zprostředkované cytotoxické reakce. Přítomnost autoreaktivních T lymfocytů proti vlastním mononukleárním buňkám kostní dřevě nebyla použitou metodou prokázána. Výjimkou je slabě pozitivní odpověď u jednoho nemocného z 10 analyzovaných. Analýza aloreaktivity byla provedena pomocí buňkami zprostředkované cytotoxické reakce a smíšené lymfocytární reakce. Na rozdíl od pozitivní reaktivity v kontrolním souboru byla cytotoxická odpověď na alogenní buňky u 11 ze 16 MDS nemocných negativní. Negativita byla častější u refrakterní anémie (RA) – 78 % ve srovnání s refrakterní anémií s věnečkovými sideroblasty (RARS) – 40 %. Odpověď buněk MDS nemocných na alogenní buňky nepřibuzného dárce ve smíšené lymfocytární kultuře byla pozitivní ve všech vyšetřovaných případech. Sekrece TNF a IFN γ vyšetřovaná pomocí kitů v supernatantech efektorových buněk byla snižena u nemocných s RA a normální u RARS, což je v souladu s nálezy získanými při analýze aloreaktivity.

Závěry. Autoreaktivní T lymfocyty nebyly u nemocných s MDS prokázány. Analýza aloreaktivity ukázala na poruchu v efektorové fázi buňkami zprostředkované cytotoxické reakce u nemocných s MDS, zatímco iniciální fáze této reakce reprezentovaná smíšenou lymfocytární reakcí probíhala normálně. Možné příčiny poruch aloreaktivity a dopad defektní cytotoxicity na imunitu u MDS jsou komentovány v diskuzi.

Klíčová slova: myelodysplastický syndrom, cytotoxické T lymfocyty, autoreaktivita, aloreaktivita, cytokiny.

ABSTRACT

Cukrová V., Neuwirtová R., Bartůňková J. et al.: Auto- and Alloreactivity of T Lymphocytes in Myelodysplastic Syndrome

Background. Successful therapy with ATG and cyclosporine A in some myelodysplastic syndrome (MDS) patients led us to study the existence of T cells attacking autologous hemopoietic cells. In our study, we attempted to give the direct prove of autoreactive T cells in MDS (autoreactivity analysis). Simultaneously, we analysed the capacity of MDS patients to respond to allogeneic cells from unrelated individuals (alloreactivity analysis).

Methods and Results. Autoreactive lymphocytes directed against own bone marrow mononuclear cells were analysed using the modification of cell mediated cytotoxic reaction. With one exception we did not confirm the presence of autoreactive T cells among 10 patients examined. Analysis of alloreactivity was performed by means of standard cell mediated cytotoxic reaction and mixed lymphocyte reaction. Surprisingly, the cytotoxic response to allogeneic cells was negative in 11 MDS patients from 16 analysed. When comparing refractory anaemia (RA) and refractory anaemia with ring sideroblasts (RARS) patients, the proportion of negative results was higher in RA (78 %) than in RARS (40 %). In mixed lymphocyte reaction, the response of MDS cells to allogeneic cells of unrelated individual was positive in all tested patients. The preliminary testing of TNF and IFN γ secretion examined in supernatants of effector cells showed impaired levels of both cytokines in RA and normal levels in RARS in accordance with the findings achieved in alloreactivity analysis.

Conclusions. Autoreactive T cells were not found in MDS patients using our experimental arrangement. Analysis of alloreactivity showed the defect in effector -cytotoxic- phase of cell mediated cytotoxic reaction in the majority of MDS patients. The initial phase of this reaction represented *in vitro* by mixed lymphocyte reaction gave normal results. The possible reasons of disturbed alloreactivity and its relevance to immunity in MDS are commented in discussion.

Key words: myelodysplastic syndrome, cytotoxic T lymphocytes, autoreactivity, alloreactivity, cytokines. Cu.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 647–652.

Úspěšnost imunosupresivní léčby u některých nemocných s myelodysplastickým syndromem (MDS) může být vysvětlována potlačením T buněčných cytotoxických mechanismů (1, 2). Odstranění T lymfocytů ze dřene vede u MDS ke zlepšení růstu hemopoetických progenitorů *in vitro* (3, 4). Podobný efekt byl docílen *in vivo* u nemocných s MDS po léčbě antitymocyárním globulinem (5). K obnově růstu kolonií dochází po odstranění buněk z neadherující frakce kostní dřene, pravděpodobně lymfocytů, nikoliv po odstranění buněk z adhezující frakce a dřevého stromatu (6).

Ve dřevé plazmě MDS nemocných byly nalezeny zvýšené koncentrace proapoptotických cytokinů TNF, IFN γ a Fas ligandu, produkovaných T buňkami; neutralizace TNF specifickou protilátkou byla provázána zlepšením růstu kolonií (7, 8).

Otázka účasti T lymfocytů v pathogenezi MDS je složitá, nicméně pro jejich účast svědčí několik dalších nepřímých pozorování. Například mechanismus cytopenie u LGL (large granular lymphocytes) lymfoproliferace připomíná v mnoha ohledech cytopenii u MDS (9). Není jasné, jaký význam lze přisuzovat častému výskytu polyklonality T lymfocytů současně s monoklonalitou myeloidních buněk (10–12). Nemusí jít o zcela normální T populaci, ale například o populaci se zvýšeným počtem CD8 buněk s imunofenotypem cytotoxických T lymfocytů (13). U MDS s erytroidní hypoplazií byla shledána expanze mono- nebo oligoklonálních CD8 buněk (14). Patofyziologická úloha T lymfocytů je u MDS dávana do souvislosti s přítomností oligoklonů se specifickým profilem V β řetězce receptoru T lymfocytů (5, 15–18).

Přímý průkaz autoreaktivních T lymfocytů u MDS zatím podán nebyl. Dosud publikované studie přinášejí pouze nepřímé důkazy o existenci autoreaktivity T lymfocytů namířené proti hemopoetickým buňkám. Naším cílem byl pokus o přímý průkaz autoreaktivních T buněk u MDS (analýza autoreaktivity). Použili jsme modifikaci buňkami zprostředkované cytotoxické reakce. Původně byla tato metoda popsána k analýze cytotoxicity vůči syngenním buňkám infikovaným virem, bakterií, parazitem, či exprimujícím molekuly asociované s nádory. Posléze byla používána k analýze inkom-

patibilit v transplantačních antigenech. Položili jsme si rovněž otázku, jak vůbec reagují lymfocyty MDS nemocných s alogenními buňkami (analýza aloreaktivity). K jejímu řešení jsme použili podobnou metodu.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Studie byla provedena u 19 nemocných: 9 s RA, 5 s RARS, 2 s RAEB-T a 3 s autoimunní cytopenií (autoimunní neutropenie, autoimunní pancytopenie a autoimunní onemocnění blízké čisté aplazii červené řady). Klinické a hematologické údaje jsou shrnuty do tabulky 1. Věkové limity u nemocných byly 50–90 let. Jako kontroly byly použity 4 osoby (68–83 let) s normálními hematologickými daty (úspěšně léčené sideropenické anémie a B lymfom v rok trvající kompletní remisi). Zdrojem buněk od nepřibuzných jedinců použitých při analýze aloreaktivity byli dárci krve (označení Tp – third party). Kostní dřeň byla odebírána ze sternu do Iscovova modifikovaného Dulbeccova media (IMDM) obohaceného 10% FCS a heparinem 20 IU/ml. Periferní krev byla odebírána do zkumavek obsahujících heparin (± 25 IU/ml).

Příprava efektorových buněk (obr. 1)

Mononukleární buňky kostní dřene (BMMNC) a mononukleární buňky periferní krve (PBMNC) byly separovány centrifugací na gradientu Histopaque-1077. V případě analýz autoreaktivity bylo kultivováno 1×10^6 PBMNC nemocného s 1×10^6 ozářených BMMNC nemocného (35 Gy) ve 2 ml RPMI 1640 obohaceném 10% poolu lidského séra a 10 IU IL2/ml po dobu 5 dní v deskách s 24 důlků (efektorové buňky E1). V případě analýz aloreaktivity bylo za stejných podmínek kultivováno 1×10^6 PBMNC nemocného a 1×10^6 ozářených TpPBMNC (efektorové buňky E2). Po skončení kultivace byly buňky promyty centrifugací a resuspendovány v koncentraci 5×10^6 /ml v RPMI 1640 obohaceném 10% poolu lidského séra.

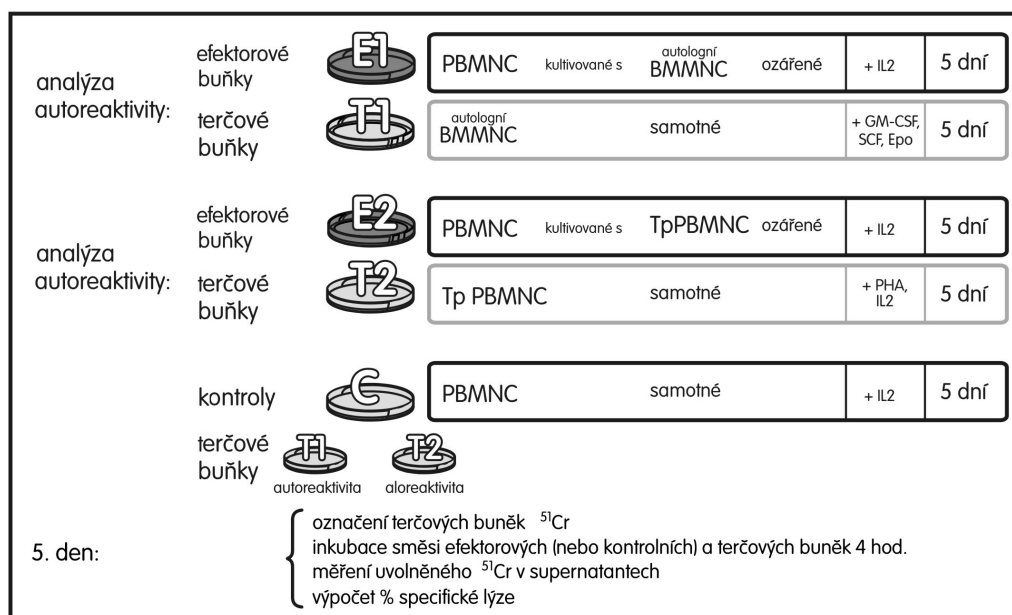
Příprava terčových buněk (obr. 1)

V 1 ml IMDM+20% FCS, 10% media kondicionovaného linií 5637, 1000 ng/ml rSCF a 4 IU/ml rEpo bylo pět dní kultivováno $0,4-0,8 \times 10^6$ BMMNC nemocného v deskách s 24 důlků (terčově buňky T1). $0,4 \times 10^6$ TpPBMNC bylo kultivováno ve 4 ml RPMI 1640+10% poolu lidského séra, 20 IU IL2 a 8 μ g PHA 5 dní v desce se 6 důlků (terčově buňky T2).

Tab. 1. Klinické a hematologické údaje u vyšetřovaných nemocných

Pacient	pohlaví	věk	diagnóza	Hb g/L	Leu 10 ⁹ /L	Plt 10 ⁹ /L	cytogenetika
1.	M	56	RA	51	3,7	187	46, XY, del(5)(q14q33)
2.	M	66	RA	96	2,9	243	46, XY, t(2;7)
3.	F	65	RA hypopl.	91	8,5	7	46, XX
4.	F	72	RA	93	2,6	56	46, XX, inv(9)
5.	F	90	RA	108	2,8	64	46, XX
6.	F	63	RA	113	2,7	100	46, XX
7.	F	83	RA	100	3,9	220	46, XX, del(11)(q14)
8.	F	50	RA hypopl.	94	2,2	126	46, XX, del(5)(q13q33), 47, XX, +8
9.	F	78	RA	92	1,5	166	46, XX
10.	F	64	RARS	79	2,4	219	46, XX
11.	F	70	RARS sek.	87	5,0	61	46, XX, del(20)(q11)
12.	F	63	RARS, AIHA	97	3,0	144	46, XX, del(11)(q23)
13.	M	55	RARS	89	4,4	196	46, XY
14.	F	70	RARS	84	5,2	350	46, XX
15.	F	81	RAEB-T	78	4,5	129	46, XX, del(5)(q13q33), CCR
16.	F	68	RAEB-T	70	2,9	58	46-48, XX, CCR
17.	F	65	autoim. neutropenie	153	3,7	270	46, XX
18.	M	82	autoim. cytopenie	95	5,5	78	46, XY
19.	M	73	autoim. cytopenie	109	8,1	298	46, XY

CCR – komplexní přestavby karyotypu, M – muž, F – žena, RA – refrakterní anémie, RARS – RA s věnečkovými sideroblasty, AIHA – autoimunitní hemolytická anémie, RAEB-T – RA s excesem blastů v transformaci (do AML)



Obr. 1. Buňkami zprostředkovaná cytotoxická reakce (schéma přípravy efektorových, terčových a kontrolních buněk).

V 5. dni byly terčové buňky centrifugovány a po odstranění supernatantů označeny 100 μ Ci $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ po dobu 1 hodiny. Po trojnásobném promytí centrifugací byly buňky resuspendovány v koncentraci $0,1 \times 10^6/\text{ml}$ v RPMI+10% poolu lidského séra.

Kontrolní buňky (obr. 1)

Ve 2 ml RPMI 1640+10% poolu lidského séra a 10 IU IL2 bylo pět dní kultivováno 1×10^6 PBMNC nemocných (nebo zdravých) jedinců. Po promytí centrifugací byly buňky resuspendovány v koncentraci $5 \times 10^6/\text{ml}$ v RPMI 1640+10% poolu lidského séra (buňky C). Reakce kontrolních buněk s terčovými buňkami umožnila vyloučit přítomnost preformovaných cytotoxických buněk.

Buňkami zprostředkovaná cytotoxická reakce

Po 5 dnech kultivace bylo 0,1 ml suspence efektorových (E1, E2) neb kontrolních buněk (C) a 0,1 ml terčových buněk značených radioaktivním chromem (T1, T2) inkubováno v kultivačních deskách s 96 důlků po dobu 4 hodin. Poměr efektorových a terčových buněk byl 50:1 a 25:1. Experimentální varianty byly nasazovány nejméně v triplicátech. Cytotoxická aktivita byla stanovována na základě uvolnění radioaktivního chromu v 0,1 ml alikvotech supernatantů na γ -scintilačním počítači (hodnoty vyjádřeny v cpm). Toto odpovídá hodnotám experimentálního uvolnění ^{51}Cr z terčových buněk. Uvolnění ^{51}Cr z terčových buněk samotných představovalo hodnotu spontánního uvolnění. Uvolnění ^{51}Cr z terčových buněk v prostředí lyzujícího agens (2% Triton X-100) představovalo hodnotu maximálního uvolnění. V každém pokusu byla současně nasazena stejná reakce mezi PBMNC dvou zdravých jedinců (dárce krve) za účelem ověření technické spolehlivosti metody.

Procento specifické lyze bylo počítáno pomocí formule:

$$\% \text{ specifické lyze} = \frac{\text{experimentální uvolnění } ^{51}\text{Cr} - \text{spontánní uvolnění } ^{51}\text{Cr}}{\text{maximální uvolnění } ^{51}\text{Cr} - \text{spontánní uvolnění } ^{51}\text{Cr}} \times 10$$

Jednosměrná smíšená lymfocytární reakce (MLR)

1×10^5 odpovídajících buněk od pacienta a 1×10^5 ozářených stimulujících buněk od Tp jedince bylo kultivováno 6 dní v kultivačních deskách s 96 důlků s kulatým dnem v objemu 0,2 ml RPMI 1640+10% poolu lidského séra. Šest hodin před koncem kultivace bylo do kultur přidáno 37 kBq ^3H -thymidinu. Poté byly kultury sklizeny filtrací a radioaktivita měřena na β -scintilačním počítači. Kontroly obsahovaly pouze odpovídající buňky. Míra inkorporace ^3H -thymidinu odpovídá rozsahu blastické transformace lymfo-

cytů. Výsledky byly vyjádřeny stimulačními indexy SI, získanými dělením experimentálních hodnot hodnotami kontrolními.

Stanovení TNF a IFN γ

TNF a IFN γ byly testovány v supernatantech efektorových buněk (E2) a kontrolních buněk (C) v pátém dni kultivace. Oba faktory byly detekovány kity firmy Quantikine Elisa-kits, RD Systems Inc., USA.

Statistika

Statistická významnost rozdílů mezi cpm experimentálních a kontrolních hodnot byla posuzována pomocí nepárového Studentova t-testu.

VÝSLEDKY

Před používáním buňkami zprostředkované cytotoxické reakce k analýze autoreaktivity jsme ověřili dva důležité metodické parametry: schopnost terčových BMMNC navázat ^{51}Cr a dynamiku jeho spontánního uvolnění během 4 hodinové inkubace. Hodnoty spontánního uvolnění ^{51}Cr z terčových buněk představovaly: $29,3 \pm 1,9 \%$ maximálního uvolnění u BMMNC MDS nemocných ($n=10$), $28,6 \pm 0,3 \%$ maximálního uvolnění u BMMNC kontrolních osob ($n=3$) a $20,9 \pm 1,1 \%$ maximálního uvolnění u TpPBMNC ($n=23$). Hodnoty spontánního uvolnění jsou u BMMNC nemocných i zdravých osob vyšší ve srovnání s PBMNC, ale z hlediska hodnotitelnosti výsledků buňkami zprostředkované cytotoxické reakce jsou přijatelné, nepřesahují 30 %, jak je doporučeno v Current Protocols in Immunology (19). Vyšší hodnoty spontánního uvolnění ^{51}Cr by znemožnily diskriminovat mezi experimentálními a spontánními hodnotami.

Autoreaktivní cytotoxické T lymfocyty namířené proti vlastním buňkám kostní dřeně byly nalezeny pouze u jedné nemocné z 10 testovaných (nem. č. 12 RARS s autoimunní hemolytickou anémií). Pozitivní výsledek byl u této nemocné nalezen pouze při poměru efektorových buněk E1 k terčovým T1 50:1 (E1+T1) (tab. 2). U žádné nemocné jsme nenašli autoreaktivní cytotoxické lymfocyty generované *in vivo* (C+ T1). Čtyři nemocní byli léčeni cyklosporinem A (nem. 1, 2, 3, 8). Autoreaktivní T lymfocyty nebyly nalezeny ani u těch nemocných, kteří na tuto léčbu odpověděli

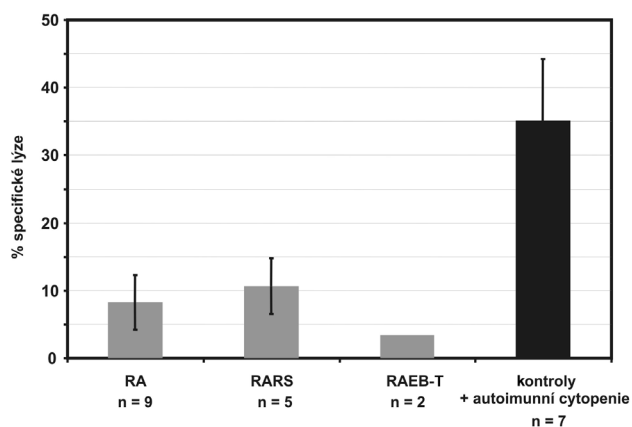
Tab. 2. Reaktivita buněk nemocných s MDS a autoimunní cytopenií v buňkách zprostředkované cytotoxické reakci (vyjádřeno v % specifické lýze) a MLR

E/T (C/T) poměr →	autoreaktivita			aloreaktivita			MLR
	E1+T1 50:1	25:1	C+T1 50:1	E2+T2 50:1	25:1	C+T2 50:1	
MDS-RA 1 pac.	1,2	1,0	0	0,4	0	0	+
	2	3,2	0	0	6,2	4,9	0
	3	1,3	0	0,6	9,6	5,4	6,8
	4	0,3	0	0	0,5	1,4	0
	5	nd	nd	nd	0	0	0,1
	6	nd	nd	nd	0	0	0,1
	7	nd	nd	nd	5,7	4,5	3,3
	8	5,5	3,1	2,0	11,4*	8,9*	0
	9	0	nd	5,9	40,3***	23,1*	3,9
MDS-RARS	10	0	0,9	0	1,7	4,6	0
	11	nd	nd	nd	3,6	0	0
	12	12,2*	0,3	3,3	8,5*	6,4*	2,1
	13	5,0	1,0	3,4	15,1***	10,7*	2,8
	14	nd	nd	nd	24,4**	14,1**	5,6
MDS-RAEB-T	15	4,5	0	0,9	5,7	1,8	0
	16	nd	nd	nd	0,7	2,1	0,2
autoimunní cytopenie	17	17,0**	0	0,9	26,0**	13,4*	0
	18	nd	nd	nd	43,8***	35,6***	6,3
	19	0,7	0	0	20,1***	12,8**	0
zdraví jedinci 68–83 let	1	1,7	0,8	1,6	32,8***	15,6*	1,6
	2	7,5	0	8,3	85,4***	62,2***	0
	3	1,2	0,3	1,0	22,7***	17,9*	0
	4	nd	nd	nd	15,3***	7,7**	1,2

Významnost rozdílů mezi E1+T1 a C+T1 nebo E2+T2 a C+T2 byla vypočtena pomocí odpovídajících průměrných hodnot cpm (3–5 paralelních měření).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

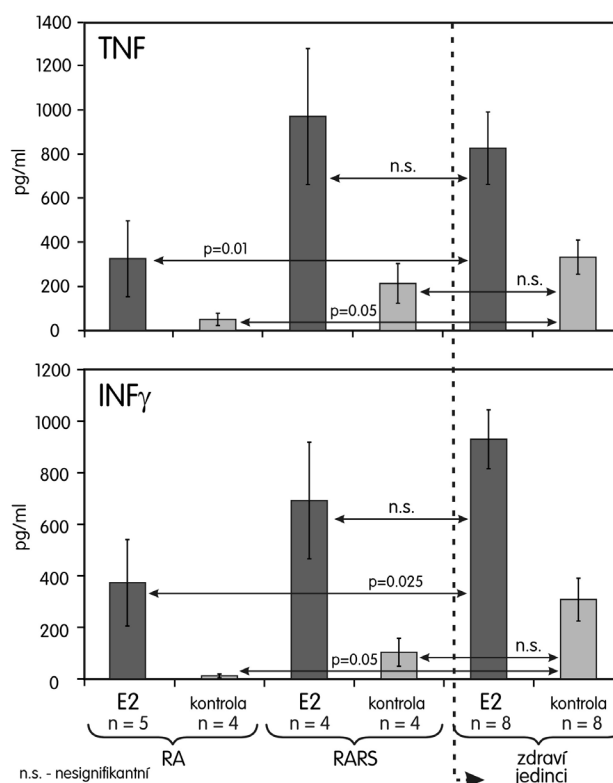
Pozitivní MLR: SI 26,0–181,7; nd = neprovedeno



Graf 1. Reaktivita buněk MDS nemocných a kontrolních jedinců s alogenními buňkami v buňkách zprostředkované cytotoxické reakci (poměr E/T 50:1).

(nem. 3 a 8), ani u těch, kteří neodpověděli (nem. 1 a 2). Schopnost destruovat vlastní dřevové buňky jsme testovali i u dvou nemocných s autoimunní cytopenií s pozitivním výsledkem u jednoho z nich, rovněž pouze při poměru efektorových buněk k terčovým 50:1 (nem. 17) (tab. 2).

Zatímco u nemocných s autoimunní cytopenií a normálních osob se **aloreaktivní cytotoxické T lymfocyty** vyvinuly ve všech případech, u RA jsme je prokázali pouze u dvou z devíti testovaných nemocných a u RARS ve třech z pěti testovaných případů. U RAEB-T nebyly aloreaktivní cytotoxické T lymfocyty prokázány



Graf 2. Hladiny TNF a IFN γ v supernatantech efektorových buněk E2 a kontrolních buněk C stanovené v 5. dni kultivace.

Tab. 3. Reprodukovatelnost výsledků buňkami zprostředkované cytotoxické reakce u některých MDS nemocných (% specifické lýze)

E/T(C/T) poměr→			Aloreaktivita		
			E2+T2	25:1	C+T2
			50:1		50:1
RA	pac. 1	1. pokus	0,4	0,0	0,0
		2. pokus	6,8	2,2	1,3
	pac. 2	1. pokus	6,2	4,9	0,0
		2. pokus	4,5	0,0	1,7
pac. 8	1. pokus	11,4*	8,9*	0,0	
	2. pokus	9,2*	3,1	0,0	
RARS	pac. 14	1. pokus	24,4**	14,1**	5,6
		2. pokus	16,7**	12,1	6,6
autoimunní cytopenie	pac. 19	1. pokus	20,1***	12,8**	0,0
		2. pokus	24,6*	10,2*	0,0

Vysvětlivky viz tabulka 1 a 2

vůbec (E2+T2) (tab. 2, graf 1). Odpověď buněk C, které nebyly vystaveny účinku aloantigenů, byla vždy negativní, což je dokladem specifčnosti cytotoxické odpovědi na senzitivizující aloantigen (sloupec C+T2).

Výsledky buňkami zprostředkované cytotoxické reakce měly dobrou reprodukovatelnost (tab. 3).

Odpovědi lymfocytů nemocných na stimulující lymfocyty nepřibuzných jedinců v **jednosměrné MLR** byly ve všech případech pozitivní (pravý sloupec tabulky 2). Stimulační indexy se pohybovaly mezi hodnotami 26,0–181,7. Spontánní inkorporace ³H-thymidinu nebyla v žádném případě pozorována.

Zdraví jedinci (68–83 let), kteří tvořili kontrolní soubor, nevyvinuli žádné autoagresivní buňky proti vlastní dřeni, ale jak již bylo uvedeno, vysoce pozitivně reagovali vůči alogenním buňkám v buňkami zprostředkované cytotoxické reakci i v MLR (tab. 2).

Hladina TNF a IFN γ sledovaná v supernatantech efektorových buněk E2 v pátém dni kultivace byla snižena u nemocných s RA a normální u RARS ve srovnání s normálními jedinci (graf 2, tmavé sloupce). Podobná tendence byla nalezena i v 5denních supernatantech samotných PBMNC od nemocných ve srovnání se zdravými jedinci (graf 2, světlé sloupce).

DISKUZE

Podnětem k vyšetření přítomnosti **autoreaktivních T lymfocytů** namířených proti vlastním hemopoetickým buňkám byla pozitivní odpověď na imunopresivní terapii u některých nemocných s MDS. Modifikovaným testem buňkami zprostředkované cytotoxické reakce však nebyla autoreaktivita T lymfocytů u MDS nemocných prokázána, a to ani u těch, kteří na léčbu cyklosporinem A odpovídali, ani u těch, kteří neodpovídali. Autoreaktivní cytotoxické T lymfocyty, které by eventuálně mohly být generovány u nemocných *in vivo*, nebyly nalezeny. Negativní výsledek lze hodnotit tak, že buď jsou antigeny na hemopoetických buňkách nemocných s MDS příliš slabé, nebo je populace autoreaktivních T lymfocytů málo početná. V obou případech by pak nemusel být použitý test *in vitro* dostatečně citlivý. Regulačním T buňkám, které se rovněž mohou podílet na defektu ve vývoji autoreaktivních cytotoxických T lymfocytů (20–22) nebyla u MDS dosud věnována pozornost.

Pozoruhodné výsledky poskytla analýza aloreaktivní. K vyšetření **reaktivity buněk MDS nemocných s aloantigeny** jsme rovněž použili metodu buňkami zprostředkované cytotoxické reakce. Větši-

na testovaných nemocných (69 %) nebyla schopna odpovídat na alogenní buňky nepřibuzných jedinců vůbec, nebo odpověď byla velmi nízká. Proporce neodpovídajících nemocných byla vyšší u RA (78 %) než u RARS (40 %). Tyto výsledky svědčí pro poruchu funkční způsobilosti CD8 T buněk u MDS.

Mimoto jsme vyšetřovali i **alogenní MLR**. Ve srovnání s výsledky cytotoxické reakce byla odpověď buněk nemocných s MDS na alogenní buňky nepřibuzných jedinců v MLR pozitivní ve všech testovaných případech. Jak lze **interpretovat tento rozpor**? MLR je považována za *in vitro* ekvivalent rozpoznávací fáze buňkami zprostředkované imunologické reakce. Tato reakce spočívá v odpovědi CD4 pomocných buněk na stimulující antigeny II. třídy MHC a je měřena blastickou transformací lymfocytů. Buňkami zprostředkovaná cytotoxická reakce je *in vitro* ekvivalentem efektorové, tedy cytotoxické fáze této reakce.

Vývoj specifických cytotoxických T lymfocytů v efektorové fázi závisí na kooperaci několika buněčných populací: Dendritické buňky rozpoznávající a prezentující antigeny I. třídy MHC, aktivované CD4 pomocné lymfocyty, prekurzory cytotoxických T lymfocytů. V literatuře i v naší studii lze najít doklady pro porušenou funkci všech jmenovaných buněčných populací. Nedostatečná funkce dendritických, tj. antigen prezentujících buněk, byla popsána několika pracovišti (23–25). Ve studii jsme detekovali nevyváženost v produkci cytokinů, ukazující na defektní chování Th1 buněk a poruchu v generování cytotoxických T lymfocytů zejména u nemocných s RA, u kterých byla sekrece TNF a IFN γ snižena. Otázkou je, zda defektní aloreaktivita nesouvisí s přítomností oligoklonů T buněk s omezeným polymorfizmem TCR V β řetězce, nacházené řadou autorů u MDS (5, 15–18).

Vysvětlení defektní cytotoxické reakce a dále odlišnosti mezi rozpoznávací a efektorovou fází buňkami zprostředkované imunologické reakce bude vyžadovat další analýzu funkce všech zúčastněných buněčných typů.

ZÁVĚR

Předpokládaná autoreaktivita T lymfocytů *in vitro* nebyla použitou metodou u MDS prokázána. U většiny MDS nemocných byla nalezena neschopnost generovat aloreaktivní cytotoxické T lymfocyty. Tento jev pravděpodobně přispívá ke snížené obraně vůči infekcím a k nedostatečnému imunologickému protinádorovému dohledu, což může být důležité pro transformaci do AML, kterou jsou MDS nemocní ohroženi.

Zkratky

AML	– akutní myeloidní leukémie
BMMNC	– mononukleární buňky kostní dřeně
IFN	– interferon
IL2	– interleukin 2
LGL	– large granular lymphocytes
MDS	– myelodysplastický syndrom
MHC	– hlavní histokompatibilitní komplex
MLR	– smíšená lymfocytární reakce (mixed lymphocyte reaction)
PBMNC	– mononukleární buňky periferní krve
RA	– refrakterní anémie
RARS	– RA s excesem blastů v transformaci
RAEB-T	– refrakterní anémie s věněčkovými sideroblasty
TNF	– tumor necrosis factor
TP	– nepřibuzný jedinec (third party)

LITERATURA

- Molldrem, J. J., Caples, M., Mavroudis, D. et al.:** Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology*, 1997, 99, s. 699-705.
- Jonášová, A., Neuwirtová, R., Čermák, J. et al.:** Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anemias without hypoplastic bone marrow. *British Journal of Haematology*, 1998, 100, s. 304-309.
- Smith, M. A., Smith, J. G.:** The occurrence subtype and significance of haemopoietic inhibitory T cells (HIT cells) in myelodysplasia: an in vitro study. *Leuk. Res.*, 1991, 15, s. 597-601.
- Sugawara, T., Endo, K., Shishido, T. et al.:** T-cell mediated inhibition of erythropoiesis in myelodysplastic syndromes. *American Journal of Hematology*, 1992, 14, s. 304-305.
- Molldrem, J. J., Jiang, Y. Z., Stetler-Stevenson, M. et al.:** Haematological response of patients with myelodysplastic syndrome to anti-thymocyte globulin is associated with a loss of lymphocyte-mediated inhibition of CFU-GM and alterations in T-cell receptor V β profiles. *British Journal of Haematology*, 1998, 100, s. 1314-1322.
- Deeg, H. J., Beckham, C., Loken, M. R. et al.:** Negative Regulators of Hemopoiesis and Stroma Function in Patients with Myelodysplastic Syndrome. *Leukemia and Lymphoma*, 2000, 37, s. 405-414.
- Gersuk, G. M., Beckham, C., Loken, M. R. et al.:** A role for tumor necrosis factor-, Fas and Fas-Ligand in marrow failure associated with myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology*, 1998, 103, s. 176-188.
- Kitagawa, M., Saito, I., Kuwata, T. et al.:** Overexpression of tumor necrosis factor (TNF)- α and interferon (IFN)- γ by bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 1997, 11, s. 2049-2054.
- Sauntharajah, Y., Molldrem, J. J., Rivera, M. et al.:** Coincident myelodysplastic syndrome and T-cell large granular lymphocytic disease: clinical and pathophysiological features. *British Journal of Haematology*, 2001, 112, s. 195-200.
- van Kamp, H., Fibbe, W. E., Jansen, R. P. et al.:** Clonal involvement granulocytes and monocytes but not of T and B lymphocytes and natural killer cells in patients with myelodysplasia: analysis by X-link restriction fragment length polymorphisms and polymerase chain reaction of the phosphoglycerate kinase gene. *Blood*, 1992, 80, s. 1774-1780.
- Kroef, M. J., Fibbe, W. E., Moud, R. et al.:** Myeloid but not lymphoid cells carry the 5q deletion: polymerase chain reaction analysis of the loss of heterozygosity using mini-repeat sequences on highly purified cell fraction. *Blood*, 1993, 81, s. 1849-1854.
- Krejčová, H., Neuwirtová, R.:** Cell clonality in myelodysplastic syndrome. *Sborník lékařský*, 2002, 103, s. 339-348.
- Kook, H., Zeng, W., Guibin, C. et al.:** Increased cytotoxic T cells with effector phenotype in aplastic anemia and myelodysplasia. *Experimental Hematology*, 2001, 29, s. 1270-1277.
- Matsutani, T., Yoshioka, T., Tsuruta, Y. et al.:** Determination of T-cell receptors of clonal CD8-positive T-cells in myelodysplastic syndrome with erythroid hypoplasia. *Leukemia Research*, 2003, 27, s. 305-312.
- Epperson, D. E., Nakamura, R., Sauntharajah, Y. et al.:** Oligoclonal T cell expansion in myelodysplastic syndrome: evidence for an autoimmune process. *Leukemia Research*, 2001, 25, s. 1075-1083.
- Maciejewski, J. P., Plasilova, M., Risitano, A. et al.:** Can molecular T cells receptor analysis clarify the pathophysiology of bone marrow failure syndromes? *Leukemia Research*, 2003, 27, s. S42 (abstract).
- Sloand, E. M., Mainwaring, L., Fuhrer, M. et al.:** Preferential suppression of trisomy 8 compared with normal hematopoietic cell growth by autologous lymphocytes in patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. *Blood*, 2005, 106, s. 841-851.
- Melenhorst, J. J., Eniafe, R., Follmann, D. et al.:** Molecular and flow cytometric characterization of the CD4 and CD8 T-cell repertoire in patients with myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology*, 2002, 119, s. 97-105.
- Assays for T cell function. Induction and measurement of cytotoxic T lymphocyte activity. *Current Protocols in Immunology*. John Wiley&Sons, Inc., NJ, 1997, Unit 3.11.1.
- Field, E. H., Matesic, D., Rigby, S. et al.:** CD4+CD25+ regulatory cells in acquired MHC tolerance. *Immunological Reviews*, 2001, 182, s. 99-112.
- Asseman, C., von Herrath, M.:** About CD4pos CD25pos regulatory cells. *Autoimmunity Reviews*, 2002, 1, s. 190-197.
- Setiady, Y. Y., Ohno, K., Samy, E. T. et al.:** Physiologic self antigens rapidly capacitate autoimmune disease-specific polyclonal CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Blood*, 2006, 107, s. 1056-1062.
- Rigolin, G. M., Howard, J., Buggins, A. et al.:** Phenotypic and functional characteristics of monocyte-derived dendritic cells from patients with myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*, 1999, 107, s. 848-850.
- Micheva, I., Thanopoulou, E., Michalopoulou, S. et al.:** Impaired generation of bone marrow CD34-derived dendritic cells with low peripheral blood subsets in patients with myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology*, 2004, 126, s. 806-814.
- Ma, L., Delforge, M., van Duppen, V. et al.:** Circulating myeloid and lymphoid precursor dendritic cells are clonally involved in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 2004, 18, s. 1451-1456.

Práce byla podporována z výzkumného záměru VZ MSM 0021620808.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Cukrová M., Neuwirtová R., Bartůňková J. et al. „Auto- a aloreaktivita T lymfocytů u myelodysplastického syndromu“

Myelodysplastický syndrom (MDS) je relativně vzácné onemocnění, jehož patogenese není dostatečně objasněna (1, 2). Jde nepochybně o důsledek poškození hematopoetické kmenové buňky v důsledku mutace či expozice toxické látky. To vede k poruše reparačních mechanismů buňky včetně indukce procesu buněčné smrti (apoptózy). Dochází k proliferaci patologického buněčného klonu, přičemž důležitou úlohu v rozvoji choroby hraje přítomnost abnormální imunitní odpovědi na poškození kmenové buňky. Aktivace cytotoxických T lymfocytů a proliferace dřevňových mikrofágů je spojena se zvýšenou sekrecí některých cytokinů, které jsou následně schopné stimulovat proliferaci časných progenitorů krvetvorby (3).

Dr. M. Cukrová se spolupracovníky se pokusila o průkaz T buněk schopných atakovat autologní hematopoetické buňky a současně analyzovat schopnost buněk nemocných s MDS reagovat s alogenními buňkami nepřibuzného dárce. Předpokládaná autoreaktivita T lymfocytů *in vitro* nebyla prokázána, ačkoliv na možnou roli autoreaktivních T lymfocytů ukazovala pozitivní odpověď některých nemocných na imunosupresivní léčbu (4, 5). Naopak snížení aloreaktivit T lymfocytů u nemocných s MDS na dárcovské lymfocyty s chyběním cytotoxické, tj. efektorové fáze reakce, při zachovalé schopnosti prezentace podnětu pro imunologickou reakci může vysvětlit sníženou odolnost proti infekcím na jedné straně a podporu progresu patologického klonu na straně druhé. Byl tak proveden průkaz poruchy funkční způsobilosti CD8 pozitivních buněk u MDS.

Metodika studie byla zvolena správně, pro což svědčí pozitivní nález u nemocné s imunní hemolýzou, problémem však může být omezená citlivost reakce, na což autorky samy upozorňují v diskuzi. Soubor 19 nemocných je dostatečně reprezentativní k validnímu hodnocení dosažených výsledků. Nejsm si však jist, zda lze spolehlivě hodnotit nálezy koncentrace TNF a IFN-gama získané po 5 dnech kultivace. Domnívám se, že v indukcii apoptózy se spíše uplatňuje aktuální zvýšení produkce na antigenní stimulus, a nelze s jistotou říci, že existuje přímá úměrnost mezi aktuální koncentrací cytokinu a stupněm indukované apoptózy.

V každém případě jde o velmi kvalitní příspěvek, s časově náročnou metodikou, který může být podkladem pro další studie a pro srovnání výsledků při použití jiných metodik (např. pomocí mikročipů nebo mikrofluidní karty).

LITERATURA

1. Greenberg, P. L., Baer, M. R., Bennet, J. M. et al.: Myelodysplastic syndromes: clinical practice guidelines in oncology. J. Natl. Compr-Canc. Netw., 2006, 4, s. 58-77.
2. Hamblin, T.: Myelodysplastic syndromes. Clinical and biological advances. Bone marrow Transplant., 2006, 37, s. 809.
3. Jonášová, A., Neuwirtová, R., Čermák, J. et al.: Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anemias without hypoplastic bone marrow. Brit. Journal of Hematology, 1998, 100, s. 304-309.
4. Kitagawa, M., Saito, L., Kuřata, T. et al.: Overexpression of tumor necrosis factor (TNF alfa) and interferon (IFN gama) by bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia, 1997, 11, s. 2049-2205.
5. Matsouka, P., Pagoni, M., Zikos, P. et al.: Addition of cyclosporin-A to chemotherapy in secondary (post MDS) AML in the elderly. Ann. Hematol., 2006, 85, s. 250-256.

PŮVODNÍ PRÁCE

Velikost kožní reakce tuberkulinového testu u bakteriologicky ověřené tuberkulózy

Homolka J., Krejbich F., ¹Mazánková V.

1. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí I. LF UK a VFN, Praha

¹Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Zhodnotili jsme tuberkulinovou reakci u nemocných s bakteriologicky ověřenou tuberkulózou notifikovaných v České republice v letech 2003 a 2004.

Metody a výsledky. Z 1172 nemocných s bakteriologicky ověřenou tuberkulózou bylo celkem 28,8 % tuberkulin negativních. Průměrná hodnota tuberkulinová reakce v tomto souboru byla 11,6 mm. U 30letých nemocných s bakteriologicky ověřenou tuberkulózou bylo statisticky významně méně tuberkulin negativních jedinců (14 %) oproti skupině nemocných 70letých a starších, ve které bylo tuberkulin negativních 42 % osob. Prokázali jsme vyšší podíl tuberkulin negativních jedinců u nemocných s bakteriologicky ověřenou tuberkulózou, kteří trpěli přidruženým jaterním onemocněním (42 % tuberkulin negativních) nebo zhoubným novotvarem (47 % tuberkulin negativních). Z výsledků studie je zřejmé, že v podmínkách České republiky lze pomocí tuberkulinového testu sledovat šíření infekce tuberkulózou pouze v mladších věkových skupinách bez závažných přidružených chorob.

Závěry. Zlepšení situace v diagnostice latentní tuberkulózní infekce by mělo přinést rutinní zavedení nových testů, např. Quantiferonu-TB Gold nebo jiných metod.

Klíčová slova: tuberkulinový test, bakteriologicky ověřená tuberkulóza.

ABSTRACT

Homolka J., Krejbich F., Mazánková V.: *Extent of Tuberculin Skin Testing Spot in Bacteriologically Verified Tuberculosis*

Background. Tuberculin skin test was evaluated in patients with bacteriologically verified tuberculosis notified in the Czech Republic during 2003 and 2004.

Methods and Results. Out of 1172 patients with bacteriologically verified tuberculosis altogether 28.8% were tuberculin-negative. The average value of tuberculin reaction in this cohort was 11.6 mm. Among 30-year-old patients with bacteriologically verified tuberculosis the number of tuberculin-negative individuals was statistically lower (14 %) in comparison with 70-year-old and older patients, where the prevalence of tuberculin-negative individuals was 42 %. Higher rate of tuberculin-negative individuals with bacteriologically verified tuberculosis was found among patients who were diagnosed with liver disease (42 % of tuberculin-negative) or malignant tumor (47 % of tuberculin-negative). Presented results show that in circumstances of the Czech Republic the tuberculin skin test can be used to follow up the spreading of tuberculosis infection in younger age groups without accompanying serious disease only.

Conclusions. The improvement of the diagnostics of latent tuberculosis infection can bring the routine introduction of new tests, e.g. Quantiferon-TB Gold or other methods.

Key words: tuberculin skin test, bacteriologically verified tuberculosis.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 654–657.

Mezi základní vyšetřovací metody při diagnostice tuberkulózy (TB) a sledování přenosu TB infekce patří tuberkulinový kožní test dle Mantoux-MxII (1). Je prototypem testu buňkami zprostředkované imunitní reakce. Při oslabení organismu v důsledku závažných onemocnění a jejich léčby klesá schopnost imunitní odpovědi a u takto oslabených osob infikovaných TB dochází snadno ke vzniku TB onemocnění (2).

Velikost tuberkulinového testu může být ovlivněna řadou faktorů, které ji buď zvětšují (např. BCG vakcinace, infekce netuberkulózními mykobaktériemi), nebo zmenšují (komorbidita, léčba, imunodeficit) (3, 4). Je proto důležité vědět, jaké skutečné rozložení velikosti tuberkulinového testu vyvolává infekce mykobaktériemi (*Mycobacterium tuberculosis complex*) v závislosti na věku hostite-

le. Pokud se u TB onemocnění podaří prokázat jako původce *Mycobacterium tuberculosis complex*, je onemocnění TB považováno za „definitivní“ (5, 6). Proto jsme se rozhodli zjistit rozložení velikosti tuberkulinového testu u bakteriologicky ověřené TB hlášené v letech 2003 a 2004 v České republice a okolnosti (věk, přidružené choroby), které tuto velikost ovlivňují.

SOUBOR ÚDAJŮ A POUŽITÉ METODY

Pro zpracování údajů o tuberkulinovém testu v letech 2003 a 2004 byly použity výstupní sestavy z Registru TB nemocných (Registr TB), který je spravován Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Do

registru jsou hlášena nově zjištěná onemocnění TB ošetřujícími lékaři prostřednictvím „Povinných hlášení TB a ostatních mykobakterióz“. Dle metodologie je tuberkulinový test MxII aplikován intradermálně do levého předloktí a odečítána velikost indurace za 72 hodin po aplikaci (1).

Jako tuberkulin negativní byla v souladu s naší současnou literaturou označena velikost indurace 5 mm a méně, naopak jako hyperreagenti byla označena reakce 16 mm a více (7).

Statistické hodnocení bylo provedeno χ^2 testem, v případě malých počtů s Yatesovou korekcí. Aby byl odstraněn vliv věkové struktury, byla v uvedených případech provedena přímá standardizace na standard věkového složení ČR. Za statisticky významnou byla považována hladina spolehlivosti 99 % a vyšší ($p \geq 0,01$).

VÝSLEDKY

V letech 2003 a 2004 bylo hlášeno celkem 2219 nových onemocnění TB všech forem a lokalizací (7), z nich u 1422 nemocných byl kultivačně jako původce onemocnění prokázáno *Mycobacterium tuberculosis*. U 1172 z nich byl uveden v „Povinném hlášení TB a ostatních mykobakterióz“ i výsledek tuberkulinového testu.

Z celkového počtu výsledků tuberkulinového testu 1172 nemocných s bakteriologicky ověřenou TB bylo 28,8 % tuberkulin negativních, hyperreagentů bylo 33,7 % (tab. 1). Průměr tuberkulinového testu MxII celého souboru bakteriologicky ověřené TB byl 11,6 mm a medián 12 mm.

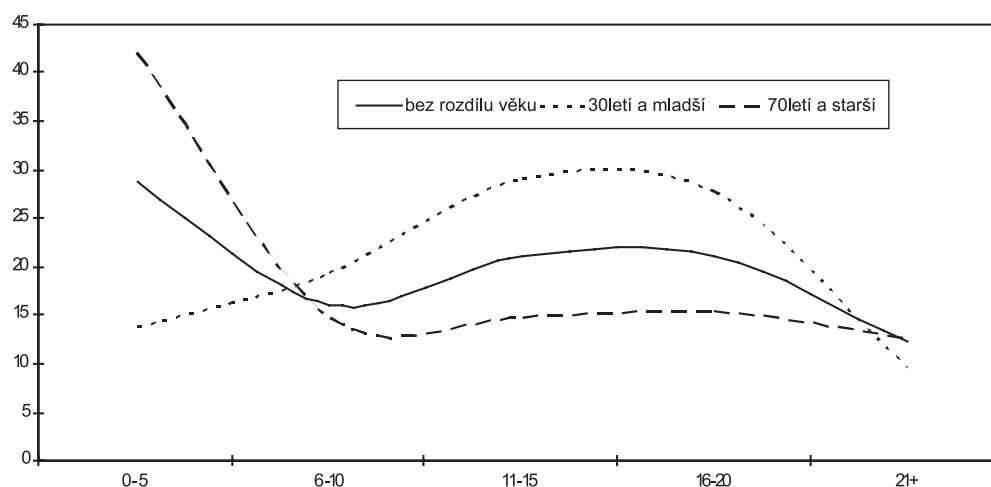
Křivka rozložení velikosti tuberkulinového testu u všech bakteriologicky ověřených onemocnění je dvojevrcholová – první vrchol 5 mm a méně a druhý přibližně mezi 15 a 16 mm (graf 1). Rozložení velikosti tuberkulinového testu se mění s věkem.

U 30letých a mladších nemocných s bakteriologicky ověřenou TB je křivka jednovrcholová s vrcholem okolo 15 mm (graf 1), tuberkulin negativních jedinců je méně než 14 % a hyperreagentů 37,5 % (tab. 1).

U 70letých a starších nemocných s bakteriologicky ověřenou TB je opět křivka jednovrcholová, je vyšší procento osob tuberkulin negativních (42 %) a hyperreagentů je 28,2 % (tab. 1). Rozdíl rozložení velikosti tuberkulinové reakce u 30letých a mladších nemocných s bakteriologicky ověřenou TB a u osob 70letých a starších je statisticky významný. V „Povinném hlášení TB a ostatních mykobakterióz“ jsou mezi přidruženými chorobami a podmínkami uvedeny vředová choroba, diabetes mellitus (DM), jaterní onemocnění, zhoubný novotvar, HIV a AIDS, kortikoterapie a dialýza. V případě dialýzy a HIV pozitivních a AIDS byl počet TB nemocných příliš malý a neumožnil podrobnější analýzu (do 5 případů). Vředovou chorobu gastroduodenální mělo 115 nemocných s bakteriologicky ověřenou TB. Rozložení velikosti tuberkulinového testu (tab. 2) se u nich významně nelišilo od ostatní populace ($p=0,356$). Jaterním onemocněním trpělo 133 nemocných s bakteriologicky ověřenou TB (tab. 2). Tato podskupina měla významně častěji nižší hodnotu tuberkulinového testu než ostatní populace – tuberkulin negativních bylo 42,2 % a hyperreagentů jen 21 %. Tato statistická významnost zůstala zachována i po standardizaci na věkové složení. Kromě bakteriologicky ověřené TB mělo 163 nemocných i DM. Oproti ostatním bakteriologicky ověřeným TB onemocněním byla sice u nich tuberkulinová reakce menší (negativních 37,4 %), ale vzhledem k malým počtům na hranici statistické významnosti ($p=0,10$) a po standardizaci nebyl prokázán významný rozdíl ($p=0,17$).

Tab. 1. Rozložení velikosti tuberkulinového testu v mm u bakteriologicky ověřené TB hlášené v letech 2003 a 2004 u všech TB nemocných a u TB nemocných 30letých a mladších a u TB nemocných 70letých a starších (absolutní počty a %)

Velikost MxII mm	všechna onemocnění		30letí a mladší		70letí a starší	
	absolutně	%	absolutně	%	absolutně	%
0-5	338	28,8	20	13,9	133	42,1
6-10	190	16,2	28	19,4	47	14,9
11-15	249	21,2	42	29,2	47	14,9
16-20	250	21,3	40	27,8	49	15,5
21+	145	12,4	14	9,7	40	12,7
celkem	1172	100	144	100	316	100



Graf 1. Rozložení velikosti tuberkulinového testu u bakteriologicky ověřené TB hlášené v letech 2003 a 2004 u všech TB nemocných a u TB nemocných 30letých a mladších a u TB nemocných 70letých a starších (%)

Tab. 2. Rozložení velikosti tuberkulinového testu v mm u bakteriologicky ověřené TB hlášené v letech 2003 a 2004 – u nemocných s přidruženými onemocněními (%)

Mxll mm	vředová choroba gastroduodenální %	jaterní onemocnění%	diabetes mellitus %	zhoubný novotvar %
0-5	35,7	42,2	37,4	47,4
6-10	18,3	16,5	14,7	13,2
11-15	19,1	20,3	17,8	15,8
16-20	17,4	15,0	17,2	13,2
21+	9,5	6,0	12,9	10,4
celkem	100	100	100	100

Zhoubný novotvar mělo 76 nemocných s bakteriologicky ověřenou TB. Téměř polovina (47 %) z nich měla tuberkulinový test negativní a hyperreagentů bylo jen 23,6 %. Rozdíl proti ostatním bakteriologicky ověřeným nemocným TB je statisticky významný, a to i po standardizaci. Průměrný věk však byl o více než 10 let vyšší (průměrný věk všech bakteriologicky ověřených TB onemocnění byl 55,9 let, u nemocných s TB a zhoubným novotvarem byl průměrný věk 67,3 let, medián věku všech bakteriologicky ověřených TB onemocnění byl 55 let, medián se zhoubným novotvarem byl 70 let). Osmnáct nemocných s bakteriologicky ověřenou TB bylo léčeno současně kortikoidy. Tento malý počet neumožňuje statistické porovnání, pokládáme však za zajímavé, že polovina z nich – 9 bylo tuberkulin negativních.

DISKUZE

Analýzou souboru 1172 nemocných s bakteriologicky ověřenou TB bylo zjištěno, že v České republice bylo v letech 2003–2004 28,8 % tuberkulin negativních jedinců. Edwards (8) pozoroval koncem 60. let minulého století v USA mezi TB nemocnými negativní tuberkulinovou reakci u méně než 10 % nemocných. Naproti tomu Van den a Vijgen (9) zjistili v Holandsku v roce 1991, že z TB nemocných s bakteriologicky ověřenou TB bylo 26,5 % tuberkulin negativních. Rozdíl mezi těmito počty může být způsoben tím, že v případě Edwardse byly hodnoceny převážně výsledky tuberkulinových testů u dětí, zatímco Van den použil výsledky tuberkulinových testů všech věkových kategorií. Jinak u obou autorů je podobně jako v našem souboru křivka rozložení četností tuberkulinových testů dvojvrcholová s prvním vrcholem u tuberkulin negativních a druhým vrcholem mezi 15–16 mm. Van den (9) vysvětluje tento vysoký podíl tuberkulin negativních podílem starších osob. Ve svém souboru pozoroval 45 % tuberkulin negativních osob nemocných TB ve věku okolo 71 let. Lejng (10) zjistil u starších TB nemocných v 38 % negativní tuberkulinovou reakci. To odpovídá 42 % tuberkulin negativních starších 70 let v našem souboru TB nemocných. Van den (9) u osob mladších věkových kategorií nemocných TB zjistil podíl tuberkulin negativních 8 %, v našem souboru byl zjištěn podíl negativních tuberkulinových reakcí u osob 30letých a mladších téměř ve 14 %. Rozdíl může být způsoben malými počty v mladých TB nemocných v obou pozorováních.

Podobně snížení velikosti tuberkulinového testu ve vyšším věku zjistili například Tissot (4), Verbon (11), Maher (12) a Rajagopalan (13). Tento pokles lze vysvětlit poklesem buněčné imunity ve vyšším věku. Pokles buněčné imunity a následnou sníženou velikost tuberkulinového testu vysvětlují i přidruženými chorobami, špatnou výživou a celkově špatným stavem u starších TB nemocných. Je zajímavé, že Maher (12) pozoroval u TB nemocných s negativním tuberkulinovým testem vyšší úmrtnost na TB.

V našem souboru jsme neprokázali vliv vředové choroby gastroduodenální na velikost tuberkulinového testu u nemocných s prokázanou TB.

U nemocných s bakteriologicky ověřenou TB a jaterním onemocněním jsme prokázali významně menší tuberkulinovou reakci než u ostatních osob. Vliv jaterních chorob na velikost tuberkulinového testu nezjistil Maher (12), to je však s největší pravděpodobností způsobeno malou velikostí jeho souboru.

U nemocných s bakteriologicky ověřenou TB a DM se nám nepodařilo prokázat vliv DM na velikost tuberkulinového testu, i když výsledky byly hraniční. Podobně Bacokoglu (14) neprokázal vliv DM na velikost tuberkulinového testu u TB nemocných. V případě TB nemocných se zhoubným novotvarem jsme prokázali významně nižší velikost tuberkulinového testu než u ostatní populace. Maligní onemocnění byla spjata s vyšším věkem nemocných. Z toho lze soudit, že maligní onemocnění významně snižují velikost tuberkulinového testu u starší populace. Podobný vliv malignit pozoroval Van den (9) ve svém souboru; za rozhodující faktor považoval vliv chemoterapie.

Polovina z bakteriologicky ověřených nemocných TB léčených glukokortikoidy byla v našem souboru tuberkulin negativních. Vzhledem k malému počtu jsme ale nemohli prokázat statistickou významnost. Schatz (15) prokázal, že denní podávání a vyšší dávky glukokortikosteroidů zvyšuje podíl tuberkulin negativních a že se podíl významně na velikosti tuberkulinového testu u starších nemocných.

ZÁVĚR

Tuberkulinová reakce u nemocných s bakteriologicky ověřenou TB záleží kromě infekce též na věku nemocných. Ve skupině nemocných s bakteriologicky ověřenou TB bylo celkem 28,8 % tuberkulin negativních jedinců. Zatímco u osob 30letých a mladších bylo tuberkulin negativních 13,9 % osob, u 70letých bylo tuberkulin negativních již 42,1 % souboru.

Na základě těchto analýz se domníváme, že v podmínkách České republiky lze pomocí tuberkulinového testu sledovat šíření infekce tuberkulózy pouze u osob v mladších věkových skupinách bez přidružených závažných chorob. K diagnostice latentní tuberkulózní infekce není u vakcinované populace tuberkulinový test příliš přínosný. Jako vhodnější se jeví modernější testy, např. Quanti-feron-TB-Gold nebo jiné metody.

Zkratky

TB – tuberkulóza
DM – diabetes mellitus

LITERATURA

1. **Homolka, J.:** Pneumologie. Praha, Galén, 2001, s. 23.
2. **Krejbič, F.:** Tuberkulóza u asociálů, alkoholiků a v rizikových skupinách. Lék. Listy, 2000, č. 4, s. 13.
3. **Shamas, H., Weis, S. E., Kluvát, P. et al.:** Enzyme-linked immunospot and tuberculin skin testing to detect latent tuberculosis infection. Am. J. Resp. Crit. Care Med., 2005, 172, s. 1161-1168.
4. **Tissot, F., Zanetti, G., Francioli, P. et al.:** Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction. Clin. Infect. Dis., 2005, 40, s. 211-217.
5. Instrukce č. 1/1986 ministerstva zdravotnictví ČSR, federálního ministerstva národní obrany, Federálního ministerstva vnitra ČSR a ministerstva spravedlnosti ČSR o klasifikaci tuberkulózy a jiných mykobakterií a o poskytování dispenzární péče v oboru tuberkulózy a respiračních nemocí. Věstník vlády ČSR pro národní výbory v části 1, 1986.
6. **WHO:** Global Tuberculosis Programme: Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes, Third Edition, 2003, WHO, Geneva, Switzerland, WHO/CDC/TB/2003.313.
7. **Homolka, J., Krejbič, F., Mazánková, V.:** Tuberkulóza v České republice v roce 2003. Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 594-597.
8. **Edwards, L. B., Acquaviva, F. A., Livesay, V. T. et al.:** An atlas of sensitivity to tuberkulin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. Am. Rev. Respir. Dis., 1969, 99, s. 1-132.
9. **Van den, B. P., Vijgen, J., Demedts, M.:** Clinical spektrum of pulmonary tuberculosis in older patients: comparison with younger patients. J. Gerontol., 1991, 46, s. 204-209.
10. **Lejng, C. C., Yew, W. W., Chan, C. K. et al.:** Tuberculosis in older people: a retrospective and comparative study from Hong-Kong. J. Am. Geriatr. Soc., 2002, 50, s. 1219-1226.
11. **Verbon, A., Cobelens, F. G.:** Indications for, and the significance of, the tuberculin test in the Netherlands. Ned. Tijdschr. Geneesk., 2003, 147, s. 539-543.
12. **Maher, J., Kelly, P., Hughes, P. et al.:** Skin anergy and tuberculosis. Respir. Med., 1992, 86, s. 481-484.
13. **Rajagopalan, S., Yoshikawa, T. T.:** Tuberculosis in the elderly. J. Gerontol. Geriatr., 2000, 33, s. 374-380.
14. **Bacakoglu, F., Basovou, O. K., Cok, G. et al.:** Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. Respiration, 2001, 68, s. 595-600.
15. **Schatz, M., Patterson, R., Kloner, R., Falk, J.:** The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin test in a steroid-treated asthmatic population. Ann. Intern. Med., 1976, 84, s. 261-265.

Alkohol a kožní nemoci

Nedávno se objevily zprávy o vzniku „pivních lázní“. V indikacích k takovému zevnímu i vnitřnímu „lčeni“ se na prvním místě zmiňují kožní nemoci. Pivo obsahuje v půl litru zhruba stejné množství 100% alkoholu jako 200 ml vína nebo 50 ml destilátu (tj. jeden „velký panák“). Existuje souvislost mezi alkoholem a kožními nemocemi. O alkoholu jako o rizikovém faktoru u kožních nemocí pojednává už česká práce Fadrholcové z roku 1985 (1). Moderní výzkumy tyto závěry více než potvrzují.

Kožní problémy spojené s alkoholem, alkoholem zhoršované nebo přímo působené

- Lupénka (2). Zde můžeme nabídnout zkušenost z vlastní praxe, kdy u řady našich pacientů s tímto onemocněním došlo k výraznému zlepšení po té, co začali abstinovat od alkoholu.
- Jaterní projevy cirrhózy.
- Porfýria cutanea tarda (3).
- Seborrhoická dermatitis (4).
- Kožní projevy nedostatku vitamínu skupiny B (1). Alkohol například působí jako antivitamin B₁. Tato rizika jsou u piva nižší než

u destilátů. Pivo ovšem není dobrým zdrojem vitamínu B₁, jak tvrdí výrobci piva. I když odhlédneme od působení alkoholu jako antivitaminu, propočtem podle potravinářských tabulek vyjde, že k pokrytí denní dávky vitamínu B₁ by bylo potřeba vypít 14 litrů piva za den. To by byl jasný hazard se zdravím.

- Kožní projevy nedostatku vitamínu A (1).
- Kopřivka, svědění, zčervenání a alergické reakce na složky alkoholických nápojů (5).
- Rosacea (4).
- Zvýšené riziko melanomu (6). To je aktuální s ohledem na tenčící se ozónovou vrstvu a UV záření.
- Oslabení imunity vede mimo jiné k nižší odolnosti vůči kožním infekcím.
- V zimních měsících vyšší riziko omrzlin.
- Celoročně vyšší riziko popálenin a úrazů kůže a jizev.

Spotřeba alkoholu je v České republice neúměrně vysoká. Podle údajů z roku 2004 se polovina 100% alkoholu se v České republice vypije v pivu. Česká republika má nejvyšší spotřebu piva na jednoho obyvatele na světě. To zhoršuje nejen onemocnění kůže, ale působí i četné další zdravotní, sociální a ekonomické problémy. Možným

řešením by bylo vyšší zdanění alkoholu v pivu. To by pomohlo přeorientovat výrobu i spotřebu na produkty s nižším obsahem alkoholu.

Literatura:

1. **Fandrholcová, A.:** Dermatovenerologie. In: Kvapilík, J., Svobodová, A. (Ed.): Člověk a alkohol. Praha, Avicenum, 1985, s. 175-179.
2. **Behnam, S. M., Behnam, S. E., Koo, J. Y.:** Alcohol as a risk factor for plaque-type psoriasis. Cutis., 2005, 76, s. 181-185.
3. **Rossmann-Ringdahl, I., Olsson, R.:** Porphyria cutanea tarda in a Swedish population: risk factors and complications. Acta Derm. Venereol., 2005, 85, s. 337-341.
4. **Kostovic, K., Lipozencic, J.:** Skin diseases in alcoholics. Acta Dermatovenerol. Croat., 2004, 12, s. 181-190.
5. **Gonzalez-Quintela, A., Vidal, C., Gude, F.:** Alcohol, IgE and allergy. Addict Biol., 2004, 9, s. 195-204.
6. **Millen, A. E., Tucker, M. A., Hartge, P. et al.:** Diet and Melanoma in a Case-Control Study. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2004, 13, s. 1042-1051.

K. Nešpor

PŮVODNÍ PRÁCE

Jak zlepšit sebeovládání u závislých na alkoholu a jiných látkách a u patologických hráčů? – pilotní studie

Nešpor K., ¹Csémy L.

Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha
¹Psychiatrické centrum Praha a Státní zdravotní ústav, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Zhoršené sebeovládání patří k podstatným znakům závislosti. V našem souboru 117 mužů závislých na alkoholu, jiných látkách a patologických hráčů uvedli respondenti v průměru 5,55 (s.o.=3,5) faktorů, které jejich sebeovládání zlepšují.

Metody a výsledky. Způsoby jak zlepšit sebeovládání jsme podle frekvence výskytu v našem souboru seřadili do následujících skupin: 1. využívání pomoci druhých (profesionální pomoc, svépomocná skupina, rodina), 2. odvedení pozornosti, přeladění a další postupy, 3. práce s motivací, 4. úprava životního stylu a přiměřený odpočinek, 5. cvičení, sport nebo tělesná práce, 6. využívání prostředí, 7. osvojit si relevantní sociální a jiné dovednosti, 8. postupy využívající relaxaci, 9. postupy pracující se zlepšeným sebeuvědoměním, 10. farmakoterapie, 11. přiznání si návykové nemoci, přijetí abstinence, 12. rozbíjení nebezpečných vzorců chování.

Závěry. Ke zlepšování sebeovládání u osob s návykovými nemocemi jsou vhodné jednoduché postupy, protože při bažení jsou přechodně oslabeny kognitivní funkce. Důležité je také časté opakování.

Klíčová slova: návykové nemoci, sebeovládání, bažení, zvládnání.

ABSTRACT

Nešpor K., Csémy L.: Improving Self-control in Substance Dependent Persons and Pathological Gamblers – A Pilot Study

Background. Impaired self-control is an important symptom of addictive diseases. The average number of factors improving self-control among 117 men dependent on alcohol, other substances and pathological gamblers was 5.55 (SD=3.5).

Methods and Results. We classified strategies how to improve self-control into following groups (their ordering reflects the frequency of their use in our sample): 1. The help of others (professional treatment, self-help groups, and family), 2. Distraction and similar techniques, 3. The use of motivation, 4. Life-style changes including appropriate rest, 5. Physical activity, sports, physical work, 6. The use of environments, 7. Mastering of social and other relevant skills, 8. Relaxation based approaches, 9. Techniques working with improved self-awareness, 10. Pharmacotherapy, 11. Acknowledgement of an addictive disease and abstinence, 12. Disrupting risky behavioral patterns.

Conclusions. To improve of self-control in addictive diseases simple techniques are appropriate because of temporarily impaired cognitive functions during craving. Frequent repetition are also important.

Key words: addictive diseases, self-control, craving, coping.

Ne.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 658–661.

Zhoršené sebeovládání je jedním ze znaků závislosti podle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10). S projevy zhoršeného sebeovládání ve vztahu k psychoaktivní látce se lze setkat i v definici závislosti podle diagnostického a statistického manuálu Americké psychiatrické asociace (DSM-IV). Zhoršené sebeovládání vůči hazardní hře patří k typickým projevům patologického hráčství. Spolu s cravingem (bažením) je tak zhoršené sebeovládání klíčovým znakem návykových nemocí. Heather a Dawe (1) považují vysoký skóre v dotazníku zjišťujícím zhoršenou kontrolu pití alkoholu (Impaired Control Scale) za nejlepší prediktor nevhodnosti kontrolovaného pití. Právě zhoršené sebeovládání působí většinu zdravotních a sociálních problémů u závislých. Dobré sebeovládání se považuje za ochranný faktor u řady poruch a přináší jiné výhody (2). Logicky se tedy naskýtá otázka, jak sebeovládání u závislých zlepšit. Je pravděpodobné, že craving (bažení) i zhoršené sebeovládání u závislých mají biologický podklad.

U závislých na alkoholu a kokainu se uvažuje mimo jiné o dysfunkci v prefrontálním laloku v důsledku nadměrného dráždění dopaminem během předchozích intoxikací psychoaktivní látkou (3, 4). Předpokládá se, že dopamin i jiné neurotransmitery se uplatňují i při rozvoji patologického hráčství. V této souvislosti pro zajímavost uvádíme, že byly popsány případy rychlého vzniku patologického hráčství u pacientů s Parkinsonovou nemocí po nasazení dopaminergní léčby (5).

Zkušenost ukazuje, že u návykových nemocí lze sebeovládání zlepšovat psychologickými a jinými postupy. Mělo by se jednat o postupy jednoduché (stav silného bažení dočasně oslabuje kognitivní funkce). Tyto postupy by se navíc měly opakovat často, soustavně a dlouhodobě, aby se oslabilafixovaná asociace mezi návykovým chováním a pocitem libosti nebo dočasné úlevy. Cílem této pilotní studie je identifikovat nejčastější strategie, které osoby závislé na alkoholu, jiných látkách a patologičtí hráči používají

k tomu, aby zlepšili své sebeovládání. Navíc zde nabízíme na základě vlastních zkušeností i údajů z literatury některé další vhodné postupy.

METODY

Použili jsme původní jednoduchý dotazník sestávající především ze dvou následujících otázek:

1. Vyjmenujte, jaké duševní stavy, zevní podněty a další okolnosti zhoršovaly vaše sebeovládání ve vztahu k vašemu hlavnímu návykovému problému. Zvláště důležité položky potrhňte.

2. Vyjmenujte, jaké duševní stavy, zevní podněty a další okolnosti zlepšovaly vaše sebeovládání ve vztahu k vašemu hlavnímu návykovému problému. Zvláště důležité položky potrhňte.

Respondenty byli pacienti ústavně léčení pro závislost na alkoholu (n=49), závislost na jiných psychoaktivních látkách (n=22), patologické hráčství (n=18) a abstinující pacienti z nechráněného prostředí s uvedenými návykovými nemocemi, kteří se účastnili doléčovacích aktivit (doléčovací skupiny, socioterapeutické kluby) na mužském oddělení pro léčbu závislosti Psychiatrické léčebny Bohnice (n=28, z toho 19 závislých na alkoholu a 9 patologických hráčů). Celkový počet všech respondentů byl 117, průměrný věk respondentů činil 38,2 roku (s.o.=13,4).

Cílem dotazníku bylo případně doplnit výčet uvedených výčet strategií jak zlepšit sebeovládání a identifikovat strategie, které pacienti nejčastěji používali.

VÝSLEDKY

Průměrný počet faktorů zhoršujících sebeovládání činil v celém souboru 7,72 (s.o.=3,6) a průměrný počet faktorů zlepšujících sebeovládání činil 5,55 (s.o.=3,5).

Mezi zvláště důležité (tj. v dotazníku potvrzené) faktory zhoršující sebeovládání v celém souboru patřily: 1. rodinné a partnerské problémy (25), 2. smutek, deprese, apatie (24), 3. samota (17), 4.–5. stres (12) a nervozita, úzkost, strach (12).

Mezi zvláště důležité (tj. v dotazníku potvrzené) faktory zlepšující sebeovládání v celém souboru patřily: 1. rodina, partnerství (39), sport nebo tělesná práce (11), 3. nějaká forma léčby (8), 4. koníčky, odvedení pozornosti (6).

Následuje výčet způsobů jak zlepšit sebeovládání sestavený na základě výsledků dotazníků i dalších pramenů.

ZPŮSOBY JAK ZLEPŠIT SEBEOVLÁDÁNÍ U LIDÍ S NÁVYKOVÝMI NEMOCEMI V PŘEHLEDU

Následující přehled se do jisté míry překrývá se strategiemi jak zvládat bažení které jsme popsali jinde (6, 7). Je to pochopitelné, protože zvládnutí bažení usnadňuje sebeovládání a zlepšené sebeovládání usnadňuje překonat bažení. Uvedené dva znaky závislosti se však nepřekrývají. Z praxe je známo, že řada závislých nekontrolovaně recidivuje, aniž by pociťovala bažení (typicky v případě nepřiznané závislosti, nedostatečné schopnosti vnímat své pocity nebo bezmyšlenkovitého automatického chování). V praxi bývá časté a prospěšné kombinování způsobů ke zlepšení sebeovládání, protože se tak zvyšuje efektivita intervence. Strategie ke zlepšení sebeovládání by se měly používat dlouhodobě z důvodů, které jsou uvedeny výše. Způsoby jak zlepšit sebeovládání uvádíme přibližně v tom pořadí, jak často je respondenti uváděli.

Využívání pomoci druhých

Do této kategorie patří profesionální pomoc, pomoc rodiny, svépomocné organizace apod. Soustavné doléčování pomáhá udržovat

motivaci a pro většinu závislých je zásadně důležité. Andre et al. (8) uvádějí jako prognosticky příznivé faktory u násilně se chovajících pacientů zneužívajících psychoaktivní látky nějakou formu léčby po skončení hospitalizace a pravidelnou účast ve svépomocné skupině. Tate et al. (9) identifikovali jako rizikové s ohledem na recidivu zvláště ty stresory, které jsou silné a dlouhodobě působící. V případě těchto stresorů je třeba zintenzivnit ambulantní léčení, případně zvýšit frekvenci návštěv ve svépomocné organizaci, a to i u děle abstinujících. Nefungující nebo rozpadlou síť sociálních vztahů může dočasně nebo i dlouhodobě nahradit intenzivní účast v organizaci typu Anonymních alkoholiků nebo pobyt v terapeutické komunitě. V souvislosti s těmito strategiemi lze zejména:

- Vyhledat některou z forem odborné pomoci.
- Svěřit se blízkému člověku (obvykle příbuzný). Sebeovládání obvykle zlepšuje i jen to, že v rizikové situaci je přítomen člověk, který ví o návykovém problému a před nímž by se dotyčný styděl recidivovat. Lze také využít ochoty někoho z rodiny, dělat „ministra financí“, tj. provádět nutné finanční transakce, aby se u patologického hráče nebo závislého na drogách nevyvolávalo bažení.
- Rodinná terapie může být velmi prospěšná, protože u velké části osob s návykovými nemocemi rodinný konflikt aktivuje bažení a dobré fungování rodiny při abstinenci naopak sebeovládání usnadňuje.
- Často dlouhodobá účast ve svépomocné organizaci nebo socioterapeutickém klubu. Například Anonymní alkoholici doporučují po recidivě nebo v krizi navštívit během 90 dní 90 setkání této organizace. V krizi je možné požádat o pomoc jiného, obvykle děle abstinujícího, člena. Je také možné si pokládat si otázku, co by v určité situaci udělal zvolený pozitivní abstinentský vzor.
- Pomoc druhých může mít i formu telefonického rozhovoru (linka telefonické pomoci, telefonát sponzorovi z Anonymních alkoholiků) nebo podobu tištěné publikace. Příručky pro závislé na alkoholu, jiných drogách a patologické hráče jsou k dispozici ke stažení na adrese www.plbohnice.cz/nespor.

Odvedené pozornosti, přeladění a další postupy

Jedná se nesourodou skupinu zahrnující zejména následující postupy:

- Přiměřené pracovní uplatnění. Řada respondentů uvedla, že sebeovládání zlepšuje pracovní úspěch. Bude tedy vhodné si větší pracovní úkoly rozdělit na menší, aby bylo možné pociťovat dílčí úspěchy častěji.
- Aktivity jako koníčky, četba, dále hudba, ovšem taková, která není spojena s návykovým chováním a která nevyvolá bažení. Respondenti zmiňovali také náboženské praktiky, péči o zvířata (nejčastěji psy), přírodu, výlet za město, čas s rodinou, saunu, koupel, sprchu a sex.
- Někteří pacienti uvádějí dobré zkušenosti s jídlem. Mělo by se ale jednat o jídla dobře stravitelná, protože trávení je ve stresu oslabeno. Nevhodné jsou patrně i sladkosti, protože podle některých autorů mohou prudké výkyvy hladiny cukru negativně ovlivnit duševní stav.
- Vyvolání myšlenek opačného zaměření nežli rizikové.
- Soustředění se na praktické každodenní záležitosti. S tím souvisí i zásada Anonymních alkoholiků „abstinuj den po dni“.

Práce s motivací

Jedná se o efektivní a důležité postupy. Prospěšná je sebemotivace, tedy to, aby pacient vnímal své změny motivace a uměl svoji motivaci ovlivňovat. Do této skupiny patří:

- Negativní motivace: Uvědomit si rizika nekontrolovaného jednání včetně přímých i nepřímých následků v různých oblastech života.

- Pozitivní motivace: Uvědomit si výhody abstinence (naprostá abstinence například chrání před bažením vyvolaným návykovým chováním, poskytuje lepší možnosti v pracovní oblasti, může zvýšit prestiž v rodině i mezi známými atd.). Po zvládnutí situace je možné se vhodným a bezpečným způsobem odměnit.
- Vyhnout se pozitivním očekáváním od návykového chování.
- Využívání pomůcek, například fotografie blízkých, kartička s výhodami abstinence a nevýhodami návykového chování, symboly abstinence jako ametyst, velbloud a jiné.
- „Semafor“ byl původně vyvinut ke zvládnutí agrese u dospívajících, tuto techniku soustavně používáme u závislých (10). V nebezpečné situaci si lze představit světlá semaforu, při červené zablokovat automatické jednání, při žluté porovnat možnosti a zvolit nejhodnější a při zelené vybranou možnost uskutečnit a pak svoji volbu zpětně vyhodnotit. Někteří pacienti si ovšem tento postup zjednodušili na prosté rozsvícení červené a zablokování automatického jednání.

Úprava životního stylu a přiměřený odpočinek

Únava, zejména chronická, sebeovládání pronikavě zhoršuje, sebeovládání ovšem také zhoršuje nuda. Důležité jsou tedy dostatek odpočinku, plánování pracovních i volnočasových aktivit a vyhýbání se rizikovým prostředím. V této souvislosti doporučujeme tzv. strategii Jánošík: Tam, kde je mnoho aktivity, ubrat, a tam, kde je aktivity málo, naopak přidat. S ohledem na časté karence a poruchy trávení je u závislých vhodná pravidelná, hodnotná a dobře stravitelná strava.

Cvičení, sport nebo tělesná práce

Cvičení nebo tělesná práce mírní úzkosti, deprese a bažení, a tak zlepšuje sebeovládání. Craft (11) uvádí na základě své studie, že efekt tělesné aktivity nelze vysvětlit pouze odvedením pozornosti.

Využívání prostředí

To této kategorie spadá mít „suchý“ dům (tj. nemít doma alkohol ani drogy), při bažení opustit nebezpečné prostředí. Pomáhá také mediální gramotnost (vyhýbání se rizikovým vlivům, které z přicházejí z médií). Důležitá je volba bezpečného zaměstnání (ne trojasměnný provoz, ne nadměrný stres, nejsou tam dostupné psychoaktivní látky a nekontrolovaně se nepohybují velké finanční částky). Relativně často označovali respondenti za prostředí usnadňující sebeovládání přírodu.

Osvojit si relevantní sociální a jiné dovednosti

Jedná se například o dovednosti odmítání alkoholu nebo drog, zvládnutí konfliktů, jednání s úřady apod. Prospěšný bývá nácvik zvládnutí nebezpečné situace (např. nácvik jednání s bývalou manželkou ohledně dětí může cvičeně probíhat v terapeutickém prostředí nebo i ve fantazii). Nácvik komunikačních dovedností lze použít při rodinné či partnerské terapii. Pomoc druhým může zlepšit mezilidské vztahy a pomáhá zvyšovat často otřesené sebevědomí závislého. To se děje například při skupinové terapii nebo setkání Anonymních alkoholiků. Nácvik sociálních dovedností se osvědčil i v primární prevenci problémů působených alkoholem a jinými látkami (např. 12).

Postupy využívající relaxaci

- Relaxační techniky mírní únavu, úzkosti, hněv i deprese a zlepšují sebeovládání.
- Užitečné může být i uvolněné pozorování myšlenek, aniž by se s nimi člověk ztotožňoval.
- Relaxační techniky také zvyšují efektivitu autosugescí, proto se autosugesce vkládá na závěr relaxace.
- Relaxační techniky, jsou-li dobře zvládnuty, zvyšují odolnost vůči stresu a osvědčily se také při léčbě poruch spánku nebo stavů vyčerpání.

Postupy pracující se zlepšeným sebevědoměním

Jedná se o důležitou oblast, určitá schopnost sebeovědomování je nutná už proto, aby bylo možné používat kognitivně-behaviorální a jiné psychotherapeutické techniky.

- Pomáhá rozpoznávání rizikových duševních stavů, na něž může nasedat bažení, a zvládnutí těchto stavů. Hněv, smutek, úzkost, strach i lehkomyšlná radost se dají mírnit podobně jako bažení například tělesným cvičením, relaxací, nebo tím, že se závislý svěří apod.
- Užitečné je také rozpoznávání rizikových myšlenek, tj. „závislosti v jejich převlecích“ (např. „pro jedno napítí se nic nestane“ nebo „když se mi tak dobře abstinuje, tak nejsem závislý“).
- Být schopen rozpoznat spouštěče (tj. podněty aktivující bažení) v zevním prostředí a vyhnout se jim nebo se na ně připravit.
- Uvědomit si obvykle krátké trvání bažení, a tak ho lépe překonat.
- Pomáhá i převedení pozornosti od rizikových podnětů k tělesným vjemům. Například v nebezpečné situaci je možné použít následující postup: 1. vnímat dotyk nohou a země, 2. uvědomovat si spontánní dýchání, 3. uvědomovat si myšlenky a pocity, 4. znovu si uvědomit dotyk nohou a země, 5. teprve pak se rozhodnout, jak jednat (13).
- Sebeovědomění většinou usnadňuje zpomalení a zhoršuje ho rychlé automatické jednání v časové tísni, proto často doporučujeme pacientům používat „pomalý mozek“.
- V léčebných programech je běžně používaným prostředkem jak zlepšit sebeovědomění, psaní deníku.
- Jako slibný při léčbě návykových nemocí se jeví postup zvaný „přijetí a závazek“ (acceptance and commitment therapy – ACT). Spočívá v neztotožňování se s myšlenkami a pocity, ve zvyšování tolerance k nepříjemným pocitům a emocím, k nimž dochází při bažení a odvykacích stavech, a připomínání si důležitých vlastních hodnot, které jsou podstatnější než krátkodobá nepohoda (14). ATC pracuje často s metaforami a zahrnuje i jiné komponenty, například změnu vztahového rámce, manuál pro práci se závislými na psychoaktivních látkách léčených metadonem viz www.acceptanceandcommitmenttherapy.com
- Nepřepínat sebeovládání nadměrným vystavováním se podnětům aktivujícím bažení ani jinak. Není zcela jasné, nakolik zlepšené sebeovládání v jedné oblasti zlepšuje sebeovládání v jiné. Lze patrně souhlasit s názorem, že postupný a plánovitý nácvik sebeovládání je z dlouhodobého hlediska prospěšný. Naproti tomu ale zvýšené nároky na sebeovládání (např. splnění termínovaného úkolu) bezprostředně zhoršují sebeovládání ve vztahu k alkoholu nebo jiným látkám. Závislí by proto měli být v takové situaci zvláště opatrní (15). S tím souvisí i schopnost vyvažovat aktivity náročné na sebeovládání (typicky pracovní povinnosti nebo úřední jednání) odpočinkem v bezpečném prostředí. K typickým podnětům aktivujícím bažení přirozeně patří alkohol, psychoaktivní látka, restaurace, herna, nevhodná společnost a velké finanční částky v hotovosti.

Farmakoterapie

To, že respondenti tyto postupy relativně málo zmiňovali, patrně souvisí s vysokou cenou medikace mírnící bažení a s tím, že tato medikace není hrazena z pojistného.

- Anticravingová medikace usnadňuje sebeovládání tím, že oslabí bažení. Sem patří zejména naltrexon nebo acamprosat u závislých na alkoholu.
- Antidepresiva a další potřebná nenávyková farmakoterapie zlepšují sebeovládání u pacientů, u nichž přetrvává depresivní nebo jiná symptomatologie i po odeznění odvykacího stavu a při pokračující abstinenci.
- Do této skupiny je možno zařadit i léčbu častých karencí minerálů a vitaminů, zejména vitaminů skupiny B a přiměřenou léčbu jiných zdravotních problémů, protože zlepšení celkového stavu zlepšuje i sebeovládání.

Přiznání si závislosti a přijetí abstinence

S tím souvisí schopnost identifikovat zhoršené sebeovládání jako symptom a nepovažovat ho za projev své svobodné vůle nebo důsledek rozumového rozhodnutí. Jedná se o zásadní změnu vztahového rámce, kdy podněty dříve přitažlivé jsou vnímány jako ohrožující a naopak jiné dříve negativně hodnocené skutečnosti se nově jeví jako pozitivní (např. prostředí, kde se nevyskytuje alkohol, drogy nebo hazardní hry). S přiznáním si závislosti také souvisí ochota zcela abstinovat od látky, na které je dotyčný závislý, i od jiných látek, které by zhoršovaly sebeovládání (např. abstinence od alkoholu je vhodná u patologických hráčů, kteří hazardně hráli pod jeho vlivem). Zhoršenou souvislost sebeovládání ve vztahu k hazardní hře po požití alkoholu dokládají Baron a Dickerson (16), což je v souladu i s našimi zkušenostmi. Alkohol ovšem zhoršuje i sebeovládání vůči nealkoholovým drogám a naopak nealkoholové drogy mohou spustit recidivu alkoholové závislosti. Velmi nebezpečné je zneužívání pervitinu u patologických hráčů. Bez rizika ovšem není ani kofein v nápojích a kouření tabáku. Mohou totiž zhoršovat podrážděnost a přispívat k poruchám spánku, jestliže někdo kouří nebo pije kávu nebo nápoje typu Coca coly večer nebo v noci. Závislý by si také měl uvědomovat, že krátce po zvládnutí recidivy a při bažení jsou oslabeny jeho kognitivní funkce (např. paměť a soustředění) a tomu přizpůsobit životní styl a nároky na sebe.

Rozbíjení nebezpečných, předchozím častým opakováním zafixovaných vzorců myšlení a chování

Kriticky důležité bývá zablokovat automatické jednání, které by vedlo k recidivě. Tyto automatické vzorce je třeba nejdříve rozpoznat, což souvisí se sebeuvědomováním, a tato kategorie se i v jiných ohledech překrývá s předchozími. Příkladem je se napít nealkoholického nápoje u závislých na alkoholu – jako osvědčený způsob jak zvládnout bažení po alkoholu. Jiným příkladem je nepřemýšlet o neřešitelných problémech, což by vedlo k beznaději a recidivě. Zde doporučují Anonymní alkoholici zásadu „předej to a nech to tam“. I když Anonymní alkoholici vycházejí z jiných východisek, jedná se o postup podobný kognitivně-behaviorálnímu zastavení rizikových myšlenek. Rozbíjení nebezpečných vzorců myšlení a chování někdy nepostrádá humor, tak Anonymní alkoholici nazývají u závislých časté sebelitování slovem JUCH (já ubohý chudáček) nebo při rozbíjení kuřáckých stereotypů lze například krabičku cigaret omotat náplastí nebo ji ukládat do poštovní schránky. Do této skupiny lze také přiřadit rozhodnutí, zda porušit abstinenci, až na pozdější dobu, až krize pomine („teď to vydržím, a pak se uvidí“). Cenné je také uvažování o příčinách krize, i když dotyčný na nic nepřijde, protože tak zablokoval rizikové automatické jednání.

DISKUZE

Přesné přiřazení jednotlivých odpovědí z dotazníků k příslušným kategoriím bylo někdy obtížné, například lakonická odpověď „rodina“ mohla znamenat abstinenci v bezpečném rodinném prostředí, pomoc příbuzných, zlepšenou komunikaci v rodině, lepší atmosféru v rodině při abstinenci, rodinu jako motivaci k abstinenci nebo různé kombinace uvedeného. To je důvodem, proč jsme u jednotlivých skupin neuváděli numerické hodnoty. Tento nedostatek by bylo možné odstranit, kdybychom doplnili dotazníkové šetření řízeným rozhovorem.

Další studie na toto téma by například mohly porovnat faktory ovlivňující sebeovládání u různých návykových nemocí, případně porovnat způsoby ke zlepšování sebeovládání u závislých na alkoholu s vysokým a nízkým skórem ve výše zmíněném dotaz-

níku zjišťujícím zhoršenou kontrolu pití alkoholu (Impaired Control Scale). Důležitou otázkou, která přesahuje rámec této práce, je to, jak se sebeovládání mění v průběhu léčby při pokračující abstinenci. Prakticky velmi prospěšné by bylo seřadit způsoby jak zlepšit sebeovládání podle účinnosti (podle našich klinických zkušeností je např. velmi efektivní práce s negativní motivací). Užitečně by také bylo identifikovat nevhodnější kombinace zmíněných postupů u různých subpopulací osob s návykovými nemocemi.

ZÁVĚR

Ve studii jsou popsány některé způsoby jak zlepšit sebeovládání u závislých na alkoholu a patologických hráčů. Pokusili jsme se tyto způsoby klasifikovat podle mechanismu působení. Jedná se o pilotní studii, další výzkum v této oblasti je žádoucí, protože zhoršené sebeovládání je klíčovým symptomem většiny návykových nemocí.

LITERATURA

1. **Heather, N., Dawe, S.:** Level of impaired control predicts outcome of moderation-oriented treatment for alcohol problems. *Addiction*, 2005, 100, s. 945-952.
2. **Tangney, J. P., Baumeister, R. F., Boone, A. L.:** High self-control predicts good adjustment, less pathology, better grades, and interpersonal success. *J. Pers.*, 2004, 72, s. 271-324.
3. **Lyvers, M.:** „Loss of control” in alcoholism and drug addiction: a neuroscientific interpretation. *Exp. Clin. Psychopharmacol.*, 2000, 8, s. 225-249.
4. **Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Goldstein, R. Z.:** Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol. Learn Mem.*, 2002, 78, s. 610-624.
5. **Avanzi, M., Uber, E., Bonfa, F.:** Pathological gambling in two patients on dopamine replacement therapy for Parkinson's disease. *Neurol. Sci.*, 2004, 25, s. 98-101.
6. **Nešpor, K., Csémy, L.:** Bažení (craving). Společný rys mnoha závislostí a jeho zvládnání. Praha, Sportpropag, 1999, 76 s. (dostupné na www.plbohnice.cz/nesor)
7. **Nešpor, K.:** Návykové chování a závislost. Praha, Portál, 2000, 152 s.
8. **Andre, C., Jaber-Filho, J. A., Carvalho, M. et al.:** Predictors of recovery following involuntary hospitalization of violent substance abuse patients. *Am. J. Addict.*, 2003, 12, s. 84-89.
9. **Tate, S. R., McQuaid, J. R., Brown, S. A.:** Characteristics of life stressors predictive of substance treatment outcomes. *J. Subst. Abuse Treat.*, 2005, 29, s. 107-115.
10. **Nešpor, K.:** Edukativní a tréninkové moduly pro léčbu návykových nemocí. Praha, Schering-Plough, 2000, 48 s. (dostupné na www.plbohnice.cz/nesor)
11. **Craft, L. L.:** Exercise and clinical depression: examining two psychological mechanisms. 2005, 6, s. 151-171.
12. **Faggiano, F., Vigna-Taglianti, F. D., Versino, E. et al.:** School-based prevention for illicit drugs' use. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005 (2), CD003020.
13. **Singh, N. N., Wahler, R. G., Adkins, A. D., Myers, R. E.:** Mindfulness Research Group: Soles of the Feet: a mindfulness-based self-control intervention for aggression by an individual with mild mental retardation and mental illness. *Res. Dev. Disabil.*, 2003, 24, s. 158-169.
14. **Brown, R. A., Lejuez, C. W., Kahler, C. W. et al.:** Distress tolerance and early smoking lapse. *Clinical Psychology Review*, 2005, 25, s. 713-733.
15. **Strayhorn, J. M. Jr.:** Self-control: theory and research. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2002, 41, s. 7-16.
16. **Baron, E., Dickerson, M.:** Alcohol Consumption and Self-Control of Gambling Behaviour. *J. Gambl. Stud.*, 1999, 15, s. 3-15.

PŮVODNÍ PRÁCE

Používání zevních fotoprotektivních prostředků u dětí pražské aglomerace

Malina L., ¹Polášková S., ²Pokorný A.

Katedra dermatovenerologie IPVZ, Praha

¹*Dermatovenerologická klinika I. LFUK a VFN, Praha*

²*Pediatrická pracoviště – ordinace pro děti a dorost, Kněžves, Jeneč*

ABSTRAKT

Východisko. Vznik kožního melanomu se klade do souvislosti se zvýšenou expozicí ultrafialovému záření, zejména opakujícímu se spálení sluncem v dětském věku. Protože neexistují validní zprávy o tom, zda vůbec a jaké zevní fotoprotektivní prostředky děti dostávají, podnikli jsme rozsáhlý průzkum co do užívání těchto prostředků, galenické formy a ochranných vlastností, abychom mohli zhodnotit situaci v tomto směru a navrhnout její zlepšení.

Metody a výsledky. Vyšetřili jsme u skupiny 140 dětí ve věku 3–15 let, dílem žijících v Praze, dílem mimo Prahu, jejich základní charakteristiky vztahu k solární radiaci (pigmentační typ a opalovací typ kůže), užívají-li při delším pobytu na slunci nebo při opalování nějaký místní ochranný prostředek, a v kladném případě od jakého věku, v jakém ročním období a zda jej během dne užívají opakovaně. Dále jsme zjišťovali, jaké formy byla tato lokální fotoprotektiva, eventuálně jaký byl jejich solární fotoprotektivní faktor.

Závěry. Kromě zjištění opalovacích charakteristik dětí, uvedených níže, jsme byli rodiči informováni, že ochranný prostředek užívá 59 % z jejich dětí při slunění vždy, 41 % jen někdy. Počáteční věk, kdy děti začaly být ochrannými prostředky chráněny, činil průměrně 3,75 roku. Jednou denně dostávalo ochranný prostředek 28 % dětí, dalších 72 % vícekrát (při koupání, mořských pobytech, turistice apod.). Pokud jde o galenickou formu ochranného prostředku, jednalo se ve 42 % o opalovací krémy, ve 30 % o mléka, v 8 % o střídání obou uvedených forem, u 8 % o oleje a u 14 % o jiné formy ochranného prostředku. Hodnoty solárního fotoprotektivního faktoru sdělilo 108 ze 131 rodičů vyšetřených dětí s tím, že činil <10 u 9 dětí, 11–22 u 60 dětí, 21–40 u 36 dětí a více u 3 dětí.

Klíčová slova: UV-záření, fotosenzitivita, fotoprotekce, lokální fotoprotektiva, solární fotoprotektivní faktor.

ABSTRACT

Malina L., Polášková S., Pokorný A.: The Use of Photoprotection in Children of Prague Agglomeration

Background. Development of skin melanoma is related to the higher exposition to ultraviolet light, namely to the repeated sun burning of children. Because no valid information on the use of photoprotection in children can be found, an extensive search on the use of such measures, their galenic form and protective features was undertaken in order to evaluate the situation and to suggest necessary improvements.

Methods and Results. A group of 140 children aged 3 to 15 years, part of the group living in Prague, another part living outside the city was examined whether they use some local photoprotection during longer exposition to sun. If the answer was positive, it was followed in which season the photoprotection is used and whether it was used repeatedly. We also questioned on the forms of the local photoprotectives and the value of solar protective factor.

Conclusions. Beside the description of sun tanning characteristics of children, we were informed by their parents that 59% of children use the photoprotection regularly, 41% only occasionally. The age of the first use of protection was 3.75 years. Photoprotection was used once a day in 28% of children, repeated use (during bathing, seashore stay, tourism) was reported in 72% of cases. The galenic form of photoprotective was most frequently a sun tanning crême (42%), a sun tanning milk (30%), both forms alternatively (8%), an oil (8%) or some other form (14%). The value of photoprotective factor was reported by 108 out of 131 parents and it was less than 10 in 9 children, 11 to 22 in 60 children, 21 to 40 in 36 children and over 40 in 3 children.

Key words: UV-rays, photosensitivity, photoprotection, local photoprotectives, solar photoprotective factor. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 662–664.

Poslední léta jsou v rámci zdravotní prevence významně charakterizována akcemi zaměřenými proti nadměrnému vystavování kůže slunečnímu záření, jeho ultrafialové (UV) složce, a to UVB i UVA oblastí. Varování se objevují ve všech médiích, jak v tisku, tak i v rozhlase nebo televizi, a jsou podporovaná lékaři–specialisty (dermatology) i širokou zdravotnickou veřejností. Nebezpečnost nadměrné expozice UV-záření se týká dospělých,

u nichž navozuje předčasné stárnutí kůže, vlivem imunosuprese dává vznik prekancerózám či nádorům, především ale dětí, u nichž může během pozdějšího života nečástečně vyvolat kožní pigmentové nádory. Expozici záření se lze bránit nejen vyhýbáním se slunci, ale i používáním zevních fotoprotektivních prostředků různého chemického či fyzikálního složení a různých lékových forem (1–8). Do jaké míry však rodiče takové prostředky u dětí opravdu

používají, nebylo zjištěno. Ke zjištění reálného stavu na tomto poli jsme podnikli průzkum, jehož výsledky zde představujeme.

SOUBOR DĚTÍ A POUŽITÉ METODY

Vyšetřeno bylo celkem 140 dětí ve věku 9–15 let, průměrného stáří 8,5 roku, nahodile vybraných z těch, které docházely jako pacienti do zdravotnických zařízení. Z nich bylo 62 (44,2 %) chlapců a 78 (55,8 %) dívek. Vyšetřované děti pocházely zčásti z Prahy, a to jak z jejich centrálních částí, tak i z periferie, zčásti z příměstských obcí okresu Praha-západ, aby se tak eliminovaly eventuální diference nálezu závislejících na UV-radiačních podmínkách místa bydliště a na způsobu trávení volného času mimo dům. Dětská pacientka byla do studie vybrána dílem na dětském oddělení kožní kliniky I. LF UK a VFN v Praze (63 %), dílem na terénních pracovištích, pediatrických ordinacích v okrese Praha-západ (37 %). Z toho vyplynula i různost základních diagnóz vyšetřovaných dětí. U dermatologa šlo většinou o diagnózy různých ekzémových onemocnění, nejčastěji atopické dermatitidy, dále psoriázy a virových kožních onemocnění, u pediatra o diagnózy zánětů horních cest dýchacích, trávicích obtíží a jejich komplikací. Další děti byly vyšetřovány v rámci kontrol a preventivních prohlídek.

VÝSLEDKY

Z hlediska pigmentačních typů jednotlivých vyšetřených osob podle Fitzpatricka patřilo k typu I (pleť nápadně světlá, četné pihy, vlasy rezavé, oči modré) 15 %, k typu II (pleť lehce tmavší, pihy řídké, vlasy blond, oči modré, zelené, šedé) 46 %, a k typu III (pleť světle hnědá, pihy žádné, vlasy tmavě hnědé, oči šedé, hnědé) 39 % dětí.

Pokud se jedná o opalovací typ, bylo I. typu (vždy se spálí, nikdy neopálí) 7 % dětí, II. typu (obvykle se spálí, někdy opálí) 33 % a III. typu (někdy se spálí, vždy opálí) 60 %.

Podle údajů rodičů používalo zevní fotoprotektivní prostředky (OP) při delším pobytu na letním slunci nebo při opalování 131 dětí, tj. 93 % z celé skupiny. Z tohoto počtu, jak udávají rodiče, užívalo 78 dětí, tj. 59 %, fotoprotektiva vždy. Zbývajících 53 dětí (41 %) jen někdy. Věk, ve kterém počínaly děti užívat OP, činil v průměru 3,75 roku (od 0,5 roku do 10 let).

Příslušníkům vyšetřované skupiny byla fotoprotektiva ve 28 % případech aplikována jednou denně, v dalších 72 %, zejména ve spojitosti s koupáním, vícekrát denně. S tím jistě souvisí i každoroční pobyt u moře 57 vyšetřovaných dětí, tj. 43,5 % celé skupiny jedinců chráněných zevními fotoprotektivy.

Pokud jde o galenickou formu užívaných OP, krémy používalo 42 %, opalovací mléka 30 %, střídavě buď krém, nebo mléko 8 %, a oleje též 8 % dětí. Zbytek, 12 % dětí, používal buď lihové roztoky, pěny, nebo různé indiferentní masti. Hodnoty solárního fotoprotektivního faktoru (SPF) aplikovaných opalovacích prostředků byly schopni sdělit rodiče 108 ze 131 dětských pacientů užívajících zevní fotoprotektiva. OP se SPF <10 užívalo 9 dětí, 60 dětí se SPF 11–20, 36 dětí se SPF 21–40 a 3 děti se SPF >40.

DISKUZE

Z výsledků vyšetření vyplynulo, že OP vždy používá při dlouhodobém pobytu na letním slunci nebo při opalování relativně vysoké procento (přibližně 59 %) dětí. Osvěta patrně učinila své a rodiče se bojí u svých dětí zejména vzniku sluncem podmíněných pigmentových nádorů. Toto nečekaně vysoké procento je však ovlivněno jistě i tím, že na rozdíl od ordinace pediatrické se v dermatologické ordinaci při onemocnění některými dermatózami (zejména atopickým ekzémem a psoriázou) aktivní pobyt na slunci spolu s používáním OP přímo doporučuje. U přímořských

pobytů dětí je pak užívání OP neodmyslitelnou podmínkou zdravého přežití.

Jistě hraje svou roli v celkovém počtu OP chráněných dětí i četnost jejich podskupiny (41 %), která používá OP jen někdy. Rozdíl v četnosti dětí pražských a mimopražských užívajících OP je v tomto ohledu významný. „Jen někdy“ používá OP z mimopražských dětí pouze 32 %, z dětí pražských plných 68 %. Vliv tu má zřejmě kratší a častější doba pobytu mimopražských dětí mimo budovy, venku na slunci, spojená s méně častou aplikací OP.

Významný je údaj o věku, kdy začaly být dětem OP aplikovány. Ze shora uvedených výsledků plyne, že při průměrném počátku používání OP ve věku 3,75 roku docházelo k jejich prvnímu užití někdy až i v 10 letech, což je pochopitelně pozdě.

Okolností, která může poněkud relativizovat nečekaně vysoké procento dětí chráněných OP, je podezření, že někteří, byť ne příliš četní rodiče mohou odpovídat na dotaz o používání těchto preparátů u dětí „ano“ z důvodu, že vědí, že se tak patří činit, a bojí se obvinění z nedostatečné péče o své potomky.

Výsledky vyšetřování pigmentačních typů v této studii platí vzhledem k aktuálnímu složení obyvatelstva v dané oblasti jen pro ni, s tím, že hodnocení byla prováděna pouze u dětí Fitzpatrickových pigmentačních typů I.–III.

Pokud se týká galenických forem OP, favoritem se ukázaly být, se značným předstihem před ostatními lékovými formami, opalovací krémy (zřejmě vlivem reklam), následované pletovými mléky nebo kombinací krém–mléko. Těmto formám nekonkurovaly ani dříve rozsáhle používané opalovací oleje.

Je však zarážející, jak málo jsou rodiče informováni o stupni ochrany, kterou poskytují v těchto externích inkorporované fotofilterační složky. Řada dětí dostávala, pokud jde o protektivní faktor, téměř neúčinné nebo nedostatečně účinné produkty se SPF někdy dokonce nižším než 10, nebo i v rizikových podmínkách nižším než 20. Další osvěta by byla v tomto ohledu rozhodně na místě.

ZÁVĚR

Vyšetření způsobu a frekvence používání zevních fotoprotektivních prostředků u skupiny 140 dětí pražské aglomerace I. až III. pigmentačního typu ukázalo, že jimi bývá při dlouhodobém pobytu na letním slunci nebo při opalování chráněno přibližně 93 %. Za těchto podmínek je k fotoprotekci používá 59 % dětí vždy, zbývajících 41 % jen někdy.

Sdělený začátek užívání OP byl u velkého procenta dětí nadměrně pozdní (průměrně 3,75 roku); někdy však se OP první použily dokonce až v 10 letech. Nejpoužívanějšími OP byly krémy, méně časté byly kombinace krémů a pletových mlék, dále pak opalovací mléka samotná a konečně oleje. Další galenické formy OP používal jen malý počet vyšetřovaných.

Solární protektivní faktor OP nebyl u značné části účastníků studie dostatečně vysoký; 60 % dětí používalo prostředky se SPF nižším než 20, dalších 9 dětí dokonce nižším než 10! Nová sdělení doporučují při opalování rozhodně používání OP se SPF vysokým (většinou nad 40) (např. 9).

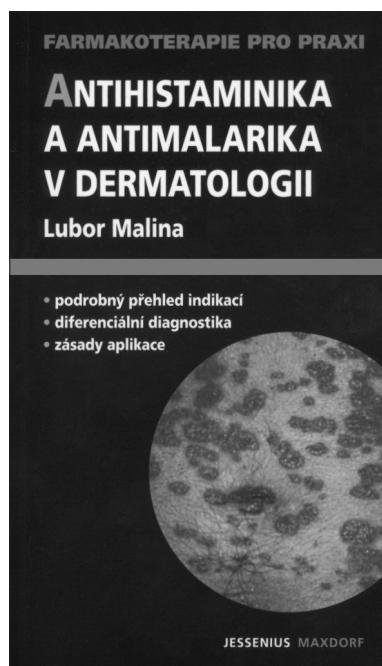
Zajímavým výsledkem průzkumu, v tomto případě spíše v oblasti socio-ekonomické, je skutečnost, že v zemi s tolika sociálními stesky se jezdí každoročně s dětmi rekreovat k moři téměř polovina (43,5 %) rodin vyšetřovaných dětí.

Zkratky

- OP – fotoprotektivní prostředky
- SPF – solární fotoprotektivní faktor
- UV – ultrafialové záření

LITERATURA

1. **Hawk, J. L. M.:** Cutaneous photoprotection. Arch. Dermatol., 2003, 139, s. 527-530.
2. **Lim, H. W., Cooper, K.:** The health of solar radiation and prevention strategies. Report of the Environment Council, American Academy of Dermatology. Am. Acad. Dermatol., 1999, 41, s. 81-99.
3. **Kaminester, L. H.:** Current concepts. Photoprotection. Arch. Fam. Med., 1996, 5, s. 289-295.
4. **Ullrich, S. E., Tae-Heung Kim, Ananthaswamy, H. N. et al.:** Sunscreen effects on UV-induced immune suppression. J. Invest. Derm., Symp. Proc., 1999, 4, s. 65-69.
5. **Schauder, S.:** Prophylaxe (Lichtschutz). Licht und Haut. E. Macher, et al., Eds., Zulpich, 1993, s. 187-217.
6. **Wolf, P., Young, A.:** Photoprotection. Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods. Krutmann, J., Höningmann, H., Elmet, C. A., Bergstresser P. R. (Eds.). Springer, Berlin, 2001, s. 303-328.
7. **Malina, L.:** Fotoprotekce. Fotodermatózy. Praha, Maxdorf, 2005, s. 158-166.
8. **Etlér, K.:** Fotoprotekce kůže. Ochrana kůže před účinky UV záření. Praha, Triton, 2004, 133 s.
9. **Naylor, M., Robinson, J. K.:** Sunscreen, sun protection, and our many failures. Arch. Dermatol., 2005, 141, s. 1025.



ANTIHISTAMINIKA A ANTIMALARIKA V DERMATOLOGII

Lubor Malina

Publikace si klade za cíl seznámit širokou dermatologickou obec s aktuální nabídkou antihistaminik a antimalarik užívaných v léčbě kožních chorob. Podrobně se zabývá diagnostikou nemoci, indikacemi a terapií těmito preparáty, upozorňuje na kontraindikaci a případné interakce s léky jiných farmakologických skupin. Ucelené sdělení tohoto typu není u nás zatím k dispozici, přitom spektrum chorob léčených antihistaminiky a antimalariky je rozsáhlé a některá antihistaminika se podávají i preventivně nebo jako symptomatika. Antihistaminika, používaná vesměs u alergických chorob a anafylaktických stavů, stejně jako antimalarika, ordinovaná většinou u pojivových onemocnění (někdy s podporou fotoprotekce), jsou sloučeninami, jejichž podávání často vyžaduje spolupráci s lékaři jiných oborů, jak publikace zdůrazňuje. Pro rychlou orientaci čtenáře a přehlednost knížky byly zařazeny tabulky, obrázky a schémata aplikací popisovaných léčiv.

Vydal Maxdorf v roce 2005, edice Farmakoterapie pro praxi,
ISBN 80-7345-065-8, formát 110 x 190 mm, brož., 82 str., cena 195 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

KAZUISTIKA

Mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie (syndrom MNGIE)

¹Honzík T., ¹Tesařová M., ¹Hansíková H., ²Krijt J., ³Beneš P., ⁴Zámečník J.,
¹Wenchich L., ^{1,2}Zeman J.

¹Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

²Ústav dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

³Interní oddělení Nemocnice na Homolce, Praha

⁴Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie (MNGIE) je onemocnění, které je způsobeno poruchou jaderně kódované thymidinofosforylázy (TP) s autozomálně recesivním typem dědičnosti. Na biochemické úrovni se MNGIE projevuje poruchou mitochondriálního energetického metabolismu a na molekulární úrovni mnohočetnými delecemi v mitochondriální DNA (mtDNA), které vznikají sekundárně jako důsledek nerovnováhy v množství mitochondriálních nukleotidů potřebných pro mtDNA replikaci. Klinicky se MNGIE projevuje jako multisystémové onemocnění charakterizované neprospíváním až dystrofií, gastrointestinální dysmotilitou s projevy pseudoobstrukce, ptózou, difúzní leukoencefalopatií, periferní neuropatií a myopatií. Předkládáme výsledky klinických, metabolických, histologických a molekulárních analýz u pacienta s MNGIE.

Metody a výsledky. Třiatřicetiletý muž s výškou 168 cm a hmotností 34 kg, střední dysmotilitou, externí oftalmoplegií, periferní neuropatií, leukoencefalopatií a hyperlaktacidemií byl doporučen k metabolickému vyšetření. Histochemické vyšetření svalové biopsie ukázalo subsarkolemální nahromadění zmnožených mitochondrií a „ragged-red fibers“. Plazmatické hladiny thymidinu (6,6 μmol/l, norma <0,05 μmol/l) a deoxyuridinu (15 μmol/l, norma <0,05 μmol/l) byly výrazně zvýšené a aktivita TP v izolovaných lymfocytech byla nízká (0,02 μmol/h/mg proteinu, referenční rozmezí 0,78±0,18). Molekulární analýzy ukázaly přítomnost mnohočetných delecí v mtDNA a v genu pro TP byla nalezena homozygotní mutace 1419G>A (Gly145Arg). Oba rodiče jsou zdraví heterozygoti.

Závěry. Na diagnózu MNGIE je nutno pomýšlet především u pacientů s neprospíváním a poruchami střední motility, u kterých se současně rozvíjí i neurologické příznaky. Metodou volby při diagnostice MNGIE je stanovení hladiny thymidinu v krvi, ale pro genetické poradenství v postižené rodině je nutná diagnostika na enzymatické a molekulární úrovni.

Klíčová slova: MNGIE, gastrointestinální dysmotilita, thymidin, thymidinofosforyláza, *ECGF1*.

ABSTRACT

Honzík T., Tesařová M., Hansíková H. et al.: Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE)

Background. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) is a disorder with autosomal recessive inheritance caused by mutations in the gene encoding thymidine phosphorylase (TP). TP deficiency results in imbalance of mitochondrial pool of nucleotides leading secondary to multiple deletions and depletion of mitochondrial DNA (mtDNA) and impairment of oxidative phosphorylation system. The disease is clinically characterized by gastrointestinal dysmotility with symptoms of pseudo-obstruction, severe failure to thrive, ptosis, leukoencephalopathy, peripheral neuropathy and myopathy. We present results of the clinical, histochemical, biochemical and molecular analyses of the first Czech patient with MNGIE syndrome.

Methods and Results. Man, 33-years old with twenty-year history of failure to thrive (height 168 cm, weight 34 kg) and progressive gastrointestinal dysmotility, external ophthalmoplegia, leukoencephalopathy and peripheral neuropathy was recommended to metabolic center. Histochemical analyses in muscle biopsy showed the presence of „ragged red fibers“ with focal decrease of cytochrome c oxidase activity, but spectrophotometric analyses in isolated muscle mitochondria revealed normal activities of all respiratory chain complexes. Metabolic investigation revealed markedly increased plasma level of thymidine (6.6 μmol/l, controls <0.05 μmol/l) and deoxyuridine (15 μmol/l, controls <0.05 μmol/l). The activity of TP in isolated lymphocytes was low (0.02 μmol/hour/mg protein, reference range 0.78±0.18). Molecular analyses in muscle biopsy revealed multiple mtDNA deletions and homozygous mutation 1419G>A (Gly145Arg) was found in gene for TP. Both parents are heterozygotes.

Conclusions. MNGIE has to be considered in patients presenting with a combination of gastrointestinal and neurological symptoms. Plasma level of thymidine may serve as the best method for laboratory screening of MNGIE, but molecular analyses are necessary for genetic counselling and prenatal diagnosis in affected families.

Key words: MNGIE, gastrointestinal dysmotility, thymidine, thymidine phosphorylase, *ECGF1*.

Ho.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 665–670.

Mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie (syndrom MNGIE) je onemocnění s autozomálně recesivním typem dědičnosti. Je způsobeno poruchou funkce nukleárně kódovaného enzymu thymidinofosforylázy, která se na biochemické úrovni projevuje poruchou mitochondriálního energetického metabolismu a na molekulární úrovni mnohočetnými delekcemi v mitochondriální DNA (mtDNA), které vznikají sekundárně jako důsledek nerovnováhy v množství mitochondriálních nukleosidů potřebných pro mtDNA replikaci.

První pacient s MNGIE syndromem byl popsán v roce 1976 pod obrazem kongenitální okuloskeletální myopatie s nálezem abnormálních mitochondrií ve svalové a jaterní tkáni (1). Výskyt onemocnění v populaci není znám, dosud bylo popsáno méně než sto pacientů, ale zpočátku pod různými akronymy, která splňují diagnostická kritéria pro MNGIE syndrom, jako je například syndrom okulogastrointestinální muskulární dystrofie (OGIMD) (2), myoneurogastrointestinální encefalopatie (MNGIE) (3), syndrom polyneuropatie, oftalmoplegie, leukoencefalopatie a intestinální pseudoobstrukce (POLIP) (4) či syndrom mitochondriální encefalomyopatie se senzorimotorickou polyneuropatií, oftalmoplegií a pseudoobstrukcí (MEPOP) (5). Od roku 1994 je již v literatuře všeobecně akceptován název MNGIE (mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie) (6).

Klinicky je syndrom MNGIE charakterizován gastrointestinální dysmotilitou a pseudoobstrukcí, neprospíváním až kachexií, ptózou a/nebo oftalmoplegií (porucha pohledu vzhůru), periferní neuropatií, leukoencefalopatií a histologicky a histochemicky prokazatelnými abnormalitami mitochondrií.

V našem sdělení předkládáme klinickou manifestaci a výsledky biochemických, metabolických, molekulárně genetických a histochemických analýz u prvního českého pacienta s mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatií (MNGIE).

POUŽITÉ METODY

Thymidin a deoxyuridin v plazmě byly stanoveny metodou kapalínové chromatografie na koloně plněné reverzní fází s detekcí v UV oblasti pomocí detektoru s diodovým polem (7, 8).

Aktivity komplexů dýchacího řetězce, NADH:koenzym Q reduktáza (komplex I), sukcinát:koenzym Q reduktáza (komplex II), koenzym Q:cytochrom *c* reduktáza (komplex III), cytochrom *c* oxidáza (COX, komplex IV), NADH:cytochrom *c* reduktáza (komplex I+III), sukcinát:cytochrom *c* reduktáza (komplex II+III), a citrát syntáza, byly stanoveny v izolovaných svalových mitochondriích spektrofotometricky při 37 °C podle standardních metod (9). Mitochondriální frakce byla izolována z nativní svalové tkáně (10).

Polarografická analýza

Konsumce kyslíku v izolovaných svalových vláknech byla měřena při 30 °C na polarografu OROBOROS Oxygraph (Anton Paar, Innsbruck, Austria) v médiu obsahujícím 0,5 mM EDTA, 3 mM MgCl₂, 20 mM taurine, 10 mM KH₂PO₄, 20 mM HEPES, 200 mM sacharózy, BSA 1g/l, pH 7,1. Polarografické měření bylo provedeno mnoha substrátovou inhibiční analýzou (11, 12) v přítomnosti 1 mM ADP. Použité substráty a inhibitory byly následující: 10 mM pyruvát + 5 mM malát, 10 mM glutamát + 5 mM malát, 5 μM cytochrom *c*, 1,25 μM rotenon, 10 mM sukcinát, 2,5 μM antimycin A, 2 mM askorbát + 500 μM TMPD.

Aktivita thymidinofosforylázy

Aktivita thymidinofosforylázy byla měřena v izolovaných lymfocytech spektrofotometricky jako přeměna thymidinu na thymin při 300 nm (13). Lymfocyty byly izolovány z periferní krve na gradientu ficollu. Peleta lymfocytů byla homogenizována v lyzačním pufru (50 mM Tris-HCl, pH 7,2, 1% Triton X-100, 2 mM PMSF, 0,02% 2-merkaptetanol), homogenát byl sonikován a vzorky byly centrifugovány (20 000g, 20 min, 4 °C). Na jednu analýzu byl použit supernatant, který obsahoval cca 150–200 mg proteinu. Protein byl stanovován dle Lowryho (14). Reakční směs o celkovém obje-

mu 0,1 ml, ve složení: vzorek supernatantu, 0,2 M Tris, pH 6,5, 0,1 M Na₂HAsO₄, 10 mM thymidin, byla inkubována při 37 °C po dobu 30 min. Reakce byla zastavena přidávkem 1 ml 0,3 M NaOH. Množství vzniklého thyminu bylo stanoveno spektrofotometricky při 300 nm ($\epsilon=3,4 \times 10^3$ l/mol/cm).

DNA analýzy

Genomová DNA byla izolována ze vzorku svalové tkáně a krve metodou fenolové extrakce. Mutační analýza genu *ECGF1* (Ensembl ID: ENSG0000025708) pro thymidinofosforylázu byla provedena metodou přímého sekvenování na genetickém analyzátoru ABI3100 Avant (Applied Biosystems, USA). Devět z deseti exonů (exony 2–10) a přiléhající intronové oblasti byly amplifikovány pomocí specifických primerů (15). PCR produkty byly po přečištění sekvenovány v obou směrech kitem BigDye Terminator Kit v 3.1 (Applied Biosystems, USA). Genomová DNA byla použita i pro amplifikaci celé molekuly mtDNA. Pomocí dvou sad specifických primerů lokalizovaných v kontrolní oblasti mtDNA a v genu *MTRNR2* (kódující 16S mitochondriální ribozomální podjednotku) (16) byla amplifikována celá molekula mtDNA polymerázou LA TAQ (Takara, Japonsko). Podmínky PCR reakce byly: 30 x denaturace 94 °C 20 sec, annealing a elongace 68 °C 15 min. Závěrečná elongace byla při 68 °C 12 minut. PCR produkty byly rozděleny na 1,2% agaróze v 1xTBE pufru a vizualizovány pomocí ethidiumbromidu v UV světle.

Histochemická vyšetření

Probléha na kryostatových řezech svalové tkáně zmražené v izopentanu. Kromě klasického barvení trichromem modifikovaným dle Gomoriho byla prokazována přítomnost cytochrom *c* oxidázy (COX) a sukcinátdehydrogenázy (SDH). Ve svalových vláknech bylo zkoumáno subsarkolemální nahromadění reakčního produktu SDH, ragged-red fibers (RRF) a změny aktivity COX. Kromě těchto metod byla ve svalové biopsii provedena všechna standardní histologická a imunohistochemická vyšetření pro vyloučení jiné primární myopatie.

POPIS PŘÍPADU

Muž, 33 let (obr. 1), se narodil z fyziologického těhotenství s normální porodní hmotností (3050 g) a délkou (52 cm). Poporodní adaptace byla bez komplikací. Plně kojen byl 6 měsíců, částečně do 16 měsíců a dobře prospíval. Pokles v percentilovém grafu váhy byl poprvé pozorován od 6 let, kdy měl hmotnost mezi 3.–10. percentilem. Zvýšené únavy a prvních obtíží se zažíváním, mezi které patřily intermitentní bolesti břicha, občasná zvracení, nadýmání, ruktace, meteorismus a intermitentně řidší až průjmovitě stolice, si pacient všiml v období puberty. Ve 14 letech byla stanovena diagnóza pseudoobstrukčního syndromu nejasné etiologie. Pro opakované bolesti břicha a zvracení často odmítal jíst, a pokud jedl, tak jen malé dávky. Největší váhy (46 kg při výšce 168 cm) dosáhl ve věku 22 let. Gastrointestinální obtíže však přetrvávaly, pacient měl výraznou pyrózu a začal hubnout (42 kg). Endoskopické vyšetření ukázalo gastroesofageální reflux a bulbitis. Pro váhový úbytek (40 kg) a odmítání jídla byl ve věku 26 let vyšetřován na psychiatrii, ale předpokládaná diagnóza mentální anorexie nebyla potvrzena. Řadu let pracoval jako artista, ale pro úbytek svalové síly již fyzicky na svou práci nestačil. Kachektizuje, ve 28 letech vážil 38 kg. Rentgenové vyšetření střeva dvojím kontrastem ukázalo dilataci ilea s vyhlazenými slizničními řasami. Výsledek enterobiopsického vyšetření vyloučila celiakální sprue a dechový test ukázal normální funkci exokrinního pankreatu. Klinický stav pacienta se nadále horšil, ve 30 letech vážil 34 kg, měl 4–5x denně řídké vodnaté stolice a křečovitě bolesti břicha doprovázené zvracením (zejména v noci) a stěžoval si na trvalý meteorismus, pyrózu a borborygmy. Prohlubovala se únava a fyzická nevykonnost, pacient si všiml tíhy ve víčkách a pocitu chladu a necitlivosti prstů. Neurologické vyšetření ukázalo ptózu a zevní oftalmoplegii. Kontrolní gastroenterologické vyšetření včetně gastrokopie a enterolýzy ukázalo inkompetenci kardiie a obraz dráždivého žaludku, subileózní stav, zánětlivou stenózu klíčky tenkého střeva na přechodu jejunu



Obr. 1. Muž, 33 let, s mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatií (MNGIE)

a ilea. Pro podezření na Crohnovu chorobu byly nasazeny kortikoidy, ale léčba byla bez klinického efektu. Snaha zlepšit stav výživy nazo-jejunální sondou nebo totální parenterální výživou měla jen transitor- ní efekt (vzestup váhy z 34 na 37 kg). Na parenterální výživě měl pacient tendenci k hypertriacylglycerolémii (>7 mmol/l) i při mini- málním přívodu cukru (4–5 mg/kg/min) a tuků (1–2 g/kg). Vybrané klinické příznaky jsou uvedeny v tabulce 1. Pacientova sestra a matka jsou zdraví, otec je léčen pro Bechtěrevovu nemoc (náš pacient je HLA B27 negativní).

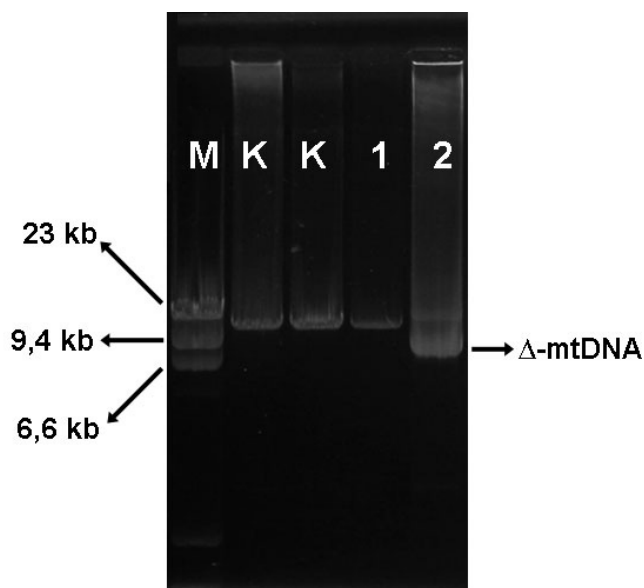
VÝSLEDKY

Biochemické analýzy ukázaly hraniční aktivity aminotransferáz (AST 0,96 μ kat/l), normální aktivitu kreatinkinázy (CK 1,03 μ kat/l), intermitentní hypertriacylglycerolémii (3–4 mmol/l, při TPN >7 mmol/l). Hypoalbuminémie (23 g/l) bez hyperproteinurie a mírná hypogamaglobulinémie (IgG 6,7 g/l) vedly k podezření na „protein losing enteropatii“.

EMG vyšetření ukázalo zpomalené vedení motorických i senzi- tivních vláken při demyelinizační neuropatii a MRI CNS ukázala obraz leukodystrofie.

Metabolická vyšetření v krvi ukázala zvýšenou hladinu laktátu (3–4 mmol/l, norma <2,1 mmol/l) a alaninu (525 μ mol/l, norma <500 μ mol/l). V likvoru byly nalezeny zvýšené hladiny laktátu (4,1 mmol/l, norma <2,3 mmol/l) i bílkoviny (0,46 g/l, norma <0,2 g/l). V plazmě byly výrazně zvýšené koncentrace thymidinu (6,6 μ mol/l, norma <0,05 μ mol/l) a deoxyuridinu (15 μ mol/l, norma <0,05 μ mol/l) a aktivita thymidinfosforylázy v izolovaných lymfo- cytech byla snížena <3 % průměru kontrol (pacient 0,02 μ mol/h/mg proteinu, referenční rozmezí 0,78 \pm 0,18).

Molekulárně genetické vyšetření ve svalové biopsii ukázalo přítomnost mnohočetných delecí mtDNA (obr. 2) a v genu pro thymi-



Obr. 2. Amplifikace mtDNA pomocí LX-PCR

Amplifikace mtDNA z pacientovy krve ukázala přítomnost pouze fragmentu odpovídající normální, nedeletované molekule mtDNA. Amplifikace mtDNA ze svalu pacienta, kromě fragmentu odpovídajícího normální molekule mtDNA byl přítomen i další, kratší PCR produkt, který odpovídá deletované molekule mtDNA.

M – marker molekulové velikosti, K – kontrola,
1 – pacient DNA krev, 2 – pacient DNA sval

dinfosforylázu byla nalezena homozygotní mutace 1419G>A (Gly145Arg). Oba rodiče jsou heterozygoti.

Histochemické vyšetření vzorku svalové biopsie ukázalo mírný kombinovaný vzorec myopatických a neurogeních změn s fokální subsarkolematickou akumulací reakčního produktu SDH a přítom- nost RRF (jak v barvení Gomoriho trichromem, tak v průkazu SDH) a dále SDH-pozitivitou stěny cévní a fokálním oslabením aktivity cytochrom *c* oxidázy ve svalových vlákních. V izolovaných svalových mitochondriích jsme však v porovnání s kontrolním materiálem neprokázali významnější rozdíly v aktivitách, množství nebo složení komplexů dýchacího řetězce a pyruvátdehydrogenázy.

DISKUZE

Mitochondriální poruchy představují klinicky, biochemicky i geneticky heterogenní skupinu onemocnění, která se významně podílí na nemocnosti dětí i dospělých. Mitochondrie zasahují do celé řady buněčných pochodů, ale jejich základní biologickou funkci je syntéza ATP. Zhruba 90 % energetických potřeb organismu nutných pro život je zajišťováno produkcí ATP systémem dýchací- ho řetězce a ATP syntázy (systém OXPHOS) na vnitřní mitochon- driální membráně. Z klinického hlediska se mitochondriální one- mocnění především projevují postižením tkání s vysokými energetickými nároky, nejčastěji se setkáváme s funkčními poru- chami na úrovni CNS, svalů, srdce, jater, pankreatu a střeva (17). Výskyt mitochondriálních onemocnění není přesně znám, prevalen- ce je zřejmě častější než 1:3400 (18).

Syntéza OXPHOS je jako jediná výjimka v biologii člověka říze- na funkčním propojením dvou genetických systémů – geny v nukleární DNA a geny v mitochondriální DNA. Z molekulárního pohledu tak mohou být poruchy OXPHOS způsobeny generalizo- vanou nebo tkáňově specifickou poruchou exprese nukleárně kódo- vaných genů s mendelovským typem dědičnosti, bodovými muta- cemi nebo mikrolelacemi v mtDNA s maternálním typem dědičnosti, rozsáhlými delecemi a duplikacemi mtDNA se spora-

Tab. 1. Klinické informace o průběhu onemocnění u pacienta s MNGIE syndromem a frekvence klinických projevů onemocnění u 52 pacientů s MNGIE syndromem v literatuře (25)

Základní data	literární přehled n= 52	náš pacient
průměrný věk žijících pacientů	30,3 let (7–53 let)	33 let
pohlaví	25 muži, 27 ženy	muž
věk začátku obtíží	18,7 let (5 měsíců-43 let)	12–14 let
věk úmrtí (n=21)	37,1 let (18–58 let)	–
průměrná výška, muži	170,2±11,2 cm	168 cm
průměrná váha, muži	41,3±8 kg	37 kg
průměrná váhová ztráta	14 kg (6–30 kg)	12 kg
Klinické příznaky	literární přehled	náš pacient
první příznak onemocnění-gastrointestinální	53 %	+
přítomnost gastrointestinálních obtíží	100 %	+
borborygmy	96 %	+
bolesti břicha	95 %	+
průjem	94 %	+
pocit brzké sytosti	89 %	+
křečovitě bolesti břicha „cramps“	86 %	+
nauzea/zvracení	74 %	+
pseudoobstrukce	64 %	+
divertikulóza	63 %	–
gastroparéza	60 %	+
dysfagie	41 %	–
hepatopatie	25 %	+
kachexie	100 %	+
přítomnost neurologických příznaků	100 %	+
periferní neuropatie	100 %	+
ptóza	100 %	+
oftalmoparéza	98 %	+
areflexie	83 %	–
porucha sluchu	47 %	–
pigmentová degenerace sítnice	8 %	–
mentální retardace	2 %	–
demence	0 %	–

dickým výskytem nebo mohou být vyvolány toxickými vlivy zevního prostředí. V mitochondriální onemocnění mohou vyústit i poruchy v systému, který ovlivňuje nejen asemblaci a stabilitu jednotlivých komplexů, ale i regulaci integrity a množství kopií mitochondriální DNA (19–21).

U pacientů s mitochondriálním onemocněním již bylo nalezeno více než 100 bodových mutací a několik set delecí v mtDNA. V rodinách s mitochondriálním onemocněním, která jsou způsobena bodovými mutacemi v mtDNA, se onemocnění obvykle přenáší vertikálně přes matky. Do této skupiny mitochondriálních onemocnění patří především syndrom MELAS (mitochondriální encefalopatie, laktátová acidóza a iktu-stroke podobné příhody), syndrom MERRF (myoklonická epilepsie, ragged red fibers) a syndrom LHON (Leberova hereditární optická neuropatie). Naopak u pacientů s mtDNA delecemi se může onemocnění vyskytovat sporadicky, například u pacientů s Kearns-Sayre syndromem (chronická progresivní externí ophthalmoplegie, porucha srdečního převodního systému, porucha sluchu atd).

V literatuře stoupá i počet pacientů s mtDNA delecemi, u kterých se dědičnost onemocnění řídí mendelovskými zákony. Replikace a oprava mtDNA je kompletně závislá na funkci řady nukleárně kódovaných proteinů, takže nepřekvapuje, že mtDNA delece mohou být způsobeny i mutacemi v nukleárně kódovaných genech (22). Existují rodiny s progresivní externí ophthalmoplegií (PEO), u kterých byl prokázán autozomálně dominantní nebo autozomálně recesivní typ dědičnosti (23). Do skupiny mitochondriálních one-

mocnění s delecemi v mtDNA a autozomálně recesivním typem dědičnosti patří i syndrom MNGIE (23).

U pacientů s MNGIE se první klinické příznaky onemocnění mohou objevit v širokém rozmezí od kojeneckého věku až do 5. decenia, ale nejčastěji nastupují podobně jako u našeho pacienta během dospívání (24, 25). Mezi nejčastější příznaky patří gastrointestinální obtíže (u 56 % pacientů) následované zevní ophthalmoplegií (24 %), vzácněji onemocnění začíná periferní neuropatií (25). Jen výjimečně nedochází u pacientů s MNGIE syndromem k postižení gastrointestinálního traktu (26).

Začátek onemocnění se může lišit i u sourozenců s identickým genetickým defektem (27). Progrese onemocnění je obvykle pozvolná, což často oddaluje stanovení správné diagnózy o 10–30 let. U našeho pacienta byla diagnóza stanovena 20 let po nástupu prvních obtíží. Jeho gastrointestinální obtíže se objevily v období puberty, ale prvním projevem onemocnění již mohlo být i neprospívání, které bylo dokumentováno na začátku školního věku. Výrazná gastrointestinální symptomatologie a neurologické postižení bylo u našeho pacienta vyjádřeno na začátku 3. decenia, oboustranná ptóza a těžká zevní ophthalmoplegie byla rozpoznána ve 30 letech. V poslední době progreduje i periferní neuropatie s pocity necitlivosti a snadného prochladnutí prstů. Před stanovením diagnózy byl pacient opakovaně vyšetřován a léčen na řadě pracovišť pro vředovou chorobu, mentální anorexii a podezření na Crohnovu chorobu.

Dysmotilita gastrointestinálního traktu jako dominující klinický

příznak je způsobena neuromuskulární dysfunkcí. Dysmotilitou může být postižena většina gastrointestinální traktu od orofaryngu (28) až po tlusté střevo (29, 30). Specifická manifestace zahrnuje nauzeu, zvracení, pocit brzké sytosti, gastroparézu, borborygmy, meteorismus, průjem, křečovitě bolesti břicha, syndrom pseudoobstrukce. Rovněž dysfagie je častým příznakem vedoucím až k aspiračním bronchopneumoniím. U pacientů s MNGIE lze pomocí radiografických studií demonstrovat hypoperistaltiku, atonický a rozšířený žaludek, dilatované duodenum a divertikly tenkého či tlustého střeva (24, 28, 31). Nedostatečný příjem stravy (nauzea, zvracení, bolesti břicha) a sekundární malabsorbce (bakteriální přerůstání při hypomotilitě a dilataci střevních kliček) vedou k rozvoji kachexie. U dospělých pacientů dosahuje průměrná ztráta váhy od začátku klinických příznaků 14 kg (rozmezí 6–30 kg). Průměrná váha postižených mužů je cca 37–40 kg a postižených žen 35–37 kg. Ztráta váhy u našeho pacienta s výškou 168 cm byla 12 kg (z 46 na 34 kg). V literatuře se udává, že příznaky pseudoobstrukce, nauzea, ataky zvracení a křečovitě bolesti břicha se obvykle vyskytují 1–2x týdně až 4–5x denně, frekvence řídké kašovité a zápachajících stolic je nejčastěji 2–3x denně. Vyšetření polykacího aktu u našeho pacienta ukázalo gastroparézu a inkompetenci kardií, vyšetření pomocí enteroklýzy ukázalo dilataci kliček tenkého střeva.

Na rozdíl od výrazných gastrointestinálních obtíží jsou neurologické příznaky onemocnění většinou mírnější. U většiny pacientů se v průběhu onemocnění objeví periferní neuropatie, porucha sluchu a ptóza a zevní oftalmoplegie, u starších nemocných se rozvíjí i glaukomu podobné příznaky (32). Byla popsána i pigmentová degenerace sítnice a mírná atrofie očního nervu (33, 34). Periferní neuropatie se manifestuje „stocking-glove“ senzitivní ztrátou a absencí šlacho-okosticových reflexů. Neuropatie může vést až k těžké distální svalové slabosti (35, 36), méně často k paroxysmální bolesti při neuralgii n. trigeminu (37). U některých pacientů s MNGIE byla chybně diagnostikována chronická demyelinizující zánětlivá polyneuropatie a demyelinizační Charcot-Marie-Tooth neuropatie (36). Ve studii Hirano et al. z roku 2004 (25) ukázalo vyšetření MRI CNS známky difúzní leukoencefalopatie u všech 33 vyšetřovaných pacientů s MNGIE. S těmito nálezy koreluje i výsledek vyšetření MRI CNS u našeho pacienta. Naopak demence nebyla zatím popsána u žádného pacienta s MNGIE a mírná mentální retardace pouze u jednoho (25).

Histochemické vyšetření svalové biopsie u našeho pacienta ve shodě s literárními údaji (38) ukázalo fokální subsarkolemální akumulaci SDH produktu, přítomnost ragged red fibers a fokální oslabení aktivity cytochrom *c* oxidázy. Na rozdíl od jiných autorů jsme však v izolovaných svalových mitochondriích nenalezli pokles aktivity komplexů dýchacího řetězce (38, 39).

Molekulární podstatou syndromu MNGIE je porucha funkce nukleárně kódovaného genu pro thymidinofosforylázu (TP), která se podílí na metabolismu pyrimidinových nukleotidů tím, že katalyzuje reverzibilní fosforolýzu thymidinu na thymin a 2-deoxy-D-riboza-1-fosfát. Současně degraduje i deoxyuridin. Nedostatečná aktivita TP vede k akumulaci thymidinu a deoxyuridinu a způsobuje nerovnováhu v „poolu nukleotidů“, zejména v mitochondriích, které jsou více než na „de novo syntéze“ závislé na nukleosidové „salvage“ metabolické cestě (38). Zvýšení koncentrace intramitochondriální dTTP (deoxythymidintrifosfát) vede k nerovnováze v dNTP (deoxynukleotidtrifosfát) poolu a v konečném efektu k mnohočetným delecím mtDNA (38, 40), které jsme našli i u našeho pacienta. Extrémně vysoká koncentrace thymidinu a deoxyuridinu u našeho pacienta (120–300x nad normu) vysvětluje přítomnost mtDNA delecí. Ke klinické manifestaci MNGIE je nutná téměř kompletní ztráta aktivity TP (<5 %), proto jsou přenašeči onemocnění klinicky zdraví (38). U našeho pacienta byla aktivita TP snížena pod 3 % ve srovnání se zdravými kontrolami. V genu pro TP bylo dosud popsáno více než 30 mutací. U našeho pacienta jsme v genu pro TP našli bodovou muta-

ci 1419G>A (Gly145Arg) v homozygotní formě. Tuto mutaci a její patogenicitu poprvé popsal Hirano M. et al. v roce 2004 (25).

MNGIE je závažné onemocnění a prognóza pacientů není příznivá. Morbidita pacientů s MNGIE je vysoká, kauzální léčba není známá, průměrný věk při úmrtí je 38 let (rozmezí 26–58 let) (25). Klidová tachykardie a časté palpitace (v rámci dysfunkce vegetativního nervového systému) lze zmírnit podáním beta-blokátorů, bakteriální přerůst podáním metronidazolu a probiotik. Zmírnění kolikovitých bolestí břicha a projevů pseudoobstrukce bylo popsáno po provedení neurolyzy celiakálního nervového plexu (24). Popisuje se, že včasné chirurgické odstranění divertiklů tenkého a tlustého střeva může předejít příznakům náhlé příhody břšní. Naopak podávání vitamínového „koktejlů“ (B₁, B₂, C, E, koenzymu Q₁₀) a substituce pankreatických enzymů je bez efektu. Hemodialýza u dvou pacientů snížila o 50 % koncentraci thymidinu a deoxyuridinu v krvi, ale již tři hodiny po jejím ukončení se koncentrace nukleotidů v krvi vrátila k původním vysokým hodnotám (41).

ZÁVĚR

MNGIE je mitochondriální onemocnění, na které je nutno pomyslet především u pacientů s neprospíváním, u kterých se kombinují gastrointestinální obtíže spojené s poruchou střevní motility a neurologická symptomatologie. Metodou volby při diagnostice MNGIE je stanovení hladiny thymidinu v krvi, ale pro účely genetického poradenství v postižené rodině je nutná diagnostika na enzymatické a molekulární úrovni.

Zkratky

AST	– aspartátaminotransferáza
dNTP	– deoxynukleotid trifosfát
dTTP	– deoxythymidin trifosfát
ECGF 1	– endothelial cell growth factor 1
EMG	– elektromyografie
KSS	– Kearns-Sayre syndrom
LHON	– Leberova dědičná optická neuropatie
LX PCR	– long extension polymerázová řetězová reakce
MEPOP	– syndrom mitochondriální encefalomyopatie se sensorimotorickou polyneuropatií, oftalmoplegií a pseudoobstrukcí
MNGIE	– mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie
mtDNA	– mitochondriální deoxyribonukleová kyselina
nDNA	– nukleární deoxyribonukleová kyselina
NMR	– nukleární magnetická rezonance
OGIMD	– syndrom okulogastrointestinální muskulární dystrofie
OXPHOS	– systém oxidativní fosforylace
PEO	– progresivní zevní oftalmoplegie
POLIP	– syndrom polyneuropatie, oftalmoplegie, leukoencefalopatie a intestinální pseudoobstrukce
RNA	– ribonukleová kyselina (t-transferová, r-ribosomální)
RRF	– ragged red fibres
SDH	– sukcinátdehydrogenáza
TMPD N, N, N _e , N _e	– tetramethyl-p-phenylendiamin dihydrochlorid
TP	– thymidin fosforyláza
TPN	– totální parenterální výživa

LITERATURA

1. Okamura, K., Santa, T., Nagae, K. et al.: Congenital ocular skeletal myopathy with abnormal muscle and liver mitochondria. *J. Neurol. Sci.*, 1976, 27, s. 79-91.

2. **Anuras, S., Mitros, F., Nowak, T. et al.:** A familial visceral myopathy with external ophthalmoplegia and autosomal recessive transmission. *Gastroenterology*, 1983, 84, s. 346-353.
3. **Bardosi, A., Creutzfeldt, W., DiMauro, S. et al.:** Myo-, neuro-, gastrointestinal encephalopathy (MNGIE syndrome) due to partial deficiency of cytochrome-c-oxidase. A new mitochondrial multisystem disorder. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 1987, 74, s. 248-258.
4. **Simon, L. T., Horoupian, D. S., Dorfman, L. J. et al.:** Polyneuropathy, ophthalmoplegia, leukoencephalopathy and intestinal pseudo-obstruction. POLIP syndrome. *Ann. Neurol.*, 1990, 28, s. 349-360.
5. **Rowland, L. P.:** Progressive external ophthalmoplegia. *Handbook Clin. Neurol.*, 1992, s. 287-329.
6. **Hirano, M., Silvestri, G., Blake, D. M. et al.:** Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorders. *Neurology*, 1994, 44, s. 721-727.
7. **Morris, G. S., Simmonds, H. A.:** Use of a fundamental elution protocol for the development of reversed-phase high-performance liquid chromatography enabling rapid simultaneous determination of purines, pyrimidines and allied compounds commonly found in human biological fluids. *J. Chromatogr.*, 1985, 344, s. 101-113.
8. **Martí, R., Spinazzola, A., Tadesse, S. et al.:** Definitive diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy by biochemical assays. *Clin. Chem.*, 2004, 50, s. 120-124.
9. **Rustin, P., Chretien, D., Bourgeron, T. et al.:** Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin Chim Acta*, 1994, 228, s. 35-51.
10. **Makinen M., Lee, C. P.:** Biochemical studies of skeletal muscle mitochondria. I. Microanalysis of cytochrome content, oxidative and phosphorylative activities of mammalian skeletal muscle mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1968, 126, s. 75-82.
11. **Kunz, W. S., Kuznetsov, A. V., Schulze, W. et al.:** Functional characterization of mitochondrial oxidative phosphorylation in saponine-skinned human muscle fibers. *Biochim. Biophys. Acta*, 1993, 144, s. 46-53.
12. **Sperl, W., Skladal, D., Lanznaster, A. et al.:** Polarographic studies of saponin-skinned muscle fibres in patients with mitochondrial myopathies. *J. Inher. Metab. Dis.*, 1994, 17, s. 307-310.
13. **Spinazzola, A., Martí, R., Nishino, I. et al.:** Altered thymidine metabolism due to defects of thymidine phosphorylase. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, s. 4128-4133.
14. **Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., Randall, R. J.:** Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, s. 265-275.
15. **Slama, A., Lacroix, C., Plante-Bordeneuve, V. et al.:** Thymidine phosphorylase gene mutations in patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome. *Mol. Genet Metab.*, 2005, 84, s. 326-331.
16. **Kajander, O. A., Kunnas, T. A., Perola, M. et al.:** Long-extension PCR to detect deleted mitochondrial DNA molecules is compromised by technical artefacts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 254, s. 507-514.
17. **DiMauro, S., Bonilla, E., Davidson, M. et al.:** Mitochondria in neuromuscular disorders. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998, 1366, s.199-210.
18. **Schaefer, A., Blakely, E., Hayes, C. et al.:** Mitochondrial disease: new prevalence figures with major resource implications. *BBA, Euro-mit 6*, abstract book, 2004, s. 34.
19. **Leonard, J. V., Schapira, H. A.:** Mitochondrial respiratory chain disorders. I- Mitochondrial DNA defects. *Lancet*, 2000, 355, s. 299-304.
20. **Leonard, J. V., Schapira, H. A.:** Mitochondrial respiratory chain disorders. II- Neurodegenerative disorders and nuclear gene defects. *Lancet*, 2000, 355, s. 389-394.
21. **Taanmann, J. W.:** The mitochondrial genome: structure, transcription, transduction and replication. *Biochem. Biophys. Acta*, 1999, 1410, s. 103-123.
22. **Hirano, M., Martí, R., Spinazzola, A. et al.:** Thymidine phosphorylase deficiency causes MNGIE: An autosomal recessive mitochondrial disorder. *Nucleosides, nucleotides and nucleic acids*, 2004, 23, s. 1217-1225.
23. **Spinazzola, A., Zeviani, M.:** Disorders of nuclear-mitochondrial intergenomic signaling. *Gene*, 2005, 354, s. 576-582.
24. **Teitelbaum, J. E., Berde, C. B., Nurko, S. et al.:** Diagnosis and management of MNGIE syndrome in children: Case report and review of the literature. *JPGN*, 2002, 35, s. 377-383.
25. **Hirano, M., Nishigaki, Y., Martí, R.:** Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): A disease of two genomes. *The Neurologist*, 2004, 10, s. 8-17.
26. **Martín, M. A., Blázquez, A., Martí, R. et al.:** Lack of gastrointestinal symptoms in a 60-years-old patient with MNGIE. *Neurology*, 2004, 2, s. 1536-1537.
27. **Gamez, J., Ferreira, C., Accarino, M. L. et al.:** Phenotypic variability in a Spanish family with MNGIE. *Neurology*, 2002, 59, s. 455-457.
28. **Simon, L. T., Horoupian, D. S., Dorfman, L. J. et al.:** Polyneuropathy, ophthalmoplegia, leukoencephalopathy and intestinal pseudo-obstruction. POLIP syndrome. *Ann. Neurol.*, 1990, 28, s. 349-360.
29. **Perez-Atayde, A. R., Fox, V., Teitelbaum, J. E. et al.:** Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Diagnosis by rectal biopsy. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1998, 22, s. 1141-1147.
30. **Hirano, M., Silvestri, G., Blake, D. M. et al.:** Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorders. *Neurology*, 1994, 44, s. 721-727.
31. **Krishnamurthy, S., Kelly, M. M., Rohrmann, C. A., Schuffler, M. D.:** Jejunal diverticulosis: heterogeneous disorder caused by a variety of abnormalities of smooth muscle or myenteric plexus. *Gastroenterology*, 1983, 85, s. 538-547.
32. **Barboni, P., Savini, G., Plazzi, G. et al.:** Ocular findings in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: a case report. *Graefes Arch. Clin. Exp.Ophthalmol.*, 2004, 242, s. 878-880.
33. **Nashino, I., Spinazzola, A., Papadimitriou, A. et al.:** Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann. Neurol.*, 2000, 47, s. 792-800.
34. **Taylor, R. W., Birch-Machin, M. A., Schaefer, J. et al.:** Deficiency of complex II of the mitochondrial respiratory chain in late-onset optic atrophy and ataxia. *Ann. Neurol.*, 1996, 39, s. 224-232.
35. **Nishino, I., Spinazzola, A., Hirano, M.:** MNGIE: from nuclear DNA to mitochondrial DNA. *Neuromuscul. Disord.*, 2001, 11, s. 7-10.
36. **Said, G., Lacroix, C., Planté-Bordeneuve, V. et al.:** Clinicopathological aspects of the neuropathy of neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) in four patients including two with a Charcot-Marie-Tooth presentation. *J. Neurol.*, 2005, 252, s. 655-662.
37. **Peker, S., Pamir, M. N.:** Trigeminal neuralgia in a patient with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE). *J. Clin. Neuroscience*, 2005, 12, s. 172-174.
38. **Hirano, M., Lagier-Tourenne, C., Valentino, L. M. et al.:** Thymidine phosphorylase mutations cause instability of mitochondrial DNA. *Gene*, 2005, 354, s. 152-156.
39. **Nishigaki, Y., Martí, R., Copeland, W. C., Hirano, M.:** Site-specific somatic mitochondrial DNA point mutations in patients with thymidine phosphorylase deficiency. *J. Clin. Invest.*, 2003, 111, s. 1913-1922.
40. **Ferraro, P., Pontarin, G., Crocco, L. et al.:** Mitochondrial deoxy-nucleotide pools in quiescent fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, s. 24472-24480.
41. **Spinazzola, A., Martí, R., Nishino, I. et al.:** Altered thymidine metabolism due to defects of thymidine phosphorylase. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, s. 4128-4133.

Práce byla podpořena projektem: IGA MZ NR/8065/3, GAUK 41/2004/C, VZ 64165.

KAZUISTIKA

Mekoniový ileus jako první příznak cystické fibrózy u novorozence

Nekl R., Mocková A., ¹Bierhanzlová J., ²Kutilová J.

Neonatologické oddělení FN, Plzeň

¹*Chirurgická klinika FN, Plzeň*

²*Radiodiagnostické oddělení FN, Plzeň*

SOUHRN

Sdělení uvádí kazuistiku novorozence s cystickou fibrózou, u kterého se jako první projev onemocnění prezentoval mekoniový ileus. Popisuje správnou diagnostiku ileózního stavu s následným operativním řešením a ukazuje nutnost provedení dalších vyšetření pro verifikaci cystické fibrózy.

Klíčová slova: mekoniový ileus, cystická fibróza.

SUMMARY

Nekl R., Mocková A., Bierhanzlová J., Kutilová J.: Meconium Ileus as a First Symptom of Cystic Fibrosis in a Newborn

The authors present a case of cystic fibrosis in a newborn. The first symptom of cystic fibrosis in this case was meconium ileus. They describe correct diagnostic method of ileus in newborn, consecutive operation and last but not least they show necessity of follow-up investigations to verification of cystic fibrosis.

Key words: meconium ileus, cystic fibrosis.

Ne.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 671–672.

Mekoniový ileus (MI) je klinická jednotka, která byla poprvé popsána v roce 1905 Landsteinerem a představuje nejčasnější klinickou manifestaci cystické fibrózy (CF) v novorozeneckém období. Udává se, že asi 16–20 % novorozenců s CF prodělá mekoniový ileus (1). V novorozeneckém věku je MI jednou z nejčastějších příčin intestinální obstrukce.

Mekoniový ileus vzniká při obstrukci ilea abnormálně vazkým mekoniem, které pevně lne ke stěvné stěně a uzavírá lumen střeva (obr. 1). Zvýšená viskozita mekonie je dána vysokým obsahem bílkovin a sníženým množstvím karbohydrátů. MI může být komplikován gangrénou střeva s následnou perforací, pneumoperitoneem, volvulem (2). Další méně častou komplikací bývá mekoniová peritonitis, kterou je možno ultrasonograficky diagnostikovat již prenatálně. Nad obstrukcí střeva, způsobenou inspizovaným mekoniem, dochází k dilataci střevních kliček, které následně perforují, a mekonium se dostává do peritoneální dutiny, kde svojí přítomností vyvolává sterilní zánět. Stav bývá provázen ascitem a nálezem kalcifikací na peritoneu (1).

Do klinického obrazu MI patří zvracení s příměsí žluče, abdominální distenze, absence či vyprázdnění jen malého množství smolky nebo hmatný nádor v ileocekální oblasti. Pro diagnostiku má velký význam rentgenové vyšetření. Na nativním snímku břicha ve visu bývá patrná distenze tenkých kliček, mekonium s plynem vytváří v oblasti terminálního ilea charakteristické pěnovité útvary (Neuhauserův příznak), hladinky vznikají později. Při irrigografickém vyšetření je typický obraz mikrokolon (3). Léčba nekomplikovaného MI spočívá v provedení laparotomie a enterotomie, při které dětský chirurg provádí výplach obturovaného lumen. U komplikovaného MI bývá často indikována resekce postiženého úseku střeva buď s primární anastomózou, nebo s vyvedením stomie (4).

Procento přežívajících pacientů s nekomplikovaným a komplikovaným MI je zhruba shodné a činí 85–97 %. Je však známo, že v dalším životě mají pacienti s CF a komplikovaným mekoniovým ileem horší nutriční status, a tím i následně horší vývoj plicních funkcí než pacienti s CF bez MI. Bývá u nich pozorován i častější výskyt syndromu distální obstrukce (DIOS), který je považován na ekvivalent mekoniového ileu v pozdějším věku (5).

Diagnóza MI nás tedy musí vést k pátrání po nejčastějším dědičném onemocnění bělochů – cystické fibróze (CF). Jde o autozomálně recesivně dědičné onemocnění s incidencí 1:2500 živě narozených dětí. Příčinou nemoci jsou mutace genu pro cystickou fibrózu na dlouhém raménku 7. chromozómu. Produktem tohoto genu je transmembránový regulátor (CFTR –cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), který ovlivňuje transport elektrolytů na apikální membráně epitelových buněk (6). Vlivem změněné viskozity tělních sekretů je alterována funkce řady exokrinních žláz. K dalším příznakům CF v novorozeneckém a kojeneckém období patří mimo MI i protrahovaný ikterus s intrahepatální cholestázou, krvácení z nedostatku vitamínu K, mastné, objemné stolice, neprospívání, prolaps rekta a respirační infekce. Základním diagnostickým testem zůstává potní test (koncentrace chloridů v potu vyšší než 60 mmol/l potvrzuje diagnózu), který bývá z technických důvodů prováděn nejdříve v kojeneckém či batolecím období. Jako marker insuficience pankreatu je hodnocen průkaz elastázy ve stolici. Molekulárně genetickým vyšetřením, které je prováděno v indikovaných případech, je možné diagnostikovat 18 nejčastějších mutací. V České republice je nejfrekventovanější mutace delta F508 (delece fenylalaninu v pozici 508), která se nachází u 72 % pacientů. Skríning novorozenců na CF, běžný v některých evropských zemích (Německo, Rakousko), není zatím

MUDr. Robert Nekl
Neonatologické oddělení FN
305 99 Plzeň, dr. E. Beneše 13
e-mail: robertnekl@seznam.cz

v České republice prováděn. Po stanovení diagnózy CF je nutná dispenzarizace pacienta a současná komplexní a interdisciplinární terapie ve specializovaných centrech pro CF.

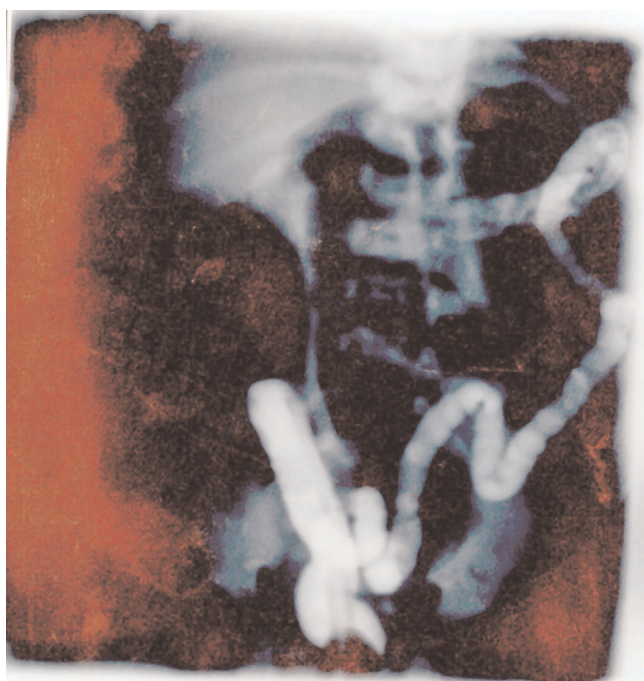
KAZUISTIKA

Donošený eutrofický novorozenec z fyziologické gravidity porozený vaginálně mimo perinatologické centrum byl přeložen na naše oddělení ve stáří 2,5 dne. Dle přiložené překladové zprávy byl celý průběh těhotenství (matka IV. para, II. gravida, 2x spontánní potrat v anamnéze), porod i bezprostřední poporodní adaptace bez komplikací (skóre Apgarové v 1. a 10. minutě bylo 10 bodů). Rodinná anamnéza byla bez nápadností. Somatický nálezní novorozence po porodu byl bez patologie, dítě bylo časně přikládáno k prsu a začínalo se kojít. Od druhého dne života se v klinickém obrazu začaly objevovat známky ublinkávání až zvracení, které přetrvávaly i při prováděných antirefluxních opatřeních. Smolka neodešla ani po zavedení rektální rourky. Klinicky bylo nápadné zvětšující se břicho, a proto byl novorozenec ve stáří 2,5 dne pro podezření na ileózní stav přeložen na jednotku intenzivní a resuscitační péče (JIRP) Neonatologického oddělení Fakultní nemocnice v Plzni.

Při přijetí na JIRP bylo dítě kardiopulmonálně stabilní s výrazně vzdušným a na pohmat difuzně citlivým břichem, na kterém byly patrné rýsující se střešní kličky. Palpací nebyla prokázána patologická rezistence. Ostatní somatický a orientačně neurologický nálezní byl v mezích normy, provedená laboratorní vyšetření – s výjimkou korigované metabolické acidózy – nevykazovala odchylky od normálních hodnot. Byl proveden nativní rentgenový snímek břicha ve visu, který prokazoval nápadnou distenzi tenkých kliček, tračník byl bez pneumatizace a byly popsány i dvě sporné hladiny v levém mezogastriu. Na následně indikovaném irrigoskopickém vyšetření se zobrazilo vinuté sigma a velmi štíhlá aborální polovina tračníku. Nálezní byl hodnocen jako mikrokolon (obr. 2). Po konzultaci s dětským chirurgem byla indikována laparotomie. Operace se uskutečnila ve věku 72 hodin. Po otevření dutiny břišní bylo vizualizováno mikrokolon, dilatovaný žaludek a tenké kličky. V oblasti distálního ilea, céka a vzestupného tračníku bylo střevo vyplněno tuhou smolkou, celkově v délce asi 30 cm. Obsah uvnitř střeva se nepodařilo posunout, proto byla provedena ileocékální resekce, výplach střeva fyziologickým roztokem a byla vyvedena dvouhlavňová stomie. Pooperační průběh se ve stáří 8 dní zkomplikoval rozvojem septického stavu nozokomiální etiologie, který se komplexní terapií podařilo zvládnout. Postupně byl zaveden plný enterální příjem stravy, po přijetí matky na oddělení bylo dítě plně kojeno. Vzhledem ke klinickému podezření na cystickou fibrózu bylo indikováno molekulárně genetické vyšetření, které potvrdilo očekávanou diagnózu. Zajímavostí je, že pacient není homozygotem pro jednu mutaci, nýbrž je složeným heterozygotem pro 2 mutace (F508 a N103K). Předpokládáme, že rodiče jsou zdravými nosiči této mutace, jejich vyšetření je plánováno v blízké budoucnosti. Případná další gravidita bude prenatálně sledována a bude provedena prenatální diagnostika (amniocentéza), neboť riziko cystické fibrózy u dalšího plodu těchto partnerů je 25%. Novorozenec byl propuštěn z nemocniční péče ve stáří 1 měsíce, byl plně kojeno a byla zahájena substituce pankreatických enzymů. Po dimisi zůstává pacient ve sledování Centra vývojové péče Neonatologického oddělení, v poradně dětské chirurgie Chirurgické kliniky a v respirační poradně Dětské kliniky. Byla zahájena inhační léčba, rodiče ve spolupráci s rehabilitačními pracovníky provádějí pravidelnou dechovou rehabilitaci a chirurg plánuje zanoření stomie. Ve stáří 5 měsíců je psychomotorický a nutriční vývoj našeho pacienta přiměřený, dítě je nadále plně kojeno se substitucí pankreatických enzymů, zatím bez zvýšené incidence respiračních infekcí.



Obr. 1. Vazké mekonium uzavírá ileum



Obr. 2. Irrigografické vyšetření, mikrokolon

Zkratky

- CF – cystická fibróza
CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
DIOS – syndrom distální obstrukce
JIRP – jednotka intenzivní a resuscitační péče
MI – mekoniový ileus

LITERATURA

1. Fuchs, J. R., Langer, J. C.: Long-term outcome after neonatal meconium obstruction. *Pediatrics*, 1998, 101, s. 7.
2. Dort, J. et al.: Neonatologie, vybrané kapitoly pro studenty LF. Praha, Karolinum, 2004, s. 80-81.
3. Borek, I., Macko, J., Matušková, D.: Onemocnění zažívacího traktu. In: Neonatologický edukační program, modul VII. Třinec, T-print, 1996, s. 21-22.
4. Mushtaq, I., Wright, M., Drake, D. P. et al.: Meconium ileus secondary to cystic fibrosis. *Pediatr. Surg. Int.*, 1998, 13, s. 365-369.
5. Hui-Chuan Lai., Kosorok, M. R., Laxova, A. et al.: Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: A comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics*, 2000, 105, s. 53-61.
6. Stožický, F., Pizingerová, K. et al.: Nemoci dětského věku. Praha, Karolinum, 2003, s. 80-83.

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Z dějin pěstounské péče v Českých zemích

Zeman J., Zeman L.

Klinika dětského a dorostového lékařství I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Jedním z opatření, kterým „doba osvícenství“ v 18. století reagovala na neuspokojivé výsledky ústavní péče o osiřelé děti v sirotčincích a nalezincích, bylo ustanovení státem placené pěstounské péče v náhradních rodinách. Císařsko-královské místodržitelství pro České země vydalo v roce 1789 nařízení „O založení pro zaopatření osiřelých dětí“, které stanovilo podmínky, jak má být pěstounská péče v náhradních rodinách prováděna, finančně zajišťována a kontrolována. Nové nařízení významně přispělo k lepší péči o osiřelé a opuštěné děti v 18. a 19. století na našem území.

Klíčová slova: osiřelé děti, pěstounská péče.

SUMMARY

Zeman, J., Zeman, L.: From the history of foster care

„The enlightenment period“ in the second half of the 18th century brought new view on the negative results of the institutional care in orphanages. The aim to improve the care of orphans and unattended children in the region of former Austrian Empire resulted in the year 1789 in the new law about the foster care. The law incorporated ten principles how to provide, control and finance the foster care in our region.

Klíčová slova: orphans, foster care.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 673–674.

Existence náhradní pěstounské péče jako způsobu ochrany osiřelého nebo rodinou opuštěného dítěte je možná stejně stará jako lidstvo samo. V širším společenském pohledu podléhaly postoje k ohroženým dětem výkyvům v závislosti na životních podmínkách a morálním kodexu, kterým se daná společnost nebo její část řídily. Právě z těchto důvodů je dosud v některých regionech světa osud mnoha dětí vážně ohrožen.

V evropské kultuře je úsilí o ochranu sirotků a opuštěných dětí dokumentováno již v záznamech církevních konciliů v letech 442 a 452. Císaři, kteří přijali křesťanství, ukládali kněžím a klášterům, aby se starali o opuštěné děti (1). Postupně vznikaly sirotčince, nalezince a později i dětské špitály, jejichž historie má své stinné stránky, ale evropská společnost se bez nich neobešla (1–3). První nalezince („nalezenecké hospitály“), tj. útulny pro opuštěné děti – zejména odložené kojence, vznikaly v románských zemích. První vznikla v roce 787 v Miláně (3). V Praze byl první nalezinec založen počátkem 16. století (3).

Umístění dětí v prvních třech letech života do sirotčinců a nalezinců bylo spojeno s vysokou mortalitou, tristní byl často osud i starších dětí. Jedním z opatření, kterým stát ke konci 18. století „v době osvícenství“ reagoval na negativní výsledky ústavní péče a které mělo zlepšit osud osiřelých dětí, byla instituce placené pěstounské péče u pěstunek a v náhradních rodinách.

Předkládáme v mírně zkrácené podobě a s občasným použitím „dobové češtiny“ text dokumentu, kterým byla v roce 1789 právně upravena pěstounská péče v Českých zemích. Jedná se o nařízení (neboli cirkulář) císařsko-královského místodržitelství pro České země „O založení pro zaopatření osiřelých dětí“ (4). Cirkuláře, které byly na našem území ke konci 18. století psány dvojjazyčně (německy a česky), dostávali všichni představitelé státní moci na

úrovni měst a obcí (obvykle purkrabí a rychtáři), jejichž povinností bylo znění zákona vyhlášovat i zajišťovat jeho dodržování. Jedná se o zajímavý dokument, který do jisté míry ukazuje nejen na úroveň péče o opuštěné děti ke konci 18. století na našem území, ale který obsahuje i konkrétní doporučení a nařízení, jak má být péče o osiřelé děti kontrolována a finančně zajišťována (4):

„Neustálá pečlivost, kterou Jejich císař.-král. Milost o dobro svých věrných podaných mají, obrátila své obzvláštní zření na taková zemská ustanovení, která na zaopatření pomoci zbaveného spoluvytvora směřují“. Zákon byl zaměřen především na „pučící se poupatka obce, jenž bez dobročinného cizího vychování by vadla a hynula“. „Podle nejvyšších pravidel nemají býti více osiřelé děti, jakž se dosavad dělo, v rozličných špitálech chované, nýbrž venkovskému lidu a řemeslníkům do opatrování dané býti“ (4).

Vlastní nařízení je rozvedeno v 10 bodech.

1. Venkovští lidé a řemeslníci, kteří chtějí převzít dítě do pěstounské péče, přihlásí se u Císař.-král. krajských úřadů nebo u Magistrátu hl. města se svědectvím „o svém dobrém chování od gruntovní vrchnosti a faráře společně vyhotoveném“.

2. Císař.-král. krajský úřad nebo magistrát dá zprávu těm žadatelům, jimž svěření dítěte „za dobré uzná“.

3. Děti budou předány proti písemnému vysvědčení příjemce „s celým oděvem a bílým šatstvem“. „Pro kojence platí: 2 poduštičky s cejchama, 2 ručičkové pleny, 6 spodních plen, 4 košilky, 2 puntičky, 2 veliký, 2 malý fáče a 3 karkulky. Za dítě mladší jednoho roku bude příjemci vyplacena částka 24 zlatých za rok, 15 zlatých za dítě od 1–10 let a 12 zlatých za dítě od 10 do 15 let, poněvadž v tomto věku sirotci svým pěstounům již v něčem posluhovatí mohou“. Peníze budou vypláceny příslušným farářem ze sirotčí pokladny vždy v částce, která připadá na jeden měsíc.

4. Přejímatel dítěte obdrží smlouvu a tiskopis, na němž povede záznam o chování dítěte. Na dokonalé plnění tohoto úkolu budou společně dohlížet vrchnost a farář. Pokud by zjistili zanedbání dítěte, musí o tom informovat cis.-král. krajský úřad nebo magistrát a starat se, aby bylo dítě dáno do jiného opatrování.

5. Po 15. roce věku dítěte nebude poplatek placen. „V tomto věku se mají chlapci a děvčata, jako každá jiná čeleď a svobodní lidé, jen podle čeledního pořádku řídit. Mají na vůli, buď u svých pěstounů zůstat, aneb do jiné třeba vzdálené služby vstoupit“.

6. Když se osiřelé dítě rozestůně, je povinností lékaře nebo ranhojiče bez odkladů informovat příslušnou vrchnost.

7. Vrchnost i přejímatel mají právo smlouvu zrušit. Svůj úmysl musí měsíc předem oznámiti faráři, aby ten měl možnost najít pro dítě jiné zaopatření.

8. Dojde-li k úmrtí dítěte nebo je vráceno z jiných důležitých příčin, je povinností faráře vyúčtovat „potravní peníz“.

9. Vrchnost a faráři jsou povinni podat krajskému úřadu (magistrátu) zprávu o úmrtí dítěte i o každé změně v zaopatření dítěte. Musí bedlivě dbát, aby smrt dítěte nebyla zatajena a aby na místo zemřelého dítěte nebylo předloženo jiné dítě. Na takovou možnost je nutno myslet. Zpronevěra „potravních peněz“ je posuzována jako krádež almužny. Odpovědnost padá i na rychtáře obce, protože je nemyslitelné, aby k tomu mohlo dojít bez jeho vědomí.

10. Křestní list osiřelého dítěte zůstane v držení opatrovníckého úřadu. Jen z vážných důvodů může být vydán pěstounům před 15. rokem věku dítěte. Každý sirotek svěřený do pěstounské péče zůstává dítětem státu pod dohledem vrchnosti a faráře. Od nich se očekává, že za osud svých svěřenců se budou jednou odpovídat „Otcí všech siroteků“.

Pro pochopení úrovně zákonem garantovaného finančního příspěvku pěstounům na péči o dítě uvádíme, že za panování Josefa II. v 80. letech 18. století stála například jedna libra hovězího masa 5 krejcarů, měřice pšenice (61,49 litrů) 2 zlaté a 10 krejcarů a jeden sud piva 10 zlatých (5). Jeden zlatý byl 60 krejcarů. Týdenní mzda tesaře činila cca 2 zlaté, tedy 20 krejcarů denně. Chudý, který byl odkázaný pouze na podporu, dostával od chudinského ústavu 28 krejcarů týdně. Za tuto sumu si mohl pořídit ubytování v „nejlevnějším podnájmu“ za 7 krejcarů na týden a k tomu zhruba 7 liber chleba a 8 žejdlíků (8x354 ml) mouky, hrachu nebo fazolí (6).

Dá se předpokládat, že koncem 18. století sloužily děti i jako určité „starobní pojištění“. Bylo obvyklé, že se dospělé děti staraly o své staré rodiče. Dobové dokumenty ukazují, že starší bezdětné ženy i muži byli mnohem častěji odkázáni na veřejnou podporu než osoby s více dětmi (6). Je pravděpodobné, že i některé pěstounské děti „vrostly do rodiny“ a v dospělosti se staraly o své pěstouny.

Podmínky pěstounské péče v Čechách na začátku 20. století

popsal ve své knize „Dětské lékařství v minulosti“ prof. J. Brdlík (2). Porovnání jeho údajů s „cirkulářem“ z roku 1789 naznačuje, že se pěstounská péče v Čechách nijak významně neměnila a zůstávala na stejné úrovni až do 20. století. Děti bylo obvykle možno umístit jen v chudších venkovských oblastech. Patronaci nad dítětem měl farář, který potvrzoval pěstounkám potřebné dokumenty i stvrzoval, že dítě žije (za účelem získání finanční podpory). Během 19. století poklesl finanční příspěvek pěstounům z 10–24 zlatých ročně na 3–9 zlatých (2, 3). Naopak nové bylo ustanovení, že nad nemocnými dětmi má dozor obvodní lékař (2).

Je možno diskutovat o tom, nakolik bylo zrušení pěstounské péče v našem státě v roce 1951 ukvapeným a problematickým opatřením. Jednoznačné rozhodnutí bylo pro mnoho dětí kruté, menší část byla adoptována pěstounskou rodinou, mnohem více dětí přešlo do výchovy „ústavů“. Byli to především lékaři a psychologové pracující v Kojeneckých ústavech a Dětských domovech, kteří nejdříve ojediněle (V. Poláčková, A. Mores, Z. Matějček, L. Zeman a další) a po roce 1960 i programově naléhali na státní orgány v bývalém Československu, aby u nás byla obnovena instituce pěstounské péče. V roce 1965, především zásluhou prof. J. Švejcara a dr. J. Dunovského, byla v našem právním řádu pěstounská péče obnovena.

I v dnešní době je jasné, že potřebujeme širší paletu zákonných opatření, máme-li citlivě postupovat k nezaopatřeným dětem. Stále se však vyskytují situace, kdy zdravotní i společenské okolnosti vyžadují, aby bylo dítě umístěno – na pokud možno co nejkratší dobu – do ústavu.

LITERATURA

1. **Dupoux, A.:** Sur les pas de Monsieur Vincent. Trois send ans d'histoire parisienne de l'enfance abandonnée. (300 let historie péče o opuštěné děti v pařížské oblasti). Paříž, 1958.
2. **Brdlík, J.:** Dětské lékařství v minulosti. Praha, Státní zdravotnické nakladatelství, 1957.
3. **Mičánek, J.:** Právní postavení nemanželských dětí v ČSR. Brno, Brněnské tiskárny, 1947.
4. Císařsko-královské místodržitelství pro České země: Zpráva od císařského-královského českého Gubernia „O založení pro zaopatření osyřelých dítek“. Praha, 3. dubna 1789.
5. **Nohejlová, E.:** Krátký přehled českého mincovnictví. Tabulky cen a mezd. Vydala Numizmatická společnost Praha, 1964.
6. **Buquoyová, M.:** Hrabě Jan Buquoy, sociální reformátor doby osvícenství. Altenburger Digitaldruck GmbH, Feldkirchen-Westerham, 2004.

Práce vznikala částečně s podporou projektu MZ VZ 64165.

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Prof. MUDr. Jan Wolf, DrSc.

Titlbach M.

Narodil se 13. května 1894 v Novém Bydžově a zemřel 10. ledna 1977 v Praze. Jeho otec byl profesor kreslení na gymnáziu. Jan Wolf maturoval na gymnáziu v Křemencově ulici (12. července 1913). Na Lékařskou fakultu Karlovy Univerzity v Praze přišel v roce 1914. V roce 1916 se stal demonstrátorem ústavu histologicko-embryologického prof. Otakara Srdínka, promoval 22. března 1919 a stal se asistentem téhož ústavu. Na rok odešel na stipendium do ústavu prof. A. Prenanta do Francie a dále do ústavu prof. C. Hilla ve Velké Británii. Habilitován byl 18. února 1924, mimořádným profesorem byl jmenován 20. prosince 1927 a konečně řádným pro-



fesorem histologicko-embryologického ústavu Karlovy Univerzity v Praze se stal 6. září 1946 (s účinností od 28. října 1938). Od 1928 byl zástupcem přednosty histologicko-embryologického ústavu až do uzavření vysokých škol. Prof. Wolf měl velké kreslířské nadání a při přednáškách maloval mnoho schémat a řezů orgány.

V roce 1945 bylo otevřeno oddělení histologie v ústavu histologicko-embryologickém UK, a rokem 1948 se Wolf stává jeho přednostou. Od 20. srpna 1952 je pověřen externím vedením Laboratoře pro elektronovou mikroskopii ČSAV. Dne 12. listopadu 1952 je jmenován akademikem ČSAV a získává titul DrSc. Je nositelem mnoha cen a medailí českých i zahraničních. Vedoucím katedry histologie a embryologie FVL UK byl až do důchodu (1. září 1964). Od té doby je řádným vedoucím Laboratoře pro elektronovou mikroskopii a experimentální morfologii ČSAV, přejmenované 1. července 1970 na Laboratoř pro výzkum ultrastruktury buněk a tkání ČSAV a od 1. ledna 1975 vedoucím vědeckým pracovníkem Ústavu experimentální medicíny ČSAV.

Prof. Jan Wolf napsal zhruba 200 odborných článků. V prvních letech se jeho práce, až na nepatrné výjimky, týkají dvou témat: a) Langerhansových ostrůvků, jejich vývoje a vztahů k exokrinní

tkání pankreatu a b) chrupavek, hlavně jejich mezibuněčné hmoty. V roce 1937 vychází „Statum desquamans epidermis člověka“, publikace, která počíná novou a podstatně významnější etapu v jeho vědecké práci. Strháváním povrchových buněk kožního epitelu pomocí lepidivé pásky získává plošné preparáty těchto elementů, které až do té doby byly nepřístupné mikroskopickému studiu. Ve stejném roce zdokonaluje tuto metodu potřením studovaného povrchu celloidinovým roztokem (později Palapontem – sloučenina kyseliny metakrylové), která po rychlém vyschnutí vytváří přesný otisk. V šikmém osvětlení světelného mikroskopu pak získává plastický obraz studovaného povrchu. Tuto metodiku včetně prvních nových výsledků publikuje v práci „Povrchový reliéf kůže člověka“ a otvírá tak období „plastické histologie“, zabývající se studiem tkáňových povrchů. Velmi přílehavě prof. F. K. Studnička nazývá tuto oblast novým odvětvím histologie. V následujících letech, až do konce II. světové války, využívá hlavně těchto technik k získání nových pohledů na stavbu nehtové ploténky, povrchů kůže v různých oblastech těla a zubních tkání. V době okupace a uzavření českých vysokých škol pracoval v Ústavu zubního lékařství v Praze na Vinohradech.

V roce 1946 vychází „Chondrosynoviální blanka a její význam ve snížení tření a ochraně kloubních ploch“, kde současně publikuje novou techniku pro získávání mikroreliefů z měkkých a vlhkých tkání a zpřístupňuje tak studiu celou oblast přirozených povrchů.

Krátce na to získal elektronový mikroskop; dva darovala do ČSR UNRRA. Jeden byl věnován histologickému ústavu v Praze – prof. Janu Wolfovi, druhý ústavu biologickému v Brně – prof. F. Herčíkovi. Svou mikroreliefovou metodu prof. Wolf modifikoval pro transmisní elektronový mikroskop. Proti světelnému mikroskopu měl lepší rozlišovací schopnost. Prof. Wolf přizpůsobil svou mikroreliefovou metodu i pro elektronmikroskopické využití. Šikmé osvětlení světelného mikroskopu nahradil šikmým pokovením chromen ve vakuu, tento nesouvislý kovový odlitek zpevnil kolmo napařenou vrstvičkou berylia a rozpuštěním původního celloidinového nebo metakrylátového otisku získal preparát pro (transmisní) elektronový mikroskop. A již v roce 1949 vychází „Plastická elektronová histologie vlhkých objektů“.

Převážná většina jeho publikací v následujících 25 letech je založena na využití této techniky, která dlouhá léta plnohodnotně nahrazovala dnešní rastrovací mikroskop (jehož zakoupení se však prof. Wolf již nedežil).

Krásným výsledkem byl důkaz klasické koncepce úplnosti epiteliální výstelky alveolů, který definitivně popřel teorii o nahém mezenchymálním povrchu. Wolf v článku „Příspěvek k řešení otázky výstelky plicních alveolů mikroreliefovým obrazem optickým i elektronovým“ popisuje, že alveolární povrch je všude kryt homogenní souvislou plazmatickou blanou extrémně tenkých výběžků epitelových buněk, kryjících kapiláry. Bezjaderné destičky pravděpodobně neexistují. Tyto obrazy se velmi podobají ultratenkým řezům pořízených Lowem (1952).

MUDr. Milan Titlbach, DrSc.
254 01 Jílové u Prahy 309
e-mail: m.titlbach@quick.cz

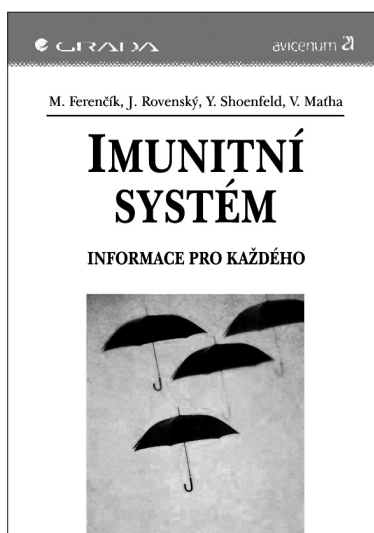
Prof. Jan Wolf v roce 1940 poprvé napsal „Mikroskopickou techniku“. Mikroskopická technika byla publikována i v roce 1944 a „Mikroskopická technika optická i elektronová pro biologické účely“ v roce 1954. Již v roce 1936 s prof. Studničkou sepsali *Histologii* – prof. Studnička napsal cytologii a nauku o tkáních, Wolf „mikroskopickou anatomii“. Tato první kniha vyšla v roce 1935 a byla hned rozebrána. Podruhé vyšla v roce 1936. Po válce byla vytištěna jako skriptum téměř na novinovém papíru a opakovaně ještě v roce 1951 a 1953. Nová kniha „Histologie“ byla napsána prof. Wolfem, kde kapitolu o „Tkanivu nervovém“ připsal prof. Ivan Stanek. Tato učebnice proti mnoha jiným obsahovala nejen mikroreliefy, ale také mnoho elektron-mikroskopických obrázků našich, ale i cizích autorů. Učebnice byla vysázena různou velikostí písma. Větší bylo určeno pro studenty, malé pro fyziologické souvislosti nebo doplňující poznámky.

Celosvětový vědecký význam byl oceněn i tím, že v roce 1964 se v Praze scházeli účastníci 3. regionální evropské konference elektronové mikroskopie. Prof. J. Wolf věnoval převážnou část svého života pedagogické a vědecké práci a výrazně se podílel na výchově tisíců českých lékařů.

V roce 1952 za pedagogickou a vědeckou práci se stal Laureátem státní ceny, byl jmenován řádným členem Československé akademie věd – akademikem (1952) a externím vedoucím Laboratoře pro elektronovou mikroskopii v biologii ČSAV. Dále byl nositelem Medaile J. E. Purkyně, čestné plakety ČSAV „Za zásluhy o vědu a lidstvo“, zlaté plakety ČSAV G. J. Mendela „Za zásluhy v biologických vědách“ a „Pamětní medaile Univerzity Karlovy“.

Byl zakládajícím členem a jedním z prvních čestných členů čsl. Anatomické společnosti, dlouholetým předsedou čsl. komitétu pro elektronovou mikroskopii při ČSAV, čestným členem Čs. lékařské společnosti J. E. Purkyně, členem Association des Anatomistes, členem, Association des Anatomistes Français, redakční rady časopisu *Comptes Rendus de l'Association des Anatomistes*, *Acta Anatomica*, *Zeitschrift für mikroskopisch-anatomische Forschung*, General Assembly of International Federation of Societies for Electron Microscopy a hlavním redaktorem Československé Morfologie – později *Folia Morphologica*.

V jeho ústavu po válce pracovali: Josef Duben, Václav Holý, Vladimír Zástava, Alena Myslivečková, poté Eduard Klika, Milan Titlbach, Václav Janout a Karel Smetana.



IMUNITNÍ SYSTÉM

M. Ferenčík, J. Rovenský, Y. Shoenfeld, V. Matĥa

Překlad skvělé knihy slovenského autorského kolektivu (předmluvu napsala prof. MUDr. J. Bartůňková, DrSc.). Publikace je přínosem pro odborníky i laiky – je určena zejména studentům středoškolského i vysokoškolského studia, laborantům, medikům, farmaceutům, biochemikům, biologům a samozřejmě lékařům. Tato učebnice má leccos navíc, co v existujících českých imunologiích dosud nezaznělo: jsou zařazeny kapitoly o prionózách, o imunotoxikologii, o vztazích nervového, endokrinního a imunitního systému. To jsou okruhy, kterým se většina autorů pro náročnost obvykle vyhýbá. Kniha by rozhodně neměla chybět ve Vaší knihovničce.

Vydala Grada Publishing v roce 2005. ISBN 80-247-1196-6, kat. číslo 1400, 170 x 230, brož. vazba, 240 str., cena 345 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

ESCI workshop o vícenenasyčených mastných kyselinách Praha, 15.–18. března 2006

Ve dnech 15. až 18. března letošního roku se konal v pražském hotelu Hilton 40. výroční kongres Evropské společnosti pro klinický výzkum (European Society for Clinical Investigation), v jehož rámci v sobotu 18. března měli zájemci možnost zúčastnit se 9. workshopu s krátkým, ale výstižným názvem „Vícenenasyčené mastné kyseliny“ (Polyunsaturated fatty acids). Program workshopu byl organizátory rozdělen do dvou částí – první obecně a druhé, která se zabývala klinickými a experimentálními aplikacemi podávání vícenenasyčených mastných kyselin.

Za spolupředsednictví prof. Osmo Hänninena z univerzity ve finském Kuopiu a prof. Aleše Žáka z Univerzity Karlovy účastníci vyslechli množství nových a zajímavých poznatků o této skupině mastných kyselin, která je pro lidského jedince životně důležitá. Tím spíše, že si je nedovede sám vytvořit a musí spoléhat na jejich dietní přísun.

Úvodní přednáška prof. Hänninena podrobně seznámila s těmito mastnými kyselinami, které můžeme dále rozdělit na mastné kyseliny s dvojnými vazbami počínajícími na třetím uhlíku od metylového konce řetězce (PUFA n-3), a skupinu PUFA n-6, u kterých dvojná vazba začínají až na šestém uhlíku od metylového konce a pokračují dále ke karboxylové skupině. Metabolismus obou skupin PUFA podléhá přeměně za účasti stejných enzymatických aktivit, ale fyziologické role obou skupin jsou odlišné. Mastné kyseliny řady n-6 a jejich metabolity ovlivňují funkční integritu kardiovaskulárního systému, zažívacího ústrojí a jsou nezbytné pro funkci plic a imunitního systému. Řada n-3 je nepostradatelná pro systémy specializující se na přenos signálu, tedy hlavně nervovou tkáň. Pro zdravý vývoj jedince má vliv vyvážený přísun obou řad těchto mastných kyselin, navíc řada n-3 antagonizuje působení řady n-6 při tvorbě ikosanoidů, mediátorů zánětu. Prof. O. Hänninen upozornil na to, že v současné době je energetický přísun n-6 PUFA snad nejvyšší v průběhu celé fylogeneze rodu *Homo*, proto je nutné poměr n-6/n-3 PUFA upravit z dnešního poměru 16–10:1 typického pro jídelniček euroamerického typu na poměr 5–3:1 hlavně přehodnocením našich dietních přístupů.

Významu řady n-3 se věnovaly přehledné referáty prof. A. Žáka a doc. D. Pelly, který do Prahy zavítal z Univerzity P. J. Šafárika v Košicích.

Prof. A. Žák ve své přednášce shrnul pleiotropní účinky n-3 PUFA, které se s úspěchem využívají při dietní suplementaci různých patofyziologických stavů. Příznivých výsledků bylo tak dosaženo u poruch glukoregulace,

metabolického syndromu, některých psychiatrických onemocnění i chronických zánětlivých stavů.

Doc. D. Pella se zaměřil na studie dokazující prospěch z podávání n-3 PUFA při snižování rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění a pro jejich dopad v preventivní medicíně.

Druhá polovina workshopu se týkala konkrétních klinických a experimentálních aplikací. Lidé bojující s obezitou, jedním ze strašáků moderní civilizace, mají v n-3 PUFA důležitého spojence, protože jak jsme se mohli dozvědět z prezentace doktorky M. Kunešové z Centra pro diagnostiku a léčbu obezity Endokrinologického ústavu, n-3 PUFA mohou pozitivně ovlivnit váhový úbytek u žen s monstrózní obezitou. Tato práce byla na experimentálním modelu podpořena dalším příspěvkem, tentokrát z Fyziologického ústavu Akademie věd. Doktor P. Flachs nás uvedl do světa myšního adipocytu a jeho sekrečních funkcí. Autoři studie prokázali, že účinky n-3 PUFA, které zlepšují diabetický stav a upravují váhu myši, závisejí ve velké míře na úpravě metabolismu a sekrečních funkcích tukové buňky. Další práce, kterou přednesl Mgr. M. Vecka z Univerzity Karlovy, se týkala nových rizikových faktorů aterosklerózy a jejich ovlivnění podáváním n-3 PUFA. Pozitivní vliv na koncentrace homocysteinu i mikroalbuminurii u diabetické dyslipidémie dále dokládá, do kolika různých oblastí metabolismu zasahuje příznivý vliv n-3 PUFA. Jedny z nově popsáných účinků n-3 PUFA popisují inhibiči karcinogeneze u některých typů rakoviny a zlepšení kvality života u těchto pacientů. Poslední příspěvek od doktorky M. Zemanové taktéž z Univerzity Karlovy byl věnován zlepšení kvality života u pacientů prodávajících chemoterapeutickou léčbu karcinomu jícnu.

I přes omezený časový rámec se organizátorům podařilo sestavit celek zahrnující klinické a některé experimentální poznatky z oblasti výzkumu vícenenasyčených mastných kyselin. Za dlouho známými příznivými efekty středomořské stravy stojí zčásti i vyšší přísun n-3 PUFA, což se odráží i v současných dietních doporučeních pro euroamerickou populaci, jež kladou větší důraz na zvýšení příjmu PUFA řady n-3. Workshop naznačil i některé nové oblasti výzkumu, a tak věříme, že se s polynenasycenými mastnými kyselinami setkáme v budoucnu v nových kontextech

Mgr. Marek Vecka
IV. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: +420 224 923 524, email: marvec@volny.cz

Advances in functional Genomics South San Francisco, 25. a 26. dubna 2006

Po mnoha letech se mi opět naskytl možnost zúčastnit se konference, která neměla odděleně paralelně probíhající sekce, ale jen jedno společné zasedání všech účastníků, kterých podle sdělení organizátora bylo jen něco přes padesát. Také vynikala tím, co je dosud v českých zemích nevídané – většina přednášejících pocházela ze soukromé sféry – z podniků, které se zabývají výzkumem jako součástí svého výrobního programu. A to, ať už se jednalo o firmy s farmaceutickou výrobou, nebo o výrobce technologických zařízení výzkumu a diagnostiky. Financování výzkumu, ačkoliv to je v rozporu s oficiálními statistikami uváděnými např. OECD, se zatím u nás a s největší pravděpodobností i v ostatních státech s podobnou historií děje s použitím státních prostředků.

Pochopitelně se organizátoři nemohli holedbat takovým počtem účastníků, který v poslední době u některých sjezdů dosahuje i desítky tisíc, ale o to

snazší byla komunikace mezi účastníky a diskuze více konkrétní. Byla tedy z hlediska výměny informací mnohem ekonomičtější.

Program byl rozdělen do čtyř na sebe navazujících okruhů: 1. Funkční genomika a objevování nových léků, 2. Personalizovaná medicína, 3. Metabolomika a 4. Nové technologie.

Úhelným kamenem jednání byla přednáška K. K. Jaina ze švýcarské společnosti Jain Pharmatech na téma „Úloha funkční genomiky v rozvoji personalizované medicíny“. Jmenovaný autor vydal „zprávu“ o personalizované medicíně, která vyšla v tomto roce a která je bohužel z hlediska finančních nákladů pro akademickou obec prakticky nedostupná (<http://pharmatech.ch/reports/persmed/>). V jeho přehledu se uvádí, že „genotypizace není zatím součástí klinické praxe, a stane se jí pravděpodobně kolem roku 2010“. Tedy v ne tak daleké budoucnosti. Genoty-

pizace je ovšem již dnes běžnou součástí laboratorního genetického testování.

Funkční genomika, kterou se konference zabývala jako ústředním tématem, je dalším krokem v poznávání lidského genomu. Na jejím výzkumu si ověřujeme, že po dosažení kdysi obdivuhodného cíle – určení sekvence genomu, vstupujeme zase na nové, snad o něco vyšší, ale opět neznámé pole. Řada přednášek se proto zabývala použitím nových přístupů k odhalování mezigenových vztahů, jmenovitě algoritmů jejich součinnosti, větši-

nou pomocí zásahů do post-transkripční fáze regulace genové funkce. Poněkud stranou vyčnívalo metabolomické téma, kde se teprve vytvářejí hranice a obsah oboru.

*prof. MUDr. Radim Brdicka, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1
fax: +420 224 913 728, e-mail: rbrdicka@uhkt.cz*

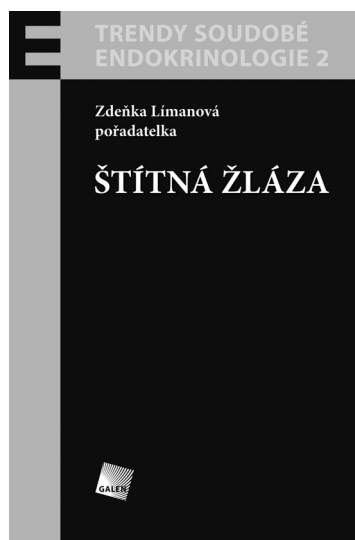
ZÁKLADY KLINICKÉ ENDOKRINOLOGIE (2. vyd.)

Luboslav Stárka, Václav Zamrazil a kol.

Druhé rozšířené vydání oblíbené učebnice používané jak v pregraduální, tak zejména v postgraduální výuce a předatestační přípravě. Podává ucelený pohled na diagnostickou a léčebně-preventivní činnost v endokrinologii. Postupy jsou ověřeny v běžné klinické praxi a vycházejí z dlouhodobé zkušenosti.

*Vydal Maxdorf v roce 2005, edice Jessenius,
ISBN 80-7345-066-6, formát A5, váz., 384 str., cena 595 Kč.*

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz



ŠTÍTNÁ ŽLÁZA

Trendy soudobé endokrinologie. Svazek 2

Zdeňka Límanová, pořadatelka

Druhý svazek edice Trendy soudobé endokrinologie je věnován problematice štítné žlázy. Autorský kolektiv zkušených odborníků z několika klinických pracovišť zpracoval dané téma komplexně, od diagnostiky, přes popis jednotlivých onemocnění štítné žlázy až po terapii a genetiku. Publikaci uvítají nejen endokrinologové, ale zaujme jistě i praktické lékaře, internisty a lékaře jiných odborností, kteří se s onemocněním štítné žlázy setkávají.

Vydal Galén v roce 2006, ISBN 80-7262-400-8, formát 155 x 225 mm, váz., bar., 3712 str., cena 490 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

OSOBNÍ ZPRÁVY

**PROF. MUDr. MAX WENKE,
DrSc. OSMDESÁTILETÝ**

Připomenout významné životní jubileum prof. Maxe Wenkeho je pro jeho žáky i farmakology mimořádnou příležitostí poděkovat za vše, co pro rozvoj farmakologie i pro výuku oboru vykonal.

Narodil se 9. září 1926 v Klatovech a tam také na gymnáziu maturoval. Získal zde vynikající základy biologie, matematiky, historie a jazyků včetně latiny. Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Praze studoval v letech 1945–1950. Zájem o experimentální práci projevoval již během studia, docházel do klinické laboratoře prof. Josefa Charváta a později také do Farmakologického ústavu lékařské fakulty, kde se po ukončení studia stal odborným asistentem. Poté, co v roce 1955 zemřel prof. B. Polák, byl zpočátku pouze pověřen vedením ústavu, ale protože se práce ústavu rozvíjela pod jeho vedením velmi úspěšně, byl za několik let jmenován jeho přednostou. Stal se tak ve svých 29 letech nejmladším přednostou ústavu na Fakultě všeobecného lékařství v Praze. Docentem se stal v roce 1960 a po obhajobě doktorátu věd byl v roce 1965 jmenován profesorem. Farmakologický ústav pak úspěšně vedl po dobu 35 let.

Je zajímavé číst jeho vzpomínky na začátky, kdy si bez obtíží osvojil tehdy dostupné metody „řemesla“ používané v experimentální farmakologii, např. na záznamy mechanické činnosti nejrůznějších izolovaných orgánů na začouzený kymografický papír. Brzy si začal uvědomovat, že účinky látek na mechanickou funkci, kontrakci nebo relaxaci hladkého nebo kosterního svalu, na změny krevního



tlaku nebo na srdeční kontrakce jsou důsledkem metabolických změn cílových orgánů. Byl mezi prvními, kdo u nás začal prosazovat biochemické aspekty studia účinku látek. Jeho experimentální postupy nebyly tehdy zcela běžné, občas je měl zakázány, a tak dle svých vzpomínek své pokusné potkany choval tajně v nitru obrovského laboratorního stolu. Často pracoval dlouho do noci a prováděl pokusy, které podle jeho starších spolupracovníků nesouvisely s tehdejší farmakologií. Díky tomuto úsilí se stal jedním z významných zakladatelů biochemicky orientované farmakologie. Zapojoval se rovněž do studia dalších aspektů, např. v oblasti receptorové teorie, poznávání molekulární struktury receptorů a kaskády biochemických změn. Jako jeden z prvních se v naší zemi začal zabývat receptorovou teorií a používat dostupné parametry farmakon-receptorových interakcí pro kvantitativní hodnocení účinku látek. Je autorem nebo spoluautorem více než 150 vědeckých publikací. K obohacení jeho zkušeností přispěl i studijní pobyt ve Filadelfii v polovině 60. let minulého století. Od dob výzkumných

začátků profesora Wenkeho došlo k významnému pokroku, stal se přímým svědkem postupného rozvoje a zavádění nových skupin léčiv, např. antibiotik, psychofarmak, β -sympatolytik, antihistaminik, blokátorů vápníkových kanálů, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, statinů a dalších látek.

Velmi úspěšná byla i jeho činnost pedagogická, projevující se poutavými přednáškami, nevynucenou pozorností studentů i laskavým vedením mladších spolupracovníků. Výrazně přispěl ke vzdělání v oboru farmakologie u celé generace lékařů. Především jeho zásluhou vznikla v novodobé historii první celostátně používaná rozsáhlá učebnice farmakologie. Ve výkladu vždy prosazoval komplexní přístup zahrnující biochemické, fyziologické a patofyziologické řešení otázek souvisejících s působením látek, s jejich farmakokinetikou i terapeutickým použitím. Jeho učebnice jsou zároveň vzorem vynikající jazykové úrovně. Ve svých textech vždy prosazoval vyváženost jednotlivých kapitol, srozumitelnost a přehlednost. Své zkušenosti a jazykové znalosti úspěšně uplatnil v minulých letech v překladech několika rozsáhlých monografií.

Vážený pane profesore, jménem výboru České společnosti pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii ČLS JEP i jménem všech spolupracovníků Farmakologického ústavu 1. LF UK Vám děkujeme za dlouholetou vědeckou a vysokoškolskou činnost a přejeme do dalších let hodně zdraví a osobní pohody.

*prof. MUDr. František Perlík, DrSc.
a doc. MUDr. Dagmar Lincová, CSc.
128 00 Praha 2, Albertov 4*

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

KAMIL HENNER

(1895–1967)

Pozdější profesor neurologie Kamil Henner, narozený 30. března 1895, pocházel ze známé pražské rodiny. Jeho otec Kamil byl profesorem kanonického práva na české univerzitě a v roce 1914–1915 jejím rektorem. Také matka pocházela z právnícké rodiny, sestra proslula jako spisovatelka pod jménem Marie Pujmanová. Kamil Henner maturoval v roce 1913 na proslulém gymnáziu v Křemencově ulici spolu s dalšími čtyřmi pozdějšími fakultními kolegy. Na lékařské fakultě Univerzity Karlovy promoval *sub auspiciis* v roce 1921. Již během studií pracoval jako demonstrátor na I. lékařské (interní) klinice, kde se stal po promoci nehonoraným a o rok později honorovaným asistentem. Klinice vedené jeho učitelem prof. Ladislavem Syllabou a poté prof. Kristiánem Hynkem zůstal věrný až do roku 1937, kdy se stal přednostou vlastní kliniky. Díky Syllabovi se mohl jako vedoucí ambulance specializovat na neurologii, které se dosud věnovali jak někteří internisté (Josef Thomayer, Josef Pelnář), tak psychiatři (Antonín Heveroch, Ladislav Haškovec). Neurologie byla počátkem 20. let minulého století ještě podceňovaným oborem, zvláště pro svou terapeutickou bezmocnost. Henner se habilitoval 15. června 1927 z neuropatologie a nadále zůstal (už jen nehonoraným) asistentem kliniky. Nehonoraným mimořádným profesorem byl jmenován 28. února 1933. Na interní klinice pokračoval ve své vědecké i léčebné práci. Zvolený obor rozvíjel v širších souvislostech, nejen v tradičním spojení s internou a psychiatrií, ale spolupracoval také s chirurgy, především s prof. Arnoldem Jiráskem, zakladatelem naší neurochirurgie, a farmakology, kteří neurologům poskytli řadu účinných léčiv.

Hennerova cesta k řádné profesuře a vlastní klinice byla složitější. Neurologická klinika vznikla již roku 1926 z ambulatoria pro nervové choroby, jejím prvním přednostou byl prof. Ladislav Haškovec. Po jeho odchodu na odpočinek byl k 1. říjnu 1937 jmenován přednostou Kamil Henner, jmenovaný nedlouho předtím (14. srpna s účinností od 1. října 1937) mimořádným profesorem. Klinika byl v té době ve srovnání s ostatními klinikami „chudou příbuznou“; její lůžka byla rozmístěna v ústavech v různých částech Prahy – v chorobinci na Karlově a v Masarykových domovech – sociálních ústavech hlavního města Prahy v Krči. Zásadou nového přednosty Kamila Hennera získala klinika další lůžka, jednak díky laskavosti prof. Kristiána Hynka na I. interně, jednak v bývalé divizní nemocnici na Karlově náměstí. Za okupace musela ale většinu svých prostor vyklidit a přeměněna na pouhé nemocniční oddělení přežívala v nevyhovujících prostorách ve Viničné ulici a v bočním traktu divizní nemocnice. Po válce přesídlila klinika do budovy zrušené německé kliniky v Kateřinské ulici, kde sídlí dodnes. Válka odsunula také Hennerovo jmenování řádným profesorem, zadostiučinění se mu dostalo až 6. září 1946, kdy byl jmenován se zpětnou platností k 1. květnu 1939. Krátce po dovršení padesátky a po skončení války stanul na vrcholu svých tvůrčích sil a zároveň před novými úkoly i vědeckými poctami. Vybudoval kliniku v nových prostorách a současně za změněných společenských a politických okolností, stal se doktorem lékařských věd (1954), byl jmenován akademikem nově založené Československé akademie věd (1954) a ředitelem Laboratoře pro patofyziologii nervové soustavy (1956). Jeho poválečné aktivity, funkce i pocty včetně Státní ceny (1955) a Řádu práce

(1955) potvrdily Hennerovo postavení na vrcholu české (československé) vědecké komunity.

Hodnotit Hennerův vědecký přínos přísluší spíše jeho kolegům a následovníkům. Profesorem Vladimírem Vondráčkem byl považován za budovatele české neurologie, oboru, který u nás založil prof. L. Haškovec. Sám Henner založil moderní funkční klinickou neurologii. Věnoval se především diferenciaci diagnostice mozečkové symptomatologie, problematice epilepsie, roztroušené sklerózy a arachnoiditidy. Objevil neurocerebrální iritační syndrom. Spolu s A. Jiráskem se zasloužil o etablování neurochirurgie. Ovlivnil několik generací neurologů, nejenom jako vynikající učitel, ale také jako autor opakovaně vydávané učebnice Speciální neurologie pro lékaře a mediky (1. vydání 1950, 5. vydání 1961). Na druhou stranu jeho důraz na samostatnost neurologie přispěl z dnešního hlediska trochu kontraproduktivně k dlouholetému rozdělení cest psychiatrie a neurologie, k jejichž sblížení dnes opět dochází.

Jako na obětavého a laskavého lékaře na něj vzpomínali nejen pacienti z kliniky, ale i z jeho soukromé ordinace, které se vzdal až na nátlak v roce 1962. Charakteristiku prof. Hennera jako všestranného vědce, učitele, lékaře, elegantního, zdvořilého a kultivovaného člověka, náruživého sportovce a milovníka přírody, ctitele vína, ale někdy i nepoučitelného a svěhlavého kolegy, podal ve svých jedinečných vzpomínkách jeho dlouholetý spolužák a kolega V. Vondráček.

Profesor Kamil Henner odešel na odpočinek v roce 1965, zemřel v Praze 27. srpna 1967.

doc. PhDr. Petr Svobodný
Ústav dějin UK – Archiv UK
116 36 Praha 1, Ovocný trh 3
e-mail: petr.svobodny@ruk.cuni.cz



*Každý velký čin
se zdá být zpočátku nemožný.*

THOMAS CARLYLE