

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146
2007, č. 1, s. 1–92
CLC EAL 146 (1)
1–92 (2007)

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

ROČNÍK 146 / 2007, č. 1

VEDOUcí REDAKTOR

Doc. MUDr. Petr Bartůněk, 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 VFN
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

Aktuální téma			
<i>Holčík J., Řehulka E.</i> : Potřeba a poslání zdravotní výchovy	3	<i>Těnaiová J., Tůma L., Hrubant K., Brůha R., Švestka T., Novotný A., Petrtyl J., Jirásek V., Urbánek P., Lukáš K.</i> : Výskyt hiátové hernie v běžné endoskopické praxi	74
Přehledové články		Kazuistika	
<i>Bartoš V.</i> : Ke čtyřicetiletému výročí transplantace pankreatu	9	<i>Svobodová D., Slaný J., Klvaňa P., Blažek B., Čuřík R.</i> : Neobvyklá komplikace akutní lymfoblastické leukémie u dětských pacientů	77
<i>Seifert B., Lukáš K., Charvátová E., Vojtíšková J., Koudelka T., Hep A., Bureš J., Jirásek V., Dítě P.</i> : Dolní dyspeptický syndrom Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2006	17	Komentář <i>Starý J.</i>	80
<i>Žák A., Zeman M., Hrubant K., Vecka M., Tvrzická E.</i> : Vliv hypolipidemické léčby na složení žluče a riziko cholesterolové cholelitiázy	24	Speciální sdělení	
<i>Štátný E., Chaloupka R., Tré T., Handl M.</i> : Ortopedická léčba osteolytických lézí dlouhých kostí při mnohočetném myelomu	35	<i>Csémy L., Nešpor K., Brožová J.</i> : Delirium tremens v České republice: strmý vzestup	82
<i>Janků K., Kepák J., Svoboda P., Kantorová I., Melichar V.</i> : Pooperační plícní tromboembolie a nozokomiální (tzv. pooperační) pneumonie: diferenciální diagnóza	40	<i>Chvála V.</i> : Co s psychosomatikou?	83
Původní práce		Dějiny lékařství	
<i>Dráč P., Klein J., Tichý T., Kolek V., Škarda J.</i> : Prognostický význam matrix metaloproteáz 2, 9 a 11 ve stromálních buňkách I. stadia nemalobuněčného karcinomu plic	45	<i>Jerie P.</i> : Doškolení dříve a dnes 50 let od prvního kardiologického kurzu v Krči (ÚCHOK)	84
<i>Kudlová M., Kolářková M., Kuneš P., Andrys C., Jankovičová K., Mandák J., Lonský V., Krejsek J.</i> : Kardiologické operace a jejich vliv na sérovou hladinu protizánětlivého cytokinu interleukinu-10	48	Sjezdy	
Komentář <i>Bartůňková J.</i>	55	<i>Krátková E.</i> : 8. konference Evropské společnosti pro výzkum nikotinu a tabáku	87
<i>Vojáčková N., Šebková M., Schmiebergerová R., Hercogová J.</i> : Soubor nemocných s lymfédem sledovaných v Lymfologickém centru Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce Praha v letech 2000–2005 Retrospektivní analýza	57	<i>Malinová M.</i> : eHealth 2006 – víze a realita českého elektronického zdravotnictví	88
Komentář <i>Chochola M.</i>	61	Osobní zprávy	86, 90
<i>Soukup V., Babjuk M., Dušková J., Pešl M., Szakácsová M., Zámečník L., Dvořáček J.</i> : P53 pozitivita v nenádorové sliznici u pacientů s povrchovým uroteliálním karcinomem močového měchýře	63	Knihy	34, 44, 62, 67, 81
<i>Matyášková M., Snopková S.</i> : HIV/AIDS a patologie v krevním obrazu	68	Laureáti Nobelovy ceny	
		Z historie udílení Nobelovy ceny	91
		<i>John C.</i> : Emil Adolf Behring – objev séra proti záškrtu	91
		<i>John C.</i> : Komentář k objevu E. A. Behringa	92
		Souhrny přednášek	
		Pražské podzimní pracovní gastroenterologický den: Neodkladné stavy v gastroenterologii	I–VIII

CONTENTS

(No. 1, 5th Januar 2007) Journal of Czech Physicians

Topic			
<i>Holčík J., Řehulka E.</i> : Needfulness and Mission of Health Education	3	<i>Těnaiová J., Tůma L., Hrubant K., Brůha R., Švestka T., Novotný A., Petrtyl J., Jirásek V., Urbánek P., Lukáš K.</i> : Incidence of Hiatal Hernias in the Current Endoscopic Praxis	74
Review Articles		Case Reports	
<i>Bartoš V.</i> : To the Fourties Anniversary of the Pancreatic Transplantation	9	<i>Svobodová D., Slaný J., Klvaňa P., Blažek B., Čuřík R.</i> : A Rare Complication of Acute Lymphoblastic Leukaemia in Young Patients	77
<i>Seifert B., Lukáš K., Charvátová E., Vojtíšková J., Koudelka T., Hep A., Bureš J., Jirásek V., Dítě P.</i> : Lower Dyspeptic Syndrome Recommended Diagnostic and Therapeutic Practice for General Practitioners 2006	17	Komentář <i>Starý J.</i>	80
<i>Žák A., Zeman M., Hrubant K., Vecka M., Tvrzická E.</i> : Effect of Hypolipidemic Treatment on the Composition of Bile and the Risk for Cholesterol Gallstone Disease	24	Special Articles	
<i>Štátný E., Chaloupka R., Tré T., Handl M.</i> : Orthopaedic Treatment of Osteolytic Lesions in Long Bones of Multiple Myeloma Patients	35	<i>Csémy L., Nešpor K., Brožová J.</i> : Incidence of Delirium Tremens in the Czech Republic: A Rapid Increase	82
<i>Janků K., Kepák J., Svoboda P., Kantorová I., Melichar V.</i> : Postoperative Pulmonary Thromboembolism and Nosocomial Pneumonias: Differential Diagnosis	40	<i>Chvála V.</i> : What to do with Psychosomatics?	83
Original Articles		History of Medicine	
<i>Dráč P., Klein J., Tichý T., Kolek V., Škarda J.</i> : Prognostic Impact of Matrix Metalloproteinases 2, 9, and 11 in Stromal Cells Stage I Non-small Cell Lung Cancer	45	<i>Jerie P.</i> : Postgraduate Education Aforetime and Nowadays 50 Years of the First Course in Cardiology in Krč (ÚCHOK)	84
<i>Kudlová M., Kolářková M., Kuneš P., Andrys C., Jankovičová K., Mandák J., Lonský V., Krejsek J.</i> : Cardiac Surgery Operations and Their Influence on Serum Level of Antiinflammatory Cytokine Interleukin-10	48	Congresses	
Komentář <i>Bartůňková J.</i>	55	<i>Krátková E.</i> : Eighth Conference of the European Society for Research on Nicotine and Tobacco	87
<i>Vojáčková N., Šebková M., Schmiebergerová R., Hercogová J.</i> : Cohort of Lymphedema Patients Followed at the Lymphology Centre of the Dermatovenerological Clinic of the 2nd Faculty of Medicine University Hospital Na Bulovce Prague in Years 2000 to 2005 A Retrospective Study	57	<i>Malinová M.</i> : eHealth 2006 – Vision and Reality of the Czech Electronic	88
Komentář <i>Chochola M.</i>	61	Personal News	86, 90
<i>Soukup V., Babjuk M., Dušková J., Pešl M., Szakácsová M., Zámečník L., Dvořáček J.</i> : The p53 Positivity in Non-tumor Mucosa in Patients with Superficial Urinary Bladder Cancer	63	Books	34, 44, 62, 67, 81
<i>Matyášková M., Snopková S.</i> : HIV/AIDS and Pathology in Blood Count	68	Nobel Prize Laureates	
		From the History of Nobel Prize Awarding	91
		<i>John C.</i> : Emil Adolf Behring – Discovery of the Antidiphtheric Vaccine	91
		<i>John C.</i> : Commentary to the E. A. Behring's discovery	92
		Abstracts	
		Third Prague Autumnal Workshop in Gastroenterology. Urgent States in Gastroenterology	I–VIII

<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.**Príspevky 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 objednávkou 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 objednávkou 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 20. 12. 2006. 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 vydavatelské 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

AKTUÁLNÍ TÉMA

Potřeba a poslání zdravotní výchovy

¹Holčík J., ²Řehulka E.¹Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví LF MU, Brno²Katedra psychologie PF MU, Brno

SOUHRN

Článek vychází z pojmů „výchova“ a „zdraví“. Zdůrazňuje význam zdravotní výchovy pro běžnou medicínskou praxi i dlouhodobě orientovanou péči o zdraví. Autoři vymezují (a) zdravotní výchovu zaměřenou na pacienta a nemoci, (b) zdravotní výchovu orientovanou na hlavní rizikové faktory a (c) výchovu ke zdraví. Autoři poukazují na zásadní potřebu zdravotní výchovy a na nutnost ji i nadále rozvíjet ve všech jejích formách.

Klíčová slova: zdravotní výchova, výchova ke zdraví, podpora zdraví.

SUMMARY

Holčík J., Řehulka E.: Needfulness and Mission of Health Education

The concept of “education” and “health” is discussed in the presented article. The role of health education in the common medical praxis and the long-term health promotion are stressed. Authors define (a) health education aimed at the patients and diseases, (b) health education oriented at major risk factors, and (c) education to well being. Authors emphasize the essential need of health education and the necessity of its development in all forms.

Key words: health education, education to well being, health promotion.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 3–8.

V důsledku sociálního vývoje všechno prochází změnami. Některé jsou velmi důležité, mnohé nastanou snad jen proto, aby byly vystřídány jinými. Jsou však i věci a pojmy, které si zachovávají svoji hodnotu navzdory běžícímu času. Něco takového měl snad na mysli pěťihvězdičkový generál americké armády O. N. Bradley (1893–1981), když po 2. světové válce napsal: „Je na čase, abychom kormidlovali podle hvězd a ne podle mihotavých světýlek všech projíždějících lodí.“

VÝCHOVA

V široké oblasti péče o zdraví je výchova jednou z takových stálíc. Všichni jsme se s ní tak nebo onak potkali. Každého z nás někdo vychoval. Působila na nás rodina i škola, vrstevníci, spolupracovníci i přátelé, museli jsme si osvojit spoustu znalostí, dovedností i návyků. Naše okolí nás formovalo i pokud jde o postoje, názory a potřeby. Učili jsme se nejen číst, ale i rozpoznat, co stojí za to číst, co je dobré a co je jen líbivé, co má hodnotu a za co se jen musí zaplatit vysoká cena.

Většina z nás někoho vychovala nebo vychovává. Může se zdát, že s výchovou máme spoustu zkušeností, některým z nás se výchova a další odborná příprava stala profesí. A při-

tom, podíváme-li se do slovníků a učebnic, zjistíme, že není moc jasné, co se vlastně výchovou myslí, jaký je její obsah, jak nahlížet na její metody a jak slovo „výchova“ překládat.

Další komplikace nastane, když pojem „výchova“ spojíme s dalšími slovy a snažíme se vnímat vývoj takových názvů v oblastech, které jsou úzce sociálně podmíněny. Termín „zdravotní výchova“ mezi taková komplikovaná spojení rozhodně patří. Dosavadní stav dokládá, že názvosloví v oblasti pedagogiky prochází složitým obdobím (1). Obdobně je tomu i v celé oblasti Public Health (2).

V anglické terminologii se pro výchovu běžně používá slovo *education*. Ve Websterově encyklopedickém slovníku (3) má *education* pět významů:

1. čin nebo proces umožňující (a) sdělování a osvojení si znalostí, (b) rozvoj schopností uvažovat i rozhodovat a (c) v obecném slova smyslu připravit sebe nebo někoho jiného pro život v dospělosti,
2. čin nebo proces umožňující sdělování a osvojení si určitých znalostí a dovedností pro určité zaměstnání,
3. stupeň, úroveň nebo druh školního vzdělání (schooling), např. univerzitní vzdělání,
4. výsledek dosažený vyučováním, odbornou přípravou nebo studiem,
5. věda a umění vyučovat – pedagogika.

Jak výstižně připomíná Průcha (1), slovo *education* může znamenat výchovu, vzdělávání (proces) i vzdělání (výsledek). V moderní pedagogice se v tomto smyslu užívá pojem „edukace“ (1) a slovem „výchova“ je označován proces záměrného působení na osobnost člověka (4).

Situace se poněkud komplikuje tím, že zmíněné „působení na osobnost člověka“ nezahrnuje vzdělávání, je to tedy zúžené pojetí pojmu výchova (*education*), a přitom právě toto pojetí se označuje jako výchova v širším smyslu: „záměrné působení na rozvoj osobnosti“, zatímco v užším smyslu (tedy v ještě užším smyslu) jde o „výchovu dobrých mravů“ (4).

Obtíže spojené s pedagogickou terminologií lze, alespoň do určité míry, překlenout lingvistickým pojetím pojmu výchova. Ve slovníku spisovné češtiny (5) jsou výchově připisány tři významy: 1. cílevědomá systematická péče o duševní a tělesný rozvoj člověka, 2. odborné a jiné vzdělávání v nějakém oboru a 3. určitý vyučovací předmět. V moderní pedagogice to zhruba odpovídá pojmu edukace.

Podrobnější vysvětlení pedagogické terminologie, její hlavní problémy a možná východiska může čtenář najít v příslušné literatuře (3, 4).

Slovní spojení „zdravotní edukace“, jakkoli to zní odborně, se nezdá příliš vhodné, neboť slovo výchova je v běžné řeči obecně srozumitelnější. Proto lze doporučit používat i nadále slovo „výchova“, a to i s vědomím všech problémů, které to může přinést. Aby se předešlo zbytečným nedorozuměním, lze v tomto kontextu výchovu pojímat jako souhrn výchovně-vzdělávacích aktivit (v širokém slova smyslu zahrnující i její determinanty, východiska a výsledky).

ZDRAVÍ

Pojmu zdraví, podobně jako pojmu výchova, většina lidí intuitivně rozumí. Ukazuje se však, že definovat zdraví je obtížné. Každá slovní definice znamená ve svém důsledku nejen vymezení, ale i nežádoucí omezení tohoto pojmu. Pro zdraví je typická celistvost a velká významová šíře. Ne nadarmo se uvádí, že anglické slovo zdraví „*health*“ vzniklo ze staroanglického „*hale*“, mající bezprostřední vztah k pojmu „*whole*“ (celý, zdravý), podobně německé slovo „*heil*“ znamená celek i zdravit (6). I v češtině se nemocného ptáme, co mu chybí, co mu schází, a když se rána hojí, říkáme, že se zaceľuje.

Existuje několik definic a modelů zdraví (6), které poukazují na obsah zmíněného pojmu i na vývoj v chápání zdraví, jak co se týče popisu, tak pokud jde o hledání těch okolností, které zdraví ovlivňují. Pojetí zdraví podmiňuje i odpověď na otázku, čím přispět ke zlepšení zdraví lidí.

K nejčastěji citovaným definicím zdraví patří jeden z odstavců Ústavy Světové zdravotnické organizace: „Zdraví je stav úplné duševní, tělesné a sociální pohody, a nejen nepřítomnost nemoci nebo vady“ (7). Tato definice byla v průběhu doby mnohokrát komentována i napadána, má řadu předností a je s ní spojeno i několik problémů.

Jednou z největších a historicky ověřených předností zmíněné definice je skutečnost, že připomíná tři základní aspekty zdraví, a to stránku duševní, tělesnou a sociální (8).

Duševní zdraví (někdy se uvádí i termín „psychologické zdraví“) zahrnuje i emocionální zdraví, vztahuje se k intelek-

tuálním schopnostem a k subjektivnímu hodnocení vlastního zdravotního stavu.

Tělesné zdraví se obvykle dává do souvislosti s nepřítomností nemoci nebo vady. Znamená udržení fyziologických funkcí orgánů, biologickou integritu jedince jako celku.

Sociální zdraví se týká schopnosti navazovat sociální kontakty, rozvíjet uspokojivé mezilidské vztahy a zvládat sociální role.

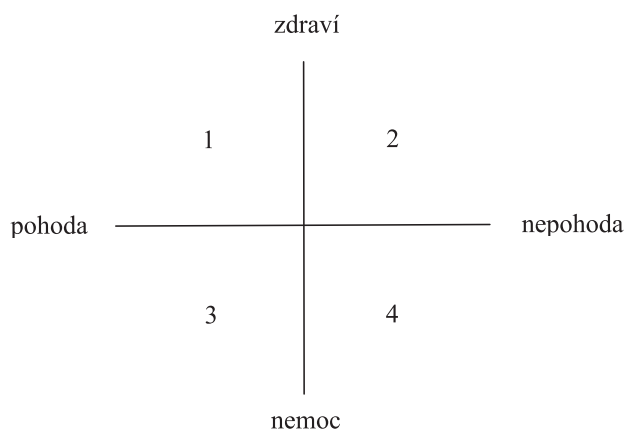
Další předností zmíněné definice je to, že si všímá jednak „negativního zdraví“, tedy nemocí a vad, a jednak „pozitivního zdraví“, tzn. stavu pohody (*well-being*).

V běžné medicínské praxi nedominuje zdraví, ale nemoci. Při jejich prevenci, diagnostice, terapii a rehabilitaci jsou obvykle nejzřetelnější charakteristiky tělesné. U většiny nemocí se s takovým přístupem dá poměrně dobře vystačit, zdraví by však bez dalších uvedených složek nemohlo být úplné.

Určitou slabinou uvedené definice je její orientace na optimální stav. Pomíjí celou škálu zdraví od úplného zdraví až k úmrtí. Vysvětlení lze najít ve skutečnosti, že nejde o klasickou definici, ale o jeden z úvodních odstavců Ústavy Světové zdravotnické organizace, který podává představu cíle, ke kterému by Světová zdravotnická organizace měla směřovat.

I když jde o nesporné zjednodušení, pro praktickou potřebu je vhodnější zdraví pojímat jako stupnici, na jejímž jednom konci je plný zdravotní potenciál, což je ten nejvyšší stupeň zdraví, kterého člověk může dosáhnout, a na druhém konci je kóma, resp. úmrtí. V každém bodu takové škály je tedy možné mluvit o větším nebo menším stupni zdraví. Z toho vyplývá, že zdravotní výchova se ve snaze zlepšit dosavadní stav musí orientovat na všechny stavy zdraví, od úplného zdraví až po zdraví velmi oslabené.

Je možné rovněž připomenout, že škála zdraví – nemoc (resp. smrt) není totožná se škálou pohoda – nepohoda (9). Obě škály si lze představit jako pravouhlé souřadnice v plošném grafu (obr. 1).



Obr. 1. Vzájemná souvislost zdraví a pohody (podle 9)

Pro bližší vysvětlení můžeme charakterizovat situaci čtyř lidí, které symbolizují čísla 1–4. Osoba 1 je v dobré pohodě a těší se dobrému zdraví. To je žádoucí stav. Osoba 2 je sice zdravá, ale není jí dobře. Má například problémy se sociální rolí a komunikací nebo s tělesnou výkonností. Osoba 3 je

v pohodě, i když je nemocná. Je to třeba někdo, kdo neví o své zhoubné nemoci, nebo ten, kdo si je vědom svých zdravotních poruch, ale je s nimi vyrovnán a dovede žít plným životem. A konečně osoba 4 stoná a je v nepohodě. To je situace zcela nežádoucí. Zdravotní výchova by měla mít co říct a podle možností pomoci všem takovým osobám.

Zdraví pozitivní i negativní má složku subjektivní i objektivní. Pocit subjektivní pohody může být provázen objektivně měřitelnou zdatností (tělesnou i duševní) nebo odolností a obdobně nemoc je charakterizována objektivním nálezem a je současně subjektivně vnímána a prožívána nemocným.

Positivní i negativní zdraví má rovněž již zmíněné aspekty tělesné, duševní a sociální. A nejen to. Obdobně můžeme nahlížet i na okolnosti, které zdraví determinují, a na nástroje, jimiž lze na zdraví lidí příznivě působit.

Zdraví je samo o sobě nespornou hodnotou (individuální i sociální), je současně i prostředkem k dobrému životu. Základním cílem jsou lidé, jejich svobodný, důstojný, plodný a zdravý život podle jejich volby.

OBSAH ZDRAVOTNÍ VÝCHOVY

Zdravotní výchova, jako ostatně všechny lidské činnosti, má svůj obsah, zaměření, vývoj i návaznost na další pojmy a aktivity. Definicí zdravotní výchovy je mnoho, od těch, které zahrnují jakékoli působení na jednotlivce a skupiny, až po ty, které poukazují na nutnost cílevědomého a pozitivního vlivu na lidské zdraví.

Je sice možné připustit, že například působení reklamy na televizní diváky může ovlivnit jejich zdravotní chování, ale pokud jde o propagaci kouření nebo alkoholu, těžko se dá mluvit o výchově. Spíše lze takovou činnost označit za zdravotní pseudo-výchovu nebo dokonce za anti-výchovu (9).

Obecně lze zdravotní výchovu pojímat jako: **souhrn výchovně-vzdělávacích aktivit zaměřených na duševní, tělesný i sociální rozvoj lidí se záměrem přispět ke zlepšení zdraví jedinců, skupin i celé společnosti.**

Obsahem zdravotní výchovy, jak poznamenal Draper (1), jsou tři tradiční tematické okruhy:

1. výchova a vzdělávání týkající se lidského těla a postupů jak o ně pečovat;
2. informace o zdravotnickém systému, jaké zdravotnické služby, proč a kdy mohou být užitečné, komu a za jakých okolností jsou poskytovány;
3. výchova a vzdělávání věnované širším problémům a východiskům zdravotní politiky, možnostem zdravotních aktivit v národním i lokálním měřítku a všem dalším okolnostem, které zdravotní podmínky i zdraví lidí významně ovlivňují.

První okruh je nezbytný, a to zejména při výchově dětí a mládeže, druhé téma je od nedávna rozvíjeno povětšinou ve formě nabídky těch služeb, jejichž poskytování je shodou okolností výhodné pro poskytovatele. Jen výjimečně jsou k dispozici dobré informace o skutečně potřebných a dostupných zdravotnických službách a jen ojediněle dochází v této oblasti k mnohostranné diskuzi, ve které jsou brány v úvahu požadavky a přání pacientů i připomínky jejich blízkých a celé občanské veřejnosti. Třetí okruh je zatím na samém okraji zájmu. Jako by bylo těžké připustit, že péče o zdraví úzce sou-

visí s politikou, ekonomikou, legislativou, demokracií i spravedlností a že zdravotní výchova by neměla být zaměřena jen na funkci buněk, tkání a orgánů lidského organismu, ale že by měla být orientována i na společenskou strukturu a aktivity, které jsou důležité pro zdraví lidí.

ZAMĚŘENÍ ZDRAVOTNÍ VÝCHOVY

Zdravotní výchova může být podle svého zaměření rozdělena na mnoho typů. Zde připomeneme alespoň tři, a to tradiční zdravotní výchovu orientovanou zejména na pacienta a nemoc, zdravotní výchovu zaměřenou na rizikové faktory a zdravotní výchovu orientovanou na zdraví.

Tradiční zdravotní výchova orientovaná zejména na pacienta a nemoc (edukace pacientů)

Tradiční zdravotní výchova se orientuje na prevenci a na rady nemocným v průběhu léčby a rehabilitace. Hlavní pozornost je věnována konkrétním diagnózám a zejména tělesným projevům nemoci. Informace je poskytována medicínsky vzdělanými osobami a poučované osoby jsou informovány, přesvědčovány a motivovány k náležitému chování. Není sporu o tom, že tento typ zdravotní výchovy je důležitý. Tvoří nepostradatelnou část působení lékaře na pacienta ve smyslu náležitého poučení nemocného a všech, kteří mohou ovlivnit průběh jeho nemoci.

Dříve byla taková zdravotní výchova označována termínem „zdravotnická osvěta“. Jde v podstatě o interakci náležitě vzdělaného odborníka a laika. Nevysloveným předpokladem je zde jednak přesvědčení, že laik poučení přijme, pochopí, poslechne dobře míněné rady a žádoucím způsobem změní své chování, a jednak, že se jeho jednání řídí svobodnou vůlí a že právě na něm záleží, jak a do jaké míry změní své chování.

Dosavadní zkušenost však dokládá, že přes nespornou potřebnost a užitečnost je tento typ zdravotní výchovy provázen mnoha problémy. Mnozí lékaři jsou rozladěni tím, že pacienti jsou neposlušní, svéhlaví nebo lhotejní. Mnohdy je to tím, že poučení nemocného není adekvátní, je nesrozumitelné, neodpovídá vzdělání, komunikačním zvyklostem a kulturnímu zázemí pacienta nebo je v důsledku nedostatku času povrchní či nevěrohodné.

Za dílčí nevýhodu lze označit podceňování širších sociálních souvislostí, např. to, že ke konkrétnímu životnímu stylu se osoba dopracovala v důsledku dlouhodobě působících životních okolností (sociálních, ekonomických, kulturních) a že obvykle nestačí sdělit informaci nebo něco zakázat či přikázat. Rovněž lze namítnout, že převážná orientace na jedince a na jednotlivé diagnózy pomíjí význam rozvoje pozitivního zdraví a potřebu zdravotních opatření na úrovni sociálních skupin, a to zejména pokud jde o žádoucí úpravu životního prostředí.

Byla by však velká chyba v důsledku zmíněných nedostatků tento typ zdravotní výchovy odmítat. Právě naopak. Základní prioritou by mělo být pochopit důležitost této stránky komunikace mezi pacientem a lékařem (a všemi ostatními zdravotnickými pracovníky), zlepšit její kvalitu a zvýšit její přínos.

Vzhledem k tomu, že předmětem zájmu jsou zde především jednotlivé nemoci nebo skupiny nemocí (zhoubné nádory, kardiovaskulární nemoci, úrazy apod.), je pozornost věnována

zejména těm rizikovým faktorům, které se k takovým nemocem vztahují, přičemž jsou pacienti povětšinou nabádáni, aby něco nedělali (nekouřili, nepili alkohol, nejedli tučná a smažená jídla), nebo naopak, aby s něčím (obvykle nepohodlným) začali (dodržovali přísnou dietu, cvičili apod.).

Nespornou výhodou zdravotní výchovy orientované na jednotlivé nemoci a s nimi spojené rizikové faktory je možnost poměrně věrohodně doložit dosahované výsledky sledováním nemocnosti a úmrtnosti na dané diagnózy a tyto údaje provázat s informacemi o výskytu rizikových faktorů.

Zdravotní výchova zaměřená na rizikové faktory

Nárůst znalostí o celé řadě rizikových faktorů vedl postupem doby k částečnému posunu a podstatnému rozšíření tradiční zdravotní výchovy směrem k jednotlivým rizikovým faktorům, přičemž důraz je kladen na preventivní a populační přístup a na charakteristiky životního prostředí. Odpovídá to zhruba strategii hygienické služby i teoretické orientaci preventivního lékařství.

Zaměření na rizikové faktory vychází z poznatku, že jeden rizikový faktor (např. kouření) může způsobit řadu zdravotních potíží (např. bronchogenní karcinom a mnoho dalších nádorů a kardiovaskulárních nemocí). Vzhledem k tomu, že většina rizikových faktorů je spojena s určitým životním stylem, jsou občané nabádáni, aby zvolili zdravější životní styl, aby nekouřili, zvýšili svoji pohybovou aktivitu a dávali přednost pestré stravě s menším množstvím kalorií, nižším obsahem tuku, s vyšším podílem čerstvé zeleniny apod.

Poznatky o zdravotně rizikových faktorech vedly nejen k jejich identifikaci a k odhalení mechanismů jejich vlivu, ale vyvolaly i otázky týkající se jejich ovladatelnosti. Zkušenost doložila, že zvládnutí mnohých rizikových faktorů není v silách jednotlivců a že je nutné zvažovat širěji zaměřená opatření. Například snaha omezit kouření nemůže spoléhat jen na přesvědčování jednotlivých osob, aby nekouřily, ale je žádoucí věnovat pozornost i opatřením ekonomickým (např. zdanění tabákových produktů), legislativním (např. zákaz reklamy a zákaz prodeje tabákových výrobků dětem) apod.

Toto poznání přispělo k rozšíření zdravotní výchovy dvěma významnými směry:

1. Jednak bylo zřejmé, že je nezbytné věnovat pozornost nejen rizikovým faktorům, které vedou k vyššímu riziku vzniku onemocnění, ale i těm okolnostem, které ovlivňují výskyt rizikových faktorů a sílu jejich působení. Tím do zdravotní výchovy začala vstupovat sociální problematika. Přispělo to k poznání, že sociální faktory patří mezi významné a nepominutelné determinanty zdraví lidí (11).

2. Ukázalo se rovněž, že nestačí orientovat se jen na pacienty, eventuálně ohrožené osoby, ale že je žádoucí obrátit se na širší občanskou veřejnost, a zejména na ty osoby, které mají možnost situaci změnit (zákonodárci, pracovníci místních samospráv, známé a vlivné osobnosti apod.).

Medicínská orientace zdravotní výchovy realizovaná povětšinou zdravotnickými pracovníky se tak postupně obohacovala o oboustrannou komunikaci mezi občany a těmi, kteří se snažili zlepšit celkovou zdravotní situaci zejména omezením vlivu zdravotně rizikových faktorů.

Zdravotní výchova orientovaná na zdraví

Tento typ zdravotní výchovy se v evropském kontextu rozvíjí velmi dynamicky. Důraz na zmíněné zaměření bývá

vyjadřován označením „výchova ke zdraví“, které našlo své uplatnění jako název vyučovacího předmětu na základních i středních školách.

Zdraví je zde pojímáno ve svých dvou základních složkách, a to jak zdraví negativní (nemoci), tak pozitivní (rozvoj pohody, zdatnosti i odolnosti). Aniž se podceňuje snaha vyloučit rizikové faktory, důraz je kladen na pozitivní motivaci. Tzn., že zdravá strava není spojena se zákazy a odpíráním, ale je představována jako chutná a lákavá. A podobně, cvičení není pojímáno jako „mučení těla“, ale jako radostná relaxace a příjemný pohyb, který je lidem, a zejména dětem a mládeži zcela přirozený.

Dbá se na to, aby komunikace byla důsledně oboustranná, resp. vícestranná. Nemělo by jít o „vědoucího“ a „poučovaného“, ale o partnerský dialog mezi svobodnými a odpovědnými občany, kteří společně hledají cestu ke zdraví a těší se na to, že po ní společně vykoučí.

Takový přístup nutně respektuje sociální postavení, ekonomickou situaci a vzdělání osob, bere v úvahu rozdílnost životních cílů i odlišnosti ve světonázorové orientaci občanů. Nejde, a tedy ani jít nemůže, o nějaký jednotný návod vhodný pro všechny, ale o dynamicky se měnící proces v závislosti na stávající situaci.

Zdraví zde není představováno jako stav bez nemoci, ale jako důležitá životní hodnota, kterou má smysl poznávat, uvědomit si, co ji ovlivňuje, a pro kterou stojí za to něco užitečného udělat.

Znamená to, že spolu s tradičními medicínskými poznatky se zde uplatňuje mnoho dalších znalostí i zkušeností. Je například důležité, aby aktivita celé společnosti posilovala sebedůvěru, svébytnost a odpovědnost občanů, aby jim pomáhala posilovat kontrolu nad svým vlastním životem a aby respektovala jejich rozhodnutí. Jsou to okolnosti jen zdánlivě vzdálené od zdraví. Zkušenost dokládá, že aktivní a odpovědný občan, který si váží zdraví, nemusí být intenzivně jednostranně poučován, ale dokáže se v základních věcech zorientovat, vyhledat potřebné poznatky a popřípadě se i poradit s vhodnými odborníky.

Nejde o to, aby změna chování byla vynucována. Je důležité, aby každý měl příležitost se seznámit s tím, co bylo ověřeno a co přispívá ke zdraví. Byla by chyba rozhodovat za občany. Je vhodné jim pomoci, aby, pokud to uznají za vhodné, dávali přednost takovým rozhodnutím, která povedou ke zdraví.

Tato moderní a nesporně žádoucí orientace zdravotní výchovy ovšem neznamená, že je na čase podcenit orientaci zdravotní výchovy na nemoci, rezignovat na poučení nemocného nebo nevěnovat náležitou institucionální pozornost zdravotně rizikovým faktorům. I když je výchova ke zdraví nesmírně cenným typem zdravotní výchovy, nemůže sama o sobě nahradit celou mnohotvárnou škálu zdravotní výchovy, se všemi jejími úkoly i metodami.

NÁVAZNOST ZDRAVOTNÍ VÝCHOVY NA NĚKTERÉ DALŠÍ ZDRAVOTNÍ AKTIVITY A POJMY

Významným impulzem pro rozvoj i účinnější uplatnění zdravotní výchovy bylo nové vymezení oblasti nazvané *Health Promotion* a přeložené do češtiny jako „podpora zdra-

ví“ (PZ). Jde o proces umožňující lidem posílit vliv na svůj vlastní život a na zlepšení svého zdraví. Zahrnuje spíše populaci jako celek v kontextu jejího každodenního života než jen osoby vystavené zvýšenému riziku určitého onemocnění. Věnuje se zejména aktivitám postihujícím příčiny a determinanty zdraví (12).

PZ původně vyšla ze zdravotní výchovy. Postupně se formovala pod vlivem poznání, že zdraví není jen individuální, ale i sociální hodnota, a že péče o zdraví není záležitostí jen zdravotnického rezortu, ale že zdraví by se mělo stát předmětem pozornosti všech společenských struktur, celé veřejnosti a každého občana.

Nejvýznamnějším dokumentem, kterým PZ získala celosvětovou základnu, byla tzv. Ottawská charta přijatá na mezinárodní konferenci v roce 1986 (12).

Charta mimo jiné zdůraznila, že základní podmínkou zdraví je mír, obydlí, vzdělání, potrava, příjem, stabilní ekosystém, dostatečné zdroje a sociální spravedlnost. Svým pojetím se stala základnou pro rozvoj zdravotní politiky a jednou z hlavních součástí evropské zdravotní strategie – Zdraví 21 (6).

Vývoj ukázal, že vznikem a dalším rozvojem PZ však zdravotní výchova neztratila nic ze své důležitosti, ani ze svého poslání. Spolu s ochranou zdraví a prevencí je důležitou složkou součástí PZ (obr. 2) (9).



Obr. 2. Model podpory zdraví (podle 9)

Jedním z největších přínosů PZ byl vstup do zdravotní politiky, pojímané jako zájem o zdraví a přijetí odpovědnosti za zdraví. Jejím cílem je, jak je uvedeno v závěrečných a doporučeních konferenci v Adelaide z roku 1988 (12), vytvářet a zlepšovat příznivé životní prostředí, v němž by lidé mohli žít zdravě.

Komplexnost rozvoje zdravotní výchovy v návaznosti na PZ vedla k poznání, že zdravotní výchova, pokud má dospět k žádoucím výsledkům, by měla využívat tzv. programovou metodiku. Světová zdravotnická organizace, která získala v tomto směru první zkušenosti během realizace programu na eradikaci neštovic, byla iniciátorem a podporovatelem celé řady aktivit vedoucích k souhrnnému využití jak metod zdravotní výchovy, tak PZ.

ZDRAVOTNĚ VÝCHOVNÉ PROGRAMY

Při přípravě zdravotně výchovných programů se obvykle vychází z tzv. modelů, v nichž je zdravotně výchovná činnost

úzce provázána s dalšími aktivitami v rámci podpory zdraví. Poměrně rozšířený je model PRECEDE-PROCEED (*Predisposing, Reinforcing, and Enabling Construct in Educational/Ecological Diagnosis and Evaluation – Policy, Regulatory, and Organizational Constructs in Educational and Environmental Development*). Zmíněný model má devět základních fází (8):

1. Sociální diagnóza

Popis a analýza hlavních sociálně zdravotních problémů v populaci, které lidé chtějí a mohou ovlivnit, a stanovení vhodných indikátorů, jimiž lze měřit výsledky aktivit. Může jít například o sociálně zdravotní problémy, které se týkají životního stylu, nezaměstnanosti, bydlení, zločinnosti, násilí, devastace prostředí apod.

2. Epidemiologická diagnóza

Základem je popis a rozbor epidemiologických dat o nemocnosti a úmrtnosti (úroveň, rozložení, příčiny a možnosti jejich ovlivnění v konkrétní populaci). Údaje o zdravotním stavu je žádoucí posuzovat v souvislosti s životním stylem a životním prostředím dané populace i v návaznosti na charakteristiky jednotlivých osob (věk, pohlaví, vzdělání apod.).

3. Behaviorální diagnóza

Jde o zhodnocení chování lidí a jeho vztah jak k existujícím zdravotním problémům, tak k možnostem příznivé změny. Je nutné stanovit žádoucí způsob chování a zvolit metody jak pomoci lidem, aby se pro něj rozhodli. V této souvislosti se zvažují ekonomické, legislativní a organizačně politické možnosti.

4. Výchovná diagnóza

Předmětem pozornosti jsou zde zejména okolnosti, které mohou ovlivnit výchovný proces a jeho výsledky. Jsou to:

Predisponující faktory – všechny charakteristiky lidí, které je motivují k náležitě změně chování. Ta je tím snazší, čím více si lidé uvědomují užitečnost a bezprostřední přínos změny.

Umožňující faktory – všechny vlastnosti prostředí, dovednosti lidí a dostupné zdroje, které umožňují navodit žádoucí chování.

Posilující faktory – odměny, tresty a další okolnosti, které pomáhají motivovat občany k náležitěmu chování, popřípadě je odrazovat od chování nežádoucího.

5. Organizační diagnóza

Návrh a analýza metod a opatření (harmonogram, koordinace, možné překážky), zvážení zdrojů (finance, lidé, zařízení) a organizačních nástrojů, kterými bude program realizován.

6. Realizační fáze

Záměry programu jsou prostřednictvím zvolených metod (motivačních, organizačních i regulačních) realizovány v konkrétní populaci. Realizace programu je průběžně sledována.

7. Hodnocení průběhu programu

Předmětem hodnocení se stává přípravná fáze, zvolená opatření a jejich realizace, aktivita lidí, kvalita poskytovaných služeb, využití prostředků a zkušeností získaných v průběhu realizace.

8. Hodnocení bezprostředních výsledků programu

Zhodnocení, zda a do jaké míry byly dosaženy bezprostřední cíle programu, zda se podařilo změnit faktory predisponující, umožňující i posilující a zejména, zda se změnilo chování lidí a kvalita životního prostředí.

9. Zhodnocení dlouhodobých důsledků programu

Zvažuje se dosažení základních cílů programu, tzn., zda se zlepšilo zdraví lidí a kvalita jejich života, jestli byli občané s programem spokojeni a vítají jeho přínos.

Podobných schémat pro přípravu zdravotně-výchovných programů je mnoho (8). Jejich cenným společným rysem je poznávací aktivita. Před lidmi nestaví hotové návody, ale organizátoři se lidí ptají, komunikují s nimi, šíjí program na míru zájmům, potřebám i požadavkům lidí, kterých se to týká. Důležité je i to, že se už při přípravě programu dbá na potřebu náležitě vyhodnotit výsledky programu. Jednu kampaň tedy nestřídá jiná, ještě halasnější, aniž by se někdo dozvěděl, čeho se vlastně podařilo dosáhnout.

Je užitečné, když jsou zdravotní programy hrány s otevřenými kartami, jsou odborně i eticky dobře připraveny, mají jasně stanovené cíle, využívají adekvátní metody a jsou nestranně a kriticky zhodnoceny tak, aby bylo možné získané zkušenosti využít k dalšímu zlepšení péče o zdraví. Takto je koncipován například již zmíněný program Zdraví 21, který se od roku 1998 stal osnovou evropské zdravotní strategie (6).

K nejcennějším poznatkům v této oblasti patří zkušenosti, které byly získány s konkrétními zdravotními programy v zahraničí a mohou se stát základem pro užitečné aktivity v České republice. Je v této souvislosti možné připomenout zejména Program CINDI (13), nebo programy Zdravá města, Zdraví podporující škola a Vyzvi srdce k pohybu.

Přínos takových programů je neobyčejně cenný. Byla by však velká chyba, kdybychom pod slibným praporem PZ zapomínali na nepopíratelnou potřebu všech typů zdravotní výchovy.

Zkušenost mnohokrát potvrdila, že např. dobrá individuální zdravotnická osvěta a citlivá komunikace s pacientem je důležitou a dosud poněkud opomíjenou aktivitou.

Rozsáhlé, ale zatím ne plně využívané jsou možnosti médií. Je ovšem skutečností, že komerční zájem dosáhnout co největší publicity (nákladu a sledovanosti) a zájmu čtenářů/posluchačů/diváků se někdy dostává do rozporu s věrohodností poskytovaných informací.

Zavedení nového předmětu do škol (výchova ke zdraví), jakkoli je jistě užitečné, nemůže zajistit náležitou zdravotní výchovu v plném rozsahu. Role všech pedagogů, jejich každodenní úsilí, a zejména jejich osobní příklad není v tomto ohledu zdaleka docenován.

Lze připustit, že působení školy není plně účinné, pokud ji nepodporí rodina a další sociální okolnosti. Občasná námitka, že v takovém případě je škola bezmocná, neobstojí. Právě při problémech v rodině a při neblahém vlivu sociálního prostředí úloha školy narůstá. Kdo jiný než kvalifikovaní pedagogové a co jiného než citlivé výchovné vedení může přispět k žádoucí změně.

V široké oblasti zdravotní výchovy se objevují a nepochybně i budou objevovat nové přístupy, nové koncepce i nové názvy. Velmi nadějný je např. pojem zdravotní gramotnost (funkční, interaktivní a kritická) (6), nebo potřeba sepětí znalostí a hodnot vztahujících se ke zdraví (*the knowledge-value chain*) (14) a mnoho dalších. Lze jen vítat, že se postupně kultivuje diskuze o zdraví lidí a že jsou i navrhována účinná zdravotní opatření, která počítají s aktivní účastí lidí.

Zdravotní výchovu rozhodně potřebujeme. Jako sůl. Snad lépe řečeno jako chleba, brambory a vodu. Harmonický rozvoj lidí se bez výchovy neobejde. Zdraví stojí za to, aby výchovné i vzdělávací metody pomáhaly všem najít a svobodně si zvolit zdravý styl života, dbát o své životní prostředí, vážít si sebe sama i svého zdraví a chtít i umět udělat alespoň něco pro své (a nejen své) zdraví.

Zkratky

PZ – podpora zdraví

LITERATURA

1. **Průcha, J.:** Moderní pedagogika. 3. přepracované a aktualizované vydání. Praha, Portál, 2002, 481 s.
2. **Holčík, J.:** Poslání a budoucnost Public Health v evropském kontextu. Čas. Léč. čes., 2006, 145, s. 171-174.
3. Webster's Encyclopedic Unabridged Dictionary of the English Language. New York, Gramercy, 1996, 2230 s.
4. **Průcha, J., Walterová, E., Mareš, J.:** Pedagogický slovník, 4. aktualizované vydání, Praha, Portál, 2003, 322 s.
5. Slovník spisovné češtiny pro školu a veřejnost. 3. vydání. Praha, Akademia, 2004, 647 s.
6. **Holčík, J.:** Zdraví 21. Výklad základních pojmů. Úvod do evropské zdravotní strategie. Praha, MZ ČR, 2004, 160 s.
7. Wld Hlth Org.: Basic Documents. Twenty-four Edition, Geneva, WHO, 1974, 164 s.
8. **Cottrell, R. R., Girvan, J. T., McKenzie, J. F.:** Principles and Foundations of Health Promotion and Education. Third Edition. San Francisco, Pearson, 2006, 358 s.
9. **Downie, R. S., Tannahill, C., Tannahill, A.:** Health Promotion. Models and Values. Second Edition. Oxford, Oxford University Press, 1996, 218 s.
10. **Draper, P., Griffiths, J., Denis, J., Popay, J.:** Three types of health education. Brit. Med. J., 1980, 281, s. 493-995.
11. **Marmot, M., Wilkinson, R. G. (ed.):** Social Determinants of Health, Second Edition, Oxford, Oxford University Press, 2003, 31 s.
12. **Holčík, J., Žáček, A., Koupilová, I.:** Sociální lékařství. Brno, MU, 2006, 137 s.
13. SZÚ: Strategie prevence chronických neinfekčních onemocnění v Evropě a České republice. Zaostřeno na veřejné zdravotnictví. Vize CINDI, Praha, SZÚ, 2006, 31 s.
14. **Landry, R., Amara, N., Pablos-Mendes, A. et al.:** The knowledge-value chain: a conceptual framework for knowledge translation in health. Bulletin WHO, 2006, 84, s. 597-601.

Článek byl zpracován v souvislosti s řešením výzkumného záměru MŠMT č. MSN0021622421.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Ke čtyřicetiletému výročí transplantace pankreatu

Bartoš V.

Centrum diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha

SOUHRN

V přehledovém jubilejním článku je uvedena historie vývoje transplantace pankreatu v experimentu i v klinice u diabetiků. Jsou stručně popsány chirurgické metody a efekt úspěšné kombinované transplantace pankreatu a samotné transplantace pankreatu na metabolismus diabetes mellitus a na mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace. Jsou podány informace o hodnocení této metody ve světě i v České republice.

Klíčová slova: transplantace pankreatu, mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace.

SUMMARY

Bartoš V.: To the Forties Anniversary of the Pancreatic Transplantation

Presented review article brings the history of pancreatic transplantation in experiments and in the clinical treatment of diabetic patients. Surgical methods and effects of successful combined pancreatic transplantation or transplantation of pancreatic transplantation alone on the metabolism of diabetic patients and on the micro- and macrovascular complications are discussed. Evaluation of the method in the Czech Republic and in the world is presented.

Key words: pancreatic transplantation, micro- and macrovascular complications.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 9–16.

Čtyřicetileté výročí první transplantace pankreatu, které jsme si připomněli na sklonku minulého roku, si zaslouží poněkud obšírněji popsat její historii od prvních nápadů, přes překonávání biologických a technických překážek až po současné klinické využití a její přínos. Zjištění patogenetické souvislosti mezi diabetes mellitus a pankreatem ke konci 19. století dalo podněty k myšlence léčit chorobu transplantací. Ze začátku 19. století jsou známy zprávy o přenosech kůže u ovcí (1) a v roce 1902 provedl Ullmann (2) ve Vídni transplantaci ledvin u koz. Začátek 20. století znamenal velký rozvoj zájmu o možnost transplantace buněk, tkání a orgánů na experimentální úrovni. K dosažení úspěchu v té době se však nedostávalo technických znalostí – nebyl dosud znám cévní steh – a nebyly známy předpoklady slučitelnosti přenosu orgánu z jednoho jedince na druhého, tedy transplantací imunologie. K významnému pokroku přispěl objev krevních skupin a později trpělivé studium francouzského hematologa J. Dausseta (3), který zkoumal, zda existují nějaké krevní skupiny na bílých krvinkách u lidí, což vedlo k popsání HLA systému (human leukocyte antigens). Výsledkem bylo nejen získání Nobelovy ceny v roce 1980, ale hlavně položení základů pro výběr dárců a příjemců při transplantaci. Mnohem dříve (1912) obdržel Nobelovu cenu Alexis Carrel „za práci o cévním stehu a transplantaci krevních cév a orgánů“. U pokusných zvířat transplantoval nejen ledvinu, ale také sle-

zinu, tenké střevo, štítnou žlázu a pokoušel se o transplantaci srdce.

Historický vývoj transplantací orgánů a tkání lze sledovat v několika postupných etapách, které Prokop Málek nazval 1. stadiem biologického experimentu, 2. stadiem klinického experimentu a 3. stadiem klinické aplikace. Z hlediska zdroje endokrinní tkáně pankreatu – což také odpovídá historickému vývoji – sledujeme:

1. současnou transplantaci ledviny a pankreatu,
2. transplantaci samotného pankreatu, buď samostatně, nebo po předchozí transplantaci ledviny,
3. transplantaci izolovaných Langerhansových ostrůvků.

EXPERIMENTÁLNÍ ORGÁNOVÁ
TRANSPLANTACE PANKREATU

Zájem o transplantace pankreatu začal kupodivu dříve, než tomu bylo u jiných orgánů, experimenty dokonce dlouho před objevem inzulínu. První pokusy byly ovšem omezeny na transplantace nevascularizovaných pankreatických fragmentů, takže jejich přežívání bylo beznadějné. V roce 1891 byly kousky psího pankreatu autotransplantovány pod kůži a po odstranění intraabdominálního pankreatu přechodně zabránily vzniku diabetes mellitus (7). Za první orgánovou auto-

transplantaci části pankreatu je možno pokládat experiment Pratta (5), který v roce 1912 oddělil processus uncinatus pankreatu psa a se zachovalou cévní stopkou jej umístil do sleziny. Po 10 dnech odstranil reziduální pankreas, pes žil bez diabetu 6 měsíců, ve slezině byl nalezen životný štěp pankreatu rozměrů 10x3 mm. Dalších 50 let bylo publikováno na 500 zpráv o experimentálních transplantacích pankreatu, aniž byla nalezena prokazatelně spolehlivá metoda. Podnětem k pokračování experimentálních studií byly prokazatelně vaskularizované transplantace pankreatu u psů, které prováděli a racionálně hodnotili Brooks a Gifford (8). I když žádný z jejich experimentů nebyl úspěšný, výsledky přinesly důležité informace, že transplantace pankreatu je v principu možná, neboť po obnovení průtoku krve je transplantát životný a funkční. Příčinu selhání bylo možno vždy přičíst buď cévní trombóze, komplikacím ze strany exokrinní sekrece, nebo kombinaci obou. O pestrosti technických variant zaměřených na eliminaci rizika pro štěp z účinku pankreatických enzymů svědčí přehled publikovaných experimentálních transplantací pankreatu (6). Používala se buď segmentální transplantace, kdy štěpem byla nejčastěji kauda pankreatu s lienálními cévami nebo celý pankreas s částí nebo celým duodenem, umožňující anastomózy větších cév.

Z metod užívaných jako štěp segment pankreatu přinášela nejlepší výsledky obliterace pankreatických vývodů. Dubernard (12) vyplňoval systém vývodů retrográdně neoprenem a později tuto metodu aplikoval i pro klinické transplantace. Sami jsem popsali kinetiku mikroskopických změn v pankreatu po obliteraci komerčním polymerem Ethibloc (6), který po styku s tekutým obsahem vývodů ztuhne, pankreatická sekrece je blokována až k úrovni acinů a proteolytická aktivita nehrozí. Acinózní tkáň postupně fibrotizuje a po několika týdnech exokrinní tkáň zaniká a pankreas se mění v orgán z dobře vaskularizovaného vaziva, ve kterém jsou nakupeny dobře zachovalé Langerhansovy ostrůvky. Nevýhodou této metody je, že po delší době – pozdější klinické zkušenosti ukázaly, že to mohou být roky – fibrotizující proces postihne i ostrůvky a sekrece inzulínu klesá. Proto cílem experimentů dále bylo vyvinout bezpečnou metodu transplantace celého pankreatu.

Mezi cíle experimentálních transplantací pankreatu také patřilo vypracovat spolehlivou techniku spojení cév dárce s krevním oběhem příjemce. Trombóza a následná ischemická nekróza štěpu jsou komplikace, které podstatně přispívaly k velmi častému selhání experimentální transplantace pankreatu. Místo podvazu periferního konce lienálních cév a centrální anastomózy koncem ke straně pánevní tepny a žíly se k prevenci trombózy zkoušela arteriovenózní anastomóza distálních konců lienálních cév (9) a různé typy interpozice lienální tepny do průtoku pánevní tepny (10). Nejběžnějším spojením dárcovské žíly, to je portální nebo lienální žíly, s žilním systémem příjemce je anastomóza na pánevní žíly. Znamená to, že inzulín ze štěpu odtéká do systémového řečiště a nikoliv do portálního oběhu, jak tomu je za fyziologických podmínek. Důsledkem toho je, že játra v prvním oběhu nedostávají vysoké koncentrace inzulínu, který se zde spotřebovává a že systémová cirkulace je vystavena nežádoucí hyperinzulinémii. V experimentu prováděl techniku portální drenáže žilní krve pankreatického štěpu Calne (11), měl však více komplikací.

Experimentálním allotransplantacím pankreatu vědčíme za

poznatky o morfologii změn v důsledku imunitních procesů. Z řady pozorování vyplývá, že rejekčními změnami je nejdříve postiženo intersticiem žlázy, později exokrinní tkáň a nakonec ostrůvky (13, 14). Spolehlivá konzervace transplantátu je velmi důležitým předpokladem pro úspěch transplantace, proto v experimentu byly studovány různé perfuzní roztoky a různé techniky. Mezi problémy patřilo zjišťování, jak dlouhou dobu orgán snese při jeho odběru od přerušení krevního zásobení do zchlazení (doba teplé ischemie) a dobu uložení ve zchlazeném konzervačním roztoku do obnovení krevního zásobení štěpu (doba studené ischemie). Zatímco nebylo pochyb, že doba teplé ischemie musí být co nejkratší, bylo z organizačních důvodů záměrem prodlužovat dobu studené ischemie bez poškození štěpu. K průkazu životnosti konzervovaného pankreatického transplantátu byla *in vitro* sledována sekreční odpověď inzulínu po stimulaci glukózou (15) a byly hodnoceny přijatelné doby konzervace (16) jako podklad doby studené ischemie pro klinickou aplikaci.

VÝVOJ KLINICKÉ TRANSPLANTACE PANKREATU

Při sledování historie klinické transplantace pankreatu je třeba mít na mysli, že se liší od transplantace ostatních životně důležitých orgánů, neboť v době operace není život pacienta bezprostředně ohrožen, jak tomu je při transplantaci srdce, jater nebo i ledvin, není-li z nějakých důvodů možná náhrada funkce selhávajících ledvin. Je proto pochopitelné, že základní indikací bylo – a většinou stále ještě je – selhání ledvin u diabetika 1. typu a metodou kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu (TLP).

Klinické začátky byly krušné. První TLP byla provedena 17. prosince 1966 v Minneapolis a zprávu o ní podali Kelly et al. (17). U 28leté diabetičky se selháním ledvin transplantovali současně segment pankreatu s podvázaným vývodem a ledvinu. Normoglykémie bez potřeby inzulínu trvala 6 dnů, 7. den byla provedena revize s nálezem akutní pankreatitidy štěpu, následovala rejekce ledviny a nemocná později zemřela na plicní embolizaci z trombů v pánevních žilách. Za 2 týdny po první transplantaci provedli autoři druhou TLP, tentokrát s použitím duodenopankreatického bloku a se zevním vyvedením exokrinní sekrece. Funkce pankreatického štěpu skončila po 2 měsících opět s nálezem akutní pankreatitidy. Po dvou letech byla z téhož pracoviště publikována zpráva o 10 TLP, ale po jednom roce byli jen dva příjemci naživu (18). V prvních 10 letech se počet center provádějících transplantace pankreatu zvýšil na 15 a počet příjemců na 60, ale s funkčním pankreatickým štěpem déle než jeden rok žili pouze dva příjemci. Špatné výsledky se připisovaly infekčním, trombotickým a rejekčním komplikacím. O budoucnosti transplantace pankreatu se pochybovalo – Largiader: Farewell to pancreatic organ transplantation? (19). O obrát k lepšímu se zasloužili v Lyonu, kde začali v roce 1977 provádět segmentální transplantace pankreatu obliterovaného neoprenem s mnohem menším výskytem pooperačních komplikací (20). I tak přibývajících zkušeností s TLP přinášely neuspokojivé výsledky v důsledku chirurgických komplikací a ireverzibilních rejekcí. Tuto etapu nelze charakterizovat jinak než jako stadium klinického experimentu. Asi od polo-

viny 80. let minulého století chirurgické inovace a nové anti-rejekční strategie umožnily zřetelné zlepšení v přežívání transplantátů i příjemců. Zásahu měla technika drenáže pankreatické šťávy štěpu do močového měchýře s možností časnějšího poznání rejekce podle monitorování aktivity amylázy v moči (21). Tato technika se poměrně rychle rozšířila a dlouho zůstávala jako preferovaná. V té době také začal být k dispozici cyklosporin A pro účinnější imunopresi (22). Nicméně optimální technika transplantace pankreatu zůstávala v řadě aspektů bez definitivní odpovědi, takže na standardní postupy založené na důkazech čekaly další klinické, nejlépe prospektivní, studie.

TRANSPLANTACE PANKREATU JAKO UZNÁVANÁ LÉČEBNÁ METODA

Přes dlouholeté pochybnosti o uplatnění v léčbě diabetes mellitus se v současnosti sotva najde seriózní diabetologická monografie, ve které by chyběla kapitola o transplantaci pankreatu. International Pancreas Transplant Registry – IPTR (23) publikuje na internetu i v časopisech každoročně zprávy o počtu provedených transplantací ve světě spolu s údaji o používaných chirurgických technikách, o používané imunopresi, o stále se prodlužující době konzervace štěpu, o době přežívání štěpu a příjemce – nyní dokonce 10letém – a o dalších důležitých datech. V tabulce 1 jsou uvedena zajímavá demografická data z amerických transplantací, provedených mezi 1. lednem 1996 a 15. květnem 2003, z nichž 74 % mělo TLP, 18 % transplantaci pankreatu po předchozí transplantaci ledviny a 8 % transplantaci samotného pankreatu (TP). Velmi kvalifikovaný přehled o problematice transplantace pankreatu s odkazem 305 citací publikovala nedávno Jennifer L. Larsen (24) a neméně kvalifikované údaje opřené o vlastní zkušenosti a o 314 literárních odkazů jsou v české Saudkově monografii (25).

Primárním smyslem transplantace endokrinní tkáň pankreatu je její náhrada při její deficienci – tedy při diabetes mellitus 1. typu a také s cílem ovlivnit příznivě průběh choroby, jak tomu může být u jiných specifických typů diabetu (28) nebo i u diabetes mellitus 2. typu (26). Při rozhodování o zvolení metody náhrady endokrinní tkáň pankreatu nelze pominout funkci ledvin, zejména hrozí-li jejich selhání. Sice jsou věrohodné doklady o tom, že z dlouhodobého hlediska je progresse makrovaskulárních komplikací po TLP menší a přežívání příjemců delší (83 % vs. 70 %) než po transplantaci samotné ledviny (27), ale tuto výhodu eliminuje případně dlouhé čekání na kadaverózního dárce orgánů. Z transplantáčnického hlediska je proto u diabetika se selháním ledvin na prvním místě transplantace samotné ledviny od živého dárce, kterou je možno realizovat rychle a která má nejlepší výsledky. Ovšem, když dialyzovaný diabetik čeká na transplantaci ledviny, pak je chybou netransplantovat i pankreas, je-li to možné.

Pokrok v chirurgické technice, imunopresi i dalších komponentech transplantace umožnil bez závažného rizika realizovat vedle simultánní TLP i transplantaci samotného pankreatu (TP) buď izolovaně, nebo po předchozí transplantaci ledviny. Výsledky se většinou hodnotí odděleně podle typu transplantace. V nedávném přehledu analyzovali Angelika Gruessner a Sutherland (29) výsledky více než 17 000

Tab. 1. Demografická data o transplantacích pankreatu v USA v období od 1. ledna 1996 do 15. března 2003 (upraveno z IPTR)

	ledviny + pankreas n=6032	pankreas po ledvinách n=1081	samotný pankreas n=471
věk příjemce (roky)	39±7,9	41,1±7,5	38,8±9,0
muži	59 %	58 %	39 %
trvání diabetu (roky)	26±8	28±7	24±10
enterální drenáž (%)	65	55	51
doba konzervace (hod.)	13±6	15±6	16±6
věk dárce (roky)	27±12	27±11	27±12
dny v čekací listině	302	140	105

v USA provedených transplantací pankreatu z celkového počtu 23 000 provedených na světě do 31. prosince 2004 (IPTR). Za 15 roků, od 1988 do 2003, zaznamenali stále progresivní zlepšování. Jednorocní přežívání pankreatického štěpu se mezi oběma obdobími zvýšilo ze 75 % na 85 % u skupiny TLP, z 55 % na 78 % u skupiny TP provedené po předchozí transplantaci ledviny a ze 45 % na 77 % po izolované TP. V současné době lze pokládat transplantace pankreatu za minimálně rizikové, které právem patří do volby terapeutických postupů u nemocných s diabetem.

CHIRURGICKÉ METODY A KOMPLIKACE

Exokrinní sekrece pankreatického štěpu se dosud řeší dvojitou metodou: drenáží do močového měchýře nebo drenáží do střeva. Drenáž do močového měchýře je technicky jednodušší a umožňuje lepší diagnózu rejekce pankreatického štěpu měřením močové amylázy, jejíž aktivita z původně vysokých hodnot při nastupující rejekci klesá. Poskytuje také možnost cystoskopické biopsie pankreatu přes stěnu močového měchýře. Je užitečná zejména v případech, kdy pro poznání rejekce nelze využít změn v současně transplantované ledvině. Nese však sebou potenciální rizika. Ztráta bikarbonátů spolu s bohatou pankreatickou sekrecí do moči vyžaduje téměř pravidelnou perorální substituci, ale ani ta vždy nezabráni vzniku metabolické alkalózy nebo i dehydrataci (30). Dalšími, poměrně častými komplikacemi jsou močová píštěl, infekce močových cest, epididymitida a záněty prostaty (31). Většinou však nedochází ke ztrátě štěpu nebo smrtelnému průběhu.

Více fyziologickým řešením je drenáž pankreatické sekrece do tenkého střeva, většinou s použitím segmentu duodena. Pankreatická šťáva odtéká do střeva, ke ztrátám minerálů a tekutiny nedochází, nevelkým rizikem je píštěl s břišní infekcí. V poslední době tato metoda převládá a dokonce v řadě případů byla dřívější transplantace s drenáží do měchýře konvertovaná na drenáž do střeva (32). Při hodnocení obou metod lze uzavřít (33), že provádění střevní drenáže redukovalo incidenci urologických komplikací, pankreatických píštěl a infekcí a že břišní komplikace se nezvýšily.

Experimenty, úvahy i nečetné klinické zkušenosti se zabývají otázkou, zda je lepší portální než systémové žilní spojení. Portální anastomóza žil štěpu vychází z představy, že se zabrání uvolňování inzulínu přímo do systémového oběhu,

a tím hyperinzulinémií vedoucí k akcelerované ateroskleróze a dyslipidémii. Přesvědčivé klinické důkazy o tom podány nebyly (34), kontroly glykémie v publikovaných zprávách byly výborné u obou technik, po portální drenáži bylo pozorováno méně hyperinzulinémie, ale více komplikací (33). Zatímní odpovědí je, že portální spojení přináší jen marginální výhody nad systémovým.

Tradiční intraperitoneální lokalizace pankreatického štěpu s sebou přináší při vzniku komplikací riziko závažných nitro-břišních infekcí. Přejít na extraperitoneální umístění celého pankreatu, jak se to realizuje v IKEM, výskyt závažných komplikací podstatně snížil a navíc štěp je včetně cévních struktur dobře ultrasonograficky přehledný a je přístupný pro bioptické vyšetření (35).

Renální transplantace poskytly i léty ověřená kritéria pro odběr a konzervaci pankreatu od zemřelého dárce. I když je pochopitelně pro výsledky transplantace pankreatu výhodnější kratší ischemická doba, z organizačních důvodů při transportu orgánů ze vzdálenějších míst je často nezbytná doba delší. Ukázalo se, že při dodržení zásad adekvátní konzervace není pro posttransplantační funkci štěpu závadná ani doba studené ischemie 30 hodin (36). Průměrná doba studené ischemie v USA pro TLP činila 14 ± 6 hodin a pro TP 16 ± 6 hodin (23). Nejkratší ischemickou dobu lze dosáhnout při transplantaci segmentu pankreatu od příbuzného živého dárce, jak se to výjimečně provádí v USA (37). Příkladem tohoto přístupu může být exkluzivní zpráva o laparoskopické distální pankreatektomii od živého dárce pro transplantaci pankreatu, kterou provedli u 5 nemocných (46). Při tom neznamenali žádné epizody píštělí, pankreatitidy nebo pseudocysty, přežívání příjemců za 3 roky bylo 100%.

IMUNOSUPRESE

K patofyziologii transplantační imunity (38) významně přispěly i studie českých imunologů (39). Při transplantaci pankreatu se v poznání rejekce i způsobu imunosupresivní léčby pozitivně uplatňuje současná transplantace ledviny, kde je diagnostika i terapie léty ověřená a snadnější. Transplantace obou orgánů představuje i větší antigenní zátěž, takže indukční i udržovací imunosuprese bývá většinou intenzivnější.

Klasickým indukčním režimem je trojkombinace prednison + azathioprin + cyklosporin A s počátečními infuzemi – po dobu kolem 10 dnů – anti-tymocytárního globulinu s prokazatelným příznivým efektem (40). Indukční podávání ATG (41) i jiných protilátek i při dlouhodobém sledování snižuje výskyt rejekcí (42). Postupně se objevovala nová imunosupresiva, z calcineurinových inhibitorů to byl vedle cyklosporinu A tacrolimus, jehož zavedení do terapie prokázalo lepší účinnost a větší bezpečnost než podávání cyklosporinu A (43). Dalším pokrokem se zdají být antiproliferativní látky, jako je mykofenolát mofetil, poměrně často užívaný i vzácnější a novější sirolimus (rapamycin). Specifickým problémem je jednak nefrotoxicita některých imunosupresiv (cyklosporin A, tacrolimus), jednak negativní vliv na glukózovou toleranci (44). Moderní imunosupresivní strategie s těmito riziky počítá a výběr a dávkování léků z tohoto hlediska upravuje včetně možnosti vynechávat prednison (45).

SIMULTÁNNÍ TRANSPLANTACE LEDVINY A PANKREATU (TLP)

Nemocní s diabetes mellitus 1. typu a selháním ledvin jsou nejčastějšími příjemci tohoto typu transplantace. Alternativní preferencí je pouze samotná transplantace ledviny, má-li diabetik vhodného živého dárce. Oba orgány pro kombinovanou transplantaci jsou získávány od téhož kadaverózního dárce. Změny funkce transplantované ledviny mohou poskytovat informaci o možné rejekci obou orgánů. Tato okolnost je zřejmě příčinou optimálního přežívání štěpu pankreatu po této transplantaci a platí to i pro diabetiky 2. typu, u nichž se vzácněji taková transplantace provedla (29, 47). Současná transplantace pankreatu a ledviny nemá negativní vliv na průběh transplantované ledviny.

Kombinované transplantace pankreatu s dalšími orgány prokázaly své uplatnění i při náhradě defektní exokrinní sekrece u nemocných s cystickou fibrózou pankreatu. Byla o tom podána zpráva po transplantaci pankreas–játra–ledviny (48) a po transplantaci pankreas–játra (49).

TRANSPLANTACE PANKREATU PO TRANSPLANTACI LEDVINY

Tento typ je ve světě druhou nejčastější transplantací pankreatu. Týká se diabetiků 1. typu, u kterých byla dříve provedena transplantace ledviny se stabilizovanou funkcí a v dobrém klinickém stavu a u kterých je třeba dosáhnout normoglykémie. Důvodem je buď předchozí transplantace ledviny od živého dárce, nebo od dárce zemřelého, kdy současný štěp pankreatu nebyl k dispozici. Výsledky této druhé transplantace nezáleží na době, která uplynula od transplantace ledviny (50). Výhodou je také skutečnost, že příjemce už je ve stavu imunosuprese po předchozí transplantaci. Přežívání štěpů i příjemců je srovnatelné s ostatními typy transplantace.

TRANSPLANTACE SAMOTNÉHO PANKREATU

Jde o transplantaci, která je nejméně častá a kterou si mohou dovolit centra ovládající bezpečně chirurgickou techniku a s dostatečnými zkušenostmi, neboť rizika imunosuprese a jiných možných komplikací nesmí být větší než rizika vlastního průběhu základní choroby (51). Příjemci jsou diabetici 1. typu ohrožovaní na životě akutními metabolickými komplikacemi a nemají renální insuficienci. American Diabetes Association definuje indikace pro transplantaci samotného pankreatu těmito požadavky: „časté a těžké metabolické komplikace (hypoglykémie, hyperglykémie a ketoacidóza) vyžadující lékařský zákrok stejně jako klinické a emoční problémy při inzulínové terapii, které jsou tak těžké, že nejsou schopné zabránit vzniku akutních komplikací“ (52). Indikace se řeší od případu k případu. I při přísném respektování dostatečné funkce ledvin může docházet po čase ke zhoršování funkce ledvin, zejména při cyklosporinové imunosupresi, dokonce někdy i k nutnosti následné transplantaci ledviny. Existují povzbudivé doklady, že za 10 roků po samotné transplan-

taci pankreatu došlo k úpravě diabetických angiopatických lézí (53).

METABOLICKÝ EFEKT TRANSPLANTACE PANKREATU

Po úspěšné transplantaci pankreatu se u většiny příjemců glykémie rychle normalizuje a glykovaný hemoglobin klesá k normálním hodnotám. Při napojení žilní krve štěpu na systémové řečiště bývá koncentrace inzulínu nalačno 2x až 3x vyšší než normálně, ale se snižováním dávek imunopresiv opět klesá, zvýšení stimulované sekrece inzulínu však přetrvává (54). Jsou experimentální doklady o tom, že takto indukovaná prolongovaná hyperinzulinémie nezpůsobuje inzulínovou rezistenci (55). Denervace transplantovaného pankreatu vede ke ztrátě oscilací sekrece inzulínu (56). Po intravenózní stimulaci glukózou zůstává zachována první i druhá fáze sekrece inzulínu, otupení první fáze sekrece signalizuje rejekci štěpu (57). Koncentrace C-peptidu nalačno jsou vesměs zvýšeny podobně, jak tomu je po transplantaci ledviny u nediabetických pacientů, zřejmě v důsledku relativní inzulínové rezistence způsobené imunopresivou. Koncentrace glukagonu nalačno je v prvním měsíci po transplantaci 3x až 4x zvýšena, později klesá k mírně zvýšeným hodnotám. S postupem času se zlepšuje i odpověď glukagonu na hypoglykémii a bývá téměř normální, kdežto odpověď epinefrinu a růstového hormonu je sice také lepší, ale nikoliv normální (58). Po transplantaci pankreatu se hypoglykemické příhody stávají vzácnější, než tomu bylo před transplantací. Je možno konstatovat, že úspěšná transplantace pankreatu ze všech dosud známých léčebných metod v diabetologii nejvíce a nejlépe simuluje fyziologický stav, ovšem za cenu rizik z trvalé imunoprese.

EFEKT TRANSPLANTACE PANKREATU NA MIKROANGIOPATICKÉ KOMPLIKACE DIABETU

Diabetická retinopatie

Ze zkušeností s inzulínovou pumpou známe, že náhlá normalizace glykémie někdy vede k přechodnému zhoršení zraku i projevů retinopatie. K podobnému efektu občas dochází krátce po transplantaci pankreatu, zhoršení se však brzo upravuje k původnímu stavu. Až po delší době lze zjišťovat změny, které lze připsat účinku transplantace. Za 3 a více roků po kombinované transplantaci pankreatu a ledviny byly sděleny zprávy a zlepšení zrakové ostrosti, zmenšení sklivcových hemoragií a ve srovnání s diabetiky po transplantaci samotné ledviny méně nutných laserových fotokoagulací (59, 60). Po transplantaci samotného pankreatu popsali zřetelné zlepšení retinopatie už za 6 měsíců Rosa Giannarelli et al. (61) a ze stejného centra o 3 roky později pochází obšírnější zpráva o 48 nemocných, sledovaných po dobu 6–60 měsíců (62), kdy se oční léze téměř v polovině případů zlepšily, ale ve třetině případů progredovaly. Jsou také zprávy o tom, že někteří diabetici po transplantaci pankreatu potřebovali operaci katarakty (63), zejména pokud dostávali kortikosteroidy.

Diabetická nefropatie

Dobrá kontrola glykémie je významná pro průběh diabe-

tické nefropatie. Už za 2 roky po transplantaci ledviny u diabetiků byla pozorována v transplantované ledvině rekurence diabetické nefropatie (64), kdežto po úspěšné transplantaci pankreatu a ledviny k takovým změnám nedochází. Mikroskopickým i elektronmikroskopickým vyšetřením nativních ledvin v období mezi 5 a 10 lety po úspěšné solitární transplantaci pankreatu byla prokázána regrese nefropatických změn u diabetiků 1. typu (65) stejně tak jako v ledvině, transplantované 1–7 roků před transplantací pankreatu (66). Je tedy nepochybné, že je možná prevence diabetické nefropatie úspěšnou transplantací pankreatu a že může dojít k regresi patologických změn v diabetické ledvině po 5 letech normální funkce pankreatu.

Diabetická neuropatie

Protože stále nejčastější indikací transplantace pankreatu je diabetes mellitus se selháním ledvin, takže se provádí kombinovaná transplantace obou orgánů, je třeba brát v úvahu, že oba chorobné stavy jsou provázeny neuropatií. Proto se u kandidátů na tuto transplantaci zjišťuje přítomnost sensorické či motorické neuropatie ve více než 90 % (67). Periferní neuropatie se u diabetiků zlepšuje jak po kombinované transplantaci obou orgánů, tak po transplantaci samotné ledviny, ale po kombinované transplantaci je zlepšení výraznější a dochází k němu po 4 ale i 10 letech (68). Je popisováno po všech typech transplantace pankreatu, takže nepochybně hlavní roli hraje normalizace glykémie. Hodnotit efekt transplantace pankreatu na autonomní neuropatii vzhledem k pestrosti příznaků a variabilitě vyšetřovacích metod je složitější. Má se za to, že různou formou je v době transplantace pankreatu postiženo až 100 % kandidátů a připisuje se jí zvýšené riziko v postransplantační péči včetně rizika horšího přežívání (69). Zda, do jaké míry, za jak dlouho a zda vůbec ovlivňuje transplantace pankreatu autonomní neuropatii, zůstává kontroverzní, většinou se uvádí jen mírné zlepšení, po delší době a jen některých projevů. Mezi ně patří zlepšené poznávání nastupující hypoglykémie (70).

EFEKT TRANSPLANTACE PANKREATU NA MAKROANGIOPATICKÉ KOMPLIKACE DIABETU

Diabetes mellitus obou typů je významným rizikovým faktorem aterosklerózy, jejíž projevy jsou téměř vždy přítomny u kandidátů kombinované transplantace ledviny a pankreatu a mohou být zjištěny i u kandidátů samotné transplantace pankreatu, kde onemocnění většinou trvalo kratší dobu. K obvyklým rizikovým faktorům patří hypertenze a dyslipidémie, změny, které jsou velmi často součástí klinického obrazu diabetes mellitus. Z tohoto hlediska vyžadují zvláštní pozornost po transplantaci pankreatu v souvislosti s imunopresivní terapií. Krevní tlak se zvyšuje hlavně po podávání cyklosporinu A a kortikosteroidů, někdy až do té míry, že je nutná úprava léčby (71). Naproti tomu jsou i zprávy o snížení tlaku krve po transplantaci pankreatu i při podávání uvedených léků. Tento efekt se také připisuje ztrátě vody a minerálů močí při technice drenáže pankreatického vývodu do močového měchýře (72). Většina běžně užívaných imunopresivních látek má nepříznivý efekt na lipidový profil, nejvýraznější u nemocných s predispozicí k dyslipoproteinémií. O příznivém efektu transplan-

tace pankreatu na krevní lipidy se nejvíce referuje u příjemců se současnou transplantací ledviny a vysvětluje se normalizací renální funkce s následnou úpravou dyslipoproteinémie (73).

Mezi měřitelné relevantní parametry aterosklerózy lze počítat tloušťku intimy–medie arterie karotis. Za 2 roky po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu se zřetelně zlepšila nezávisle na změnách ostatních rizikových faktorů (74) a v jiné studii bylo zjištěno zlepšení při koronární angiografii (75). I z celé řady dalších zpráv je jasné, že koronární ateroskleróza je jedním z hlavních faktorů, které rozhodují o prognóze diabetiků po transplantaci. Je proto důležité před transplantací u diabetiků chirurgicky korigovat koronární aterosklerózu. Ve srovnatelné studii 51 diabetických příjemců samotné ledviny a 50 příjemců pankreatu a ledviny bylo přežívání po 8 letech v první skupině 47 % a ve druhé 77 %, což byl statisticky vysoce signifikantní rozdíl (76). Nedávno byla publikovaná dlouhodobá srovnávací studie s adjustací hlavních rizikových faktorů mezi diabetiky po transplantaci pankreatu a ledviny a po transplantaci samotné ledviny (77). Za 5 roků po transplantaci se prevalence makrovaskulárních komplikací významně mezi skupinami nelišila, rozdíl byl až po 10 letech, kdy bylo přežívání v první skupině 83 %, ve druhé 70 %. Po 10 letech fungování pankreatického štěpu byla progrese makrovaskulárních změn významně lepší než po transplantaci samotné ledviny.

Největším problémem po transplantaci je periferní ateroskleróza. I když jsou některé údaje o pozitivním efektu (78), není bezpečně prokazatelné, zda periferní ateroskleróza po transplantaci retarduje či progreduje. Ve větších sestavách kombinované transplantace pankreatu a ledviny se incidence amputace dolní končetiny za 5 roků pohybuje kolem 10 % (81).

KVALITA ŽIVOTA PO TRANSPLANTACI PANKREATU

Všechny publikované studie o kvalitě života po transplantaci pankreatu udávají zlepšení u všech typů transplantace za předpokladu, že štěp pankreatu dobře funguje (79). Záleží na stavu diabetika před transplantací a na jeho očekáváních. Za doklad možno pokládat úspěšné těhotenství a porod po kombinované transplantaci pankreatu a ledviny (79) nebo studii o zaměstnanosti 58 osob jednak po transplantaci pankreatu a ledviny, jednak po transplantaci samotné ledviny (80). Za 6 měsíců 73 % příjemců pankreatu pracovalo, kdežto po transplantaci samotné ledviny to bylo jen 27 % – statisticky významný rozdíl.

TRANSPLANTACE PANKREATU V ČESKÉ REPUBLICĚ

Přípravu na transplantaci pankreatu zahajovali pracovníci Institutu klinické a experimentální medicíny v době, kdy klinické transplantace na světě byly poměrně řídké a byly provázeny značným počtem komplikací. Proto se začínalo poměrně dlouhou experimentální činností, kdy se různé techniky transplantace testovaly na modelu autotransplantace (82) a kdy se klinické postupy opíraly o zažité zkušenosti s transplantacemi ledvin. K první klinické transplantaci obliterovaného segmentu pankreatu a ledviny u ženy s diabetes mellitus 1. typu a renálním selháním došlo v červnu 1983 a do roku 1987 bylo stejnou technikou provedeno 22 transplantací (6). V této etapě nebyly

výsledky zvláště příznivé hlavně pro technické komplikace, i když i dnes několik žen přežívá 20 let. V dalších letech se postupně zdokonalovala technika transplantace celého pankreatu, zprvu s drenáží do močového měchýře, později do střeva. V souladu s pokrokem ve světě se modernizovala také imunosupresivní terapie. Od roku 1993 se začal také zvětšovat počet provedených transplantací až dosahuje v posledních letech kolem 25 za rok, což odpovídá činnosti několika největších center v Evropě. Do září 2006 bylo v IKEM provedeno celkem 300 transplantací pankreatu. Nejde ovšem jen o kvantitativní hledisko, kumulativní přežívání štěpů pankreatu, ledvin i příjemců je na úrovni předních center ve světě včetně USA (83). O bezpečnosti použité metody svědčí i narůstající počet transplantací samotného pankreatu rovněž se stále se zlepšujícími výsledky. Mezinárodní prestiž transplantací pankreatu v České republice dokumentuje zapojení pražského centra do EuroSPK Study Group. Tato multicentrická studijní skupina byla vytvořena jako nástroj, spojující zkušenosti s transplantacemi pankreatu a ledviny v Evropě a v Izraeli (84). V konkrétním případě prezentuje tříleté zkušenosti s hodnocením zvolené imunosupresivní metody celkem u 205 příjemců pankreatu a ledviny z 10 center v Evropě a jednoho centra v Izraeli.

Transplantace pankreatu se však nemůže stát metodou léčby diabetes mellitus pro široký okruh pacientů, protože vždy bude narážet na nedostatek vhodných dárců orgánů. I když pro vybrané pacienty znamená dnes podstatné zlepšení kvality života a v kombinaci s transplantací ledviny někdy i jeho záchranu, skutečný průlom v léčbě diabetes mellitus přinesou až metody transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků zvířecího původu nebo geneticky upravených buněk, schopných produkovat inzulín.

Zkratky

- HLA – human leukocyte antigens
TLP – transplantace ledviny a pankreatu
IPTR – International Pancreas Transplant Registry

LITERATURA

1. **Hašková, V.:** Kapitoly z transplantační imunologie a imunogenetiky. KEY, 1991.
2. **Ullmann, E.:** Experimentelle Nierentransplantation. Wien. klin. Wschr., 1902, 15, s. 281-284.
3. **Dausset, J., Iványi P.:** The Hu-1 systém. In: Histocompatibility testing. Mungsgaard, Copenhagen, 1987.
4. **Carrel A.:** Suture of blood vessels and transplantation of organs. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1901–1921. Amsterdam, Elsevier Publishing Company, 1967.
5. **Pratt, J. H.:** The internal function of the pancreas. J. Am. med. Ass., 1912, 59, s. 322-325.
6. **Bartoš, V., Vaněk, I.:** Diabetes mellitus a transplantace pankreatu. Praha, Academia, 1990.
7. **Sat Sharma:** History of adult transplantation. Medicine, 2005, 3497 s. 1-20.
8. **Brooks, J. R., Gifford, G. H.:** Pancreatic transplantation. Transplant. Bull., 1959, 6, s. 100-106.
9. **Calne, R.Y., McMaster, P., Rolles, K., Duffy, T. J.:** Technical observations in segmental pancreas allografting: observations on pancreatic blood flow. Transplant. Proc., 1980, 12 (Suppl. 2), s. 51-57.

10. **Vaněk, I., Bartoš, V., Kočandrle, V.:** Prognosis of experimental pancreatic transplantation in relation to vascular reconstructive procedures. *Transplant. Proc.*, 1984, 16, s. 764-765.
11. **Calne, R.Y.:** Paratopic segmental pancreas grafting: a technic with portal venous drainage, *Lancet*, 1984, 1, s. 595-597.
12. **Dubernard, J. M., Graeger, J., Neyra, P.:** Suppression of the exocrine function in view of segmental pancreatic transplantation in dogs. *Biomedicine*, 1977, 27, s. 172-175.
13. **Acosta, J. M., Nardi, G. L., Reeves G. et al.:** Histologic changes in the allografted canine pancreas. *Arch. Surg.*, 1973, 106, s. 844-847.
14. **Umeyama, K., Hashimoto, H., Shim, K. et al.:** Ultrastructural studies on the allotransplanted pancreas in dogs. *Transplantation*, 1978, 26, s. 373-381.
15. **Idezuki, Y., Goetz, F. C., Kaufman, S. E. et al.:** *In vitro* insulin productivity of the preserved pancreas: a simple test to assess the viability of pancreatic allografts. *Surgery*, 1968, 64, s. 940-947.
16. **Florack, G., Sutherland, D. E. R., Heil, J. et al.:** Long-term preservation of segmental pancreas autografts. *Surgery*, 1982, 92, s. 260-269.
17. **Kelly, W. D., Lillehei, R. C., Merkel, F. K. et al.:** Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*, 1967, 61, s. 827-837.
18. **Lillehei, R. C., Simmons, R. L., Najarian, J. S. et al.:** Pancreatico-duodenal allotransplantation: experimental and clinical experience. *Ann. Surg.*, 1970, 172, s. 405-436.
19. **Largiader, F.:** Farewell to organ pancreatic transplantation? *Europ. Sur. Res.*, 1977, 9, s. 399-402.
20. **Traeger, J., Dubernard, J. M., Ruitton, C. et al.:** Function of 15 pancreatic allografts in man. *Transplant. Proc.*, 1981, 13, s. 299-304.
21. **Cook, K., Sollinger, H. W., Warner, T. et al.:** Pancreaticocystostomy: an alternative method for exocrine drainage of segmental pancreatic allografts. *Transplantation*, 1983, 35, s. 634-636.
22. **Sollinger, H. W., Kalayoglu, M., Hoffman, R. M. et al.:** Quadruple immunosuppressive therapy in whole pancreas transplantation. *Transplant. Proc.*, 1987, 19, s. 2297-2299.
23. International Pancreas Transplant Registry, www.med.uminn.edu/iptr/
24. **Larsen, J. L.:** Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocrine Rev.*, 2004, 25, s. 919-946.
25. **Saudek, F.:** Léčba diabetu transplantací. Praha, Maxdorf Jesenius, 2003.
26. **Nath, D. S., Gruessner, A. C., Kandaswami, R. et al.:** Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Transplant.*, 2005, 19, s. 792-797.
27. **Biesenbach, G., Konigsrainer, A., Gross, C., Margreiter, R.:** Progression of macrovascular disease is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transplant. Proc.*, 2005, 18, s. 1054-1060.
28. **Saudek, F., Pruhova, S., Bouček, P. et al.:** Maturity-onset diabetes of the young with end-stage nephropathy: a new indication for simultaneous pancreas and kidney transplantation? *Transplantation*, 2004, 77, s. 1298-1301.
29. **Gruessner Angelica, C., Sutherland, D. E. R.:** Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US CASE as reported to the United Network for Organ Sparing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR as of June 2004). *Transplantation*, 2005, 19, s. 433-455.
30. **Schang, T., Zimmermann, W., Thiede, A. et al.:** Detrimental effects of fluid and electrolyte loss from duodenum in bladder-drained pancreas transplants. *Transplant. Proc.*, 1991, 23, s. 1617-1618.
31. **Hickey, D. P., Bakhavatsalam, R., Bannon, C. A. et al.:** Urological complications of pancreatic transplantation. *J. Urol.*, 1997, 157, s. 2042-2048.
32. **Sindhi, R., Stratta, R., Taylor, R.:** Experience with enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage. *Transplant. Proc.*, 1995, 27, s. 3014-3015.
33. **Demartines, N., Schiesser, M., Clavien P.-A.:** An evidence-based analysis of simultaneous pancreas-kidney and pancreas transplantation alone. *Amer. J. Transplant.*, 2005, 5, s. 2688-2700.
34. **Petruzzo, P., Laville, M., Badet, L. et al.:** Effect of venous drainage site on insulin action after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*, 2004, 77, s. 1875-1879.
35. **Saudek, F., Adamec, M., Ekberg, H. et al.:** First experience with combined pancreatic-renal transplantation with extraperitoneal placement of the whole pancreatic graft. *Transplant. Proc.*, 1995, 27, s. 3080-3081.
36. **Morel, P., Moudry-Munns, K. C., Najarian, N. S. et al.:** Influence of preservation time on outcome and metabolic function of bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation*, 1990, 49, s. 294-303.
37. **Sutherland, D. E. R., Gruessner, R., Dunn, D. et al.:** Pancreas transplants from living-related donors. *Transplant. Proc.*, 1994, 26, s. 443-445.
38. **Billingham, R. E., Brent, L., Medawar, P. B.:** Quantitative studies on tissue transplantation immunity. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 1954, 143, s. 43-80.
39. **Hašek, M., Holáň, V.:** Buněčné a molekulární základy specifické imunity. Praha, Academia, 1988.
40. **Cantarovich, D., Karam, G., Giral-Classe, M. et al.:** Randomized comparison of triple therapy and anti-thymocyte globulin induction treatment after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Kidney internat.*, 1998, 54, s. 1351 až 1356.
41. **Saudek, F., Adamec, M., Kožnarová, R. et al.:** Low rejection rate with ATG bolus therapy in simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant. Proc.*, 2001, 33, s. 2304-2306.
42. **Burke, G. W., Kaufman, D. B., Mills, J. M. et al.:** Prospective randomized trial of the effect of antibody induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation: three-year results. *Transplantation*, 2004, 77, s. 1269-1275.
43. **Bechstein, W. O., Malaise, J., Saudek, F. et al.:** Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. *Transplantation*, 2004, 77, s. 1269-1275.
44. **Danovitch, G. M.:** Immunosuppressant-induced metabolic toxicities. *Transplant. Rev.*, 2000, 14, s. 65-81.
45. **Kaufmann, D. B., Leventhal, J. R., Koffron, A. J. et al.:** A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation: comparison of two maintenance immunosuppression protocols: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation*, 2002, 73, s. 169-177.
46. **Tan, M., Kandaswamy, R., Sutherland, D. E. R. et al.:** Laparoscopic donor distal pancreatectomy for living donor pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Amer. J. Transplant.*, 2005, 5, s. 1966-1971.
47. **Cecka, J. M.:** The UNOS scientific renal transplant registry. *Clin. Transplant.*, 2000, 14, s. 1-18.
48. **Stern, R. C., Mayes, J. T., Weber, F. L. jr. et al.:** Restoration of exocrine pancreatic function following pancreas-liver-kidney transplantation in a cystic fibrosis patient. *Clin. Transplant.*, 1994, 8, s. 1-4.

49. **Fridell, J. A., Vinna, R., Kwo, P. Y. et al.:** Simultaneous liver and pancreas transplantation in patients with cystic fibrosis. *Transplant. Proc.*, 2005, 37, s. 3567-3569.
50. **Humar, A., Ramcharan, T., Kandaswami, R. et al.:** Pancreas after kidney transplants. *Am. J. Surg.*, 2001, 182, s. 255-261.
51. **Bartoš, V.:** Zamyšlení nad indikací transplantace samotného pankreatu v léčbě diabetu. *Vnitřní Lék.*, 1996, 42, s. 632-634.
52. American Diabetes Association: Pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23, s. 117.
53. **Fioretto, P., Steffes, M. W., Sutherland, D. E. R. et al.:** Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, s. 69-75.
54. **Robertson, R. P., Abid, M., Sutherland, D. E. R. et al.:** Glucose homeostasis and insulin secretion in human recipients of pancreas transplantation. *Diabetes*, 1969, 38 (Suppl. 1), s. 97-98.
55. **Kissler, H. J., Help, H., Tannapfel, A. et al.:** Effect of venous drainage site on insulin action after pancreas transplantation in the rat – is there insulin resistance and a risk for atherosclerosis? *Metabolism*, 2000, 49, s. 458-466.
56. **Blackman, J. D., Polonsky, K. S., Jaspan, J. B. et al.:** Insulin secretory profile and C-peptide clearance kinetics at 6 months and 2 years after kidney-pancreas transplantation. *Diabetes*, 1992, 41, s. 458-466.
57. **Landgraf, R., Nusser, J., Riepl, R. L. et al.:** Metabolic and hormonal studies of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after successful pancreas and kidneys transplantation. *Diabetologia*, 1991, 34 (Suppl. 1), s. S61-S67.
58. **Bolinder, J., Wahrenberg, H., Perssen, A. et al.:** Effect of pancreas transplantation on glucose counterregulation in insulin-dependent diabetic patients prone to severe hypoglycaemia. *J. intern. Med.*, 1991, 230, s. 527-533.
59. **Koznarova, R., Saudek, F., Sosna, T. et al.:** Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant.*, 2000, 9, s. 903-908.
60. **Konigrainer, A., Miller, K., Steurer, W. et al.:** Does pancreas transplantation influence the course of diabetic retinopathy? *Diabetologia*, 1991, 34 (Suppl. 1), s. S86-S88.
61. **Giannarelli, R., Coppelli, A., Martini, M. S. et al.:** Early improvement of unstable diabetic retinopathy after solitary pancreas transplantation. *Diabetes Care*, 2002, 25, s. 2358 až 2359.
62. **Giannarelli, R., Coppelli, A., Martini, M. et al.:** Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transplant. internat.*, 2005, 18, s. 619-622.
63. **Pearce, I. A., Ilango, B., Sells, R. A. et al.:** Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Brit. J. Ophthalmol.*, 2000, 84, s. 736-740.
64. **Mauer, S., Steffes, M., Connett, J. et al.:** The development of lesions in the glomerular basement membrane and mesangium after transplantation of normal kidneys to diabetic patients. *Diabetes*, 1983, 32, s. 948-952.
65. **Fioretto, P., Mauer, S. M., Bilous R. W. et al.:** Effect of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet*, 1993, 342, s. 1193-1196.
66. **Bilous, R. W., Mauer, S. M., Sutherland, D. E. R. et al.:** The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, s. 80-85.
67. **Kennedy, W. R., Navarro, X., Sutherland, D. E. R.:** Neuro-pathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology*, 1995, 45, s. 773-780.
68. **Navarro, X., Sutherland, D. E. R., Kennedy, W. R.:** Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann. Neurol.*, 1997, 42, s. 727-736.
69. **Navarro, X., Kennedy, W. R., Sutherland, D. E.:** Autonomic neuropathy and survival in diabetes mellitus: effects of pancreas transplantation. *Diabetologia*, 1991, 34 (Suppl. 1), s. S108-S112.
70. **Kendall, D. M., Rooney, D. P., Smets, Y. F. et al.:** Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptoms recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type 1 diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes*, 1997, 46, s. 249-257.
71. **Johnson, R. W., Kreis, H., Oberbauer R. et al.:** Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*, 2001, 72, s. 777-786.
72. **Elliott, M., Kapoor, A., Parker, M. et al.:** Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. *Circulation*, 2001, 104, s. 563-569.
73. **Larsen, J. L., Stratta, R. J., Miller, S. et al.:** Lipid status improves following combined pancreas-kidney transplantation. *Diabetes Care*, 1992, 15, s. 35-42.
74. **Larsen, J., Ratanasuwana, T., Burkman, T. et al.:** Carotid intima media thickness is decreased after pancreas transplantation. *Transplantation*, 2002, 73, s. 936-940.
75. **Jukema, J., Smets, Y., van der Pijl, J. et al.:** Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 25, s. 906-911.
76. **Mohan, P., Safi, K., Little, D. M. et al.:** Improved patient survival in recipients of simultaneous pancreas-kidney transplant compared with kidney transplant alone in patients with type 1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Brit. J. Surg.*, 2003, 90, s. 1137-1141.
77. **Biesenbach, G., Konigrainer, A., Gross, C. et al.:** Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl. int.*, 2005, 18, s. 1054-1060.
78. **Knight, R. J., Schanzer, H., Guy, S. et al.:** Impact of kidney-pancreas transplantation on the progression of peripheral vascular disease in diabetic patients with end-stage renal disease. *Transplant. Proc.*, 1998, 30, s. 1947-1949.
79. **Živný, J., Adamec, M., Pařízek T. et al.:** Těhotenství a porod po kombinované transplantaci pankreatu a ledviny. *Čes. Gynekol.*, 2005, 70, s. 362-366.
80. **Knight, R. J., Daly, L.:** The impact of pancreas transplantation on patient employment opportunities. *Clin. Transplant.*, 2004, 18, s. 49-52.
81. **Woeste, G., Wullstein, C., Pridöhl, O. et al.:** Incidence of minor and major amputations after pancreas/kidney transplantation. *Transplant internat.*, 2003, 16, s. 128-132.
82. **Bartoš, V., Kolc, J., Nožičková, M. et al.:** Function of the autotransplanted pancreatic segment in the dog. *J. cardiovasc. Surg.*, 1978, 19, s. 95-100.
83. **Saudek, F.:** Pokroky v transplantacích pankreatu a izolovaných Langerhansových ostrůvků a v přípravě alternativních zdrojů k transplantaci. *Trendy soudobé diabetologie (pořadatel Š. Svačina)*. Praha, Galén, 2005, s. 31-53.
84. **Saudek, F., Malaise, J., Bouček, P. et al.:** Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in primary SPK transplantations: 3-year results of the Euro-SPK 001 trial. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 2005, 20 (Suppl. 2), s. 3-10.

Podpořeno výzkumným záměrem MZO 00023001.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Dolní dyspeptický syndrom Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2006*

Seifert B., ¹Lukáš K., ²Charvátová E., ³Vojtíšková J., ⁴Koudelka T., ¹Hep A.,
¹Bureš J., ¹Jirásek V., ¹Dítě P.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Praha

¹*Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP*

²*Katedra všeobecného lékařství IPVZ, Praha*

³*Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, Praha*

⁴*Ordinace praktického lékaře, Žirovnice*

SOUHRN

Dyspepsie dolního typu (dolní dyspeptický syndrom) je střevní porucha projevující se zejména bolestmi nebo pocitem nepohody v břiše a poruchami defekace, ve smyslu změny ve frekvenci a konzistenci stolice. K příznakům patří pocit tlaku a plnosti v břiše, průjem (s bolestmi nebo bez bolestí), pocit neúplného vyprázdnění po defekaci, zácpa nebo obtížné vyprázdnění (s bolestmi nebo bez bolestí), nepravidelná stolice, kručení v břiše a přelévání střevního obsahu (tzv. borborygmi, s křečemi v břiše nebo bez nich), meteorismus, flatulence. Prevalence dráždivého tračníku v evropské populaci je odhadována v rozmezí 5–25 %. V České republice je celková prevalence dyspepsie zhruba 13 %. V patogenezi dolního dyspeptického syndromu se podílejí: 1. abnormální motilita, 2. abnormální viscerální percepce, 3. psychosociální vlivy, 4. luminální faktory, 5. nerovnováha neurotransmiterů a/nebo střevních bakterií a 6. možné zánětlivé změny střevní sliznice. Příčinou může být prodělaný infekční průjem. Funkční střevní poruchy představují různé kombinace chronických nebo rekurentních symptomů z trávicího traktu, nevysvětlitelných strukturálními nebo biochemickými abnormalitami. Dráždivý tračník je funkční porucha, projevující se bolestmi v břiše, střevní dyspepsií a nutkavými defekacemi. Podtypy s typickou symptomatologií jsou charakterizovány okolnostmi, za nichž se bolesti a nutkavé defekace dostavují (ranní frakcionované defekace, postprandiální defekace, debakly). Funkční průjem je stav, který se projevuje průjmem bez výrazných bolestí. Spastická zácpa se projevuje bolestmi břicha a zácpou; chybějí nutkavé defekace, stolice je hrudkovitá, rozkouskovaná spastickou haustrací, případně stužkovitá. Ke změnám střevního chemizmu je řazena kvasná a hnilobná dyspepsie. K tzv. formám neúplným a atypickým je řazen izolovaný meteorismus, nepravidelná stolice, flatulence, bolesti břicha – syndrom levého nebo pravého podžebří nebo syndrom pravé jámy kyčelní. U pacienta s typickým příznakovým souborem může být pracovní diagnóza dolního dyspeptického syndromu stanovena v ordinaci praktického lékaře. Základem vyšetření je podrobná anamnéza ke zjištění možných příčin dyspepsie mimo trávicí trakt, podchycení alarmujících příznaků a zvážení okolností, které zvyšují nebo snižují pravděpodobnost funkčních obtíží, případně je vylučují. Funkční střevní obtíže mají obvykle dlouhodobý charakter a představují pro lékaře v praxi náročný problém. Jen málokterý terapeutický režim je úspěšný a terapie zaměřená na potlačení jednoho symptomu nemusí přinést celkové zlepšení. Pro klinické studie terapie funkčních střevních poruch je typický velký placebo efekt. Prognóza quoad vitam dobrá, quoad sanationem velmi nejistá.

Klíčová slova: dolní dyspeptický syndrom, dráždivý tračník, průjem, zácpa.

SUMMARY

*Seifert B., Lukáš K., Charvátová E. et al.: Lower Dyspeptic Syndrome
Recommended Diagnostic and Therapeutic Practice for General Practitioners 2006*

Lower dyspeptic syndrome is a bowel disease manifesting namely with pain or sensation of abdominal discomfort and bowel movement problems (changes in the frequency and stool consistency). Symptoms include sensation of intraabdominal pressure and fullness, diarrhoea (with or without pain), sensation of incomplete defecation, constipation or bowel movement problems (with or without pain), irregular stool, collywobbles and bowel content flow (borborygia with spasms), meteorism, flatulency. Prevalence of the Irritable Bowel Syndrome in the European population is estimated to be 5 to 25 %. In the Czech Republic the total prevalence of dyspepsias is about 13 %. To the pathogenesis of the lower dyspeptic

syndrome contribute: 1. abnormal motility, 2. abnormal visceral perception, 3. psychosocial factors, 4. luminal factors, 5. imbalance of neurotransmitters and/or intestinal bacteria and 6. possible inflammatory changes of the intestinal mucosa. Infectious diarrhoea is one of the causes. Functional bowel defects represent various combinations of chronic and recurrent symptoms from the digestive tract which cannot be explained by structural or biochemical abnormalities. Irritable bowel syndrome is a functional defect manifesting with abdominal pain, intestinal dyspepsia and compulsive defecations. Subtypes with typical symptomatology are characterized by circumstances which bring about pain and compulsive defecations (morning fractional defecation, postprandial defecation, debacles). Functional diarrhoea manifests with diarrhoea without intensive pain. Spastic obstipation manifests by abdominal pain, obstipation, compulsive defecations are absent, stool is cloddish, fragmented by spastic haustration, or it has a ribbon-form. Changes in the intestinal chemism include fermentative and putrefactive dyspepsia. Among the incomplete and atypical forms the isolated meteorism, irregular defecation, flatulency, abdominal pain – syndrome of the left or right epigastium or the syndrome of the right hypogastrium can be included. In patients with typical set of symptoms the working diagnose of the lower dyspeptic syndrome can be done by general practitioner. Complete history of the disease can reveal possible extra abdominal cause of dyspepsia, recognise alarming symptoms and consider circumstances elevating or lowering the probability of functional problems. Functional bowel problems have usually long-term character and represent clinically demanding challenge. Only few therapeutic regimens are successful and the therapy aimed at the abolishment of one symptom need not bring general improvement. For the clinical studies of the therapy of functional bowel problems significant placebo effect is typical. Quoad vitam prognosis is good, quoad sanationem it is rather doubtful.

Key words: lower dyspeptic syndrome, irritable bowel syndrome, diarrhoea, obstipation.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 17–23.

V literatuře existuje celá řada definic, klasifikací a kritérií pro členění dyspepsie, zejména pak dyspepsie funkční. Česká medicína má v problematice dyspepsie dlouhou tradici, která byla založena J. Thomayerem (1885) a E. Maixnerem (1891) a v posledních 50 letech byla detailně propracována Z. Mařátkou. V dalším textu vycházíme z pojetí „české školy“.

V zahraniční literatuře jsou pro funkční dyspeptický syndrom dolního typu používána zejména Manningova kritéria (1978), opakující se Římská kritéria (I v roce 1991, II v roce 2000 a III v roce 2006). Obecně, anglosaská literatura termín „dyspepsie“ používá pouze pro dyspepsii horního typu, německé písemnictví pro potíže střevní a francouzská literatura pro obtíže funkční.

DEFINICE

Dyspepsie je souhrnné označení pro soubor polymorfních trávicích obtíží, které jsou nejčastěji projevem rozličných gastrointestinálních chorob, vyskytují se však nezářídka jako průvodní jev při onemocnění jiných orgánů. Stručně lze dyspepsii charakterizovat jako souhrn obtíží pocházejících z oblasti trávicího traktu, u kterých je možno zjistit (alespoň dílčí) závislost na druhu a množství požitých potravy a na časovém intervalu od jejího příjmu. Závažnost obtíží je různá od epizodických problémů po dietních chybách až po těžké stavy.

Dyspepsie dolního typu (dolní dyspeptický syndrom) je střevní porucha projevující se zejména bolestmi nebo pocitem nepohody v břiše a poruchami defekace, ve smyslu změny ve frekvenci a konzistenci stolice.

K příznakům patří pocity tlaku a plnosti v břiše, průjem (s bolestmi nebo bez bolestí), pocit neúplného vyprázdnění po defekaci, zácpa nebo obtížné vyprazdňování (s bolestmi nebo bez bolestí), nepravidelná stolice, kručení v břiše a přelévání střevního obsahu (tzv. borborygmi, s křečemi v břiše nebo bez nich), meteorismus (zvýšený obsah plynů ve stře-

vech), flatulence (zvýšený odchod plynů konečným). Někdy nemocný nedokáže obtíže dobře popsat.

Uvedený soubor obtíží odpovídá popisu dráždivého tračnicku (IBS – irritable bowel syndrom) v anglosaské literatuře. Kvalita života pacientů s dráždivým tračnickem může být ovlivněna podobně jako kvalita života pacientů s některými závažnými chronickými chorobami.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalence dráždivého tračnicku v evropské populaci je odhadována v rozmezí 5–25 %; 14–25 % u žen a 5–19 % u mužů. Rozptyl frekvence výskytu je dán charakterem sběru dat, při prospektivním aktivním přístupu je incidence vyšší. V České republice je celková prevalence dyspepsie zhruba 13 %.

V ordinaci praktického lékaře tvoří pacienti s obtížemi se vztahem k dolní části trávicího traktu přibližně 5% vyšetřených. Odhaduje se, že 2 % z pacientů, kteří navštěvují praktického lékaře, trpí dráždivým tračnickem. V ordinacích gastroenterologů tvoří pacienti s dolním dyspeptickým syndromem až třetinu nově vyšetřených (36 %).

Prevalence chronické zácpy je udávána od 1 do 27 %. Je častější u žen (16–21 %) než u mužů (8–12 %).

ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Funkční dolní dyspeptický syndrom je podmíněn regulační poruchou nižších nervových center, vyvolanou negativními vlivy zevního prostředí (psychosociální vlivy). Složitou cestou nervovou a humorální jsou ovlivňovány cílové duté orgány trávicího traktu, vybavené hladkou svalovinou a enterálními nervovými pleteněmi. Porucha netkví v orgánu, ale v jeho regulaci (orgánová neuróza). U některých nemocných mohou hrát roli blíže neurčené genetické vlivy.

V patogenezi dolního dyspeptického syndromu se podílejí různou měrou a intenzitou tyto faktory: 1. abnormální motilita, 2. abnormální viscerální percepce, 3. psychosociální vlivy, 4. luminální faktory dráždící tenké a tlusté střevo (laktóza a další cukry, žlučové sole, mastné kyseliny s krátkým řetězcem, potravinové alergeny). Dalšími pravděpodobnými faktory, které zřejmě přispívají k rozvoji dráždivého tračnicku, jsou: 5. nerovnováha neurotransmiterů a/nebo střevních bakterií a 6. možné zánětlivé změny střevní sliznice.

Příčinou navozující dráždivý tračník může být infekční průjem.

KLASIFIKACE DOLNÍHO DYSPEPTICKÉHO SYNDROMU (DYSPEPSIE)

Dyspepsie organická

Organická dyspepsie je způsobena nebo provází organické onemocnění střeva, např. zánětlivé nebo nádorové.

Dyspepsie sekundární

Tvoří velmi heterogenní skupinu obtíží a provází řadu chorobných stavů (zejména kardiovaskulárních, metabolických a endokrinních), nebo je nežádoucím vedlejším účinkem léků (např. nesteroidních antiflogistik, cytostatik, antibiotik a dalších), nebo může být příznakem intoxikace (např. těžkými kovy).

Dyspepsie funkční (střevní funkční poruchy, funkční kolopatie)

Funkční střevní poruchy představují různé kombinace chronických nebo rekurentních symptomů z trávicího traktu, nevysvětlitelných strukturálními nebo biochemickými abnormalitami.

Dráždivý tračník

Dráždivý tračník je funkční porucha, projevující se bolestmi v břiše, střevní dyspepsií a nutkavými defekacemi.

Podtypy s typickou symptomatologií, jsou charakterizovány okolnostmi, za nichž se bolesti a nutkavé defekace dostávají, diagnózu lze stanovit se značnou pravděpodobností už na základě anamnézy:

- **ranní frakcionované defekace** – po první „normální“ defekaci následují další, stále řídkší defekace v různém počtu a v různých intervalech, po zbytek dne a v noci je klid, protože se objevují téměř každý den;

- **postprandiální defekace** – vystupňovaný gastrokolický reflex, nemocní například před cestou raději nejedí, protože vědí, že po každém jídle musí použít toaletu, potíže se také objevují téměř každý den;

- tzv. **debakly** – urgentní defekace, které se případně několikrát opakují, vrcholí až odchodem vodnaté stolice, jsou provázeny kolikovitou střevní bolestí. Vyvolávající příčiny jsou různé, například emoce, stres, fyzická zátěž, nevhodné jídlo, z čehož vyplývá, že se jedná o potíže občasné, intermitující.

V rámci dráždivého tračnicku se může vyskytnout **mukózní kolika** (s bolestmi spojená defekace velkého množství hlenu).

Funkční průjem

Stav, který se projevuje průjmem bez výrazných bolestí – „nebolestivá forma dráždivého tračnicku“, chybí pravidelnost defekací a v některých případech může být průjem i v noci, může být pocit „obolavělého břicha“, ale ne vyslovené bolesti.

Spastická zácpa (dráždivý konečník)

Projevuje se bolestmi břicha a zácpou; chybějí nutkavé defekace, stolice je hrudkovitá, rozkouskovaná spastickou haustrací, případně stužkovitá.

Komplexní problematika zácpy bude řešena v samostatném doporučeném postupu.

Změny střevního chemizmu

Kvasná enteropatie (kvasná dyspepsie) je podmíněna hyperkinezi tenkého střeva a kvasnou dysmikrobií. Nemusí být jen funkční poruchou, může provázet i řadu chorobných stavů (a být tak součástí dyspepsie sekundární).

Hnilobná dyspepsie vzniká po převládnutí hnilobných bakterií ve střevě. V rámci funkční dyspepsie je vzácná (např. nadužívání projímadel), spíše komplikuje závažná organická onemocnění.

Formy neúplné a atypické

Izolovaný meteorismus, nepravidelná stolice, flatulence, někdy záchvatovitá, bolesti břicha – syndrom levého nebo pravého podžebří nebo syndrom pravé jámy kyčelní.

KLINICKÉ PROJEVY DOLNÍHO DYSPEPTICKÉHO SYNDROMU

Do pojmu dolní dyspeptický syndrom lze zahrnout pestrou škálu potíží, které se někdy sdružují do charakteristických, diagnosticky využitelných celků. Dolní dyspeptický syndrom tvoří tyto hlavní **subjektivní příznaky**:

- bolesti v břiše nejspíše spastického rázu, obvykle související s pasáží tráveniny,
- pocit plnosti nebo nadmutí s nadměrnou flatulencí nebo bez ní,
- hlasité škroukání (borborygmi),
- poruchy ve frekvenci vyprazdňování stolice (sklon k průjmu nebo zácpě, případně střídavá stolice),
- změny v kvalitě a vzhledu stolice.

Obtíže jsou občasné (např. debakly), mohou se vyskytovat pravidelně (např. frakcionované nebo postprandiální defekace) nebo jsou trvalé (pocit nadmutí, plnosti, flatulence), ale v kolísavé intenzitě. Častou stížností jsou borborygmi. Stolice bývá nepravidelná, většinou spíše řídká. Plyny mohou být bez příznačného zápachu, nebo převládá zápach kyselý nebo hnilobný (kvasná nebo hnilobná enterokolopatie).

Je pochopitelné, že může dojít ke koincidenci funkční poruchy s onemocněním, jehož projevem je některý z dále uvedených varovných znaků (např. krev po stolici z hemoroidů). Vyšetření musí přinést uspokojivé vysvětlení příčiny těchto varovných projevů.

Celkové příznaky nejsou vždy přítomny, ale mohou dokreslovat klinický obraz funkční poruchy. Může se vysky-

DOLNÍ DYSPEPTICKÝ SYNDROM
Bolesti nebo pocit nepohody v břiše, pocit tlaku, plnosti,
plynatost, borborygmi,
změna ve frekvenci nebo konzistenci stolice

PRAKTICKÝ LÉKAŘ

ANAMNÉZA
FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

Laboratorní vyšetření:

FW (CRP), KO + diferenciál, moč + sed
 glykémie, urea, kreatinin, bilirubin, AST, ALT, GMT, ALP, amylázy
 u průjmu refrakterního na běžnou terapii: AtTGA (skrínink celiakie), stolice na
 bakteriologické vyšetření a parazity

Gynekologické vyšetření

FUNKČNÍ DDS SPÍŠE NE

Věk > 45 let + nové obtíže, nebo:
 pozitivní rodinná anamnéza
 úbytek hmotnosti
 trvalá bolest břicha
 krev ve stolici
 noční průjmy
 subfebrilie
 neobjasněná hypochromní anémie
 nález při fyzikálním vyšetření

FUNKČNÍ DDS SPÍŠE ANO

Věk < 45 let,
 začátek obtíží v mládí
 intervaly bez obtíží
 vegetativní stigmata
 neurotické chování a reakce na stres
 časté konzultace pro funkční problémy
 tendence k somatizaci obtíží
 nepříznivé psychosociální faktory

POTŘEBA UJIŠTĚNÍ PACIENTA

GASTROENTEROLOG

FUNKČNÍ DOLNÍ DYSPEPTICKÝ SYNDROM

pohovor
dietetická opatření
terapie podle hlavních symptomů

psychopatologie

2-4 týdny

psychoterapie

vyhodnocení stavu pacienta
 změna nebo pokračování terapie podle efektu
 dif. dg pochyby, potřeba ujištění pacienta

kontinuálně

vyhodnocení stavu pacienta
 změna nebo pokračování terapie podle efektu
 dif. dg pochyby, potřeba ujištění pacienta

D
I
A
G
N
O
S
T
I
K
A

Obr. 1. Algoritmus postupu

tovat únavnost, snížená schopnost koncentrace, poruchy spánku, obsedantní jednání, anxióza nebo i depresivní stavy. Mezi méně časté extraintestinální projevy dráždivého tračníku patří „močové symptomy“ (polakisurie, dráždivý močový měchýř), sexuální dysfunkce a primární fibromyalgie.

DIAGNOSTIKA

U pacienta s typickým příznakovým souborem může být pracovní diagnóza dolního dyspeptického syndromu stanovena v ordinaci praktického lékaře. Základem vyšetření je podrobná anamnéza ke zjištění možných příčin dyspepsie

mimo trávicí trakt, podchycení alarmujících příznaků a zvažování okolností, které zvyšují nebo snižují pravděpodobnost funkčních obtíží, případně je vylučují. Je třeba pátrat po užívání léků, které mohou způsobit průjem (např. širokospektrá antibiotika, enzymatické preparáty) nebo zácpu (analgetika s obsahem kodeinu, antitusika s kodeinem, antidepresiva, antacida obsahující kalcium a hliník, parasymptolytika, diuretika, blokátory kalciového kanálu).

Mezi **varovné známky a příznaky**, které snižují pravděpodobnost funkčního dolního dyspeptického syndromu, patří: údaje v osobní a rodinné anamnéze (malignity, zejména kolorektální karcinom, idiopatické střevní záněty a celiakie u příbuzných 1. stupně), začátek obtíží ve vyšším věku, nevysvětlený úbytek hmotnosti, trvalá bolest břicha, krev ve stolici, noční průjmy, subfebrilie, neobjasněná hypochromní anémie, projevy malabsorpce, náhle vzniklé obtíže nebo změna charakteru dřívějších dyspeptických obtíží u pacienta staršího 45 let nebo obtíže u pacienta po operačním zákroku. Výše popsané příznaky jsou indikací k dalšímu vyšetření.

Mezi **podpurné anamnestické údaje** patří dlouhá anamnéza obtíží, začátek obtíží v mládí, intervaly bez obtíží, přítomnost nepříznivých psychosociálních faktorů, vegetativní stigmata (chladná a zpcená akra, erythema pudendi, hrubý třes víček a prstů, tachykardie, respirační arytmie, „smazaná“ neurotická řeč), časté konzultace pro funkční problémy v praxi, dříve pozorovaná tendence k somatizaci psychických obtíží, neurotické chování a reakce na stres a nedávné požití významné životní události.

Somatické vyšetření včetně vyšetření konečníku je v diagnostice dolního dyspeptického syndromu nezbytné. Při fyzikálním vyšetření neprokážeme chorobné změny, které by vysvětlovaly obtíže nemocného. Je možná náhodná koincidence s organickým onemocněním (např. s cholecystolitiazou).

Do základního **laboratorního vyšetření** (pokud nebylo provedeno v posledních 2 měsících) je vhodné zařadit následující testy: krevní obraz, sedimentace červených krvinek, případně CRP, glykémie, urea, kreatinin, bilirubin, AST, ALT, GMT, ALP, amylázy, vyšetření moči a sedimentu. U průjmové formy dráždivého tračníku, která je refrakterní na běžnou terapii je vhodný cílený skrínink celiakie (vyšetřením autoprotilátek k tkáňové transglutamináze, AtTGA), eventuálně bakteriologické vyšetření stolice a vyšetření na parazity.

Je indikováno **gynekologické vyšetření**.

Přístup k pacientovi s předpokládanými funkčními obtížemi je nutno individualizovat s ohledem na závažnost stavu, osobnostní charakteristiky a preference pacienta. V některých případech bude nevhodnějším postupem včasná **kolonoskopie**, eventuálně **gastroskopie** a **ultrasonografické vyšetření** celého břicha. Tento postup je také indikován vždy, když je zvažována organická příčina v pozadí obtíží a při varovných znamkách a příznacích.

U **pravděpodobné diagnózy** funkčních obtíží lze postupovat empiricky a zvolit terapii podle symptomatologie a typu pacienta (viz léčba), obvykle na 2–4 týdny. Při neúspěchu léčby je třeba opět vyhodnotit stav pacienta, zopakovat diferencially diagnostickou úvahu a zvažovat další postup, kterým může být volba jiné terapie, diagnostický výkon nebo předání specialistovi.

Součástí diagnostického postupu u dolního dyspeptického syndromu může být **psychologické**, resp. **psychiatrické vyšetření** (obr. 1).

TERAPIE

Funkční střevní obtíže mají obvykle dlouhodobý charakter a představují pro lékaře v praxi náročný problém. Jen málokterý terapeutický režim je úspěšný a terapie zaměřená na potlačení jednoho symptomu nemusí přinést celkové zlepšení. Pro klinické studie terapie funkčních střevních poruch je typický velký **placebo** efekt (17–64 %).

Při léčbě je třeba vycházet z hlavních klinických příznaků. V některých případech se psychologický přístup a rozbor „osobních problémů“ vyšetřovaného může uplatnit jako postup kauzální.

Přístup k pacientovi a psychoterapie

Součástí přístupu lékaře, který stanovil diagnózu funkční střevní poruchy, musí být **pohovor** s nemocným, při kterém je nutné vysvětlit podstatu onemocnění a odstranění obav ze život ohrožující nemoci. Na konzultaci musí být vyhrazeno dostatek času. Je třeba trpělivě pacienta vyslechnout, k jeho údajům zaujmout, pokud lze, jednoznačné postoje a především příčinu potíží vysvětlit. Je-li stav spojen se závažnou stresovou zátěží nebo je-li psychopatologie zřejmá, je vhodné požádat o konzultaci psychiatra nebo psychologa. Z léčebných postupů může přinést efekt psychoterapie, relaxační terapie, hypnoterapie nebo kognitivní behaviorální terapie, zejména u pacientů s refrakterní funkční dyspepsií.

Opatření dietetická

Základem dietního režimu je respektování individuální tolerance nemocného. Je třeba zdůraznit potřebu pravidelného stravování, častěji (4–5x za den) a v klidném prostředí. Problémem může být častější pití kávy a nevhodná mohou být umělá sladidla. Při zácpě je nutný důsledný pitný režim. Nesnášenlivost mléka a mléčných výrobků by neměla být přehlédnuta. Vlákna může pozitivně ovlivnit symptomy, zvláště u pacientů s funkční zácpou (viz níže).

Medikamentózní léčba

Farmakoterapie přinese efekt jen některým pacientům. Výsledek léčby může být významně ovlivněn placebovým účinkem. Medikamentózní léčbu volíme podle vedoucího příznaku. Metodou volby je terapeutický test, při němž postupně zkoušíme jednotlivé přípravky se známým nebo předpokládaným mechanismem účinku a kriticky hodnotíme jejich účinek.

Léčba podle hlavních symptomů

Je-li vedoucím příznakem **břišní bolest**, pak největší efekt lze očekávat u muskulotropních spazmoanalgetik (alverin, drotaverin, mebeverin, pitofenon) nebo parasymptolytik s anticholinergními nebo antimuskarinovými účinky (butylscopolamin, otilonium). Meta-analýzy studií prokázaly signifikantně vyšší účinek oproti efektu placebo u cimetropium bromidu, pinaverium bromidu, otilonium bromidu, trimebutinu a mebeverinu.

Tab. 1. Léky a léčivé přípravky, používané v léčbě dolního dyspeptického syndromu

LAXATIVA		SPAZMOLYTIKA	
objemová laxativa indická vláknina	PSYLLIUM	mebeverin	DUSPATALIN RETARD® tob 200 mg
osmoticky působící laxativa		otilonium bromid	SPASMOMEN® tbl 40 mg
	DUPHALAC® sirup L	drotaverin	NO-SPA® inj 20 mg, tbl 40 mg
	LACTULOSE® Al sirup L		NO-SPA FORTE® tbl 80 mg
laktulóza	LACTULOSA INFUSIA® sirup L	butylskopolaminium	BUSCOPAN® inj 20 mg, tbl 10 mg
jiná laxativa glycerol	SUPPOSITORIA GLYCERINI® čípky	SPAZMOLYTIKA + ANALGETIKA	
		pitofenon + metamizol + fempiverin	ALGIFEN® inj, rct sup, tbl ALGIFEN NEO® kapky
ANTIDIAROIKA střevní antiinfektiva rifamixin cloroxin nifuroxazid	NORMIX® tbl ENDIARON® tbl 250mg ERCEFURYL® cps 200mg	SPAZMOLYTIKA + ANALGETIKA + PSYCHOLEPTIKA paracetamol + codein + pitofenon + fempiverin	
		SPASMOPAN® rct, sup.	
střevní adsorbencia calcium carbocinucm	magistraliter formy CARBO MEDICINALIS® tbl CARBOSORB® tbl,plv CARBOCIT® tbl CARBOTOX® tbl SMECTA® plv L	SPAZMOLYTIKA + DEFLATULENCIA alverin 60 mg + simeticon	
aktivní uhlí		METEOSPASYL® cps.	
aktivní uhlí kombinace diosmektit		DEFLATULENCIA simeticonum	
antipropulsiva		SAB SIMPLEX® por.sus. LEFAX® susp, tbl 42 mg SAB SIMPLEX® por.sus.	
loperamid ethylmorphin codein	IMODIUM® cps 2 mg LOPERON® tbl effev. 2 mg LOPERON® cps 2 mg DIOLAN® tbl. 15 mg, 30 mg CODEIN SLOFAKOFARMA® tbl 15 mg, 30 mg	PSYCHOFARMAKA atypická neuroleptika sulpirid	
kombinovaná antipropulziva difenoxylát 2,5 mg + Atropin 25 µg loperamid 2 mg + simeticonum 125 mg	REASEC® tbl 2,5 mg + 25 µg IMODIUM PLUS® žvýkací tbl	DOGMATIL® cps, inj. 50 mg PROSULPIN® tbl. 50 mg SULPIROL® tbl. 50 mg	
STŘEVNÍ EUBIOTIKA kmeny <i>Escherichia coli</i>	MUTAFLOR® cps 20 mg a 100 mg P	antidepresiva tricyklická antidepresiva amitriptylin nortriptylin	
<i>Lactobacillus</i>	LACIDOFIL® cps L	AMITRIPTYLIN® tbl 25 mg NORTRILEN® tbl 25 mg	
<i>Saccharomyces boulard</i> bakteriální koncentrát	ENTEROL® cps,plv P HYLAK FORTE® sol. L	SSRI antidepresiva * fluoxetin citalopram paroxetin sertralin fluvoxamin	

L, P – kategorizace léků k 1. 7. 2006.

*Vzhledem k široké nabídce trhu nejsou uváděny speciální názvy léků.

U nás dostupný mebeverin je možno použít v dávce 2x200 mg i u pacientů s glaukolem a hypertrofií prostaty.

Psychofarmaka jsou podávána často. Mechanismus účinku antidepresiv u funkční dyspepsie je nejasný, ačkoliv deprese je u pacientů s funkčními poruchami trávicího traktu relativně častá. Úspěšné použití tricyklických antidepresiv (např. 50–150 mg amitriptylinu v noční dávce) u pacientů s dráždivým tračníkem a bolestí jako dominantním příznakem je dokumentováno velkými studiemi. Limitujícím vedlejším účinkem je zácpa, která je méně problematická u antidepresiv se selektivní inhibicí zpětného vychytávání

serotoninu (SSRI). Je nutno počítat s intervalem nástupu účinku a potřebou delšího podávání. U některých pacientů přinese efekt podání atypických neuroleptik, jako je sulpirid. Většinou ale není důvod předepisovat psychofarmaka každému nemocnému s funkční poruchou.

U **průjmové formy** dráždivého tračníku je paleta široká, od adsorbencí (calcium carbonicum, smectit) přes anti-diarioika (loperamid, difenoxylát, codein), spazmolytika, k prebiotikům a probiotikům (*Lactobacillus*, *Bifidobacter*).

Krátkodobě nebo podle potřeby lze podat *Calcii carbonici precipitati* 1 čajová lžička 1 hodinu po jídle. Loperamid

v dávce 2–4 mg až 4x denně snižuje tranzitní čas v tenkém i v tlustém střevě, frekvenci i urgenci stolic. Efektivní může být podání 4 mg v jedné dávce před spaním. Některým pacientům, kteří očekávají problém po odchodu z domova, může pomoci i profylakticky. Alternativně lze použít codein nebo difenoxylát, ale jejich možné vedlejší účinky (sedace, vznik lékové závislosti) jsou limitací při delším užívání.

Setrony (antagonisté 5-HT₃ serotoninových receptorů), v zahraničí používané v léčbě dráždivého tračníku, se v České republice v této indikaci nepoužívají.

U **zácpové formy** je základní podmínkou dieta s dostatečným (individuálně vyzkoušeným) množstvím vlákniny v cereáliích, ovoci a zelenině. Vlákna zvětšuje objem stolice a zrychluje střevní tranzit. Příjem 10–30 g žitné vlákniny denně byl prokázán jako efektivní, ale pouze část pacientů u tohoto režimu zůstává, u některých dokonce zhorší příznaky. Je třeba zdůrazňovat dostatečný příjem tekutin a vysvětlit zásady defekačního režimu. Doporučujeme laktulózu nebo objemová laxativa, nikoliv laxativa kontaktní. Deflatulencia (simetikon) je možno podávat při aerofagii a pocitech nadmutí, podobný efekt mají i preparáty obsahující mentha piperita. Při plynatosti mohou ulevit deflatulencia (simetikon) a při dysmikrobii probiotika, cloroxin nebo nifuroxazid. U žen se spastickou zácpou je zkoušen tegaserod, agonista 5-HT₄ receptorů, který působí prokineticky a má i účinek na bolest břicha. U nás v této indikaci není prozatím k dispozici. Pro doporučení v současné době dostupných prokinetik nejsou podklady (tab. 1).

ORGANIZACE PÉČE O NEMOCNÉ

Role praktického lékaře, který vnímá pacienta se všemi problémy a vlivy okolí, je v oblasti funkčních chorob a stavů velmi významná. Pacient s dolním dyspeptickým syndromem, u něhož nejsou větší pochybnosti o funkční povaze onemocnění, obvykle nepotřebuje vyšetření specialistou. Kdykoli v průběhu dlouholetých obtíží; při diagnostických pochybách, je-li třeba ujistit pacienta, nebo nedaří-li se léčbou stav ovlivnit, je nutné odborné vyšetření. Komplikované pacienty obvykle sdílí gastroenterolog a praktický lékař, případně psycholog nebo psychiatr.

POSUDKOVÁ PROBLEMATIKA A PROGNÓZA

Projevy onemocnění jsou individuální a záleží většinou na jednotlivci, jak vnímá obtíže a zvládá je životospřávnou

a dietními opatřeními. Funkční dolní dyspeptický syndrom je onemocnění benigní, které provází nemocného řadu let, někdy celý život. Nezpůsobuje většinou pracovní neschopnost. Nekrátí pacienta na životě ani ho neinvalidizuje. Onemocnění ale může významně zhoršit kvalitu života.

Prognóza quoad vitam dobrá, quoad sanationem velmi nejistá.

Zkratky

ALP	– alkalická fosfatáza
ALT	– alaninaminotransferáza
AST	– aspartátaminotransferáza
AtTGA	– autoprotilátky k tkáňové transglutamináze
CRP	– C reaktivní protein
GMT	– gamaglutamyltransferáza
IBS	– syndrom dráždivého tračníku (irritable bowel syndrom)
SSRI	– antidepresiva se selektivní inhibicí zpětného vychytávání serotoninu

DOPORUČENÁ LITERATURA

1. **Lembo, A. J., Drossmann, D. A.:** Irritable Bowel Syndrome. HHC Books, Newton, 2002.
2. **Lukáš, K. et al.:** Funkční poruchy trávicího traktu. Praha, Grada Avicenum, 2003.
3. **Lukáš, K., Hep, A., Charvátová, E. et al.:** Doporučené postupy – Dyspepsie horního typu. Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie, 2004, 58, s. 145-147.
4. **Mařatka, Z.:** Příznaky poruch trávicího ústrojí a Funkční trávicí poruchy. In: Gastroenterologie. Mařatka, Z. ed., Praha, Karolinum, 1999, s. 13-32, 407-443.
5. **Quarero, A. O., Meineche-Schmidt, V., Muris, J. et al.:** Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrom (Review), The Cochrane Library 2006, Issue 3.
6. **Rejchrt, S. et al.:** Prevalence a sociodemografická charakteristika dyspepsie v České republice. Nukleus, Hradec Králové, 2005.
7. „The Functional Gastrointestinal Disorders and Rome III“. In: Gastroenterology, 130, 5, s. 1377-1556.
8. **Tack, J., Fried, M., Houghton, A. et al.:** Systematic Review: The Efficacy of Treatment for Irritable Bowel Syndrome – A European Perspective. Aliment. Pharmacol. Ther., 2006, 24, s. 183-205.

* Centrum doporučených postupů pro všeobecné praktické lékaře Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Vliv hypolipidemické léčby na složení žluče a riziko cholesterolové cholelitiázy

Žák A., Zeman M., Hrubant K., Vecka M., Tvrzická E.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Obezita, diabetes mellitus 2. typu a dyslipidémie, charakterizovaná hypertriglyceridemií a poklesem HDL-cholesterolu, jsou rizikovými faktory cholesterolové cholelitiázy. Společným jmenovatelem těchto stavů je inzulinová rezistence. V patogenezi cholelitiázy se uplatňují tři základní mechanismy – hypersaturace žluči cholesterolem, poruchy nukleace cholesterolu a dysmotilita žlučových cest. Základním etiopatogenetickým faktorem cholesterolové cholelitiázy je solubilizace cholesterolu solemi žlučových kyselin a lecitinem. V závislosti na jejich vzájemném poměru se ve žluči tvoří jednoduché nebo smíšené micely a nestabilní unilamelární nebo multilamelární vezikuly. Hypersaturace žluče cholesterolem a jeho vypadávaní z multilamelárních vezikul iniciuje vznik cholesterolové cholelitiázy. Hypolipidemická léčba významně ovlivňuje lipidové složení žluče i další etiopatogenetické mechanismy cholelitiázy. Syntéza žlučových lipidů i jejich sekrece do žluče je velmi těsně koordinována a regulována. Pool neesterifikovaného cholesterolu je zdrojem pro sestavení VLDL a spolu s HDL-cholesterolem také zdrojem pro jeho sekreci do žluče. Hlavní metabolický produkt degradace cholesterolu představují žlučové kyseliny, syntetizované zejména z LDL-cholesterolu. Rychlost syntézy žlučových kyselin je řízena hlavně 7 α -hydroxylázou cholesterolu (Cyp7A1). Léčba dyslipidémie niacinem a pryskyřicemi neovlivňuje saturaci žluči cholesterolem ani incidenci cholelitiázy. Účinky ezetimibu ve vztahu k cholesterolové cholelitiáze zatím nebyly u lidí publikovány. Léčba fibráty je spojována se zvýšenou saturací žluče cholesterolem v důsledku inhibice aktivity Cyp7A1, zvýšení toku cholesterolu cestou HDL a jeho sekrece do žluči. V klinických studiích podávání fibrátů zvyšovalo koncentrace cholesterolu ve žluči a snižovalo koncentrace žlučových kyselin. Důsledkem byl vzestup saturačních indexů pro cholesterol i výskyt cholelitiázy. Léčba statiny k cholesterolové litiáze nevede. Podávání pravastatinu a simvastatinu snižovalo saturační cholesterolové indexy. U osob s endogenní hypertriglyceridemií a poklesem HDL-C bylo podávání vícenenasycených mastných kyselin řady n-3 (PUFA n-3) spojeno s poklesem koncentrace cholesterolu ve žluči, jiné práce popsaly příznivé ovlivnění nukleizačního času, úpravu reaktivity žlučových cest na cholecystokinín a prevenci rozvoje cholelitiázy způsobené rychlým poklesem tělesné hmotnosti.

Klíčová slova: cholesterolová cholelitiáza, dyslipidémie, sekrece žlučových lipidů, saturace žluči cholesterolem, riziko cholelitiázy, hypolipidemická léčba.

SUMMARY

Žák A., Zeman M., Hrubant K. et al.: *Effect of Hypolipidemic Treatment on the Composition of Bile and the Risk of Cholesterol Gallstone Disease*

Obesity, diabetes mellitus type 2 and dyslipidemia, characterized by hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels, are risk factors for cholesterol gallstone disease. The common denominator of above-mentioned states is insulin resistance. Hypolipidemic treatment significantly influences not only the biliary lipid composition, but also other etiopathogenetic mechanisms of the disease. Three principal defects are involved in gallstone formation – cholesterol supersaturation, accelerated nucleation, and gallbladder dysmotility. The degree of cholesterol saturation in gallbladder bile is the most important predictor of cholesterol crystal formation. Cholesterol, lecithin and bile acids are the major components in bile. According to the molar ratios of the three main components, simple or mixed micelles, unstable unilamellar or multilamellar vesicles are formed in the bile. The cholesterol supersaturation of the gallbladder bile and cholesterol crystal formation from the unstable multilamellar vesicles initiates the onset of cholesterol cholelithiasis. The pool of unesterified cholesterol is the source for VLDL synthesis; together with HDL-cholesterol, it is also the source for cholesterol secretion into the bile. The main metabolic products of cholesterol degradation are bile acids, which are synthesized predominantly from LDL-cholesterol. The rate of the production of primary bile acids is principally regulated by cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1). The treatment of dyslipidemia with niacin and resins does not influence the saturation of bile with cholesterol or the incidence of cholelithiasis. The effects of ezetimibe in human patients with the respect of cholesterol cholelithiasis have not been published. The fibrate treatment is associated with increased cholesterol saturation of bile due to inhibition of CYP7A1 activity, enhanced

flux of cholesterol via HDL and increased secretion of cholesterol into bile. The clinical studies describe cholesterol supersaturation in bile and increased frequency of cholelithiasis as well. The administration of pravastatin and simvastatin led to reduced cholesterol saturation indexes. The patients with endogenous hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol being administered with polyunsaturated fatty acids of n-3 family had decreased cholesterol concentration in bile. Other authors described beneficial effect of fish oil on the biliary cholesterol nucleation time, improvement of gallbladder sensitivity to cholecystokinin and the prevention of cholesterol gallstone formations caused by rapid weight loss.

Key word: cholesterol cholelithiasis, dyslipidemia, secretion of bile lipids, bile saturation with cholesterol, risk of cholelithiasis, hypolipidemic treatment. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 24–34.

Pro rozvinuté společnosti západního typu je charakteristická vysoká prevalence cholesterolové cholelitiázy a poruch lipidového metabolismu. Ačkoliv dyslipidémie (DLP) i cholesterolová cholelitiáza mají pravděpodobně některé etiopatogenetické mechanismy společné, molekulární podklady této asociace nejsou v současné době zcela jasné (1, 2). Význam vztahu cholesterolové cholelitiázy a DLP je několikový. Většina DLP, konkrétně hypertriglyceridémie (HTG), smíšené hyperlipidémie a hypoalfacholesterolemie (HDL-C – pokles HDL-cholesterolu), jsou rizikovým faktorem (RF) cholesterolové cholelitiázy (a). Dále bylo prokázáno, že hypolipidemická léčba významně ovlivňuje nejen složení lipidů žluče (b), ale i další etiopatogenetické mechanismy (nukleární čas, motilitu žlučníku a další faktory), které se podílejí na rozvoji cholesterolové cholelitiázy (c) (1–3).

Jednotlivé skupiny hypolipidemik se neliší pouze chemickou strukturou, fyzikálně-chemickými vlastnostmi a z nich vyplývajícími farmakodynamickými a farmakokinetickými vlastnostmi, jako je interakce s dalšími látkami (resp. léky), ale i dopadem na chemické složení žluče, a tím i riziko cholelitiázy (3).

Hypolipidemická léčba *per se* by měla být zaměřena převážně na prevenci kardiovaskulárních (KV) onemocnění, diabetes mellitus (DM) a dalších stavů (např. zlepšení histologického obrazu a funkce jater u nealkoholické steatózy jater (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD), prevenci akutní pankreatitidy a abdominálních kolik u chylomikronemického syndromu i dalších chorob. Proto je při výběru hypolipidemik nutno zohlednit nejen typ DLP, ale i přítomné komorbidity. Zvláštní pozornost si zasluhuje nález cholelitiázy, možnost zhoršení litogenity žluče a zvýšení rizika tvorby žlučových kamenů hypolipidemickou farmakologickou léčbou.

Cílem tohoto přehledného článku je shrnutí znalostí o vztahu cholesterolové cholelitiázy k poruchám lipidového metabolismu a o vlivu hypolipidemické farmakologické léčby na složení žlučových lipidů, litogenitu žluče a riziko cholelitiázy.

SEKRECE ŽLUČOVÝCH LIPIDŮ

Tvorba žluči je aktivní proces, který je závislý na funkci transportérů v sinusoidálních a kanalikulárních membránách hepatocytů a cholangiocytů. Složení lidské jaterní a žlučnickové žluči ukazuje tabulka 1. Z hlediska rozvoje cholesterolové cholelitiázy jsou nejdůležitější složkou žlu-

Tab. 1a. Složení lidské jaterní žluči

Ionty (mmol/l)	
Na	140–170
K	2,5–6,7
Cl	77–117
HCO ₃ ⁻	15–55
Ca ²⁺	2,5–6,5
Mg ²⁺	1,50–3,50
organické anionty (mmol/l)	
žlučové soli	3–45
bilirubin	1–2
lipidy (mmol/l)	
cholesterol	2,60–7,80
fosfatidylcholin ^a	1,79–10,23
proteiny, peptidy a aminokyseliny (g/l)	
	6–30

^a při M_R lecitinu 782

Tab. 1b. Složení lidské žlučnickové žluči (volně podle 1, 4, 35)

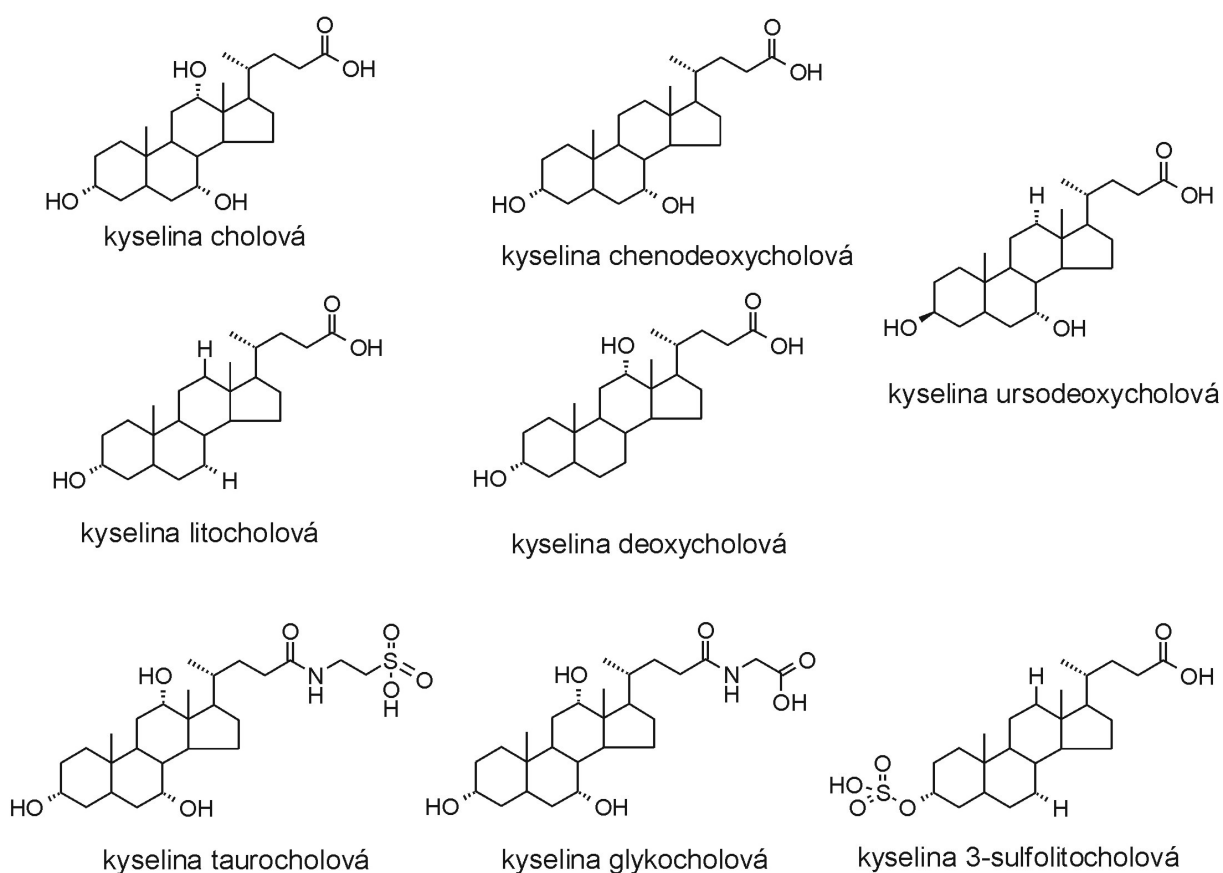
Žlučové kyseliny	65,0–70,0 ^a
cholová	25
chenodeoxycholová	25
deoxycholová	14
litocholová	4
ursodeoxycholová	2
fosfolipidy	22,0
cholesterol	4,0
bílkoviny	4,5
bilirubin	0,5
mucin	2,0

^a hodnoty uvedeny v % (w/w)

če její lipidy – cholesterol (C), fosfolipidy (PL – phospholipids) a žlučové kyseliny (BA – bile acids), resp. soli žlučových kyselin.

Cholesterol, který se ve žluči nachází ve volné, neesterifikované formě, je ve vodě nerozpustná sloučenina. Jeho koncentrace ve žluči nejsou závislé na jeho krevních hladinách a jen částečně jsou závislé na celkovém poolu žlučových kyselin a rychlosti jejich sekrece do žluče.

Žlučové fosfolipidy jsou amfifilní sloučeniny. Jejich „polární“ (hydrofilní) hlava je rozpustná ve vodě a nepolární



Obr. 1. Chemické vzorce primárních žlučových kyselin – kyseliny cholové a chenodeoxycholové, sekundárních žlučových kyselin – kyseliny deoxycholové a lithocholové, terciární žlučové kyseliny – kyseliny ursodeoxycholové
Jsou znázorněny jak volné žlučové kyseliny, tak jejich deriváty (kyselina taurocholová, glykocholová a 3-sulfolitocholová).

(hydrofobní) řetězec („ocas“) je ve vodě nerozpustný. Většina žlučových PL se skládá z fosfatidylcholinu (PC – fosfatidylcholine), neboli lecitinu, který přispívá k celkovým PL zhruba 90 až 95 %, dále jsou přítomna malá množství lyzolecitinu a fosfatidyletanolaminu, jejichž množství však nepřesahuje 5 % (1, 4).

Sekrece PL do žluči je aktivní proces, který je závislý na aktivitě kanalikulární PL translokázy (flipázy), která je kódována MDR3 (multi-drug resistance 3 protein) genem (1). Fosfolipidy jsou ve střevě hydrolyzovány a pouze částečně jsou podrobeny enterohepatální cirkulaci (EHC). Sekreční rychlost BA nejen částečně určuje velikost sekrece PL, ale ovlivňuje také jejich syntézu i složení (1, 5).

Žlučové kyseliny jsou katabolickým produktem degradace C. Syntéza BA je regulována v závislosti na resorpci a velikosti poolu C i dostupnosti (resp. poolu) a složení BA. Žlučové kyseliny se syntetizují v játrech v denním množství 250–600 mg. Celkový tělesný pool BA činí 2–4 g. Syntéza je řízena negativní zpětnou vazbou. Primárními BA jsou kyselina cholová (CA) a chenodeoxycholová (CDCA). Působením střevních bakteriálních 7α -dehydroxyláz vznikají sekundární BA – kyselina deoxycholová (DCA) a kyselina lithocholová (LCA). Primární BA jsou syntetizovány v játrech z C jednak klasickou 7α -hydroxylací (CYP7A1) v endoplazmatickém retikulu a alternativní 27α -hydroxylací (CYP27) v mitochondriích. Terciární BA, kyselina ursodeoxycholová (UDCA) vzniká v játrech epimerizací kyseliny CDCA (přes 7-oxolithocholovou kyselinu). Na obrázku

1 jsou uvedeny chemické vzorce základních žlučových kyselin (1, 4, 6).

U lidí je klasickou drahou syntetizováno zhruba 90 % BA, zbývajících 10 % pak alternativní drahou (přes CYP27). Pool BA je tvořen z 50 % CA, 20 % DCA a 30 % CDCA. V játrech jsou BA konjugovány s glycinem a taurinem zhruba v poměru 2:1. Vstřebané BA prodělávají enterohepatální cyklus, zhruba 2–15x denně a denní ztráty BA jsou nahrazeny jejich syntézou *de novo*.

V játrech jsou BA efektivně a aktivně vychytávány transportéry na sinusoidálním pólu, přenášeny hepatocytem, konjugovány a opětovně vyloučeny do žluče. Kanalikulární sekrece BA je aktivní proces, na kterém se podílejí transportéry lokalizované v kanalikulární membráně. Tyto transportéry patří do skupiny ATP-vazebných kazetových proteinů, závislých na Na/K dependentní ATPáze. Nejdůležitější transportéry sinusoidálního i kanalikulárního pólu hepatocytu z hlediska vzniku cholelitiázy jsou uvedeny v tabulce 2. Střevní absorpce BA je významným krokem homeostázy žlučových kyselin, je hlavním faktorem, který určuje velikost poolu BA a následně i aktivity CYP7A1 a CYP27. K resorpci BA dochází v ileu působením ASBT (apical sodium bile acid transporter), který má vysokou afinitu k tauro- i glykokonjugátům a dihydroxy BA. Následuje přenos enterocytem, usnadněný specifickým proteinem (I-BABP – ileal bile acid binding protein) a export BA pomocí MRP-3 (MDR-related protein type 3) (1, 4, 6).

Konjugace žlučových kyselin s glycinem nebo taurinem

Tab. 2. Důležité transportéry žlučových lipidů ve vztahu k cholesterolové cholelitiáze (volně podle 1, 4, 6)

Hepatocyt		
<i>sinusoidální buněčná membrána</i>		
NTCP	Na taurocholate-co-transporting polypeptide	transport zhruba 80 % BS z krve do hepatocytu
OATP	organic aniont transporting polypeptide	BS, bilirubin, organické anionty, konjugované estrogeny
<i>kanalikulární buněčná membrána</i>		
BSEP	bile salt export pump	transport monovalentních BS do kanalikulu
MDR-3	multidrug resistance 3 type protein	exkrece PC (a možný ko-transport cholesterolu)
ABCG5/G8	ATP-dependent cassette binding protein G5/-G8	transport cholesterolu do kanalikulární žluči
FIC-1	familial intrahepatic cholestase protein	exkrece fosfatidylserinu a fosfatidyletanolaminu
Enterocyt		
<i>apikální buněčná membrána</i>		
ASBT	apical sodium bile salt transporter	vychytávání BA přes kartáčový lem z lumina střevního
ABCG5/G8	ATP-dependent cassette binding protein G5/-G8	transport cholesterolu z enterocytu do střevního lumina
NPC1L1	Niemann-Pick C1-like protein	transport cholesterolu (a fytoosterolů) z lumina střevního do enterocytu
MDR-1	multidrug resistance type 1 protein	exkrece PC a cholesterolu
<i>bazolaterální buněčná membrána</i>		
MRP-3		multidrug resistance 3 type protein
exkrece konjugovaných BS		
ABCA1	ATP-dependent cassette binding protein A1	transport cholesterolu z enterocytu do chylomikrónu

ABCA1 – ATP-dependenční vázající proteiny – transportéry závislé na Na/K dependentní ATPáze, BS – soli žlučových kyselin (bile salts), BSEP, MRP 2(-3,- 4), MDR-1,-3, ABCG5,-G8, PC – fosfatidylcholin, NTCP, OATP, ASBT – transportéry závislé na Na kotransportu a výměnných aniontových mechanismech

snižuje jejich pK_a (<3), a tím zajišťuje dobrou rozpustnost (za fyziologického pH) ve žlučových cestách i ve střevním lumen. I když se za fyziologického pH žlučové kyseliny vyskytují ve formě aniontů a měly by tudíž být označovány jako žlučové sole (BS – bile salts) resp. žlučany, v textu budeme užívat i nadále termín žlučové kyseliny (1).

Po přenosu do krevního řečiště se BA váží na albumin a plazmatické lipoproteiny (hlavně HDL). Více než 80 % BA je vychytáváno z krve po prvním průchodu játry. Hlavním transportérem, který vychytává z krve žlučové soli, je NTCP (Na taurocholate-cotransporting polypeptide). Podílí se na přenosu zhruba 80 % BA přes sinusoidální membránu. Žlučové soli, které dospěly cestou EHC do hepatocytu, slouží jako ligandy pro nukleární receptory a ovlivňují transkripční faktory. Intracelulární transport BA je závislý na řadě proteinů (3 α -steroidní dehydrogenáza, FABP – fatty acid binding protein, glutathion-S-transferáza) (6, 7).

Fosfolipidy a C jsou secernovány na kanalikulárním pólu hepatocytu ve formě vezikul. Cholesterol je transportován pomocí specifického transportéru ABCG5/G8 a PL transportérem MDR3 (fosfolipidová flipáza). Žlučové kyseliny jsou vypuzeny z hepatocytu ve formě jednoduchých micel pomocí BSEP (bile salt export pump). Postkanalikulárně se BA spojují s vezikulami (složenými z PC a C) za tvorby typických smíšených micel, které jsou znázorněny na obrázku 2 (1, 6, 7).

Syntéza žlučových lipidů i jejich sekrece do žluče je velmi těsně koordinována a regulována. Cholesterol v hepatocytu je účelně distribuován a za jeho transport do žlučového kanalikulu je odpovědný převážně specifický transportér heterodimer ABCG5/G8. Předpokládá se, že neesterifikovaný (volný) cholesterol je jednak zdrojem C pro výstavbu VLDL (a) i nezanedbatelným zdrojem pro sekreci C do žluče (b). Transgenní myši s hyperexpresí

ABCG5/G8 mají zvýšenou sekreci žlučového C, zvýšený výdej neutrálních sterolů stolicí a snížené koncentrace plazmatických fytoosterolů. Dalším významným zdrojem žlučového C je HDL-C (c).

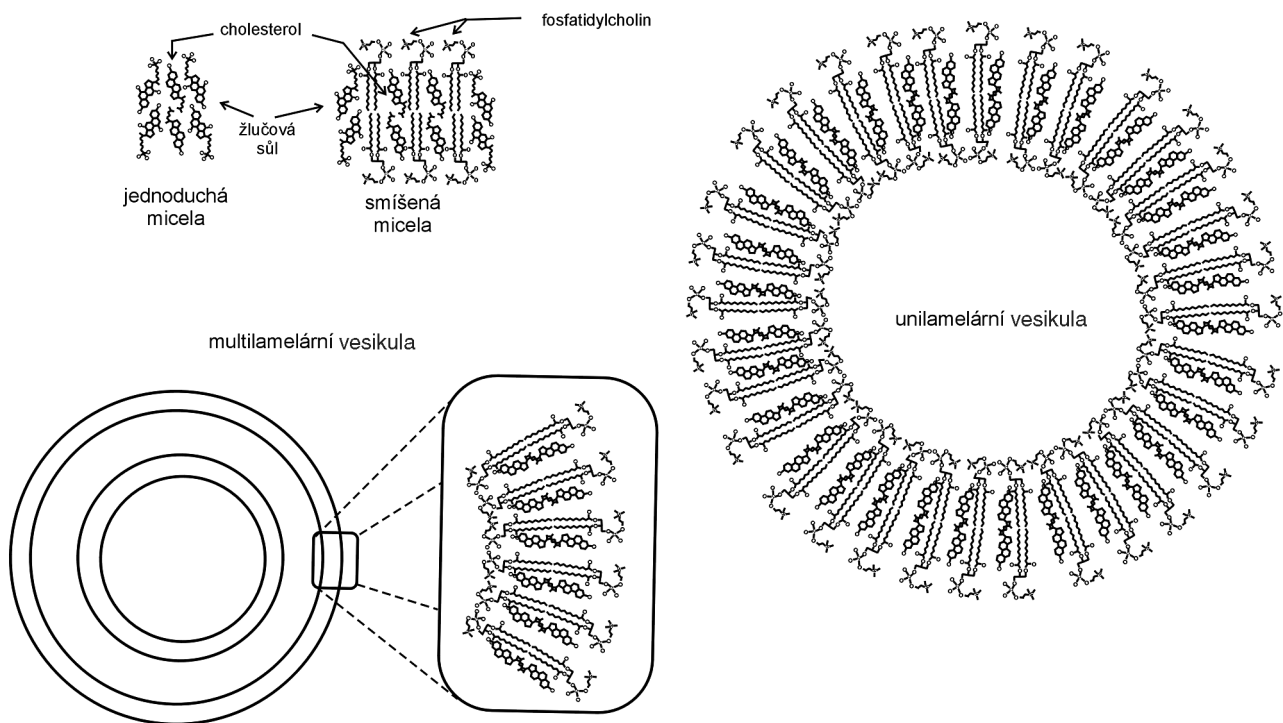
Léky, které zvyšují obrát C v HDL a jeho reverzní transport, působí také zvýšenou sekrecí C do žluče. Myši s ablací (knock-out) scavenger receptoru B1 (SR-B1) mají selektivní poruchu sekrece C do žluče. Hlavním metabolickým produktem degradace C jsou BA. Syntéza BA je kontrolována velmi komplikovaně a je do ní zapojena řada transkripčních proteinů i enzymů. Z nich nejvýznamnější je Cyp7A1, která určuje rychlost produkce primárních BA. Významným zdrojem C, který je katabolizován na BA, je LDL-C (8).

Sekreci BA do kanalikulu řídí specifický transportér – BSEP (bile salt export pump), sekreci fosfolipidů jiný specifický transportér – MDR3. Rychlost sekrece PL do žluči (resp. jejich koncentrace) jsou závislé na dostupnosti fosfolipidů v hepatocytu (resp. metabolizaci PL), aktivitě MDR3 i rychlosti degradace (1, 6).

U lidí je vylučování C do žluči a jeho přeměna na BA jediným významným způsobem eliminace C z organismu. Denně je takto vylučováno zhruba 1000 mg C a 250–600 mg BA (1, 8). Biliární C i BA pocházejí pouze menším dílem (\approx 10–30 %) z C syntetizovaného *de novo*. Zbytek pochází z C transportovaného lipoproteiny. Významným zdrojem C vyloučeného do žluči je HDL (resp. estery cholesterolu (CE) v HDL), zatímco C určený pro syntézu BA pochází převážně z LDL (9).

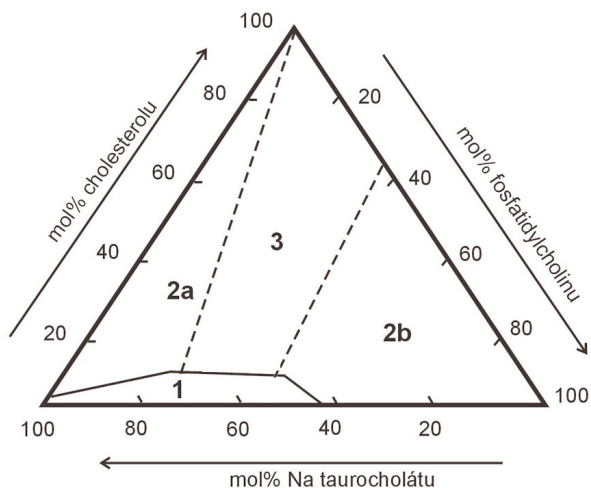
Tento předpoklad se opírá o experimentální studie s transgenními zvířaty, studium vzácných familiárních defektů transportérů žlučových lipidů a některá klinická pozorování.

Genetická ablace SR-B1 zvyšuje koncentrace HDL-C a snižuje koncentrace C ve žluči (10). Zvýšená exprese SR-B1 u myši je provázána poklesem HDL-C i hypersekrecí C do žluče. Na myším modelu cholesterolové chole-



Obr. 2. Typy jednotlivých lipidových agregátů v jaterní a žlučnickové žluči

V závislosti na koncentraci žlučových lipidů se vyskytují jednoduché micely (složené ze žlučových kyselin), smíšené micely (složené z molekul žlučových kyselin, lecitinu a cholesterolu), unilamelární vezikuly (sestavující z lipidové dvojvrstvy cholesterolu a lecitinu) a multilamelární vezikuly.



Obr. 3. Fázový diagram znázorňuje molární poměry mezi hlavními žlučovými lipidy a charakterem lipidových agregátů. V oblasti 1 se vyskytuje pouze jedna fáze – jednoduché či smíšené micely; oblast 2 je charakterizovaná přítomností 2 fází – smíšených micel a mikrokrystalů cholesterol monohydrátu; pro oblast 3 jsou typické 3 fáze – přítomnost smíšených micel, mikrokrystalů cholesterolu a multilamelární vesikuly; v oblasti 4 jsou přítomny 2 fáze – smíšené micely a multilamelární vesikuly.

litiázy byla prokázána „overexpresi“ jaterního receptoru SR-B1, spojená se zvýšenou aktivitou cholesterylester hydrolázy, poklesem koncentrace HDL-C a zvýšenou sekrecí C do žluče (11).

Zvýšená exprese SR-B1 má za následek pokles koncentrace CE v HDL a zvýšení koncentrace žlučového C (11, 12).

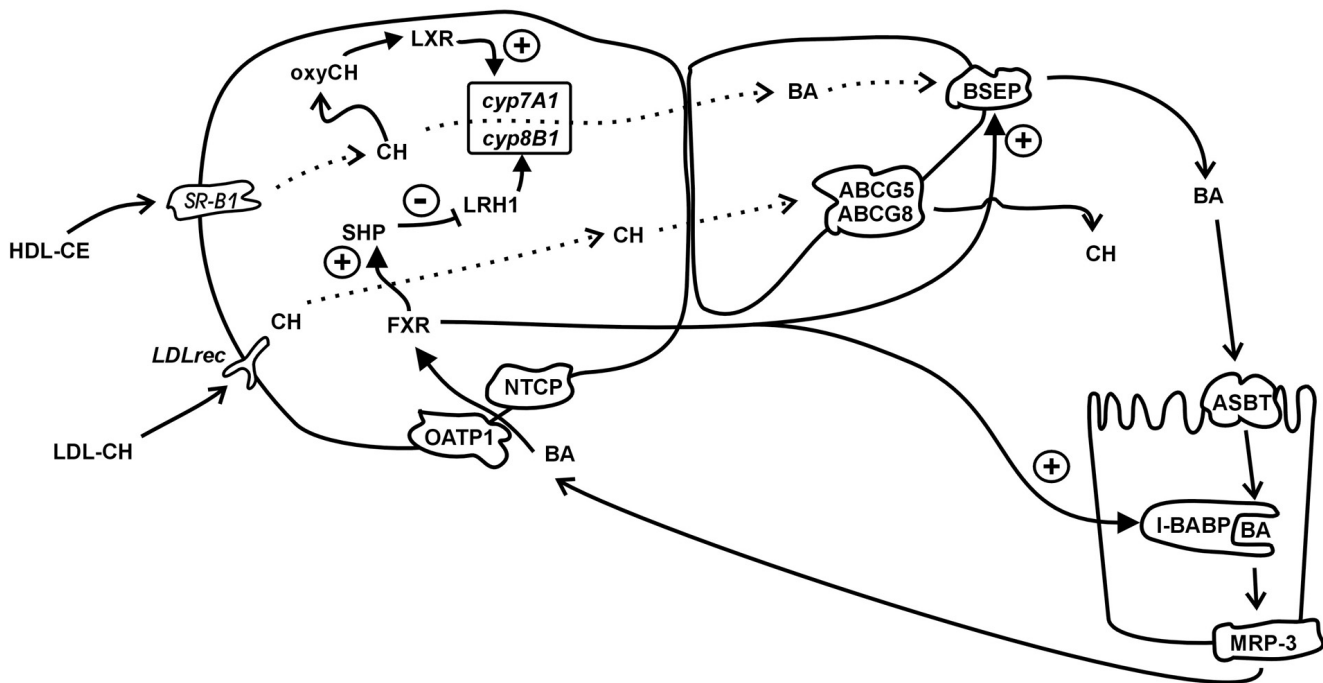
Eliminace LDL-cholesterolu (LDL-C), resp. VLDL-C pomocí LDL-afézy snižuje sekreci BA do žluče a částečně i sekreci PL (13); rovněž podávání sekvstrantů žlučových kyselin (cholestyramin, colestipol) snižuje převážně koncentrace LDL-C (1, 14). Jedinci se vzácným familiárním defektem fosfolipidové lipázy (defekt genu MDR3), s progresivní intrahepatální cholestázou 3. typu (PFIC3) mají poruchy sekrece lecitinu do žluče, hypersaturaci žluče C a zvýšenou prevalenci cholesterolové cholelitiázy (6).

PATOGENEZE CHOLELITIÁZY

Etiopatogeneze cholesterolové cholelitiázy, podobně jako metabolického syndromu, je multifaktoriální a je důsledkem interakce genetických faktorů a environmentálních činitelů (1, 2, 7). Řada epidemiologických studií prokázala významnou asociaci mezi obezitou, DM 2. typu, DLP (zvláště formy s HTG a poklesem HDL-C), NAFLD a cholesterolovou cholelitiázou. Vesměs se jedná o stavy, jejichž společným jmenovatelem je inzulinová rezistence (IR), resp. metabolický syndrom (MS) (2, 3).

V rozvinutých zemích více než 80 % veškeré cholelitiázy tvoří kameny cholesterolové ($\approx 75\%$ C, w/w) a kameny smíšené ($\approx 50\%$ C, w/w). Existují tři základní patogenetické mechanismy vedoucí ke vzniku cholesterolové cholelitiázy, a to a) hypersaturace žluči C, b) porucha nukleace C a c) dysmotilita žlučníku a žlučových cest (1).

Obecně se soudí, že *conditio sine qua non* vzniku cholesterolové (resp. smíšené) cholelitiázy je zvýšená koncentrace C ve žluči, neboli supersaturace žluči C (1, 4). Je nutné zdů-



Obr. 4. Enterohepatální cyklus (EHC) žlučových kyselin

Cholesterol je transformován na BA klasickou (CYP7A1), nebo alternativní (CYP27) cestou. Následuje 12 α -hydroxylace (CYP8B1). Velikost poolu BA a jejich složení je přesně regulováno. V důsledku zvýšeného exogenního přísunu vedou zvýšené koncentrace cholesterolu ke zvýšené syntéze oxysterolů. Ty jsou přirozeným ligandem jaterních X receptorů (LXR – liver X receptors), které zvyšují transkripci CYP7A1 i CYP8B1. Přebytek cholesterolu je eliminován jeho zvýšeným katabolismem na BA. Velikost poolu BA v organizmu je rovněž regulována systémem zpětných vazeb; tím se organizmus chrání před jejich toxickým vlivem. V hepatocytu přítomné BA se váží na odpovídající vazebné sekvence DNA (BSRE – bile-salt response element). Po vazbě BA na FXR (farnesyl X receptor) se inhibuje syntéza BA potlačením transkripce genu CYP7A1 i CYP8B1. Tato represe je zprostředkována přes nukleární receptory LRH-1 a SHP (small heterodimer partner). Vazba BA na FXR zvyšuje transkripci SHP, který blokuje vazbu LRH-1 na CYP7A1 i CYP8B1. Současně SHP potlačuje aktivitu NTCP, který transportuje BS z EHC do hepatocytu. Výsledkem je inhibice syntézy BA *de novo* i jejich transportu z krve do hepatocytu. Molekula SHP také inhibuje syntézu FA (lipogenezi) a následně syntézu TG (inhibiční fosfatidát fosfohydrolázy). Heterodimer FXR/RXR s navázanou BA stimuluje aktivitu BSEP, a tím snižuje koncentraci BA v hepatocytu a stimuluje EHC žlučových kyselin. Do enterocyty vstupují BA pomocí specifického transportéru (ASBT). Heterodimer FXR/RXR zvyšuje expresi cytosolového I-BABP a BA jsou vyloučeny do EHC pomocí MRP-3. Tím se zesiluje reabsorpce BA i efektivita EHC žlučových kyselin.

raznit, že naprostá většina **rizikových faktorů** cholesterolemie a cholelitiázy u osob s poruchami lipidového metabolismu a farmakologickou léčbou dyslipidémie souvisí se **zvýšenou saturací žluče cholesterolem**.

Cholesterol jako látka ve vodě nerozpustná je ve žluči v dynamické rovnováze s lecitinem a solemi žlučových kyselin, které solubilizují (udržují ve vodném roztoku) molekuly C. V závislosti na molárních poměrech mezi C, solemi BA a lecitinem dojde ve žluči k agregaci lipidů a vytvoření jedné až tří fází, jak je schematicky znázorněno na obrázku 4. Vzájemný poměr BA, C a PC určí, zda se ve žluči budou vyskytovat jednoduché nebo smíšené micely, unilamelární nebo multilamelární vezikuly, eventuálně mikrokrystaly C. Přesáhne-li koncentrace C kritickou koncentraci BA a PC, zvýší se saturace žluči C. Ta se dá kvantitativně vyjádřit pomocí saturačních indexů pro cholesterol (SCI – cholesterol saturation index). V případech, kdy dojde k hypersaturaci žluči C, nemůže již být C transportován ve smíšených micelách a vytvářejí se unilamelární vezikuly, které se shlukují a vytvářejí nestabilní multilamelární vezikuly. V nich vytvářejí mikrokrystaly cholesterol monohydrátu jádra (nukleace cholesterolu) (obr. 2).

Za **pronukleační faktory** se považuje žlučové bláto (sludge), mucin, imunoglobuliny (IgG, IgM), kalciové ionty a hydrofobní BA (DCA). Hypersekrece mucinu indukují nukleaci C. Naopak podávání nesteroidních antirevmatik (NSAID), či PUFA n-3, jako inhibitorů cyklooxygenázy (COX), inhibuje nukleaci C snížením tvorby mucinu, která je závislá na syntéze prostaglandinů (4).

V patogenezi cholelitiázy se významně uplatňují také **dysmotilita žlučníku**, která se projevuje zvýšeným tonem některých částí žlučových cest – **ductus cysticus a sphincter Oddi**. Stáza žluči vedoucí ke zpomalenému plnění a vyprazdňování žlučníku usnadňuje nukleaci C, tvorbu krystalů C a následně rozvoj žlučového bláta. U cholelitiázy byla prokázána snížená odpověď na stimulaci cholecystokininem (CCK). Významná účast **dysmotility žlučových cest** v patogenezi cholelitiázy se předpokládá u dlouhodobého hladovění, u nemocných dlouhodobě léčených úplnou parenterální výživou, po redukčních dietách s nízkým obsahem tuků. Rovněž podávání octreotidu (analog somatostatinu) indukují zpomalené vyprazdňování žlučových cest a zvýšenou tvorbu cholelitiázy (1).

U hypertriglyceridémie byla popsána porucha motility žlučníku v důsledku snížené citlivosti svaloviny žlučových cest na CCK (15).

RIZIKOVÉ FAKTORY CHOLESTEROLOVÉ CHOLELITIÁZY

Rizikové faktory cholesterolové cholelitiázy jsou v přehledu uvedeny v tabulce 3. Patří sem dyslipidémie charakterizované jako HTG, smíšená hyperlipidémie jinými slovy se jedná o fenotyp HLP IV a IIB spolu s hypoalfocholesterolemíí (poklesem HDL-C). Častý je také nález aterogenního lipoproteinového fenotypu (ALP, trias HTG, pokles HDL-C a převaha malých denzních LDL). Mezi další metabolické rizikové faktory cholesterolové cholelitiázy patří obezita, DM 2. typu a metabolický syndrom (MS). Společným jmenovatelem uvedených stavů je IR a zvýšená exprese HMG-CoA reduktázy v jaterní tkáni (3, 4). Předpokládá se, že zvýšené koncentrace volných mastných kyselin mohou stimulovat syntézu TG a sekreci VLDL (které jsou prekurzorem LDL). Zvýšené koncentrace glukózy a inzulínu stimulací SREBP-1c aktivují enzymy syntézy C (zvláště HMG-CoA reduktázu) (8). U osob s IR byla prokázána zvýšená syntéza C a BA, která je spojena s urychlením sekrece neutrálních a kyselých sterolů do střeva. Zvýšená nálož neutrálních

a kyselých sterolů ve střevním lumen pravděpodobně zpětnovězobně snižuje resorpci C enterocytem (16). Současně se sníženou resorpcí C ze střeva, jehož zdrojem je C z potravy (50–1000 mg/den) a žlučový C (500–2500 mg/den), se snižuje také resorpce necholesterolových sterolů (kampesterol, β -sitosterol, brassikasterol) (16, 17).

Syntéza C u zdravých osob, obézních i diabetiků 2. typu pozitivně korelovala s glykemií, inzulinemií a tělesnou hmotností, resp. BMI (18). Jedinci s IR (resp. metabolickým syndromem) a DM 2. typu měli sníženou absorpci C zhruba o 20 % a přibližně o 50 % vyšší syntézu C *de novo*, s níž souvisel zvýšený metabolický obrat C i apo B-100. Bylo zjištěno, že DM a zvýšená glykémie ovlivňují syntézu C výrazněji než obezita, resp. BMI (16). U dekompenzovaného DM 1. typu se zvyšuje „čistá“ absorpce C i necholesterolových sterolů ze střeva v důsledku snížené exprese transportních proteinů ABCG5/G8, která je závislá na inzulínu. Inzulínopenie tak vede ke zvýšené absorpci C, poklesu jeho syntézy *de novo* i snížení rychlosti sekrece C do žluče (19). Opačné vztahy mezi syntézou C, jeho vylučováním do žluče a zpětnovězobně regulovanou (kontraregulačně) úrovní resorpce C byly prokázány nejen u experimentálních zvířat (20), ale i u lidí (16–19).

Rizikovým faktorem cholesterolové cholelitiázy je pro nositele přítomnost apolipoproteinu E s alelou E4. Tyto osoby mají urychlenou absorpci C bez zpětnovězobně inhibice jeho syntézy. Současně pro sníženou aktivitu LDL-receptorů

Tab. 3. Rizikové faktory cholesterolové cholelitiázy (ve vztahu k dyslipidemií a hypolipidemické léčbě) (volně podle 1, 2, 14, 36, 37)

Rizikový faktor	předpokládané mechanismy a rizikové faktory cholelitiázy
zvyšující se věk	↑ sekrece C, ↓ aktivity Cyp7A1, ↓ sekrece BA
ženské pohlaví	↑ sekrece C <i>via</i> HDL, ↑ ITT (následně – ↓ CA, ↓ CDCA, ↑ DCA v poolu BA)
gravidita	↑ sekrece C <i>via</i> HDL, dysmotilita žlučových cest, ↓ ACAT (vliv progesteronu)
estrogeny ¹	↑ obrat VLDL-C až LDL-C, ↑ aktivita LDL-R a ↑ reverzní transport cholesterolu (<i>via</i> HDL)
redukce tělesné hmotnosti	↑ sekrece C, ↓ syntézy BA, dysmotilita žlučových cest
obezita, MS, DM 2. typu	↑ aktivita HMG CoA R (vliv inzulínu a glukózy na SREBP 1c), ↑ sekrece C
aterogenní DLP ²	↑ aktivity HMG CoA R (vliv inzulínu a glukózy na SREBP 1c), ↑ sekrece C
izofomy apo E4/4	↑ absorpce C bez zpětnovězobně inhibice syntézy C, ↓ syntéza BA, pro ↓ aktivitu LDL-R a katabolizmus LDL-C
izofomy Cyp7A1(-204C/A)	↑ dysregulace Cyp7A1 → ↓ syntéza BA v důsledku zvýšeného přísunu <i>exogenního</i> C a SFA
deficit ASBT	steatoroe, malabsorpce tuků a vitaminů rozpustných v tucích, HTG, ↓ poolu BA a ↑ litogenity žluče
deficit MDR3	porucha sekrece PC, PFIC3, familiární cholelitiáza,
choroby distálního ilea ³	ztráty BA – při nedostatečné aktivitě Cyp7A1 ↓ poolu BA a ↑ litogenity žluče
fibráty ⁴	↓ aktivita ACAT, ↓ aktivita Cyp7A1, ↑ sekrece C (<i>via</i> HDL)
sekvestranty BA	vazba BA na pryskyřici – při nedostatečné aktivitě Cyp7A1 – ↓ poolu BA a ↑ litogenity žluče
etnikum	↑ RRC – indiáni (Pima – USA, Mapuche – Chile, severoamerické kmeny), Indoevropané ↓ RRC – černoši (Afrika, Amerika)
dietní faktory	↑ RRC – En příjem, SFA, rafinované cukry, sacharóza ↓ RRC – vláknina, n-3 PUFA, MUFA, káva, vitamin C

ACAT – Acyl-Co A: cholesterol acyltransferáza, apo – apolipoprotein, ASBT – apical sodium bile acid transporter, BA – žlučové kyseliny, C – cholesterol, CA – kyselina cholová, CDCA – kyselina chenodeoxycholová, Cyp7A1 – 7 α -hydroxyláza cholesterolu, DCA – kyselina deoxycholová, HMGCoA R – hydroxymetyl-glutaryl Co A reduktáza, HRT – hormonální substituční léčba, HTG – hypertriglyceridémie, ITT – intestinal transit time, LDL-R – LDL receptor, MDR3 – multdrug resistance protein 3 – gen kódující kanalikulární fosfatidylcholinovou flipázu, MS – metabolický syndrom, \pm nezměněno (nebo nekonzistentní změny), MUFA – mononenasyčené mastné kyseliny, PC – fosfatidylcholin, PFIC3 – progresivní familiární intrahepatální cholestáza typ 3, PUFA – vícenenasycené mastné kyseliny, RCT zpětný transport cholesterolu, RRC – relativní riziko cholelitiázy, SFA – nasycené tuky, SREBP 1c – sterol response element binding protein 1c

↑ – zvýšeno (vzestup), ↓ – sníženo (pokles), → následně (v důsledku předchozího stavu)

¹ hormonální antikoncepce, hormonální substituční léčba

² trias – HTG, pokles HDL-C, převaha malých denzních LDL

³ reseke distálního ilea, Crohnova choroba (*ileitis terminalis*)

⁴ všechny fibráty s výjimkou ciprofibrátu

Tab. 4. Vliv hypolipidemik na koncentraci lipidů v plazmě, lipoproteinech a ve žluči (volně podle 3, 14, 21, 24, 27, 32, 34, 37)

	Statiny	fibráty	sekvestranty BA	niacin	ezetimib	n-3 PUFA
LDL-C	↓↓↓↓	↑ x ↓↓	↓↓↓↓	↓↓	↓↓	± x ↑
HDL-C	↑	↑↑	± x ↑	↑↑↑	± x ↑	↑
TG (VLDL)	↓ x ↓↓	↓↓↓	± x ↑	↓↓↓	±	↓↓x ↓↓↓
Lp(a)						
CSI	± x ↓	↑x ↑↑	± ¹	±	NA ^{2,3}	± x ↓

BA – žlučové kyseliny, CSI – saturační indexy cholesterolu (vyjadřují stupeň solubilizace cholesterolu ve vztahu k relativnímu zastoupení cholesterolu, lecitinu a celkových žlučových kyselin, resp. solí žlučových kyselin, HDL – lipoprotein o vysoké hustotě, HDL-C – koncentrace cholesterolu v HDL, LDL – lipoprotein o nízké hustotě, LDL-C – koncentrace cholesterolu v LDL, Lp(a) – lipoprotein (a), n-3 PUFA – vícenenasycené mastné kyseliny řady n-3, NA – údaje nedostupné (Not Available), TG – triglyceridy (triacylglyceroly)

x – nebo, ± beze změny, ↑ – zvýšení nebo vzestup, ↓ – snížení nebo pokles,

¹ Nedoporučuje se u jedinců s poruchou aktivity Cyp7A1, poruchou resorpce BA (deficit ASBT), resekcí a léze distálního ilea.

² Nedoporučuje se kombinovat s fibráty (s ohledem na možnou potenciace zvýšené litogenity žluče).

³ nekonzistentní údaje (data známá pouze v experimentu u laboratorních zvířat)

vázne katabolismus LDL-C a syntéza primárních BA. Rovněž hyperestrogenní stavy – fyziologické (jako gravidita) – či iatrogeně navozené (hormonální antikoncepcí nebo hormonální substituční léčbou) – výrazně ovlivňují metabolismus lipidů a lipoproteinů. Estrogeny zvyšují expresi transportéru ABCA1 a syntézu apo A1. Zvyšují koncentrace HDL-C a umocňují (zefektivňují) obrát C v HDL i reverzní transport C (RCT). Rovněž látky zvyšující koncentrace HDL a urychlující RCT vedou ke zvýšené exkreci C do žluče (1, 7).

Usuzuje se, že žlučový PC, který obsahuje mononenasycené (MUFA – monounsaturated fatty acids), jako kyselinu olejovou (C18:1n-9), a vícenenasycené mastné kyseliny (PUFA – polyunsaturated fatty acids) řady n-6 mastné kyseliny jako kyselinu arachidonovou (C20:4n-6), zvyšuje saturaci žluče cholesterolem, vyjádřenou indexy saturace C ve žluči (SCI), a to zvýšením poměru C/PL v multilamelárních vezikulách secernovaných do žluče (5).

Je známé, že složení poolu BA ovlivňuje saturaci žluče cholesterolem. Zvýšený podíl sekundárních BA (DCA) zvyšuje sekreci C do žluče přímo, stimulací sekrece C-PL vezikul, a nepřímo ovlivněním složení žlučového lecitinu (4). Předpokládá se, že stavy vedoucí k prodloužení střevního tranzitního času (ITT – intestinal transit time) a zvyšující zastoupení kyseliny deoxycholové (DCA) v poolu BA, zvyšují CSI zvýšením poměru C/PC v unilamelárních vezikulách, a také proto, že DCA má nižší solubilizační kapacitu pro C (1, 4, 7). Příznivý vliv n-3 PUFA na rozvoj cholesterolové cholelitiázy lze vysvětlit kromě účinků na transkripční faktory (s následným ovlivněním inzulínové senzitivity a metabolismu lipidů) také antagonistickým působením řady n-3 PUFA na metabolickou řadu n-6 PUFA (inhibice desaturace a elongace a vytěsnění z fosfolipidového „metabolického poolu“) s následným potlačením tvorby mucinu ve žlučnku a inhibice nukleace C (5).

HYPOLIPIDEMICKÁ LÉČBA A RIZIKO CHOLELITIÁZY

V současné době se používá pět hlavních skupin hypolipidemických léků (fibráty, statiny, kyselina nikotinová a její deriváty, sekvestranty BA a inhibitor absorpce C – ezetimib).

Nově byly v některých státech (USA, Rakousko) registrovány jako lék PUFA n-3, jejichž indikací je špatně kontrolovaná HTG nebo smíšená hyperlipidémie. Preparáty s obsahem PUFA n-3 byly užívány jako monoterapie či jako kombináční léčba (s fibráty či statiny).

Bylo prokázáno, že léčba DLP kyselinou nikotinovou u lidí nezměnila procentuální zastoupení žlučových lipidů a nezměnila saturaci žluči C (21). Kombináční léčba heterozygotů familiární hypercholesterolemie niacinem a cholestyraminem nezměnila významně saturaci žluči C ani nevedla k nežádoucím změnám ve složení žlučových lipidů (22). Léčba niacinem u osob po prodělaném infarktu myokardu stejně jako léčba sekvestranty žlučových kyselin nebyla spojena se zvýšeným rizikem onemocnění jater a žlučových cest (resp. cholelitiázou) (14, 23).

Léčba sekvestranty žlučových kyselin nezvyšovala saturaci žluči C ani incidenci cholelitiázy (14).

U nového preparátu ezetimibu zatím údaje o změnách složení žluči a saturaci žluče C během jeho podávání u lidí nebyly publikovány. Experimentální studie na laboratorních zvířatech přinesly kontroverzní výsledky. Podávání ezetimibu myším (0,3–5 mg/kg/den) neměnilo složení žlučových lipidů ani při nízkém či vysokém obsahu C v dietě. Naproti tomu podávání inhibitoru absorpce C psům zvýšilo koncentraci C ve žlučnickové žluči zhruba 2–4x. Ani roční podávání v dávce 300 mg/kg/den nevedlo k tvorbě žlučových kamenů ani rozvoji hepatobiliárních poruch (24).

Léčba fibráty je spojována se zvýšenou saturací žluče C v důsledku pleiotropního účinku na plazmatické a žlučové lipidy; jejich podávání je spojeno s inhibicí aktivity Cyp7A1 a sníženou syntézou BA (4). Fibráty současně zvyšují sekreci C do žluče, pravděpodobně *via* HDL zvýšením účinnosti RCT. Dalším mechanismem odpovědným za zvýšenou nabídku C pro sekreci do žluči je inhibice mikrozomálního enzymu acyl-CoA:cholesterol acyltransferázy (ACAT), který katalyzuje esterifikaci C (4). V rozsáhlé primárně preventivní studii (World Health Organization Clofibrate Trial) byla v léčené skupině popsána zvýšená mortalita (o 47 % ve srovnání s placebovou skupinou), která se připisovala hepatobiliárním chorobám včetně cholesterolové cholelitiázy (25). V experimentálních studiích bylo prokázáno, že fibráty (bezafibrát) inhi-

bují aktivitu Cyp7A1 i aktivitu cytidyl transferázy (CT), klíčového enzymu syntézy PC (26).

Klinické studie vesměs popisují po podávání fibrátů zvýšenou koncentraci C a pokles koncentrace BA se zvýšením saturačního indexu pro C (CSI). V dalších studiích byly potvrzeny litogenní účinky i dalších fibrátových hypolipidemik (bezafibrát, fenofibrát, gemfibrozil) (27). Podávání bezafibrátu sice na jednu stranu obnovilo citlivost žlučníku na působení CCK, ale současně vedlo ke zvýšení koncentrace C ve žluči i molárního poměru C ke žlučovým kyselinám (15). Z fibrátů pouze léčba ciprofibrátem nebyla spojena se zvýšením litogenity žluče a rizikem cholelitiázy (28).

Při léčbě DLP **statiny** nebylo prokázáno zvýšení CSI ani vzestup incidence cholesterolové cholelitiázy. Statiny se liší samy o sobě účinkem na aktivitu hlavních enzymů syntézy C, PL i TG (26). Enzym CT je klíčovým enzymem syntézy PL, zatímco fosfatidát fosfohydroláza (PPH) je klíčovým enzymem syntézy diglyceridů (DG) a TG (26). V experimentech na préríjních psech jako modelu cholesterolové cholelitiázy mělo podávání statinů preventivní účinky na indukci žlučových kamenů. V ojedinělých případech bylo popsáno rozpuštění cholesterolových kamenů při dlouhodobé léčbě statiny. Nicméně informace o protektivních účincích statinů na litogennitu žluče a rozpuštění žlučových kamenů jsou kontroverzní (29, 30). Podávání lovastatinu, cerivastatinu a fluvastatinu bylo z hlediska změn CSI neutrální. Po podávání pravastatinu došlo vesměs k poklesu CSI, který nebyl ve většině studií statisticky významný. Dvě studie ze sedmi popsaly rozpuštění konkrementů. Léčba simvastatinem je spojována buď s nesignifikantními změnami CSI, nebo jeho poklesem. V ojedinělých případech bylo popsáno rozpuštění cholesterolových kamenů (30).

Podávání pravastatinu laboratorním potkanům zvyšovalo sekreci biliárního C i PC. Současně se zvýšila aktivita cytidyltransferázy (CT, CTP – fosfocholin cytidyl transferázy) i cholin kinázy. Vzestup syntézy PC a C spolu se zvýšením jejich syntézy v hepatocytech je jedním z mechanismů odpovědných za zvýšení sekrece těchto lipidů žlučí. V důsledku podávání pravastatinu se zvýšilo množství transkriptu MDR2 (multidrug resistance 2) genu pro specifický transportér (lecitinové kanalikulární translokázy) (31).

Epidemiologická studie na neselektované venkovské populaci ukázala, že podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy (statinů) nebylo spojeno se snížením rizika cholelitiázy. Naopak preskripce fibrátů zvýšila relativní riziko (RR) cholelitiázy 2,1x (CI 95 %, 1,3–3,3, p<0,003) při jednorozměrné analýze. Při mnohorozměrné analýze zvyšovaly RR cholelitiázy tyto faktory: ženské pohlaví 1,9x (CI 95 %, 1,2–2,8, p<0,0025), věk (>50 let) 3,7x (CI 95 %, 2,1–6,7, p<0,001) a preskripce fibrátů 1,7x (CI 95 %, 1,0–2,7, p<0,04) (29).

Práce popisující změny koncentrace žlučových lipidů po podávání n-3 PUFA jsou ojedinělé. Jedno z prvních sdělení, týkající se účinků podávání n-3 PUFA na koncentrace žlučových a plazmatických lipidů, bylo publikováno na našem pracovišti. U dvaceti osob s endogenní HTG a poklesem HDL-C, které z dnešního hlediska splňují kritéria metabolického syndromu, došlo po třech týdnech podávání rybích olejů bohatých na n-3 PUFA ke snížení koncentrace C ve žluči a CSI (32). Berr a spolupracovníci podávali rybí olej (v množství 3,75 g PUFA n-3/den) sedmi pacientům s cholesterolovou cholelitiázou. Léčba vedla k poklesu SCI

o 25 % a ke zvýšení molárního poměru C/PL ve žluči (33). V jiné studii podávání rybích olejů nesignifikantně snížilo koncentrace C ve žluči a současně upravilo vyprazdňování žlučníku, pravděpodobně zvýšením citlivosti na působení CCK (15). U obézních žen podávání n-3 PUFA zabránilo během rychlé redukce tělesné hmotnosti poklesu nukleizačního času i vzestupu saturace žluči C, resp. CSI (34).

ZÁVĚR

Vzhledem ke stále rostoucí incidenci DLP a masovému užívání hypolipidemik bude pro další studium vztahu mezi DLP a cholesterolovou cholelitiázou nutná přesnější charakterizace nemocných z hlediska genotypu DLP a cholesterolové cholelitiázy a dlouhodobé sledování metabolických důsledků hypolipidemické léčby z hlediska základních etiopatogenetických mechanismů obou chorob.

Zkratky

ABCA1	– ATP-dependentní kazetový transportér A1 – odpovědný za první krok reverzního transportu cholesterolu (eflux cholesterolu z buňky)
ABCG5/G8	– ATP-dependentní kazetový transportér, heterodimer, odpovědný za kanalikulární sekreci cholesterolu z hepatocytu (resp. za sekreci cholesterolu z enterocytu do lumina střevního)
Apo	– apolipoprotein
ASBT	– apical sodium bile transporter
BA	– žlučová (-é) kyselina (-y) (bile acid, -s)
BMI	– body mass index
BS	– žlučové sole (bile salts)
BSEP	– bile salt export pump
C	– cholesterol
CA	– kyselina cholová (cholic acid)
CCK	– cholecystokinin
CDCA	– kyselina chenodeoxycholová (chenodesoxycholic acid)
CE	– cholesteryl estery
COX	– cyklooxygenáza
CSI	– index saturace žluči cholesterolem (cholesterol saturation index)
CT	– CTP: fosfocholin cytidyl transferáza (klíčový enzym syntézy PC)
CYP27	– gen kódující 27 α hydroxylázu cholesterolu
CYP7A1	– gen kódující 7 α hydroxylázu cholesterolu
DCA	– kyselina deoxycholová (deoxycholic acid)
DG	– diglyceridy (digacylglyceroly)
DLP	– dyslipidémie
DM	– diabetes mellitus
EHC	– enterohepatální cyklus (cirkulace)
FABP	– fatty acid binding protein
HDL	– lipoprotein o vysoké hustotě
HMG-Co A reduktáza	– 3-hydroxy, 3-metyl glutaryl Co A reduktáza
HTG	– hypertriglyceridémie
I-BABP	– ileal bile acid binding protein
IgG	– imunoglobulin G
IgM	– imunoglobulin M
IR	– inzulínová rezistence
ITT	– intestinal transit time (čas průchodu chymu střevem)

KV	– kardiovaskulární
LCA	– kyselina lithocholová (lithocholic acid)
LDL	– lipoprotein o nízké hustotě
LP	– lipoprotein
MDR3	– gen kódující kanalikulární fosfolipidovou flipázu (multi-drug resistance 3)
MS	– metabolický syndrom
MUFA	– mononenasyčené mastné kyseliny (monounsaturated fatty acids)
NAFLD	– nealkoholická steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease)
NSAID	– nesteroidní antirevmatika
NTCP	– Na taurocholate-co-transporting polypeptide
PC	– lecitin (fosfatidylcholin) (phosphatidylcholine)
PFIC3	– progresivní familiární intrahepatální cholestáza 3. typu
PL	– fosfolipid (-y) (phospholipids)
PPH	– fosfatidát fosfohydroláza (klíčový enzym syntézy TG)
PUFA	– vícenenasyčené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
RCT	– reverzní transport C
RF	– rizikový faktor
SR-B1	– scavenger receptor B-1
SREBP-1c	– sterol regulatory element binding protein 1c (transkripční faktor)
TG	– triglyceridy (triacylglyceroly)
UDCA	– kyselina ursodeoxycholová
VLDL	– lipoprotein o velmi nízké hustotě

LITERATURA

- Horton, J. D., Bilhartz, L. E.:** Gallstone disease and its complications In: Feldman, M., Friedman, L. S., Sleisinger, M. H. (Eds): Sleisinger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 7. vyd. Philadelphia, Saunders, 2002, 2380, s. 1065-1090.
- Cuevas, A., Miquel, J. F., Reyes, M. S. et al.:** Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2004, 23, s. 187-196.
- Gotto, A. M., Pownall, H.:** Manual of Lipid Disorders. 3. vyd. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2003, 482 s.
- Carey, M. C., Cahalane, M. J.:** Whither biliary sludge? *Gastroenterology*, 1988, 95, s. 508-523.
- Berr, F., Schreiber, E., Frick, U.:** Interrelationships of bile acid and phospholipid fatty acid species with cholesterol saturation of duodenal bile in health and gallstone disease. *Hepatology*, 1992, 16, s. 71-81.
- Kullak-Ublick, G. A., Steiner, B., Meier, P. J.:** Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology*, 2004, 126, s. 322-342.
- Vítek, L.:** Nové aspekty v patogeneze cholesterolové cholelitiázy. *Čas. Lék. čes.*, 2002, 141, s. 595-600.
- Desvergne, B., Michalik, L., Wahli, W.:** Transcriptional regulation of metabolism B. Transcriptional control of cholesterol homeostasis. *Physiol. Rev.*, 2006, 86, s. 465-514.
- Botham, K., Bravo, E.:** The role of lipoprotein cholesterol in biliary steroid secretion. Studies with in vivo experimental models. *Prog. Lipid Res.*, 1995, 34, s. 71-97.
- Mardones, P., Quinones, V., Amigo, L. et al.:** Hepatic cholesterol and bile metabolism and intestinal absorption in scavenger receptor vlase B I-deficient mice. *J. Lipid Res.*, 2001, 42, s. 170-180.
- Fuchs, M., Ivancic, B., Miller, O. et al.:** Biliary cholesterol hypersecretion in gallstone-susceptible mice is associated with hepatic upregulation of the high density lipoprotein receptor SRB1. *Hematology*, 2002, 35, s. 240-242.
- Kozarksy, K. F., Donahoe, M. H., Rigotti, A. et al.:** Overexpression of HDL receptor SR-B1 alters plasma HDL and bile cholesterol levels. *Nature*, 1997, 382, s. 414-417.
- Hillebrant, C. G., Nyberg, B., Einarsson, K. et al.:** Effects of plasma low density lipoprotein - apheresis on the hepatic secretion of biliary lipids in human. *Gut*, 1997, 41, s. 700-704.
- Einarsson, K., Ericsson, S., Ewerth, S. et al.:** Bile acid sequestrants: mechanism of action on bile acid and cholesterol metabolism. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1991, 40 (Suppl. 1), s. S53-S58
- Jonkers, I. J. A. M., Smelt, A. H. M., Ledebor, M. et al.:** Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut*, 2003, 52, s. 109-115.
- Simonen, P., Gylling, H., Miettinen, T. A.:** Introducing a new component of the metabolic syndrome: low cholesterol absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 72, s. 82-88
- Simonen, P. P., Gylling, H. K., Miettinen, T. A.:** Diabetes contributes to cholesterol metabolism regardless of obesity. *Diabetes Care*, 2002, 25, s. 1511-1515.
- Simonen, P. P., Gylling, H., Miettinen, T. A.:** Body weight modulates cholesterol metabolism in non-insulin dependent typ 2 diabetics. *Obesity Res.*, 2002, 5, s. 328-335.
- Gylling, H., Tuominen, J. A., Koivisto, V. A. et al.:** Cholesterol metabolism in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004, 53, s. 2217-2222.
- Voshol, P. J., Havinga, R., Wolters, H. et al.:** Reduced plasma cholesterol and increased fecal sterol loss in multidrug resistance gene 2 P-glycoprotein-deficient mice. *Gastroenterology*, 1998, 114, s. 1024-1034.
- Grundy, S. M., Mok, H. Y. I., Zech, L. et al.:** Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides. *J. Lipid Res.*, 1981, 22, s. 24-36.
- Angelin, B., Ericsson, M., Einarsson, K.:** Combined treatment with cholestyramine and nicotinic acid in heterozygous familial hypercholesterolaemia: effects on biliary lipid composition. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1986, 16, s. 391-396.
- Meyers, C. D., Kamanna, V. S., Kashyap, M. L.:** Niacin therapy in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2004, 15, s. 659-665.
- Merck Information on Ezetimib.** PharmaNote, 2003, 18 s.
- Report of Committee of WHO Principal Investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to košer serum cholesterol: mortality follow-up. *Lancet*, 1980, 2, s. 379-385.
- Alegret, M., Verd, J. C., Díaz, C. et al.:** Effect of hypolipidemic drugs on the key enzyme activities related to lipid metabolism in normolipidemic rabbits. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, 347, s. 283-291.
- Odman, B., Ericsson, S., Lindmark, M. et al.:** Gemfibrozil in familial combined hyperlipidemia: effects of added low-dose cholestyramin on plasma and biliary lipids. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1991, 21, s. 344-349.
- Angelin, B., Einarsson, K., Leijd, B.:** Effects of ciprofibrate treatment on biliary lipids in patients with hyperlipoproteinaemia. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1984, 14, s. 73-78.
- Caroli-Bosc, F.-X., Le Gall, P., Pugliese, P. et al.:** Role of fibrates and HMG-CoA reductase inhibitors in gallstone formation. Epidemiological study in an unselected population. *Dig. Dis. Sci.*, 2001, 46, s. 540-544.
- Smith, J. L., Nathanson, L. K., Riottot, M.:** Effect of statins n biliary lipids and cholesterol gallstones. *J. Cardiol.*, 2002, 9, s. 295-298.

31. **Carrella, M., Feldman, D., Cogol, S. et al.:** Enhancement of *mdr2* gene transcription mediates the biliary transfer of phosphatidylcholine supplied by an increased biosynthesis in the pravastatin-treated rat. *Hepatology*, 1999, 29, s. 1825-1832.
32. **Hrabák, P., Žák, A., Zeman, M. et al.:** Příznivý vliv dietních omega-3 polyunsaturated mastných kyselin na litogenitu žluče u endogenní hypertriglyceridémie. *Vnitř. Lék.*, 1988, 34, s. 701-708.
33. **Berr, F., Holl, J., Jüngst, D. et al.:** Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease biliary cholesterol saturation in gallstone disease. *Hepatology*, 1992, 16, s. 960-967.
34. **Méndez-Sánchez, N., González, V., Aguayo, P. et al.:** Fish oil (n-3) polyunsaturated fatty acids beneficially effects biliary cholesterol nucleation time in obese women losing weight. *J. Nutr.*, 2001, 131, s. 2300-2303.
35. **Carey, M. C., Cahalane, M. J.:** Enterohepatic circulation. In: Arias, I. M., Jakoby, W. B., Popper, H. et al. (Eds): *The liver: biology and pathobiology*. New York, Raven Press, 1988, s. 573-616.
36. **Basciano, H., Federico, L., Adeli, K.:** Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr. Metab. (London)*, 2005, 2, s. 5.
37. **Ericsson, S., Ericsson, M., Angelin, B.:** Biliary lipids in familial combined hyperlipidemia: effects of acipimox therapy. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1990, 20, s. 261-265.

Podporováno výzkumným záměrem MSM 0021620820.

KNIHY

Hendl, J.: KVALITATIVNÍ VÝZKUM – ZÁKLADNÍ METODY A APLIKACE

*Praha, Portál, 2005, 407 s., doporučená
cena 435 Kč. ISBN 80-7367-040-2.*

Kvalitativní metodologie je tvořena postupy, jimiž získáváme nové poznatky zejména z přirozeného prostředí lidského jedince (např. zúčastněné pozorování, videozáznamy), jeho výtvorů (např. rozbor textů, dokumentů) a rozhovorů. Někdy bývá přirovnávána k práci detektiva, jenž pátrá v terénu, vyslýchá, hledá souvislosti a důkazy. Kvalitativní metodologie byla a je užívána zejména v humanitních oborech (společenské vědy, duchovní tradice), zvláště pak v etnografii, psychologii a sociologii. Tím chci naznačit, že má svoji oblast indikace, avšak může se vhodně doplňovat i při výzkumu přírodovědných oborů včetně medicíny, kde však užíváme především kvantitativní metodologii, pro níž je typická kvantifikace a ideálním případem pak experiment v laboratorních podmínkách.

Využití kvalitativního výzkumu v lékařských vědách si lze přiblížit vyjmenováním příkladů výzkumů, které v recenzované knize nalezneme a jež přímo souvisejí s medicínou: Laické teorie o rodinném riziku chronických onemocnění, Překážky pro zdravé stravovací návyky u dětí, Srovnání poskytovaných služeb v hospicích a nemocnicích, Porovnání péče o pacienta, Identita lidí s chronickým onemocněním, Teorie drogové závislosti, Vztah mezi

rodinným životem a profesionální kariérou lékařů, Skupinový rozhovor – lékaři o významu medicíny založené na důkazech (evidence based medicine), Etnografie v ústavu pro duševně nemocné.

Autor recenzované knihy, jež je především učebnicí, ji rozčlenil do čtrnácti kapitol a mnoha podkapitol. Pro informaci o obsahu publikace kapitoly alespoň vyjmenuji: 1. Základy metodologie vědy, 2. Kvantitativní, kvalitativní a smíšený výzkum, 3. Vývoj kvalitativního výzkumu, školy a teorie, 4. Základní přístupy kvalitativního výzkumu, 5. Návrh plánu výzkumu, 6. Metody získávání dat, 7. Příprava, kódování a zobrazování dat, 8. Metody vyhodnocování a interpretace, 9. Smíšené strategie, 10. Evaluační výzkum, 11. Výzkumní zpráva, 12. Hodnocení kvality výzkumu, 13. Systematický přehled, sekundární analýza a metaanalýza a 14. Informační technologie a informace v kvalitativním výzkumu.

Závěrem knihy nalezneme výkladový slovník anglických odborných výrazů, seznam použité a doporučené literatury a až příliš stručné a spojené rejstříky (věcný, jmenný).

Učebnice doc. RNDr. Jana Hendla, CSc. je užitečná tím, že přehledně, systematicky a ve vhodné didaktické zkratce čtenáře seznamuje se základními metodami a aplikací kvalitativní výzkumné metodologie. Je srozumitelná i pro ty, kdo postrádají hlubší statistické a všeobecně metodologické vzdělání, obsahuje mnoho příkladů, tabulek a matematická statistika se zde prakticky „z povahy věci samé“ nevyskytuje. Autorova zkušenost se psaním odbor-

ných a didaktických textů se nezapře, píše názorně, za každou kapitolu zařazuje souhrn ap.

Osobně si na učebnici cením, že upozorňuje na vhodnost kombinace kvalitativní a kvantitativní metodologie, dále pak, že v závěrečné čtrnácté kapitole nalezneme databázi kvalitativních výzkumů v České republice, ve Slovenské republice a základní zdroje na internetu (internetové adresy).

Kvalitativní výzkum se stal ve vědecké psychologické obci diskutovaným tématem. Proto lze hlubším zájemcům o zmíněnou oblast doporučit i knihu doc. PhDr. M. Miovskeho, Ph.D.: *Kvalitativní přístup a metody v psychologickém výzkumu* (Praha, Grada Publishing, 2006). Dovoluji si upozornit na jednu zajímavost – tato kniha je datována rokem 2006, avšak zde recenzovaná učebnice vychází v roce 2005 a na Miovskeho knihu přitom odkazuje (s. 45). Zmíněná skutečnost, pokud správně asociuji, připomíná Freudovo prvé vydání knihy *Výklad snů*, jež nese letopočet 1900, prý však spatřilo světlo knižních pultů již o rok dříve, ovšem nakladateli se údajně více líbil zlomový rok 1900 ...

Recenzovaná kniha je rozhodně doporučením hodnou prací pro všechny lékaře věnující se výzkumu. Pro postgraduální studenty psychologických oborů (včetně lékařské psychologie a lékařské etiky) patří mezi základní studijní prameny.

*Jan Vymětal
128 00 Praha 2, Karlovo náměstí 40*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Ortopedická léčba osteolytických lézí dlouhých kostí při mnohočetném myelomu

Štátný E., ¹Chaloupka R., Trč T., Handl M.

Ortopedická klinika dětí a dospělých FNM, Praha

²Ortopedická klinika FN, Brno-Bohunice

SOUHRN

Léčba mnohočetného myelomu prochází v posledních letech poměrně prudkým rozvojem. Zavedení autologní transplantace v 90. letech minulého století zásadně prodloužilo dobu přežití pacientů. Nové typy léků ovlivňující metabolismus samotných myelomových buněk, ale i jejich vazby s okolními tkáněmi, jsou velkým příslibem ke zlepšení současných léčebných výsledků. I přes optimistický pohled do budoucna je mnohočetný myelom doposud nemocí nevléčitelnou a její mnohočetná manifestace na skeletu ohrožuje pacienta vznikem patologických zlomenin s citelným poklesem kvality života. V části zaměřené na diagnostiku bylo naším cílem objasnit výtěžnost jednotlivých metod ke stanovení správné diagnózy. Z pestré symptomatologie onemocnění jasně vyplývá nutnost komplexního náhledu na pacienta posouzením jeho objektivního stavu, rizik následných intervenčních výkonů a s nimi souvisejících případných komplikací. Při vlastní operační léčbě je důležitá volba vhodného typu zákroku a implantátu ve vztahu k prognóze přežití s cílem zlepšit kvalitu života nemocného.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, Mirelsovo skóre, osteolytické ložisko, stabilizace skeletu.

SUMMARY

Štátný E., Chaloupka R., Trč T., Handl M.: Orthopaedic Treatment of Osteolytic Lesions in Long Bones of Multiple Myeloma Patients

Treatment of the multiple myeloma has developed rapidly during the last years. Introduction of autologous transplantation in the ninetieth of the previous century radically prolonged the period of survival. New types of drugs influencing the metabolism of myeloma cells and their adhesion to neighbouring tissues brought promising improvement of the therapy results. In spite of the optimistic view, multiple myeloma represents an incurable disease and its multiplex manifestations in the skeleton endanger the patient by pathologic fractures and significant decrease of the quality of life. In the article we aimed to identify reliability of individual diagnostic methods. The manifold symptomatology of the disease implies the necessity of complex evaluation of the patient's status, considering the risks of surgical intervention and the possibility of related complications. In the surgical treatment selection of the most appropriate approach and type of implant related to the prognosis of survival with the aim to improve the quality of life of the patient.

Key words: multiple myeloma, Mirels score, osteolytic lesion, stabilization of the skeleton. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 35–39.

Mnohočetný myelom (MM) je zhoubné krevní nádorové onemocnění způsobené maligní transformací B-lymfocytů, jejich klonální proliferací a kumulací terminálních vývojových stadií, plazmatických buněk, v organizmu (1, 2). Myelomové nádorové buňky infiltrují kostní dřev a poškozují prostřednictvím poruchy kostní remodelace kostní tkáň. Syntetizují též monoklonální imunoglobulin (paraprotein) a cytokiny, které způsobují neobyčejně pestré a různě intenzivně vyjádřené příznaky nemoci. Dle poslední revize WHO klasifikace nádorů pohybového aparátu vedené prof. F. Schajowitzem náleží do IV. skupiny – nádorů vycházejících z kostní dřevě (3, 4). Etiologie je zatím neznámá – byl prokázán nárůst incidence po zasažení organizmu ionizujícím

zářením a azbestem. V České republice je incidence MM 3–4/100 000 obyvatel. U mladých lidí do 40. roku života se tato choroba vyskytuje vzácně. MM tvoří 1 % všech nádorových onemocnění, mezi zhoubnými krevními nádory představuje asi 10 % všech případů. Zastává 47 % malignit vznikajících primárně v kostní tkáni.

KLINICKÝ OBRAZ

Bolesti kostí způsobené buď ložiskovou, nebo difúzní osteolýzou jsou nejčastějším příznakem choroby (u 80 % pacientů). K morfologickému poškození trabekulární

MUDr. Eduard Štátný
150 06 Praha 5, V Úvalu 84
fax: +420 224 438 820, e-mail: stastnyed@seznam.cz



Obr. 1. Osteolytická ložiska v kalvě

struktury kosti dochází kumulací myelomových nádorových buněk, které humorálně stimulují osteoklasty produkcí skupiny látek, zvláště cytokinů, dříve známých pod souhrnným názvem osteoklasty – aktivující faktory. Při narušení její pevnosti dochází k mechanické deformaci a k dráždění receptorů jak v trabekulární, tak v kortikální vrstvě s vyústěním do mikrofraktur. Stav s prokazatelným následným narušením kortikální části definujeme jako hrozící patologickou zlomeninu. Velké osteolytické ložisko s hrozící patologickou zlomeninou se klinicky projevuje stupňující se bolestí z expanze nádoru se zvýrazněním při zátěži (zvýšováním intraoseálního tlaku, perifokálním edémem). Tento příznak svědčí pro pokročilou fázi choroby a poukazuje vždy na mechanické zeslabení struktury. Podle Mirelse měly tyto stavy v 90 % velikost ložiska nad 2/3 šíře kosti (5). Fokusy s mírnou nebo střední bolestí vedly ke zlomenině jen v 10 % případů. Patologická zlomenina je definována jako přerušování celistvosti kosti vznikající bez odpovídajícího násilí. Klinicky způsobuje prudkou trvalou bolest v místě jejího vzniku. V průběhu onemocnění k ní dochází u více než poloviny myelomových pacientů (6). Obdobné příznaky můžeme diferenciativně diagnosticky sledovat u všech ostatních typů maligních lymfoproliferativních chorob, u mnohých karcinomů, zánětů, metabolických afekcí i nemocí primárně vycházejících z kostní tkáně. Nejčastěji postiženými částmi skeletu jsou místa s výraznou hemopoézou – bederní a hrudní páteř, žebra, kalva a pánev (obr. 1). S progresí nemoci narůstá postižení dlouhých kostí končetin. Zmenšení pevnosti obratle na podkladě nádorové infiltrace s přispěním značného statického i dynamického zatěžování poměrně často vede k časné patologické kompresi. Obecně může být postižena kterákoli kost lidského těla. Nejlépe zřetelná jsou ostré ohraničená ložiska kalvy.

MIRELSOVA SKÓRE

Riziko vzniku patologické zlomeniny u metastáz karcinomů do kostí určuje obecně Mirelsovo skóre – je platné i při postižení skeletu MM (tab. 1).

Tabulka 2 je do jisté míry směrnici prognostickou i terapeutickou. Pravděpodobnost vzniku patologické zlomeniny

Tab. 1. Mirelsovo skóre

Počet bodů	1	2	3
lokalizace	horní končetina	dolní končetina	peritrochanter.
bolest	lehká	střední	těžká
typ metastázy	plastická	smíšená	lytická
velikost (poměrem průměru ložiska ku šířce kosti)	<1/3	1/3–1/2	>2/3

Tab. 2. Pravděpodobnost vzniku patologické zlomeniny

do 7 bodů	radioterapie
8 bodů	hraniční hodnota pro indikaci profylaktické osteosyntézy
9 bodů a více	profylaktická osteosyntéza – riziko zlomeniny >33%

se zvyšuje při skóre nad 7 bodů. Skóre do 7 bodů nevyžaduje profylaktickou osteosyntézu – pacienta léčíme konzervativně (pravděpodobnost zlomeniny u 4 % postižených). Skóre 8 bodů je hraniční hodnotou indikace preventivní osteosyntézy (pravděpodobnost zlomeniny u 15 % postižených), skóre 9 a více bodů – stav vyžaduje vždy preventivní osteosyntézu (pravděpodobnost zlomeniny u 33 % pacientů).

Z výše uvedeného vyplývá, že prediktivními faktory pro vznik zlomeniny jsou lokalizace ložiska, jeho velikost, biologický charakter a míra bolesti. Jen 5 % fokusů o průměru 1/3–2/3 šíře kosti vedlo k porušení kostní kontinuity. Při průměru osteolýzy nad 2/3 šířky kosti dochází ke zlomenině v celých 81 %. Podle Mirelse je riziko zlomeniny u osteolytického postižení ve 48 %, u smíšených metastáz ve 32 % a u osteoplastických minimální. Každá eroze kortikalis femuru a humeru zvyšuje výrazně nebezpečí zlomeniny z důvodu velkých dynamicko–statických nároků organismu na tyto dlouhé kosti (7).

Z pohledu ortopeda je nutné vzít v úvahu i možnost dalších nepříznivých komplikací. Častým projevem MM jsou difuzní bolesti končetin způsobené polyneuropatií senzitivních vláken, zatímco postižení motorických vláken je vzácné. Defekt B–buněčné imunity způsobuje omezenou produkci funkčních imunoglobulinů. Jejich deficit se s progresí nemoci postupně prohlubuje. Pacienti mají tedy snížené koncentrace fyziologických polyklonálních imunoglobulinů a jejich schopnost tvořit odpovídající protilátky po antigenní stimulaci je velmi omezená. Porucha imunity a opakované infekce, které mívají závažnější a delší průběh, náleží do typického obrazu onemocnění. Anémie vzniká v důsledku útlaku normálních buněk kostní dřeně a prohlubuje se následnou případnou chemoterapií. „Myelomová ledvina“ může vést až k závažné renální insuficienci. K poruše funkce ledvin dochází převážně nadprodukcí monoklonálních lehkých řetězců. Způsobené změny jsou často ireverzibilní. Proto při zjištění vyšší koncentrace bílkoviny v moči by mělo být provedeno cílené vyšetření na přítomnost paraproteinu v moči i krvi a při jeho

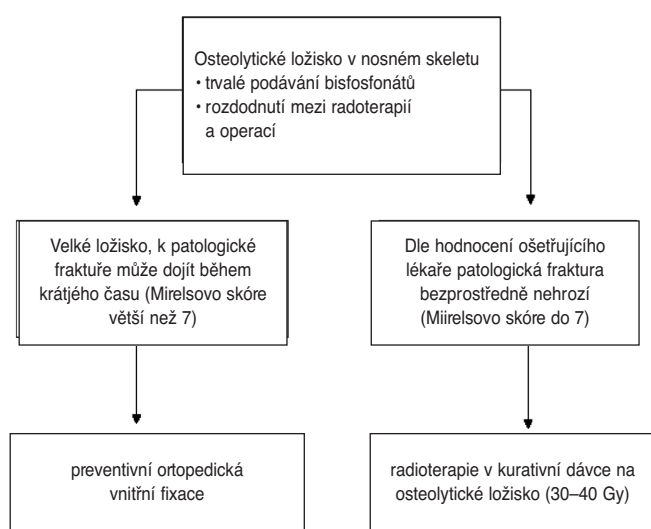
Tab. 3. Vyšetření mnohočetného myelomu

	RTG	senzimetrie	CT	NMR	MIBI	PET
význam	zjištění osteolytických ložisek, osteoporózy a patologických fraktur	určení kostní hustoty a zjištění osteoporózy, sledování léčby bisfosfonáty	při podezření na nestandardní formu nemoci, na kompresi míchy nebo kořenů míšních nádorovou masou	při podezření na kompresi míchy nebo kořenů míšních nervů, při bolestech zad a nejednoznačným radiografickým vyšetřením	zjištění a sledování aktivních ložisek myelomu, nezobrazených na RTG	zjištění aktivních ložisek myelomu nezachytitelných jiným vyšetřením, zjištění jiného nádoru
kdy se provádí	vstupně, kontrola 1x ročně není-li třeba jinak	vstupně, kontrola 1x ročně	většinou individuální indikace	do dvou dnů	zatím není přesně definováno	zatím není přesně definováno
příprava nemocného	žádná	žádná	6 h před vyšetřením lačný, 1 h před vyšetřením Dithiaden 1 tbl., před CT břicha pít kontrastní látku	žádná	během vyšetření sníst 50 g čokolády	48 h před vyšetřením vynechat cvičení, 24 h před vyšetřením nejíst cukr, rýži, brambory, těstoviny, sýry; 6 h před vyšetřením pít jen vodu
délka vyšetření	cca 20 min	cca 45 min	cca 15 min	1–2 hod	3–4 hod	cca 45 min
čekací doba na vyšetření	většinou ihned	ihned	do 2 týdnů, v akutních případech okamžitě	do 1 měsíce, v akutních případech okamžitě	většinou ihned	týden
dostupnost výsledku	do druhého dne	do týdne	1–3 dny u akutních případů ihned	1–3 dny, u akutních případů ihned	do týdne	do dvou dnů
poznámka	důležité je srovnání se staršími snímky	důležité je srovnání se starším měřením	při alergii na jod je doporučováno provádět za hospitalizace	kontraindikací jsou kovové implantáty kromě titanových, stimulátor	důležité je srovnání se staršími nálezy	důležité je srovnání se staršími snímky

průkazu další vyšetření s cílem potvrdit či vyloučit toto nádorové onemocnění. Poruchy hemostázy mohou způsobit život ohrožující komplikace při operaci nebo úrazu (8). Nejčastější poruchou je závažná trombocytopenie. Molekuly paraproteínu či jejich části mohou adherovat na povrch trombocytů a interferovat s jejich funkcí. Součástí předoperačního vyšetření by tak mělo být i kompletní vyšetření primární a plazmatické koagulace. Při zjištění patologických hodnot jen hematolog objektivně zhodnotí míru rizika krvácení. K závažné poruše koagulačních mechanismů, projevující se purpurou, ekchymózami, krvácením do trávicího ústrojí, nebo naopak trombozou, ke které může dojít při vzestupu viskozity krve. Na druhé straně může mít monoklonální imunoglobulin také účinky prokoagulační, trombofilní (9).

DIAGNOSTIKA

Prvým krokem za účelem stanovení diagnózy MM je anamnéza. Mezi základní zobrazovací vyšetření náleží RTG skeletu, zatím stále k doplňkovým pak řadíme CT, MRI, PET, MIBI (tab. 3). Rentgenové vyšetření skeletu je prováděno u pacientů symptomatických i asymptomatických. Zhodnotíme rozsah onemocnění a míru rizika patologické zlomeniny. Typickým obrazem jsou solitární i vícečetná osteolytická ložiska a patologické fraktury. Méně častým nálezem je pouhá osteoporóza bez osteolytických ložisek, kdy až MRI, myelogram a eventuálně biopsie odliší primární osteoporózu od osteoporózy podmíněné myelomem. MRI indikujeme vždy, jestliže z dalších okolností vyplývá podezření na maligní postižení skeletu a prostým snímkem jej neprokáže (bolesti zad



Obr. 2. Schéma volby typu léčby osteolytického ložiska dle Mirelse

přetrvávající 1 měsíc po negativním RTG vyšetření) (10). Napomůže nám také k odlišení prosté kompresivní zlomeniny obratle na základě difúzní osteoporózy od fraktury způsobené osteoporózou při maligní infiltraci skeletu. Akutní MRI je dále indikováno při neurologických syndromech, neboť odliší kompresi způsobenou expanzí měkké nádorové tkáně od komprese způsobené dislokovanými kostními úlomky při fraktuře. Myelomové buňky způsobují inaktivitu osteoblastů v osteolytických ložiscích, proto v nich obvykle nedochází k vychytávání radioizotopu technecia a výsledek scintigrafie skeletu může být falešně negativní i u rentgenově zřejmých nálezů. Nenáleží proto k přínosným doplňkovým vyšetřením. V případech MM prokáže ložiska ve skeletu mnohem lépe radioizotopové vyšetření PET či MIBI. PET má potenciál zachytit léze ve skeletu i mimo něj v době, kdy nejsou prokazatelné na prostém rentgenovém snímku. Zobrazíme jím celý skelet, zatímco MRI provádíme cíleně. Vzhledem k nákladnosti této zobrazovací metody ji indikujeme pouze tehdy, má-li pozitivita či negativita vyšetření zásadní vliv na další postup. Využíváme ji i v případech, kdy nelze pro přítomnost kovového osteosyntetického materiálu provést MRI vyšetření a je nutné stanovit aktivitu nemoci, obzvláště pokud se jedná o nesekreční myelom, kdy nám chybí možnost monitorovat aktivitu nemoci biochemicky. U těchto výjimečných pacientů provádíme PET opakovaně. V případě přítomnosti osteolytického ložiska i přes negativní nález v kostní dřeni (spolu se stanovením přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu dalším ze 3 „základních kamenů“ diagnózy MM) provádíme biopsii přímo z kostního ložiska za účelem podrobného histologického vyšetření. Biopsie je doposud nejspolehlivější metodou ke stanovení této diagnózy. V případě postižení páteře nesmíme opomenout posouzení neurologického stavu pacienta.

LÉČBA

Léčba MM je závislá na věku pacienta, stadiu onemocnění a na lokálním i celkovém stavu pacienta. V některých případech je diagnóza stanovena náhodně u asymptomatických postižených. V počátečních stádiích a v nepřítomnosti klinických pří-

znaků či orgánových komplikací nejsou nemocní léčeni onkohematologem, dokud neprokáže laboratorní, rentgenové nebo jiné vyšetření známky progresu onemocnění. Za kontroly paraproteinu v krvi a moči ve 2–6měsíčních intervalech, resp. RTG vyšetření a odběru kostní dřene při podezření na progresi, jsou pacienti sledováni v pravidelných časových intervalech. V ostatních případech vyžaduje léčba komplexní přístup zahrnující farmakologickou protinádorovou a případně transplantační léčbu, radioterapii, intenzivní podpůrnou léčbu a v případě postižení skeletu i racionálně vedenou ortopedickou intervenci.

Ozáření osteolytického ložiska bez operačního zákroku doporučujeme u Mirelsova skóre 7 a méně bodů. Radioterapie je metodou volby u nádorové infiltrace plochých kostí, operační léčbu zvolíme pouze v případě bolestí nereagujících adekvátně na silná analgetika (11) (obr. 2). Je-li Mirelsovo skóre nad 7 bodů, ozáření obvykle zahajujeme 2 týdny po operaci, tedy po zhojení operační rány, pokud je v ozařovaném poli. V opačném případě může následovat ihned po zákroku. Kurativní dávka je cca 30 Gy v rozsahu ložiska dle MRI s bezpečnostním, nejméně dvoucentimetrovým okrajem. Ozařování probíhá obvykle 5 dnů v týdnu po dobu jednoho či více týdnů. Samostatné ozáření ložiska s již vzniklou patologickou zlomeninou nevede u dlouhých kostí k zahojení a restabilizaci na rozdíl od některých zlomenin axiálního skeletu (6, 12). U 25 % osteolýz v místě iradiace prokážeme reziduum vitálních nádorových buněk. Před antalgickým ozářením ložiska cca 10 Gy v současné době upřednostňujeme plnou kurativní dávku.

Ošetřování patologických fraktur dlouhých kostí se zásadním způsobem liší od ošetřování zlomenin čistě traumatických (13). Cílem operačního řešení je odstranění bolesti, návrat funkce končetiny, eventuálně přispění k ulehčení ošetrovatelské péče. Před zákrokem provádíme pečlivé interní a hematologické vyšetření. Důraz klademe na prevenci TEN a případné infekční komplikace. K absolutním operačním indikacím řadíme nestabilní patologickou zlomeninu zatímco relativními indikacemi jsou hrozící zlomenina v osteolytickém ložisku, bolesti neustupující po konzervativní léčbě, výrazná deformita končetiny a progredující na radio- a chemoterapii nereagující kostní infiltrace. Za relativní kontraindikaci považujeme klinické st. B (renální selhávání), hyperkalcémii a pancytopenii. Zvolení typu výkonu závisí na velikosti ložiska, jeho umístění, radiosenzitivitě a na celkové prognóze pacienta. Při předpokladu přežití kratší 3–6 měsíců provádíme čistě paliativní zákrok – stabilizujeme zlomeninu nitrodřeňovým hřebem (obr. 3). Neodstraníme ložisko nádoru ani nezajistíme dobré podmínky pro zhojení zlomeniny, dokonce zvyšujeme riziko roznesení nádoru do dřeňové dutiny. Tímto výkonem pouze mírníme až eliminujeme bolesti. Při prognóze přežití nad 6 měsíců resekuje ložisko s jeho náhradou kostním cementem při stabilní osteosyntéze dlahou (13) (obr. 4). V případě osteolýzy v okolí kloubů u pacientů s relativně dlouhou prognózou k přežívání provádíme rozšířenou resekci dle Ennekinga do zdravé kostní tkáně a volíme kloubní náhradu – nejčastěji cementovanou standardní či speciální tumorózní, popřípadě nahrazujeme resekovanou část kosti solidním štěpem (14). Hlavním léčebným cílem při tomto typu výkonu mimo eliminace bolesti je úplné odstranění nádorové masy s následným relativně brzkým návratem funkce končetiny a kloubu. Téměř ve všech případech je po operačním řešení indikována lokální radioterapie.

Cílem podpůrné léčby je dosažení nejlepší možné kvality života pacienta. Nepůsobí cíleně na myelomové buňky, ale



Obr. 3. Ošetření patologické zlomeniny při základní diagnóze MM metodou zajištěného hřebu



Obr. 4. Ošetření patologické zlomeniny proximálního femuru dlahovou osteosyntézou s využitím kostního cementu

odstraňuje či zmírňuje obtíže, které nemoc nebo protinádorová léčba vyvolávají. Bisfosfonáty v současnosti náležejí ke standardní medikaci i v případech negativního nálezu na kostech. Jejich dlouhodobým podáváním byl jednoznačně prokázán pokles frekvence patologických zlomenin, snížení hladiny kalcia v séru, antalgický efekt a u novějších přípravků snad i přímý protimyelomový účinek. Nedílnou součástí léčby je podávání analgetik. Nedoporučuje se bolest překonávat, ale nastavit dávku a interval aplikace tak, aby se v průběhu dne znovu neobjevila. Rehabilitační léčba by měla být součástí všech léčebných postupů. Podporuje udržení svalové a kostní hmoty a celkově příznivě působí na kondici organismu. Je prováděna vždy s ohledem na poškozenou část kostry.

ZÁVĚR

Léčba MM vyžaduje komplexní mezioborový přístup. Často bagatelizované bolesti skeletu a páteře u starších pacientů mohou být prvním projevem tohoto nádorového onemocnění. Při stanovení diagnózy nesmíme opomenout důkladné klinické, laboratorní a zobrazovací vyšetření. Z intervenčních diagnostických metod přikládáme rozhodující význam cílené biopsii. Souběžně s cytostatickou léčbou, radioterapií, případnou imunoterapií a podpůrnou medikací při ošetření osteolytických kostních ložisek ve skeletu vycházíme vždy z Mirelsova skórovacího schématu. Cílem ortopedické péče je zlepšení kvality života – stabilizace poškozeného segmentu, a tím i minimalizace bolestí s případným návratem původní funkce v závislosti na lokalizaci poškození a stadiu onemocnění.

Zkratky

CT	– počítačová tomografie
MIBI	– metoxyizobutyl–izonitrl
MM	– mnohočetný myelom
MRI	– magnetická rezonance
PET	– pozitronová emisní tomografie
RTG	– rentgen
WHO	– World Health Organization

LITERATURA

1. Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J. et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Brno, Masaryk Univerzity Press, 1999, 370 s.
2. Špička, I. et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Praha, Galén, 2005.
3. Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H., Vardiman, J. W.: WHO Classification of Tumors: Pathology & Genetics; Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (Washington) IARC Press, 2001.
4. Schajowicz, F.: Tumors and Tumorlike Lesions of Bone. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1994.
5. Mirels, H.: Metastatic disease in long bones. Clin. Orthop., 1989, 249, s. 256-264.
6. Dürr, H. R., Kühne, J. H., Hagen, F. W. et al.: Surgical treatment for myeloma of the bone. Arch. Orthop. Traum. Surg., 1997, 116, s. 463-469.
7. Hipp, J. A., Springfield, D. S., Hayes, W. C.: Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone disease. Clin. Orthop. Rel. Res., 1995, 312, s. 120-135.
8. Špička, I., Cieslar, P., Dyr, J. E., Matoušová, O.: Poruchy hemostázy u monoklonálních gamapatií. Sborník Lék., 1991, 93, s. 277-286.
9. Špička, I., Říhová, Z., Kvasnička, J. et al.: Disturbances of anticoagulation and fibrinolytic systems in monoclonal gammopathies-another mechanism of M-protein interference with hemostasis. Tromb. Res., 2003, 112, s. 297-300.
10. Linden, A., Guckel, C., Widder, R. et al.: NMR tomographie in plasmocytoma. Rofo Fortschr. Geb. Roentgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr., 1992, 156, s. 83-88.
11. Fidler, M.: Incidence of fractures of metastase in long bones. Acta Orthop. Scand., 1981, 52, s. 623-627.
12. Kyle, R. A., Elveback, L. R.: Management and prognosis of multiple myeloma. Mayo Clin. Proc., 1976, 51, s. 751-760.
13. Čech, O. et al.: Stabilní osteosyntéza v traumatologii a ortopedii. Praha, Avicenum, 2. vyd., 1982, 240-243.
14. Enneking, W. F.: Musculoskeletal Tumor Surgery. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Churchill Livingstone, 1983.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Pooperační plicní tromboembolie a nozokomiální (tzv. pooperační) pneumonie: diferenciální diagnóza

Janků K., Kepák J., Svoboda P., Kantorová I., Melichar V.
Traumatologická klinika Úrazové nemocnice, Brno

SOUHRN

Klinik se může setkat s pooperační komplikací, která bývala dříve označována za pooperační pneumonii. Tímto názvem se popisoval klinický obraz, který bylo možno pozorovat po větších břišních nebo hrudních chirurgických výkonech, eventuálně po polytraumatech, především u pacientů vyššího věku, nebo byl-li nemocný upoután delší dobu na lůžko. Klinické příznaky včetně RTG obrazu vedly k diagnóze pneumonie, popřípadě pneumonie s pleurální reakcí. V novější době se tyto pneumonie řadí mezi nozokomiální. Taková komplikace končila často fatálně a pitva obvykle diagnostikovala pneumonii, eventuálně plicní tromboembolii. Často se stávalo, že tromboembolie po operaci byla klinicky mylně považována za pneumonii a v důsledku toho také nesprávně léčena pouze antibiotiky a nikoliv heparinem. V našem sdělení rozebíráme diferenciální diagnostiku mezi tzv. pooperační (nozokomiální) pneumonií a plicní tromboembolií. Uvádíme zároveň kazuistiku takového případu.

Klíčová slova: nozokomiální pneumonie, pneumonie po operaci, plicní tromboembolie, trombóza, trombofile.

SUMMARY

Janků K., Kepák J., Svoboda P. et al.: Postoperative Pulmonary Thromboembolism and Nosocomial Pneumonias: Differential Diagnosis

After a surgical intervention patient can face pulmonary complication that was formerly recognised as postoperative pneumonia. This term described the clinical picture which was diagnosed after abdominal or thoracic operations, after polytraumatic lesions, especially with elderly patients that were for a longer time confined to bed rest. The clinical symptoms incl. the X ray picture were consistent with those of pneumonia - such pneumonias are nowadays classified as nosocomial infections. These complications sometimes ended fatally. The post-mortem examination revealed either pneumonia or often pulmonary thromboembolism (PTE). Occasionally it happened that PTE was incorrectly clinically diagnosed as pneumonia and the patient was treated with antibiotics instead of with heparin. The present paper brings discussion on the differential diagnosis between postoperative nosocomial pneumonia and PTE. Clinical casuistic is also added.

Key words: nosocomial pneumonia, postoperative pneumonia, inhalation pneumonia, pneumonia in surgery, pulmonary thromboembolism, thrombophilia. *Ja.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 40–44.

Pojem pooperační pneumonie (1) se v posledních desetiletích z lékařské terminologie vytrácí, naopak se však mnohem častěji objevuje jako jeden z typů nozokomiální pneumonie. Musíme si uvědomit, že v dřívějších dobách vznikaly dosti často pooperační pneumonie následkem aspirace, stagnace hlenu v bronchiálním stromu a následně respirační infekce při tehdejšímu způsobu inhalační narkózy (Schimmelbuschova maska, Ombrédanův způsob inhalační narkózy apod.). Moderní technika anestezie (orotracheální intubace, spinální anestezie) tento mechanismus vzniku pooperační pneumonie téměř vylučuje.

Vzdor tomu se může i v moderní době vyvinout pneumonie u operovaných:

- nejčastěji u těch, kteří již před operací (úrazem) trpěli akutním katarom dýchacích cest (virová nebo bakteriální infekce) nebo chronickým zánětem dýchací soustavy, astmatem, emfyzémem, zejména u kuřáků;
- u nemocných vyššího věku (2, 3), jejichž polykací a kašlací reflex není dostatečně výkonný (4), nebo pokud byli delší dobu v bezvědomí;
- kteří akvírovali akutní katar dýchacích cest během výkonu nebo po operaci aspirací zvratků, eventuálně hlenu (5);
- kteří se nakazili virózou od spolupacientů, návštěv nebo ošetřujícího personálu (6);
- v důsledku sepse, která vznikla jako pooperační komplikace (8).

Diagnostická kritéria pro pooperační pneumonii ukazuje tabulka 1.

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro pooperační pneumonii

1. Anamnéza: akutní katar dýchacích cest, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), nozokomiální infekce, pooperační aspirace zvratků, hlenu.
2. Začátek potíží nebývá náhlý, začíná často rinofaryngitidou, kašlem zpočátku suchým, poté produktivním, později s růžovým nebo rezavým zabarvením.
3. Horečka, často se zimnicí a třesavkou – klesne po antibioticích obvykle kriticky.
4. Herpes febrilis.
5. Bolest na hrudi, pokud se objeví, lokalizuje ji pacient často paravertebrálně nebo laterálně.
6. Výrazný auskultační a často i perkutorický nále. RTG pozitivní nále. Zánětlivé markery: leukocytóza, eventuálně s posunem doleva, zvýšený C-reaktivní protein (CRP), zvýšená krevní sedimentace.

Pro praktické účely byl vypracován skórovací systém (tab. 2).

(Pacient musí dosáhnout v posledních 36 hodinách celkové skóre 5, přičemž musí mít vždy alespoň jeden bod za teplotu a jeden za RTG plic).

Tab. 2. Skórovací systém – Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)

	Rozsah	skóre
tělesná teplota (centrální, tedy např. axilární + 0,6)	36,5–38,4 oC	0
	38,5–38,9 oC	1
leukocyty v krvi	>39 nebo <36,5 oC	2
	4,0–11,0x10 ⁹ /l	0
oxygenační index PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, při kPa nutno přepočítat)	<4 nebo >11x10 ⁹ /l + tyčky >0,5x10 ⁹ /l	1
	>240 nebo ARDS	2
RTG plic (musí být pozitivní)	≤240 a bez ARDS	0
	progrese – difúzní nále. progrese – nový lokální infiltrát	1
tracheální sekrece	žádná nebo nehnisavá	0
	hnisavá	2

ARDS – akutní respirační distress syndrom dospělých, PaO₂ – parciální tlak kyslíku, FiO₂ – inspirační frakce kyslíku, kPa – kilo Pascal

Diagnostická kritéria pro pooperační plicní tromboembolii (PTE) ukazuje tabulka 3.

Poznámky:

Ad 1. Nutno vzít v úvahu také další rizikové faktory: např. preexistující onkologickou chorobu (8), hnisavá břišní onemocnění, srdeční vady, autoimunitní choroby pojiva aj. Záleží také na typu (9), způsobu a délce operace, věku pacienta (7, 10), na přidružených chorobách: např. základním puru-

Tab. 3. Diagnostická kritéria pro pooperační plicní tromboembolii

1. Anamnéza: dřívější flebotrombózy, flebitidy, plicní embolie, opakované operace, zejména v době před nynějším operačním zákrokem, trombofilní stavy, delší klid na lůžku, vyšší věk.
2. Náhlý začátek potíží (dyspnoe – polypnoe, kašel dráždivý, suchý, vzácněji hemoptýza, tachykardie, bolest na hrudi, vertigo, mdloba).
3. Bolest: a) prekordiální, b) lokalizovaná do axily nebo do zad, bolest při plicních bázích vpředu, vzadu i laterálně.
4. Hypotenze, eventuálně šok (u těžkých forem PTE).
5. Psychomotorický neklid.
6. Chudý až negativní fyzikální nále. na plicích.
7. Akcentace nebo rozštěp II. tónu nad a. pulmonalis (u těžkých forem PTE).
8. Současně nále. trombózy dolních končetin (podle dopplerometrie), eventuálně pánevní trombózy.
9. Zobrazovací metody: pozitivní RTG nále. (sumační skiagram hrudních orgánů, echokardiografie, spirální CT, arteriografie), scintigrafický nále. Zobrazovací metody: pozitivní RTG nále. (sumační skiagram hrudních orgánů, echokardiografie, spirální CT, arteriografie), scintigrafický nále.
10. Pokles pO₂ a současně pCO₂ při vyšetření acidobázické rovnováhy.
11. EKG nále. Laboratorní vyšetření: D-dimery, troponin.
12. Poměrně rychlý ústup všech příznaků oproti déletrávajícím symptomům u pneumonie.
13. Při zavedeném plicním katétru: zvýšený tlak v a. pulmonalis při normálním tlaku v zaklínění.
14. Stanovení klinické pravděpodobnosti plicní embolie – bodovací systém (Wells–17).

lentním onemocnění (11), anémii (krevní ztrátě), obezitě, případně kardiální dekompenzací apod.

Ad 2. Náhlý začátek obvykle po pohybu: povstání z lůžka, při prvních pokusech o chůzi, při ranní toaletě.

Ad 3. Prekordiální bolest, sdružená někdy s úzkostí připomíná ischemickou genezi – je pravděpodobné, že její mechanismus je u PTE obdobný (tzv. ischemická situace). U lehčích forem PTE může být bolest i jinde na hrudníku, např. vzadu nebo v axile spojená někdy s typickou pleurální bolestí synchronní s dýcháním a kašlem, provázenou třecím šelestem (prachová embolie do periferie plic s postižením pleury) – podobně jako u pneumonie (12).

Ad 5. Psychomotorický neklid, zmatenost, eventuálně krátkodobá porucha vědomí mohou být způsobeny cerebrální hypoxií na podkladě vazospazmu mozkových arteriol.

Ad 6. Auskultační nále. na plicích je i u rozsáhlé PTE zpravidla nápadně chudý. Obvykle nacházíme nad místem embolie ojedinělé nevýrazné nepřívzvučné chrůpky, vrzoty nebo pouze ztřeštěné dýchání. Někdy dokonce nenajdeme poslechový nále. žádný.

Vysvětlení této téměř charakteristické chudosti poslechového nálezu je logické: U plicní embolie dochází primárně k obturaci větve a. pulmonalis embolem a teprve sekundárně může nastat extravazace a perivaskulární edém s proniknutím extravazátu do sousedních alveolů, bronchiolů, bronchů, což by se projevilo chrůpkou. U „pooperační“ pneumonie nastává naopak primárně obturace bronchiolů a bronchu hlenovou zátkou a teprve poté infiltrace většího okrsku plicní tkáně, která je zjištělná perkuzí, rezonančními změnami, hlavně četnými přízvuknými bronchiálními fenomény (13).

Ad 9. Ze zobrazovacích metod je nejužitečnější více-

detektorová spirální počítačová tomografie (14), scintigrafie, zejména plicní arteriografie. (Tyto metody mají však nevýhodu v tom, že pacienta je třeba transportovat na příslušná radiodiagnostická pracoviště, což není při čerstvé PTE bez nebezpečí opakované embolizace.)

Poměrně ilustrativní je u těžších forem PTE echokardiografie, kde toto riziko odpadá. Nezanedbatelný (!) je však také prostý sumační skiagram hrudních orgánů, který lze zhotovit kdykoliv na lůžku nemocného pouze s minimálním rizikem pro pacienta. Informuje nás nejen o závažných formách PTE, ale o tzv. nenápadných (inaparentních) emboliích: Fleischnerovy atelektázy, přímo znázorněný embolus v malé větvi a. pulmonalis (vzácně), malý nebo větší fluidothorax v kostofrenickém úhlu, vyšší stav bránice. U masivnějších forem PTE: nehomogenní infiltrát, tzv. dystelektatické změny kresby plicního parenchymu, „amputace“ větve a. pulmonalis, eventuálně rozšíření truncus intermedius nad 14 mm, Westermarkovo znamení, zřetelné rozšíření srdečního stínu – zejména vyklenutí pravé komory (15). V neposlední řadě může RTG vyloučit plicní afekci jiné geneze nezjištěnou dříve, např. tbc, tumor, aspiraci cizího tělesa aj.

Ad 10. Hypoxie v důsledku PTE může vyvolat hyperventilaci, která při snadnějším průchodu CO₂ přes alveolo-kapilární membránu vede k poklesu pCO₂, přičemž hyperventilace nemusí stačit k úpravě pCO₂.

Ad 11. Změny elektrické osy, především změny repolarizace ve V1,2. Kontrolní EKG záznamy mohou ozřejmit dynamiku změn při zatížení pravé komory (16). Arytmie (bradykardie, komorová extrasystolie) se vyskytnou u těžkých forem PTE – představují signum mali ominis.

EKG křivka má oproti zobrazovacím metodám poměrně malou výpovědní hodnotu. Je to pochopitelné, neboť radiodiagnostické metody zobrazí tromboembolické projevy v plicním parenchymu přímo, zatímco EKG (i také echokardiografie) nás informuje teprve o sekundárních, tj. nepřímých hemodynamických projevech na srdci. Velký význam má však EKG v diferenciální diagnóze mezi PTE a infarktem myokardu.

Ad 15. Stanovení klinické pravděpodobnosti – bodový systém podle Wellse (17, 18):

	Body
klinické známky a symptomy hluboké žilní trombózy (minimálně otok dolní končetiny a bolestivost při palpaci hlubokých žil)	3,0
jiná diagnóza nežli plicní embolie méně pravděpodobná	3,0
tepová frekvence >100/min	1,5
imobilizace (>3 dny) nebo stav po operaci v předchozích 4 týdnech	1,5
plicní embolie nebo hluboká žilní trombóza v anamnéze	1,5
hemoptýza	1,0
maligní onemocnění léčené v posledních 6 měsících nebo paliativní léčba	1,0

Hodnocení: Plicní embolie je nepravděpodobná při součtu bodů 4 a méně, při součtu bodů >4 je diagnóza plicní embolie pravděpodobná.

Podle americké statistiky (19) je nozokomiální pneumonie druhou nejčastější nozokomiální infekcí v USA a nejčastější příčinou úmrtí na nemocniční nákazy. Nozokomiální pneu-

monie jsou sice časté i u neintubovaných pacientů, ale u intubovaných je riziko vzniku pneumonie až 20x vyšší (20).

Pokud se týká statistických údajů, je třeba se v této problematice také zmínit o terminologickém problému. Publikace totiž často nerozlišují mezi nozokomiálními a ventilátorovými pneumoniemi (VAP); z toho důvodu se někdy volí termín pneumonie získané na ARO/JIP (ICU-AP – intensive care unit acquired pneumonia). Pro patogenezi pneumonie je nutný vstup mikroorganismů se specifickou virulencí do dolní části dýchacího traktu a selhání mechanických, humorálních a buněčných obranných mechanismů. To vede ke kolonizaci mikrobů, tracheobronchitidě až k pneumonii. Nozokomiální pneumonie bývá často správně zhodnocena u ARDS (akutního respiračního distress syndromu dospělých), kde se vyskytuje u 50–60 % pacientů, z čehož až u 2/3 není klinicky rozpoznána. Diagnóza intra vitam je mnohdy velmi obtížná, protože klinická kritéria jsou nespecifická a oboustranné plicní infiltráty jsou přítomné i u ARDS. U pacientů bez ARDS je významně nižší incidence VAP s 20–30 %, proti pacientům s ARDS, kde dosahuje 40–60 % (21).

Mikrobiologické nálezy se liší podle doby vzniku ICU-AP. Při časných formách (72 hodin od přijetí na JIP) nacházíme nejčastěji *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, jiné streptokoky a *Hemophilus influenzae*, zatímco v pozdních stádiích zjišťujeme obvykle rezistentní nozokomiální patogeny jako *Pseudomonas aeruginosa*, meticilin rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA) či *Acinetobacter baumannii*. Až 50 % izolací zahrnuje „normální“ respirační flóru, i když nesmíme zapomenout, že fyziologicky je dýchací trakt sterilní.

V důsledku rozšiřující se zdravotní péče mimo nemocnice byl zaveden nový pojem: pneumonie v souvislosti se zdravotní péčí, do něhož by měli být zařazeni aktuálně hospitalizovaní pacienti, kteří jsou jinak umístěni v léčebnách dlouhodobě nemocných, domovech důchodců a jim odpovídajících zařízeních, nebo ti, kteří užívali před hospitalizací antibiotika (22). Tito nemocní jsou často kolonizováni patogeny multirezistentními na antibiotika, jako *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. nebo MRSA. Pneumonie způsobené těmito patogeny patří do kategorie pozdních pneumonií, jsou obtížně léčitelné a mají vysokou mortalitu. Snad ještě závažnější je skutečnost, že jsou potenciálním rezervoárem pro nozokomiální infekce rezistentními kmeny.

Rozlišení plicní tromboembolie od nozokomiální (tzv. pooperační) pneumonie je někdy těžké. Navíc je třeba si uvědomit, že na primární PTE se může sekundárně superponovat pneumonie a zde je pak diagnostický úkol ještě obtížnější a přesné rozlišení je často nemožné. V takovém případě je pak jediným vodítkem průběh choroby: Jestliže jsme při zobrazovacích vyšetřeních zachytili obraz podezřelý z plicní embolizace a v dalším průběhu zjistíme horečku, navíc se zimnicí a třesavkou, leukocytózou a výraznějším nálezem poslechoвым a rentgenologickým, došlo pravděpodobně k superpozici pneumonie na plicní embolii.

KAZUISTIKA

Jako příklad diferenciálně diagnostických rozpaků uvádíme následující kasuistiku čtyřicetileté pacientky:

Gynekologická anamnéza: dva spontánní porody, jedna interrupce, jednou zavedeno intrauterinní tělísko – po roce extrakce pro gynekologický zánět. V posledním roce byla pacientka 4 měsíce léčena ambulantně bez efektu urologem a gynekologem antibiotiky a chemoterapeutiky pro vleklé pelvalgie (domněle způsobené gynekologickým a urologickým zánětem). Poté byla týden hospitalizována na interní klinice, kde nebylo onemocnění ledvin potvrzeno. V našem ústavu byl palpační gynekologický nález hodnocen jako vysoce suspektní z pánevní endometriózy. Pacientka byla přijata k diagnostické laparoskopii, při které byla zjištěna ložiska adenomyózy a externí endometriózy v oblasti úponu sacrouterinních vazů (histologicky verifikováno). Indikována dvakrát konzervativní medikamentózní šestiměsíční léčba (Anargil, posléze Nemestran), která však měla vždy jen dočasný efekt. Proto jsme po dalších dvou letech přistoupili k operačnímu řešení pro několik let trvající a recidivující chronické pelvalgie a klinicky typický Allenův–Mastersův syndrom (dysmenorea, dyspareunie, varikozita plicae latae uteri).

Chirurgický výkon: Dne 7. listopadu 2002 byla v endotracheální inhalační narkóze provedena hysterectomia abdominalis simplex, operační dg.: endometriosis externa pelvis minoris, syndroma Allen–Masters, pelvalgia chronica. V průběhu operace žádné anesteziologické ani chirurgické komplikace, trvání operace 1.15 hod., krvní ztráta nepatrná (cca 200 ml). Histologický nález resekovaného uteru a adnex plně potvrdil předoperační gynekologickou diagnózu.

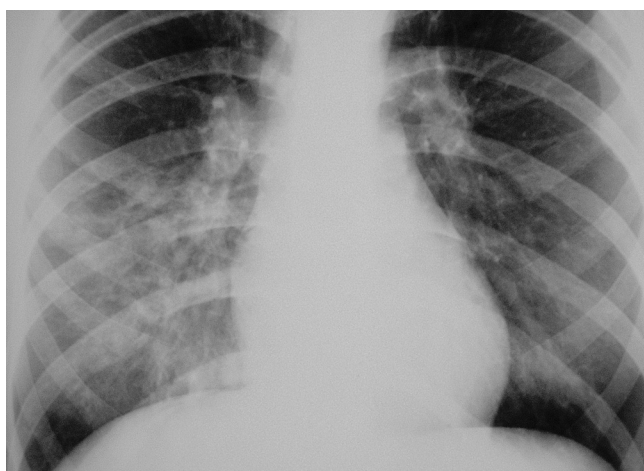
Pooperační průběh: 2. pooperační den horečka (bez zimnice nebo třesavky) až 38,5 st., trvala pouze jeden den, kašel suchý, později produktivní (sputum bakteriologicky: běžná flóra respiračního traktu); 5. pooperační den: sumační skiagram hrudních orgánů: infiltrace středního a dolního plicního pole vpravo, truncus intermedius hraniční, srdce nezv. „kapénkové“ (obr. 1 a 2). Zánětlivé markery nepřítomny, CPIS klasifikace: skóre 2. Klinická klasifikace podle Wellse: 3 body. 7. pooperační den: kontrolní sumační skiagram plic: popsaná infiltrace trvá; 9. pooperační den: scintigrafie plic (gammagrafie): nehomogenní rozložení aktivity se změnami perfuze vpravo. V dolním a ve středním plicním poli má změna perfuze kulovitý charakter. Vlevo změna perfuze ventrobazálně a apikálně. D dimer pozitivní ++++. Nález svědčí pro možnost plicní embolizace – mohlo by se jednat o částečně reperfundované defekty.

Pacientka byla léčena od 4. pooperačního dne (po zjištění horečky) Ampicilinem.

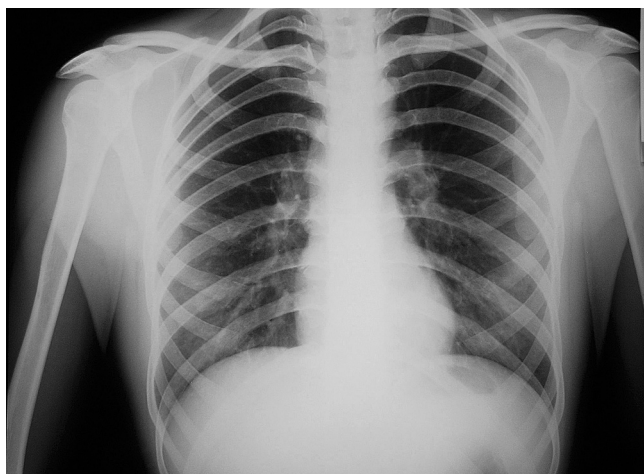
Preventivní dávky Fragminu byly podávány ode dne operace. Po zjištění RTG infiltrátu pravé plíce byly od 5. pooperačního dne zvýšeny na terapeutické dávky.

V dalším průběhu klinický i RTG nález poměrně rychle vymizel, během heparinizace byl postupně nasazen Warfarin a pacientka byla propuštěna 11. den po operaci do domácího ošetřování.

Později byla kontrolována hematologem (Warfarin), gynekologem a internistou. Její zdravotní stav je v současné době dobrý. Kardiopulmonální nález je t.č. po 3,5 letech fyziologický, gynekologický nález byl při všech následných pooperačních kontrolách (po 5 týdnech, po 14 týdnech a po 21 měsících od operace) stále v normě bez další gynekologické medikace. Subjektivně byla vždy zcela bez gynekologických potíží, po celou dobu od operace se cítila



Obr. 1. Infiltrace středního a dolního plicního pole vpravo



Obr. 2. Fyziologický RTG obraz téže pacientky před operací

dobře, je velmi spokojená s efektem operace, pelvalgie beze zbytku vymizely.

ZÁVĚR

Upozorňujeme na obtížnost diferenciální diagnózy mezi pooperační plicní tromboembolií a nozokomiální (tzv. pooperační) pneumonií, zejména, dojde-li k zánětlivé superpozici na plicní tromboembolii. Účinná heparinizace je u těchto stavů samozřejmostí. Mimoto vyzdvihujeme důležitost včasného preventivního pokrytí každé zánětlivé plicní afekce podezřelé z plicní tromboembolie také antibiotiky.

Zkratky

ARDS	– akutní respirační distress syndrom dospělých
CPIS	– Clinical Pulmonary Infection Score
CRP	– C-reaktivní protein
CT	– počítačová tomografie
CHOPN	– chronická obstrukční plicní nemoc
ICU-AP	– intensive care unit acquired pneumonia
MRSA	– meticilin rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>
pCO ₂	– parciální tlak CO ₂
pO ₂	– parciální tlak O ₂
PTE	– plicní tromboembolie

RTG – rentgen
VAP – ventilátorová pneumonie

LITERATURA

1. Ševčík, P., Skříčková, J., Šrámek, V. et al.: Záněty plic v intenzivní medicíně. Praha, Galén, 2004, s. 189.
2. Šváb, J.: Chirurgie u starších nemocných. Rozhl. Chir., 2005, 84, s. 552-556.
3. Scheidbach, H., Schneider, C., Hugel, O. et al.: Laparoscopic surgery in the old patient: do indications and outcomes differ? Lengenbeck's Arch. Surg., 2005, 390, s. 328-332.
4. Suzuki, T.: Bacterial infection of the lung in the elderly. Kyobu geka. Japan J. Thor. Surg., 2005, 58, s. 714-717.
5. Fernando, H., Luketich, J., Samphire, J. et al.: Minimally invasive operation for esophageal diverticula. An. Thor. Surg., 2005, 80, s. 2076-2080.
6. Nan, D., Fernandez-Ayala, M., Rafinas-Alvarez, C. et al.: Nosocomial infection after lung surgery: incidence and risk factors. Chest, 2005, 128, s. 2647-2652.
7. Ma, Yu-Kui, Yan, Lu-nan, Li, Bo et al.: Diagnosis and treatment of bacterial pneumonia in liver transplantation recipients. Chin. Med. J., 2005, 118, s. 1879-1885.
8. Marusch, F., Koch, A., Schmidt, U. et al.: The impact of the risk factor „age“ on the early postoperative results of surgery for colorectal carcinoma and significance for perioperative management. World J. Surg., 2005, 29, s. 1013-1021.
9. Suk, Se-Il., Kim, Jin-Hyok, Lee, Sang-Min et al.: Anterior-posterior surgery closing wedge osteotomy to posttraumatic kyphosis with neurologic compromised osteoporotic fracture. Spine, 2003, 28, s. 21700-21705.
10. Shah, S., Waines, R. M., Karunakar, M. A.: Hemiarthroplasty for femoral neck fracture in the elderly surgeon and hospital volume-related outcomes. J. Arthroplasty, 2005, 20, s. 503-508.
11. Namias, N., Demoya, M., Sleeman, D. et al.: Risk of postoperative infection in patients with bactibilia undergoing surgery for obstructive jaundice. Surg. inf., 2005, 6, s. 323-328.
12. Janků, K., Janků, P. et al.: Kardiologické choroby v těhotenství. Brno, Masarykova univerzita, 2005, s. 319.
13. Janků, K.: Spolupráce internisty s gynekologem. Brno, Masarykova univerzita, 1995, s. 405.
14. Oral, I., Tesař, J., Náplava, R. et al.: Falešně negativní spirální CT angiografie plicnice u rozsáhlé plicní embolizace. Cor Vasa, 2006, 48, s. 247-250.
15. Šmíd, J., Martinčík, J.: Beitrag zur röntgenologischen Diagnostik der akuten Lungenembolie ohne Infarkt. Zbl. Gynäk., 1968, 90, s. 188-206.
16. Janků, K.: Elektrokardiografická diagnostika tromboembolických stavů plicnice. Čas. Lék. čes., 1972, 111, s. 339-344.
17. Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M. et al.: Derivation of a simple clinical model to categorize patient's probability of pulmonary embolism increasing the model's utility with the Simple RED D-dimer. Tromb. Haemostat., 2000, 83, s. 416-420.
18. Widimský, J.: Diagnostika a léčba akutní plicní embolie. Sborník XIII. kongresu České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti. Hradec Králové, 15.-18. 6. 2006.
19. Craven, D. E., Barber, T. W., Steger, K. A. et al.: Nosocomial pneumonia in the 1990s: update of epidemiology and risk factors. Semin. Respir. Infect., 1990, 5, s. 157-172.
20. Chastre, J., Fagon, J. Y.: Ventilator-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002, 165, s. 867-903.
21. Markowicz, P., Wolf, M., Djedaini, K. et al.: Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 161, s. 1942-1948.
22. Balaguera, H. U., Mir, J., Craven, D. E.: Nosocomial or healthcare facility-related pneumonia in adults. Curr. Infect. Dis. Rep., 2000, 2, s. 215-223.

KNIHY

Kršek, M., Hána, V. et al.: CUSHINGŮV SYNDROM

Praha, Galén, 2006, 144 s., vydání první, formát 170x240 mm, vázané, bar., cena 390 Kč. ISBN 80-7262-399-0.

Monografií věnovaných problematice Cushingova syndromu (CS) není ani ve světové literatuře mnoho. Tím víc je potěšitelné, že se právě toto téma objevuje v naší národní literatuře. I když CS nepatří k nejčastějším onemocněním, pro endokrinology není až tak vzácný. Mimo to náleží mezi ta onemocnění, která správně a včas diagnostikována mohou být zcela vyléčena.

Hlavní autoři knihy, docenti Michal Kršek a Václav Hána, jsou z III. interní endokrinologicko-metabolické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, tedy pracoviště,

na němž se endokrinologie pěstuje jako hlavní obor již od roku 1945 – od doby kdy ji zřídil a vedl zakladatel česko-slovenské endokrinologie prof. Josef Charvát. Oba autoři tedy vyrůstali na pracovišti, kde CS nebyl zase až takovou vzácností, protože klinika sloužila jako superkonziliární pracoviště v oblasti endokrinologie pro celou Československou republiku. Nevím, kolik CS autoři viděli, ale asi se příliš nezmýlím, když napíše, že to byli „téměř všichni“ nemocní, kteří jím v bývalém Československu onemocněli.

Vlastní text je rozdělen do 10 kapitol. Po prvních dvou, anatomické (10 s.) a fyziologické (7 s.) následují: Definice CS (2 s.), Historie CS (2 s.), Etiologie CS (16 s.), Klinický obraz CS (12 s.), Diagnostika a léčba CS (26 s.), Zobrazovací metody v diagnostice CS (6 s.), Léčba CS (18 s.) a Některé specifické situace (14 s.).

Tato monografie není pouhou kompilací a neshrnuje jen poznatky o CS ze světové literatury. Je založena především na dlouholetých osobních zkušenostech obou autorů – a tím cennější je. Text je psán dobrou češtinou, je úsporný, věcný a nikde se neopakuje.

Po odborné stránce je kniha na vysoké úrovni a ani po formální stránce jí nemohu nic vytknout. Do textu je vloženo 26 ilustračních, většinou barevných obrázků, složitější vztahy zpřehledňuje 13 tabulek. Příslušná literatura je uváděna vždy na konci jednotlivých kapitol.

Knihu věnovali autoři profesorovi MUDr. J. Markovi, DrSc. jako svému učiteli endokrinologie. S radostí konstatuji, že dostal opravdu pěkný dárek.

Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

PŮVODNÍ PRÁCE

Prognostický význam matrix metaloproteáz 2,9 a 11 ve stromálních buňkách I. stadia nemalobuněčného karcinomu plic

Dráč P., ¹Klein J., ³Tichý T., ²Kolek V., ³Škarda J.

II. chirurgická klinika FN, Olomouc

¹I. chirurgická klinika FN, Olomouc

²Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí FN, Olomouc

³Ústav patologie LF UP, Olomouc

SOUHRN

Východisko. Matrix metaloproteázy (MMPs) patří mezi proteolytické enzymy. Jednou z jejich funkcí je i štěpení bazálních membrán buněk a extracelulární matrix. U maligních nádorů se tak mohou uplatnit v procesu invazivity a metastázování. Vznikají převážně ve stromálních buňkách (fibroblastech a endotelích) reaktivně na přítomnost nádorových buněk. Ve vztahu k NSCLC jsou nejčastěji zmiňovány MMP-2 (gelatináza A), MMP-9 (gelatináza B) a především MMP-11 (stromelysin 3).

Metody a výsledky. Zkoumali jsme vztah mezi expresí výše zmíněných matrix metaloproteáz pouze ve stromálních buňkách a 5letým přežitím u 80 nemocných po kurativní resekci pro NSCLC ve stadiu I dle TNM. Expres MMP-2 byla asociována s 5letým přežitím, ale bez signifikantní korelace. Žádná korelace nebyla zjištěna u MMP-9. Statisticky téměř významný vztah byl zjištěn mezi expresí MMP-11 a 5letým přežitím.

Závěry. Expres MMP-11 ve stromálních buňkách kurativně zresekovaných pacientů s NSCLC v I. stadiu může být užitečná v predikci jejich prognózy.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, stromální buňky, matrix metaloproteázy.

SUMMARY

Dráč P, Klein J, Tichý T. et al.: Prognostic Impact of Matrix Metalloproteinases 2,9, and 11 in Stromal Cells Stage I Non-small Cell Lung Cancer

Background. Matrix metalloproteinases (MMPs) belong to proteolytic enzymes. Degradation of the cell basement membrane and the extracellular matrix is one of their functions. In malignant tumors they can hypothetically contribute to the invasion and metastasis formation. They are mostly produced by stromal cells (fibroblasts and endothelial cells) as a response to the presence of tumor cells. MMP-2 (gelatinase A), MMP-9 (gelatinase B) and MMP-11 (stromelysin 3) are often mentioned in regard to Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC).

Methods and Results. The relation between the expression of the above-mentioned matrix metalloproteinases in stromal cells and the cancer-related survival in 80 patients after curative resection of NSCLC in stage I according to TNM was studied. The expression of MMP-2 was associated with cancer-related survival but without significant correlation. No correlation was found in MMP-9. There was a statistically near-significant relation between the expression of MMP-11 and cancer-related survival.

Conclusions. The expression of MMP-11 in stromal cells in surgically treated NSCLC patients in stage I appears useful for evaluation of their prognosis.

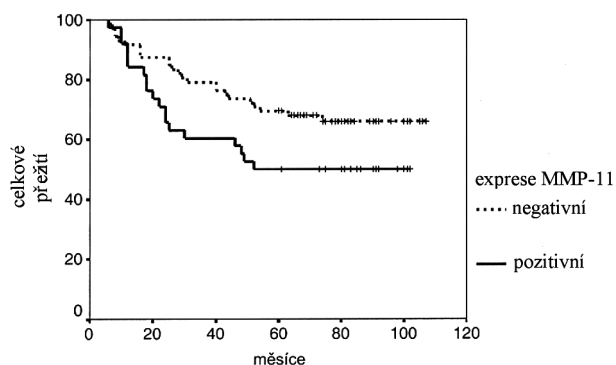
Key words: non-small cell lung cancer, stromal cells, matrix metalloproteinases.

Dr.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 45–47.

Prognóza nižších stadií NSCLC může být zásadně ovlivněna radikální chirurgickou resekci (5leté přežití 60 až 85 % ve stadiu I) (1). U nemocných, kde tato chirurgická léčba selže (až 40 % ve stadiu I), je nutné hledat nové terapeutické cesty, které by selhání mohly zabránit.

V současnosti jsou intenzivně zkoumány molekulárně genetické, resp. molekulárně biologické faktory z hlediska jejich funkce v etiopatogenezi tumorů a jejich prognostického významu. Jedním z těchto faktorů jsou matrix metaloproteázy (MMPs). U těchto enzymů je již řadu let známa



Graf 1. Kaplan–Meierova křivka přežití (celkové přežití v korelaci s expresí MMP-11, $p=0,08$)

jejich schopnost štěpit komponenty bazální membrány buněk a extracelulární matrix (2). U maligních nádorů se tak mohou uplatnit v procesu invazivity a metastázování. Nedávné studie ale prokázaly, že role MMPs v nádorové progresi je mnohem komplexnější. Objev nových substrátů MMPs, jako jsou receptory růstových faktorů, molekuly buněčné adheze, chemokiny, cytokiny, apoptotické ligandy, angiogenní faktory aj. svědčí pro skutečnost, že funkce MMPs není pouze mechanistický proces přímé degradace komponent extracelulární matrix a bazálních membrán buněk (3–5). Vznikají převážně ve stromálních buňkách (fibroblastech a endoteliích) reaktivně na přítomnost nádorových buněk, v menší míře jsou produkovány i vlastními nádorovými buňkami. Ve vztahu k NSCLC jsou nejčastěji zmiňovány MMP-2 (gelatináza A), MMP-9 (gelatináza B) a především MMP-11 (stromelysin 3). Za fyziologických okolností je jejich aktivita tlumena jejich přirozenými inhibitory, kterými jsou především TIMPs (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases) (6, 7) a RECK (reversion-inducing cystein-rich protein with kazal motifs) (8). Využití přirozených MMP inhibitorů v nádorové terapii je mimo jiné limitováno jejich nespecifitou, což bylo stimulem k vytvoření inhibitorů syntetických s užším spektrem a k jejich testování v animálních nádorových modelech a následně v klinických studiích. Například ONO-4817 inhiboval tvorbu plicních metastáz u myši, kterým byly předtím podány buňky lidské NSCLC, a v kombinaci s docetaxelem bylo prokázáno i delší přežití v porovnání s monoterapií inhibitorem nebo cytostatikem (9). Účinnost BMS-275291 je v současné době testována u pokročilého karcinomu plic, karcinomu prostaty a Kaposiho sarkomu (10). Další možnost protinádorové terapie je spatřována ve využití protilátek vzniklých vakcínací MMP. Na myších modelech s tumory byly po vakcinaci kuřecí homologní MMP-2 prokázány antiMMP protilátky a pokles hladiny vlastní MMP-2 v séru (11).

Léčba preparáty ovlivňujícími funkci faktorů spojených s diseminací tumoru může přispět ke zlepšení prognózy nemocných, u nichž prostá chirurgická léčba selhala. Přínosem je i samotný průkaz prognostického významu určitého faktoru bez jeho přímého terapeutického ovlivnění. U nemocných s předpokládaným vysokým rizikem disemi-

nace by pak byl racionální důvod k podání adjuvantní terapie. Pokud by bylo možné získat stejné informace už z předoperační biopsie, bylo by dle stejného principu možné indikovat neoadjuvantní léčbu.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Preparáty byly získány od 80 nemocných resekovaných pro NSCLC ve stadiu I v letech 1997 a 1998 na I. chirurgické klinice v Olomouci. Věkové rozmezí bylo 45 až 74 let (průměr 63,1 let). Ve 41 případech byl histologicky diagnostikován spinocelulární karcinom, v 36 adenokarcinom a ve 3 případech velkobuněčný karcinom. MMP 2, 9 a 11 byly detekovány pomocí nepřímé imunoperoxidázové reakce v preparátech formalinem fixovaných a napuštěných parafinem. Aktivita MMP byla detekována ve stromálních buňkách pomocí myši monoklonální protilátky proti lidským MMP 2, 9 a 11. Byla zvolena dvoustupňová škála pro každou protilátku: negativní nález (méně než 25 % nabarvených buněk) a pozitivní (více než 25 % nabarvených buněk). Všechny vzorky byly odečítány jedním pracovníkem, který neměl informace o přežití nemocných. Vztah mezi expresí uvedených proteáz a 5letým přežitím byl analyzován statisticky pomocí Kaplanovy–Meierovy metody. Při určování „cancer-related“ úmrtí na základě recidivy onemocnění jsme vycházeli také z klinických dat, protože jen 72 % zemřelých bylo pitváno.

VÝSLEDKY

Expresí MMP-2 byla asociována s 5letým přežitím ale bez signifikantní korelace (5leté přežití 58 % u pozitivních případů a 71 % u negativních případů, $p=0,26$). Žádná korelace nebyla zjištěna u MMP-9 (5leté přežití 68 % u pozitivních případů a 64 % u negativních případů, $p=0,79$). Statisticky téměř významný vztah byl zjištěn mezi expresí MMP-11 a 5letým přežitím (5leté přežití 51 % u pozitivních případů a 69 % u negativních případů, $p=0,08$).

DISKUZE

Existuje mnoho studií zabývajících se expresí MMPs v nádorové plicní tkáni a jejich porovnáním s různými, především klinicko–patologickými faktory se snahou prokázat jejich prognostický význam. Zjevně v nich převažují faktory patologické (TNM, počet postižených lymfatických uzlin) (12) nad klinickými (5leté přežití, medián přežití) (8) a hodnocení celkové exprese MMPs v tumorech nad jejich separátním rozlišením, tedy zda jde o expresi nádorovými epitelovými či stromálními buňkami. Příkladem izolované stromální exprese MMPs jsou následující dvě studie. Bolon et al. prokázali korelaci exprese MMP-11 ve stromálních buňkách karcinomu plic s velikostí tumoru a s postižením lymfatických uzlin (12). Naopak ve studii O'Byrneho et al. exprese MMP-2 ve stromálních buňkách karcinomu plic s přežitím nekorelovala (13). Nedávno jsme vyšetřili asociaci mezi MMP-2, MMP-9 a MMP-11 v nádorových epitelálních buňkách NSCLC a přežitím, ale nezjistili jsme signifikantní korelaci (14). Proto jsme v této sestavě obrátili pozornost na expresi stejných metaloproteáz v buňkách stromálních.

Stejně koncipovanou studii (exprese MMP-11 ve stromálních buňkách I. stadia NSCLC v korelaci s 5letým přežitím) jsme sice v dostupné literatuře nenalezli, jiné studie však prognostický význam MMP-11 u NSCLC prokázaly (12, 15).

Na druhé straně je však také mnoho těch, které potvrdily prognostický význam rovněž dalších MMPs, především MMP-2 a MMP-9 (16–19). Jeví se tedy pravděpodobné, že k přesnějšímu odhadu prognózy těchto nemocných bude sloužit spíše kombinace různých molekulárních markerů než jednotlivé. Prognóza onkologického nemocného se pravděpodobně nikdy nestane přesně měřitelnou veličinou, s výzkumem nových prognostických faktorů se však k odhadu jejich prognózy můžeme více přiblížit.

ZÁVĚR

Zvýšená exprese MMP-11 ve stromálních buňkách může sloužit jako indikátor špatné prognózy u chirurgicky léčebných nemocných v nižších stádiích nemalobuněčné plicní rakoviny a může tak poskytovat klíč pro výběr pacientů k neoadjuvantní či adjuvantní, nebo v budoucnu snad i ke specifické anti-MMP léčbě. To by mohlo ve svém důsledku vést ke zlepšení prognózy těchto nemocných.

Zkratky

BMS-275291	– syntetický inhibitor MMPs
MMPs	– matrix metaloproteázy
NSCLC	– nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer)
RECK	– reversion-inducing cystein-rich protein with kazal motifs
ONO-4817	– syntetický inhibitor MMPs
TIMPs	– tissue inhibitors of matrix metalloproteinases
TNM	– klasifikační systém nádorů (tumor, node, metastasis)

LITERATURA

- Čapov, I., Wechsler, J., Jedlička, V. et al.: Kritéria onkologické operability u nemalobuněčné formy plicní rakoviny. *Klinická onkologie*, 2003, 16, s. 49-53.
- Crawford, H. C., Matrisian, L. M.: Tumour and stromal expression of matrix metalloproteinases and their role in tumor progression. *Invas. Metast.*, 1994–1995, 14, s. 234-235.
- Egeblad, M., Werb, Z.: New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer.*, 2002, 2, s. 161-174.
- Freije, J. M., Balbin, M., Pendas, A. et al.: Matrix metalloproteinases and tumor progression. *Adv. Exp. Biol.*, 2003, 532, s. 91-107.
- Hojilla, C. V., Mohammed, F. F., Khokha, R.: Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors direct cell fate during cancer development. *Br. J. Cancer.*, 2003, 89, s. 1817-1822.
- Perez-Ramos, J., de Lourdes Segura-Valdez, M., Vanda, B. et al.: Matrix metalloproteinases 2,9, and 13, and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 in experimental lung silicosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 160, s. 1274-1282.
- Woessner, J. F., Nagase, H.: Matrix metalloproteinases and TIMPs. New York, Oxford University Press, 2000.
- Liu, L. T., Chang, H. C., Chiang, L. C., Hung, W. C.: Induction of RECK by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in lung cancer cells. *Oncogene*, 2002, 54, s. 8347-8350.
- Yamamoto, A., Yano, S., Shiraga, M. et al.: A third-generation matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor (ONO-4817) combined with docetaxel suppresses progression of lung micro-metastasis of MMP-expressing tumor cells in nude mice. *Int. J. Cancer.*, 2003, 103, s. 822-828.
- Lockhart, A. C., Braun, R. D., Yu, D. et al.: Reduction of wound angiogenesis in patients treated with BMS-275291, a broad spectrum matrix metalloproteinase inhibitor. *Clin. Cancer Res.*, 2003, 9, s. 586-593.
- Su, J. M., Wei, Y. Q., Tian, L. et al.: Active immunogene therapy of cancer with vaccine on the basis of chicken homologous Matrix metalloproteinase-2. *Cancer Res.*, 2003, 63, s. 600-607.
- Bolon, I., Devouassoux, M., Robert, C. et al.: Expression of urokinase-type plasminogen activator, stromelysin 1, stromelysin 3, and matrilysin genes in lung carcinomas. *Am. J. Pathol.*, 1997, 150, s. 1619-1629.
- O'Byrne, K. J., Cox, G., Swinson, D. et al.: Towards a biological staging model for operable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2001, 34, s. 83-89.
- Klein, J., Král, V., Tichý, T. et al.: Markers of tumor invasion as predictors of survival after resection of NSCLC. *Int. J. Cancer*, 2002, 99, s. 419-422.
- Delebecq T. J., Porte, H., Zerimech, F. et al.: Overexpression level of stromelysin 3 is related to the lymph node involvement in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2000, 6, s. 1086-1092.
- Collier, I. E., Wilhelm, S. M., Eisen, A. Z. et al.: H-ras oncogene-transformed bronchial epithelial cells (TBE-1) secrete a single metalloprotease capable of degrading basement membrane collagen. *J. Biol. Chem.*, 1988, 263, s. 6579-6587.
- Galateau-Salle, F. B., Luna, R. E., Horiba, K. et al.: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in bronchial squamous preinvasive lesions. *Human pathology*, 2000, 31, s. 296-304.
- Nawrocki, B., Polette, M., Marchand, V. et al.: Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human bronchopulmonary carcinomas: quantitative and morphological analyses. *Int. J. Cancer*, 1997, 72, s. 556-564.
- Sienel, W., Hellers, J., Morresi-Hauf, A. et al.: Prognostic impact of matrix metalloproteinase-9 in operable non-small-cell lung cancer. *Int. J. Cancer*, 2003, 20, s. 647-651.

Práce vznikla za podpory IGA grantu NR7771-3/2004.

PŮVODNÍ PRÁCE

Kardiochirurgické operace a jejich vliv na sérovou hladinu protizánětového cytokinu interleukinu-10

Kudlová M., Koláčková M., ¹Kuneš P., Andrýs C., Jankovičová K., ¹Mandák J., ¹Lonský V., Krejsek J.

Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK, Hradec Králové

¹Kardiochirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

ABSTRAKT

Východisko. Kardiochirurgická operace vyvolává zánětovou odpověď, která zahrnuje regulační mechanismy omezující potenciálně poškozující složky zánětu. Jedním z důležitých regulačních mechanismů je tvorba protizánětových cytokinů, např. IL-10.

Metody a výsledky. Porovnali jsme sérové hladiny cytokinů IL-10, IL-6 a IL-13 u nemocných podstupujících kardiochirurgickou operaci s použitím kardiopulmonálního bypasu (CPB, n=17 osob) nebo operovaných na bijícím srdci (n=17 osob). Podařilo se nám prokázat významně zvýšenou tvorbu protizánětového cytokinu IL-10 již v průběhu operace s vrcholem bezprostředně po operaci u kardiochirurgických nemocných operovaných s použitím CPB. U nemocných operovaných na tepajícím srdci jsou změny sérových hladin IL-10 významně vyšší po operaci s vrcholem v první pooperační den. Bezprostředně po operaci je hladina IL-10 u nemocných s CPB řádově vyšší v porovnání s nemocnými bez CPB. U nemocných operovaných s použitím i bez použití CPB dochází k významnému zvýšení tvorby pluripotentního prozánětového cytokinu IL-6 s vrcholy po operaci s použitím CPB, respektive první pooperační den v případě operace bez CPB. Sérové hladiny cytokinu IL-13, který je zapojen do regulací aktivit subsetu TH2, jsou na hranici detekovatelnosti, nevykazují časovou závislost a neodlišují se mezi nemocnými operovanými s použitím a bez použití CPB.

Závěry. Operace s použitím CPB, při kterých dochází k masivní kontaktní aktivaci humorálních i buněčných složek krve a k výrazným ischemicko-reperfučním dějům v tkáních, stimuluje tvorbu IL-10 s protizánětovým působením.

Klíčová slova: kardiochirurgická operace, zánět, interleukin-10, interleukin-6, interleukin-13.

ABSTRACT

Kudlová M., Koláčková M., Kuneš P., Andrýs C., Jankovičová K., Mandák J., Lonský V., Krejsek J.: Cardiac Surgery Operations and Their Influence on Serum Level of Antiinflammatory Cytokine Interleukin-10

Background. Cardiac surgical operation is followed by the development of inflammatory reaction. This reaction is regulated in many ways including the production of antiinflammatory cytokines such as IL-10 to avoid potentially harmful effects of inflammation.

Methods and Results. We compared serum levels of cytokines IL-10, IL-6, and IL-13 in the group of patients undergoing cardiac surgical operation using either cardiopulmonary bypass (CPB, n=17) or surged on the beating heart (n=17). We found significant elevation in the serum level of IL-10 during surgery with the peak immediately after finishing surgery in CPB patients and at the first postoperative day in non-CPB patients, respectively. There is statistically significantly higher level of IL-10 in CPB patients in comparison with non-CPB patients at the end of surgery. Serum level of IL-6 is elevated in both groups during surgery reaching maximum immediately after surgery in CPB patients and at the first postoperative day in patients without CPB, respectively. The serum levels of IL-13 are only nonsignificantly changed during operation and in postoperative period in both groups.

Conclusions. The intensity of inflammatory response in CPB patients which is enhanced by massive contact activation of blood and extensive ischemia-reperfusion injury is regulated by the production of antiinflammatory IL-10 cytokine.

Key words: cardiac surgery, inflammation, interleukin-10, interleukin-6, interleukin-13.

Ku.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 48–55.

Přes prudký rozvoj invazivní kardiologie zůstává pro mnohé pacienty s onemocněním srdce jediným řešením kardiochirurgická operace. Jakákoliv kardiochirurgická operace je mimořádně náročným výkonem, který s sebou přináší i určitá rizika. Představuje totiž závažné narušení tělní integrity, které se promítne do deregulace homeostázy. Reakcí na kardiochirurgickou operaci je komplexní zánětová odpověď, ve které imunitní systém sehraje nejdůležitější úlohu. Rozvoj zánětové reakce u kardiochirurgických nemocných má zajistit obranu před infekčním agens endogenního i exogenního původu, podílet se na eliminaci poškozených vlastních struktur a v neposlední řadě se zúčastnit i procesu hojení a reparace tkání. Zánětová reakce provázející kardiochirurgickou operaci nemá u většiny nemocných bezprostřední ani dlouhodobé účinky na zdraví pacientů. Stále však zůstává malá část kardiochirurgických nemocných, u kterých dojde k deregulaci zánětové reakce v takové míře, že subklinická forma SIRS přechází v následnou orgánovou dysfunkci (MODS) a často i ke smrti (MOFS) (1). S cílem zabránit takovým nežádoucím situacím jsou dlouhodobě hledány optimální operační postupy a je optimalizována podpora nemocných v průběhu operace i pooperačním období. V posledních letech je mimořádná pozornost věnována zvláště fyziologii a patofyziologii zánětové reakce (2, 3). Právě v této oblasti jsou očekávána zásadní řešení (4).

Tradiční kardiochirurgický přístup je představován operací na srdci, které bylo vyřazeno z činnosti. Jeho funkce přebírá podpůrné zařízení, které zajišťuje cirkulaci krve v mimotělním oběhu a její okysličení v oxygenátoru. Nyní jsou zaváděny postupy, kdy se kardiochirurgické výkony provádějí na tepajícím srdci, které s minimálními omezeními vykonává své fyziologické funkce (5). Tento přístup nevyžaduje použití kardiopulmonárního bypassu (CPB). Uvedené rozdílné přístupy mají zásadní dopad na rozvoj zánětové odpovědi. Lze určit prozánětové podněty, které oba přístupy nepochybně sdílejí, například podněty spojené s vlastním incisivním výkonem. V jiných se zásadně odlišují. Při použití CPB dochází k masivní aktivaci humorálních i buněčných složek imunitního systému kontaktem s umělými povrchy oxygenátoru a systému trubic, kterým je krev vedena (6). Proudění krve je nejčastěji nepulzatilní. Důsledkem je částečná ischemie orgánů, která se nejvýznamněji projevuje v trávicím traktu, kde jsou negativně ovlivněny slizniční bariéry. U nemocných operovaných s použitím CPB může docházet na přechodnou dobu k prostupu biologicky aktivních látek mikrobiálního původu přes slizniční bariéry střeva. Systémová expozice mikrobiálními substancím, mezi kterými jsou i bakteriální lipopolysacharidy s mimořádnou potencií stimulovat zánětovou reakci, přispívá k aktivaci zánětu. Reperfuze orgánů po odstranění svorky z aorty u nemocných operovaných za použití CPB a v menší míře i po ukončení operace nemocných operovaných na bijícím srdci, vystavuje orgány, zejména srdce a plíce, reperfučnímu poškození. Součástí ischemicko-reperfučních procesů je těžký oxidativní stres, vedoucí k modifikaci vlastních struktur včetně tvorby stresových proteinů (7).

Lze shrnout, že imunitní systém nemocného podstupujícího kardiochirurgickou operaci je vystaven mimořádnému spektru nebezpečných látek antigenního charakteru exogenního i endogenního původu, které stimulují přirozenou imunitu prostřednictvím receptorů pro nebezpečné vzory,

respektive buňky specifické imunity prostřednictvím receptorů pro antigen. Intenzita aktivačních podnětů je tak vysoká, že rozvíjející se zánětová reakce musí být negativně regulována, aby nepřevládly poškozující složky zánětu (8). Mezi mnohými regulačními prvky, které modulují zánětovou reakci, u osob podstupujících kardiochirurgickou operaci, má své podstatné místo tvorba cytokinů s obecně protizánětovými účinky.

V naší studii jsme se zaměřili na sledování dynamiky cytokinu interleukinu 10 (IL-10), který je považován za klíčový regulační cytokin, interleukinu 13 (IL-13), který sehraje významnou roli v rozvoji aktivity subsetu TH2 T-lymfocytů, a prozánětového cytokinu IL-6 u reprezentativního souboru nemocných operovaných na srdci s použitím nebo bez použití CPB. Prokázali jsme, že u nemocných operovaných s použitím CPB, kteří jsou ve zvýšené míře vystaveni rozvoji poškozující zánětové reakce, dochází k významnému zvýšení tvorby IL-10 bezprostředně po operaci.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Bylo sledováno 34 nemocných (26 mužů a 8 žen), kterým byl poprvé proveden aortokoronární bypass. Studie byla schválena etickou komisí Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Podmínkou zařazení do studie byl informovaný souhlas každého účastníka. Nemocní prodělali buď konvenční myokardiální revaskularizaci s použitím kardiopulmonárního bypassu (n=17, průměrný věk: 70,53±7,05 let), nebo byli operováni na tepajícím srdci (n=17, průměrný věk: 66,41±10,12 let). Skupiny nemocných se od sebe významně nelišily věkem, pohlavím ani počtem anastomóz. Operační postupy a postupy vedení kardiopulmonárního bypassu byly obdobné pro všechny pacienty. Pooperační péče pro pacienty byla zajišťována na jednotce intenzivní péče kardiochirurgické kliniky, ze které byli v závislosti na zdravotním stavu překládáni na standardní oddělení.

Hladiny interleukinu-10, interleukinu-6 a interleukinu-13 byly stanoveny ve vzorcích séra, které byly získány z žilní krve. Žilní krev byla odebírána do odběrových zkumavek firmy Saarestedt, SRN. Po koagulaci a centrifugaci bylo sérum rozděleno do alikvotů. Vzorky byly skladovány při -40 °C. Byly zmrazeny a rozmrazeny pouze jednou. Hladina cytokinů byla stanovena pomocí souprav ELISA firmy R&D Systems (USA).

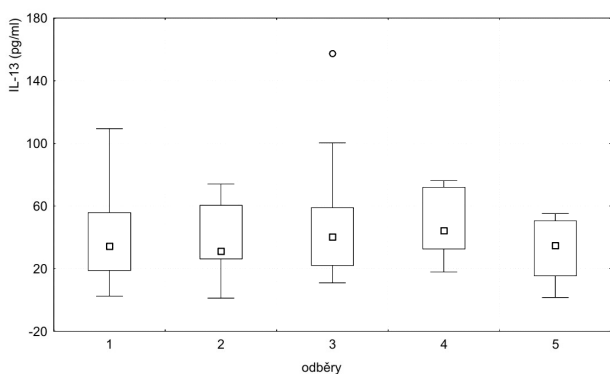
Vzorky žilní krve byly odebírány u nemocných operovaných s použitím mimotělního oběhu při úvodu do anestezie (vzorek 1), po naložení svorky na aortu (vzorek 1a), po sejmutí svorky z aorty (vzorek 1b), po ukončení mimotělního oběhu (vzorek 1c), po ukončení operace (vzorek 2), první pooperační den (vzorek 3), třetí pooperační den (vzorek 4) a sedmý pooperační den (vzorek 5). U nemocných, kteří byli operováni na tepajícím srdci, byl proveden odběr vzorku při úvodu do anestezie (vzorek 1), po ukončení operace (vzorek 2), první pooperační den (vzorek 3), třetí den po operaci (vzorek 4) a sedmý den po operaci (vzorek 5). Stanovení všech cytokinů bylo provedeno ve vzorcích odebraných při úvodu do anestezie, po ukončení operace, první, třetí a sedmý pooperační den. V případě IL-6 a IL-10 byly u nemocných operovaných za použití CPB vyšetřeny i vzorky odebrané při naložení svorky na aortu, sejmutí svorky z aorty, ukončení mimotělního oběhu a ukončení operace.

Výsledky jsou v krabicových grafech vyjádřeny jako medián a kvartily. Rozsah dosažených hodnot bez odlehklých a extrémních hodnot je vyznačen vertikální čarou. Naměřené koncentrace pro

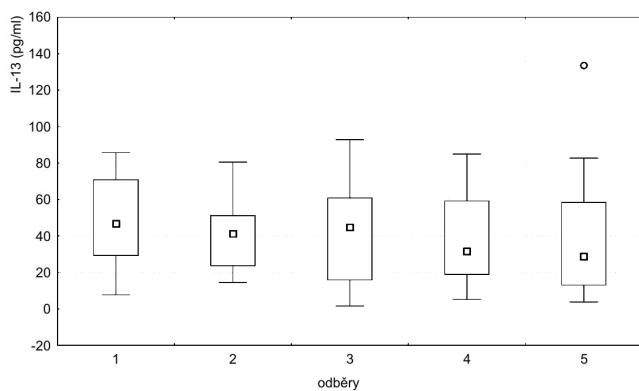
jednotlivé parametry byly vyhodnoceny neparametrickým Friedmanovým testem. Pro mnohonásobná porovnání byl použit Wilcoxonův párový test, přičemž dosažené hodnoty pravděpodobnosti byly upraveny Bonferonniho korekcí. Skupiny pacientů operovaných s použitím CPB a bez použití CPB byly porovnány neparametrickým Mann-Whitney testem s Bonferonniho korekcí. Všechny testy byly prováděny při $\alpha=0,05$. Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí statistického softwaru Statistica 5.5 (StatSoft, USA).

VÝSLEDKY

Výsledky stanovení hladiny IL-13 u nemocných operovaných bez CPB jsou uvedeny v grafu 1. Koncentrace IL-13 se pohybovala v celém sledovaném období mezi 1,2 až 157,4 pg/ml. Nezjistili jsme statisticky významné změny v koncentraci IL-13 v porovnání s předoperační hladinou.



Graf 1. Změny koncentrace IL-13 v séru pacientů bez CPB
Friedman ANOVA Chi. Sqr. (N=11, df=4) = 3,798165, $p<0,43402$

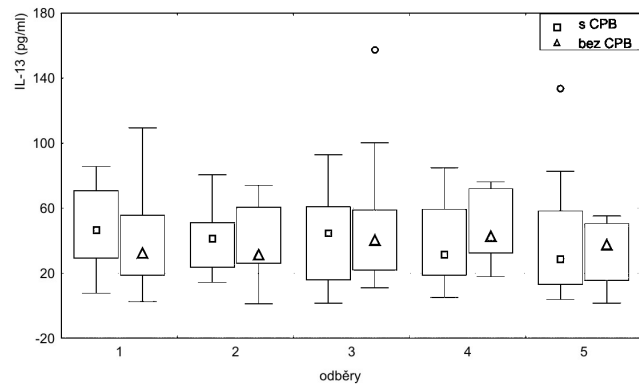


Graf 2. Změny koncentrace IL-13 v séru pacientů s CPB
Friedman ANOVA Chi. Sqr. (N=10, df=4) = 3,075377, $p<0,54530$

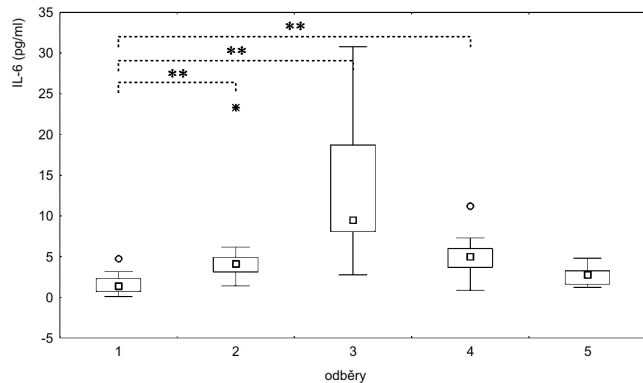
Koncentrace IL-13 v séru nemocných operovaných s použitím CPB jsou znázorněny v grafu 2. V průběhu operace nedocházelo k statisticky signifikantním změnám v porovnání s předoperační hladinou. Hladina IL-13 byla u nemocných operovaných s použitím CPB v rozmezí mezi 1,6 až 133,6 pg/ml. Porovnali jsme hladiny IL-13 v séru nemocných operovaných s použitím CPB a bez použití CPB (graf 3). Nezjistili jsme signifikantní rozdíly v koncentraci IL-13

mezi nemocnými operovanými s použitím CPB a bez použití CPB v žádném odběru.

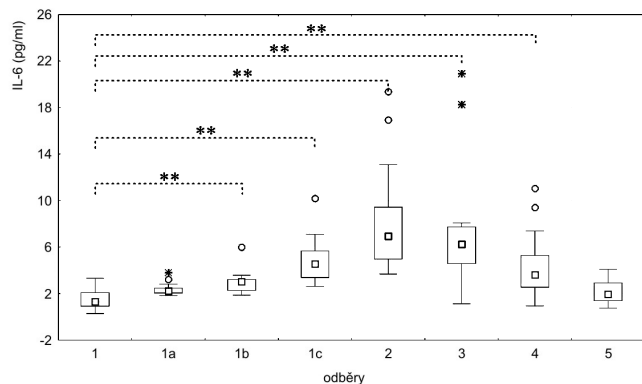
Změny koncentrace IL-6 v séru nemocných operovaných bez použití CPB jsou vyjádřeny v grafu 4. Koncentrace IL-6 se pohybuje od 0,4 do 30,8 pg/ml. Sérová hladina IL-6 má výraznou dynamiku v průběhu operace, ke statisticky významnému zvýšení dochází již bezprostředně po ukončení operace, hladina je ještě zvýšena první pooperační den. Třetí pooperační den dochází ke snížení hladiny IL-6, ale stále je statisticky významně vyšší, než je koncentrace IL-6 před operací.



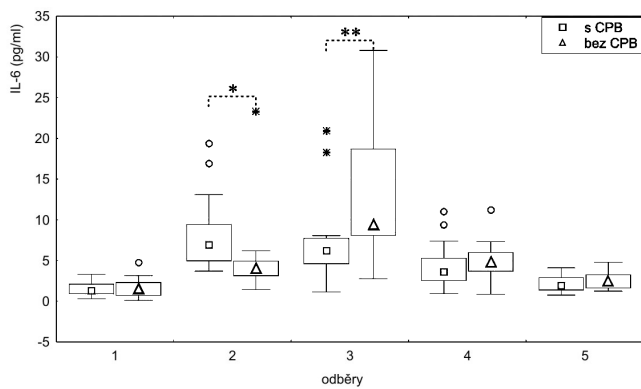
Graf 3. Porovnání sérových koncentrací IL-13 mezi pacienty operovanými s CPB a bez CPB



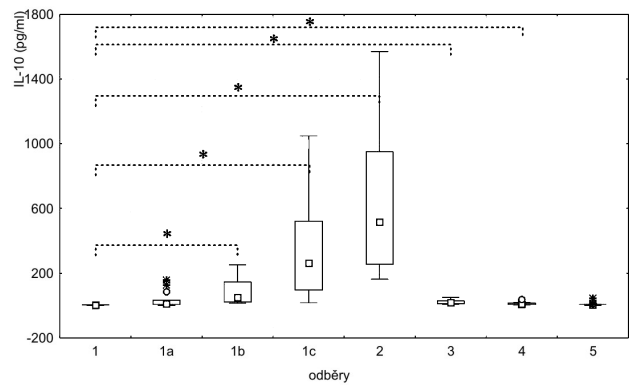
Graf 4. Změny koncentrace IL-6 v séru pacientů bez CPB
Friedman ANOVA Chi. Sqr. (N=17, df=4) = 46,77647, $p<0,00000$



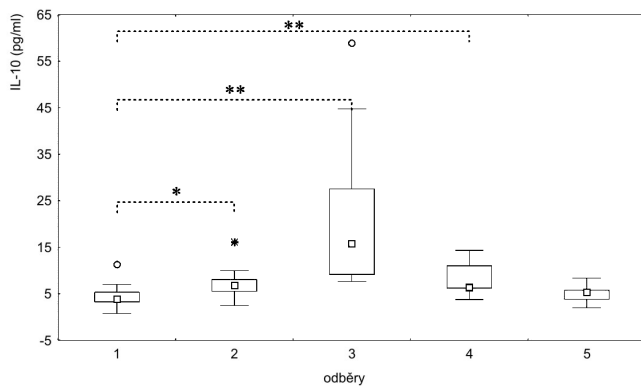
Graf 5. Změny koncentrace IL-6 v séru pacientů s CPB
Friedman ANOVA Chi. Sqr. (N=13, df=7) = 63,61538, $p<0,00000$



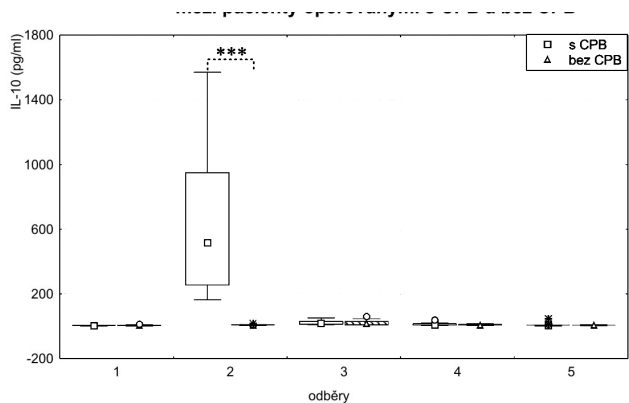
Graf 6. Porovnání sérových koncentrací IL-6 mezi pacienty operovanými s CPB a bez CPB



Graf 8. Změny koncentrace IL-10 v séru pacientů s CPB
Friedman ANOVA Chi. Sqr. (N=10, df=7) = 57,66667, $p < 0,00000$



Graf 7. Změny koncentrace IL-10 v séru pacientů bez CPB
Friedman ANOVA Chi. Sqr. (N=15, df=4) = 36, 53512,
 $p < 0,00000$



Graf 9. Porovnání sérových koncentrací IL-10 mezi pacienty operovanými s CPB a bez CPB

Sérová hladina IL-6 v průběhu operace u nemocných operovaných s použitím CPB je vyjádřena v grafu 5. Sérové hladiny IL-6 se pohybují zhruba mezi 0,3–20,9 pg/ml. V případě nemocných operovaných s použitím CPB byly vzorky odebírány také v průběhu operace – při naložení svorky na aortu (vzorek 1a), sejmutí aortální svorky (vzorek 1b) a ukončení mimotělního oběhu (vzorek 1c). Prokázali jsme zvýšení hladiny IL-6 již po odstranění aortální svorky v porovnání s předoperační hladinou. K dalšímu statisticky významnému zvýšení došlo po ukončení mimotělního oběhu a vrcholu bylo dosaženo bezprostředně po ukončení operace. Statisticky významné zvýšení hladiny IL-6 přetrvává ještě první a třetí pooperační den.

Porovnali jsme sérové koncentrace IL-6 u nemocných operovaných s použitím CPB a bez použití CPB. Výsledky jsou vyjádřeny v grafu 6. Prokázali jsme statisticky významné zvýšení hladiny IL-6 po ukončení operace u nemocných operovaných s použitím CPB. Mimořádně zajímavý je náš nále, který ukazuje, že v prvním pooperačním dnu je statisticky významně vyšší hladina IL-6 prokazatelná naopak u nemocných operovaných bez použití CPB. V ostatních sledovaných obdobích nejsou statisticky významné rozdíly v sérové hladině IL-6 mezi nemocnými operovanými s použitím a bez použití CPB.

Změny sérové koncentrace IL-10 u nemocných operovaných bez použití CPB jsou uvedeny v grafu 7. Rozsah hodnot se pohybuje od 0,7–58,9 pg/ml. Prokázali jsme statisticky

významné zvýšení hladiny IL-10 v porovnání s předoperační hladinou již po ukončení operace. Vrcholu hladiny IL-10 u těchto nemocných bylo dosaženo první pooperační den. Statisticky významně zvýšená hladina IL-10 přetrvává ještě třetí pooperační den.

Změny v koncentraci IL-10 v séru nemocných operovaných s použitím mimotělního oběhu jsou uvedeny v grafu 8. Sérové hladiny dosahují od 0,5 do 1570,6 pg/ml. Ke statisticky významnému zvýšení hladiny IL-10 dochází již po sejmutí aortální svorky. Sérová koncentrace se dále zvyšuje a je statisticky významně odlišná od předoperační úrovně ve vzorcích odebraných po ukončení mimotělního oběhu a po ukončení operace. Zvýšení hladin v porovnání s předoperační hladinou přetrvává až do prvního a třetího pooperačního dne. Sedmý den po operaci jsme již nezjistili statisticky významné rozdíly v hladině IL-10 v porovnání s předoperační koncentrací. Je třeba zdůraznit, že koncentrace IL-10 u nemocných operovaných s použitím CPB byly v některých intervalech až řádově vyšší v porovnání s nemocnými operovanými bez použití CPB. Porovnání sérových koncentrací IL-10 mezi nemocnými operovanými s použitím a bez použití CPB jsou vyjádřena na grafu 9. Zde je statisticky významně zvýšená hladina IL-10 ($p < 0,001$) nalezena bezprostředně po ukončení operace. V jiných odběrových intervalech jsme nezjistili rozdíl mezi nemocnými operovanými s použitím a bez použití CPB.

DISKUZE

Kardiochirurgická operace představuje vážný zásah do tělní integrity, který má za následek vznik rozmanitých podnětů, tzv. nebezpečných vzorů. Na jejich přítomnost tělo reaguje zánětovou reakcí, ve které významné postavení zaujímá imunitní soustava. Přítomnost nebezpečných vzorů je mimo jiné důsledkem kombinace operačního traumatu, mechanické manipulace se srdcem, kontaktní aktivace buněčných i humorálních složek krve s umělým povrchem přístrojů, ischemicko-reperfučních dějů a přechodnou endotoxemií. Prospěšné účinky každé zánětové reakce jsou neoddelitelně spojeny s poškozujícími prvky (9). Fyziologická zánětová reakce (SIRS) se u nemocných operovaných na srdci může změnit na poškozující patofyziologické reakce MODS a MOFS. Kvalitativní a kvantitativní parametry i dynamika zánětové reakce musí být proto účinně regulovány. Jedním z regulačních prvků, které modulují zánětovou reakci, je tvorba protizánětových cytokinů, např. IL-10 (10).

IL-10 je multifunkční cytokin s převládajícími protizánětovými účinky, který je zásadním způsobem zapojen do regulací lokální a systémové zánětové reakce. Regulačně zasahuje do funkcí přirozené i specifické imunity. Stanovení hladiny IL-10 v krvi nebo v tělních tekutinách může přispět ke zhodnocení stavu imunitní kompetence jednotlivých nemocných (10). S ohledem na klíčové postavení IL-10 v regulaci zánětové odpovědi nepřekvapí, že je produkován takřka ubikvitárně většinou buněčných typů těla po působení rozmanitých podnětů. Buňky imunitního systému přispívají k celkové produkci IL-10 zásadní měrou. Původně byla významná úloha v produkci IL-10 přisuzována CD4+T-lymfocytům TH2. Nyní je experimentálně doloženo, že IL-10 je spolu s transformujícím růstovým faktorem beta hlavní dvojicí cytokinů produkovaných regulačním subsetem Tr1 T-lymfocytů (11). Dalšími zdroji jsou monocyty, makrofágy, neutrofilní granulocyty, CD8+T-lymfocyty i B-lymfocyty. IL-10 působí prostřednictvím vysokoafinního receptoru, který je ubikvitárně vyjádřen na buňkách imunitního systému i na buňkách většiny dalších tkání. Vazba IL-10 na řetězec R1 a R2 receptorů ústí ve vytvoření funkčního komplexu, kterým je aktivována signální dráha JAK/STAT. IL-10 inhibuje řadu funkčně významných molekul, např. cytoplazmatické tyrozinové kinázy a transkripční faktory včetně NFκB (12). Výsledkem je funkční deaktivace monocyto-makrofágových buněk a neutrofilů v rámci přirozené imunity. V rámci specifické imunity IL-10 tlumí aktivitu subsetu TH1 T-lymfocytů, které regulují potencionálně zatěžující cytotoxickou imunitní odpověď. Naopak, stimuluje B-lymfocyty k růstu, diferenciaci v plazmatické buňky a k tvorbě imunoglobulinů. Lze stručně shrnout, že IL-10 tlumí buňkami zprostředkovanou odpověď přirozené i specifické imunity a stimuluje rozvoj protilátkové odpovědi.

Zcela zásadní úlohu v rozvoji zánětové reakce u nemocných s kardiochirurgickou operací sehrávají buňky monocyto-makrofágové linie. Ty nejefektivněji identifikují signály nebezpečí prostřednictvím dozorových receptorů a reagují na ně mimo jiné tvorbou pluripotentních prozánětových cytokinů. V mnoha experimentech i v klinických studiích je popsáno zvýšení krevní hladiny pluripotentních prozánětových cytokinů, především TNFα, IL-1β, IL-6, ke kterému dochází již v průběhu operace s dosažením maxima obvykle

první den po provedené operaci (13). Důsledky působení pluripotentních prozánětových cytokinů jsou velmi rozmanité. Stimulují kostní dřeň ke zvýšené produkci myeloidních elementů, aktivují endotelové buňky a leukocyty ke změně z antiadhezního do proadhezního fenotypu a indukují v nich tvorbu cytokinů. Stimulují produkci prozánětových působků tvořených z kyseliny arachidonové. Zesílením aktivity oxidázového systému a iNOS zvyšují hladinu reaktivních produktů kyslíkového a dusíkového metabolismu. Jsou odpovědné za uvolnění biologicky aktivních působků (např. elastázy) z neutrofilních granulocytů. Modulují funkci buněk prezentujících antigen, a tak ovlivňují specifickou imunitní odpověď (14).

IL-10 tlumí v monocyto-makrofágových buňkách produkci prozánětových cytokinů TNFα, IL-1β a zesiluje tvorbu solubilních forem TNFαR a přirozeného inhibitoru IL1-Ra, které neutralizují biologické účinky prozánětových cytokinů. IL-10 tlumí tvorbu kyslíkových radikálů, oxidu dusnatého a prostaglandinů v monocyto-makrofágových buňkách. Snížením exprese molekul HLA II. třídy a kostimulačních molekul CD80 a CD86 negativně regulují prezentaci antigenu T-lymfocytům. Podobný účinek na specifickou imunitu má v důsledku i snížení tvorby IL-12 a IL-18 buňkami monocyto-makrofágové linie. Zásahem do tvorby chemokinů, např. IL-8, MIP-1α, MCP, omezuje IL-10 migrační aktivitu leukocytů. IL-10 brání tvorbě prozánětových cytokinů i v neutrofilních granulocytech. V nich dále tlumí funkci NADPH oxidázy a proces degranulace. Zásahem do tvorby G-CSF a GM-CSF omezuje přežívání granulocytů a jejich diferenciaci.

V rámci specifické imunity je zřejmě nejvýznamnější omezení produkce INFγ TH1 T-lymfocyty a NK buňkami. Tím je indukovan přesmyk k protilátkové imunitě s omezením cytotoxického působení TH1 T-lymfocytů. IL-10 se uplatňuje i v indukci T-lymfocytární anergie indukované antigenem (přehledně viz 11).

V průběhu kardiochirurgické operace je masivně aktivován koagulační a fibrinolytický systém krve, zvláště při použití CPB kontaktem složek krve s umělými povrchy přístrojů. Produkty krevní koagulace a fibrinolýzy aktivují endotelovou výstelku. Vzniklý trombin, ale i faktor FIXa mají schopnost regulovat chemotaxi monocytů a neutrofilů. Samotné endotelové buňky zvyšují expresi adhezních molekul a tvoří prozánětové cytokiny (15). Trombin zvyšuje expresi adhezních molekul P-selektinu na endotelových buňkách. To umožní účinnou adherenci neutrofilních granulocytů, které po aktivaci uvolňují působky poškozující endotelie. Prostřednictvím trombinu může docházet i k aktivaci a degranulaci žírných buněk se všemi fyziologickými i patofyziologickými důsledky. Tvorba tkáňového faktoru, který je odpovědný za aktivaci vnější cesty krevní koagulace, je v mononukleárních buňkách tlumena účinky IL-10 (14).

V naší studii jsme prokázali zcela odlišnou dynamiku sérové hladiny IL-10 u kardiochirurgických nemocných operovaných s použitím CPB nebo operovaných na tepajícím srdci. Zatímco u nemocných operovaných bez použití CPB dosáhla sérová hladina IL-10 maxima v první pooperační den, u nemocných operovaných s použitím CPB jsme našli signifikantně zvýšenou maximální hladinu IL-10 bezprostředně po operaci. Také jsme našli statisticky signifikantně zvýšenou hladinu IL-10 pouze bezprostředně po

ukončení operace u nemocných s použitím CPB v porovnání s nemocnými bez použití CPB ($p < 0,001$). V ostatních intervalech se hladiny IL-10 mezi skupinami významně nelišily. K nárůstu IL-10 docházelo u nemocných s CPB již v průběhu operace a bezprostředně po operaci byly řádově vyšší než u nemocných operovaných bez CPB. V dalších pooperačních dnech jsme viděli rychlý návrat k výchozím hodnotám.

Naše výsledky se částečně odlišují od jiných autorů. Volk et al. (16) popisují nárůst sérové hladiny IL-10 po jednu hodinu trvajícím CPB s maximem dosaženým 60 minut po odstranění aortální svorky. Následoval prudký pokles k téměř k předoperačním hodnotám čtyři hodiny po odstranění svorky a 24 hodin po ukončení operace. U našich nemocných je dynamika obdobná s určitým zpožděním. Maximální hladiny IL-6 bylo v této studii dosaženo 4 hodiny po odstranění aortální svorky. To zhruba odpovídá našim nálezům. Přes mnohokrát v přehledech citované údaje, že po kardiologické operaci dochází pravidelně ke zvýšení sérové hladiny IL-10 (1, 17), existují i rozporné nálezy. Například Giomarelli et al (18) nezaznamenali u nemocných operovaných s mimotělním oběhem nárůst hladin IL-10 první a čtvrtý den po operaci. Zvýšení zaznamenali pouze u nemocných, kterým byl před operací aplikován metylprednisolon. Naše výsledky odpovídají nálezům, které publikovali jiní (19), a podobné práci Czerneho et al. (20), kteří popsali významně vyšší tvorbu IL-10 bezprostředně po operaci u nemocných operovaných s použitím CPB. Zároveň zjistili i vysokou přítomnost IL-10 i u nemocných bez použití CPB.

Rozdíly v hladinách IL-10 mezi kardiologickými nemocnými operovanými s a bez použití CPB lze pouze obtížně interpretovat. Dynamika zánětové odpovědi určená stanovením prozánětových cytokinů je velmi obdobná. Rychlejší a vyšší tvorbou IL-10 musí imunitní systém nemocných operovaných s CPB zřejmě reagovat na kontaktní aktivaci leukocytů, především neutrofilních granulocytů umělými povrchy CPB přístrojů. Přesměrování podstatného objemu krve mimo tělo u nemocných CPB může simulovat i rozsáhlejší hemoragické poškození. V experimentu na zvířatech dochází v reakci na toto poškození ke zvýšení tvorby IL-10 (21).

Rozporná je i udávaná dynamika sérové hladiny IL-10 v porovnání s dynamikou tvorby pluripotentních prozánětových cytokinů (např. TNF α , IL-6) a chemokinů (např. IL-8). Podle již citované práce Volka (16) dochází k nárůstům sérové koncentrace IL-6, IL-8 a TNF α na konci operace s vrcholem 6 hodin po operaci. V případě IL-6 dochází k poklesu až normalizaci do 5. dne po operaci. Naopak, hladiny IL-8 a TNF α přetrvávají zvýšené v celém sledovaném období. Giomarelli et al. (18) zaznamenali postupný nárůst hladiny IL-6, IL-8 a TNF α již od 10. minuty po ukončení CPB. My jsme zaznamenali vrchol tvorby IL-6 u nemocných s CPB okamžitě po ukončení operace a u nemocných operovaných bez CPB v první pooperační den. Franke et al. (13) našli vrcholy v hladině pro TNF α , IL-6 a IL-10 shodně v první pooperační den. Lze s jistými omezeními shrnout, že dynamika tvorby IL-10 u nemocných operovaných s CPB zhruba kopíruje dynamiku tvorby prozánětových cytokinů, nebo jejich produkci spíše předchází.

Dlouhodobě a zatím bez jednoznačných závěrů je vedena diskuze, zda provádění kardiologické operace na tepajícím

srdci bez použití CPB snižuje riziko rozvoje SIRS a zlepšuje prognózu nemocných (22). V diskuzi se promítají jak ekonomické aspekty, neboť operace s použitím CPB je nákladnější, tak charakteristiky operátora, protože nároky na zručnost operátora jsou naopak větší u operací na tepajícím srdci. Z pohledu rozvoje zánětové reakce převládá názor, že operace na tepajícím srdci vede k menší systémové zánětové odpovědi (23, 24). Dva z důvodů pro tuto skutečnost jsou zřejmé. První je absence kontaktní aktivace humorálních a buněčných složek krve na umělém povrchu přístrojů zajišťujících CPB. Druhý je nepochybně nižší ischemicko-reperfuční poškození u nemocných operovaných na bijícím srdci. Zatímco důsledky kontaktní aktivace krve jsou dokumentovány například významně nižší sérovou hladinou elastázy, či produktů aktivace komplementu C5a a C3a u nemocných operovaných bez CPB (23), situace v tvorbě cytokinů je v mnohém kontroverzní. Například Franke et al. (23) nenašli významné rozdíly ani v dynamice, ani v kvantitě IL-6, IL-8 a TNF α mezi nemocnými operovanými s použitím nebo bez použití CPB. Jiní našli významně vyšší hladinu chemokinů IL-8 s prozánětovým a chemotaktickým působením u nemocných operovaných s použitím CPB. V naší studii jsme našli významný rozdíl v tvorbě IL-6 mezi nemocnými operovanými s použitím CPB a nemocnými operovanými na tepajícím srdci bezprostředně po operaci a v první pooperační den. Dynamika tvorby IL-6 byla mezi těmito skupinami v naší studii odlišná. U nemocných s CPB bylo dosaženo vrcholu již okamžitě po ukončení operace. U nemocných bez CPB byla nejvyšší koncentrace prokázána první pooperační den a v absolutní hodnotě byla překvapivě vyšší. Naše výsledky jsou částečně v souladu s nálezem dalších autorů (6, 25, 26). Za originální nález lze považovat skutečnost, že bezprostředně po operaci je hladina IL-6 významně vyšší u nemocných operovaných s použitím CPB v porovnání s pacienty operovanými bez použití CPB. V dalším období dochází k úplnému přesmyku a v první pooperační den je hladina IL-6 signifikantně vyšší u nemocných operovaných bez použití CPB. I tento nález implikuje, že rozdílný kardiologický přístup vede k zásadně jinému průběhu zánětové reakce.

Ještě před nedávnou dobou byl IL-10 spolu s IL-4, IL-5 a IL-13 řazen do skupiny cytokinů tvořených imunoregulačním subsetem TH2 T-lymfocytů. TH2 T-lymfocyty regulují fyziologicky tvorbu protilátek, proliferaci a diferenciaci eozinofilních leukocytů (27). Patofyziologicky se, především u nemocných s alergií zprostředkovanou protilátkami IgE, podílejí na syntéze IgE protilátek specifických pro alergeny, iniciaci a rozvoji alergického zánětu (28). Účast IL-13 na vývoji subsetu TH2 T-lymfocytů po antigenní stimulaci je relativně slabá (29). Relevantní pro podíl IL-13 na rozvoji zánětové reakce po kardiologické operaci je zřejmě skutečnost, že výrazným zdrojem IL-13 jsou žírné buňky, lokalizované ve sliznici plic, střeva i v pojivové tkáni. Během kardiologické operace jsou mastocyty masivně stimulovány a uvolňují vysoce potentní mediátory, které modulují průběh zánětové reakce, často s negativními dopady na nemocného. Opět lze očekávat, že k výraznější aktivaci mastocytů bude docházet u nemocných operovaných s použitím CPB. Ve studii jsme ověřili dynamiku hladiny IL-13 u kardiologických nemocných operovaných s použitím nebo bez použití CPB. V průběhu operace i ve sledovaném

sedmidenním pooperačním obdobím jsme zaznamenali minimální, statisticky nevýznamné změny sérové hladiny IL-13. Nenalezli jsme ani žádné rozdíly v sérových hladinách IL-13 mezi nemocnými operovanými s použitím a bez použití CPB. Přítomnosti IL-13 u nemocných podstupujících kardiologickou operaci je dosud věnována minimální pozornost. Nalezli jsme pouze jednu původní práci, ve které autoři rovněž konstatují pouze minimální odpověď v hladině IL-13 po kardiologické operaci (30). Z našich výsledků lze implikovat, že IL-13 pravděpodobně nesehrává významnější úlohu v průběhu kardiologické operace. Dále z nich vyplývá rozdíl ve funkcích IL-10 a IL-13 se zdůrazněním zásadního protizánětlivého účinku IL-10.

Lze shrnout, že se nám podařilo prokázat významně zvýšenou tvorbu protizánětlivého cytokinu IL-10 již v průběhu operace s vrcholem bezprostředně po operaci u kardiologických nemocných operovaných s použitím CPB. U nemocných operovaných na tepajícím srdci jsou změny sérových hladin IL-10 nejvyšší v první pooperační den. U nemocných operovaných s použitím CPB dochází k významnému zvýšení tvorby prozánětlivého cytokinu IL-6 s vrcholem po operaci. U operovaných bez použití CPB je vrcholu dosaženo první pooperační den. Mezi oběma skupinami jsou v sérových hladinách IL-6 významné rozdíly bezprostředně po operaci a v první pooperační den. Sérové hladiny cytokinu IL-13, který je zapojen do regulací aktivit subsetu TH2 nevykazují časovou závislost a neodlišují se mezi nemocnými operovanými s použitím a bez použití CPB.

Zkratky

CPB	– cardiopulmonary bypass
G-CSF	– kolonie stimulující faktor pro granulocyty
GM-CSF	– kolonie stimulující faktor pro makrofágy
IgE	– imunoglobulin E
IL	– interleukin
INF γ	– interferon gamma
iNOS	– inducibilní NO syntáza
JAK/STAT	– janus kinasa/signal transducers and activatns
MCP	– macrophage chemoattractant protein
MIP-1 α	– macrophage inflammatory protein-1 α
MODS	– multiple organ dysfunction syndrome
MOFS	– multiple organ failure syndrome
NF κ B	– transkripční faktor
SIRS	– systemic inflammatory response syndrome
TH1	– imunoregulační subset TH1 T-lymfocytů
TH2	– imunoregulační subset TH2 T-lymfocytů
Tr	– imunoregulační subset T-lymfocytů

LITERATURA

1. **Rumalla, V., Calvano, S. E., Spotnitz, A. J. et al.:** The effects of glucocorticoid therapy on inflammatory responses to coronary artery bypass graft surgery. *Arch. Surg.*, 2001, 136, s. 1039-1044.
2. **Krejsek, J., Kuneš, P., Andrys, C. et al.:** Přirozená imunita, receptory pro exogenní a endogenní nebezpečné vzory v imunopatogenezi aterosklerózy – I. část: Přirozená imunita, rozlišení signálů nebezpečí. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144, s. 785-789.
3. **Krejsek, J., Kuneš, P., Andrys, C. et al.:** Přirozená imunita, receptory pro exogenní a endogenní nebezpečné vzory v imunopatogenezi aterosklerózy – II. část: Receptory TLR, význam polymorfismu receptorů pro nebezpečné vzory. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144, s. 790-794.
4. **Sablotzki, A., Friedrich, I., Mühlhng, J. et al.:** The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion*, 2002, 17, s. 103-109.
5. **Khan, N. E., de Souza, A., Mister, R. et al.:** A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 21-28.
6. **Diegeler, A., Doll, N., Rauch, T. et al.:** Humoral immune response during coronary artery bypass grafting. A comparison of limited approach, „off-pump“ technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 2000, 102 (Suppl. III), s. 95-100.
7. **Frass, O. M., Bühling, F., Täger, M. et al.:** Antioxidant and antiprotease status in peripheral blood and BAL fluid after cardiopulmonary bypass. *Chest*, 2001, 120, s. 1599-1608.
8. **Wehlin, L., Vedin, J., Vaage, J., Lundahl, J.:** Activation of complement and leukocyte receptors during on- and off pump coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2004, 25, s. 35-42.
9. **Ascione, R., Lloyd, C. T., Underwood, M. J. et al.:** Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, 69, s. 1198-1204.
10. **Opal, S. M., Huber, Ch. E.:** The role of interleukin-10 in critical illness. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2000, 13, s. 221-226.
11. **Roncarolo, M. G., Bacchetta, R., Bordignon, C. et al.:** Type 1 T regulatory cells. *Immunol. Rev.*, 2001, 182, s. 68-79.
12. **Wolk, K., Kunz, S., Asadullah, K., Sabat, R.:** Cutting Edge: Immune cells as sources and targets of the IL-10 family members? *J. Immunol.*, 2002, 168, s. 5397-5402.
13. **Franke, A., Lante, W., Fackeldey, V. et al.:** Proinflammatory and antiinflammatory cytokines after cardiac operation: different cellular sources at different times. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, 74, s. 363-371.
14. **Asimakopoulos, G.:** Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion*, 1999, 14, s. 269-277.
15. **Reinhart, K., Bayer, O., Brunkhorst, F., Meisner, M.:** Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit. Care Med.*, 2002, 30 (Suppl.), s. 302-312.
16. **Volk, T., Döpfner, U. R., Schmutzler, M.:** Stress induced IL-10 does not seem to be essential for early monocyte deactivation following cardiac surgery. *Cytokine*, 2003, 24, s. 237-243.
17. **Volk, T., Schmutzler, M., Engelhardt, L., Docke, W. D. et al.:** Influence of aminosteroid and glucocorticoid treatment on inflammation and immune function during cardiopulmonary bypass. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, s. 2137-2142.
18. **Giomarelli, P., Scolletta, S., Borrelli, E., Biagioli, B.:** Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003, 76, s. 117-123.
19. **Dybdahl, B., Wahba, A., Haaverstad, R. et al.:** On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: more heat shock protein 70 is released after on-pump surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2004, 25, s. 985-992.
20. **Czerny, M., Baumer, H., Kilo, J. et al.:** Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2000, 17, s. 737-742.
21. **Schneider, Ch. P., Schwacha, M. G., Chandry, I. H.:** The role of interleukin-10 in the regulation of the systemic inflammatory response following trauma-hemorrhage. *Biochim. Biophys. Acta – Molecular Basis of Disease*, 2004, 1686, s. 22-23.

22. **Racz, M. J., Hannan, E. L., Isom, W. et al.:** A comparison of short- and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, s. 557-564.
23. **Franke, A., Lante, W., Fackeldey, V. et al.:** Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2005, 28, s. 569-575.
24. **Levy, J. H., Tanaka, K. A.:** Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003, 75, s. 715-720.
25. **Menasché, Ph.:** The systemic factor: the comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 72, s. 2260-2266.
26. **Matata, B. M., Sosnowski, A.W., Galinanes, M.:** Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, 69, s. 785-791.
27. **Corry, D. B., Kheradmand, F.:** Biology and therapeutic potential of the interleukin-4/interleukin-13 signaling pathway in asthma. *Am. J. Respir. Med.*, 2002, 1, s. 185-193.
28. **Foster, P. S., Martinez-Moczygemba, M., Huston, D. P., Corry, D. B.:** Interleukins-4, -5, and -13: emerging therapeutic targets in allergic disease. *Pharmacol. Ther.*, 2002, 94, s. 253-264.
29. **McKenzie, G. J., Emson, C. L., Bell, S. E. et al.:** Impaired development of Th2 cells in IL-13-deficient mice. *Immunity*, 1998, 9, s. 423-432.
30. **Szerafin, T., Brunner, M., Horvath, A. et al.:** Soluble ST2 protein in cardiac surgery: a possible negative feedback loop to prevent uncontrolled inflammatory reactions. *Clin. Lab.*, 2005, 51, s. 657-663.

Autoři děkují paní Bc. Daně Vláškové, staniční sestře JIP KCH a pánům J. Kubičkovi a M. Voltovi, perfusionistům KCH za pomoc při zajištění studie.

Práce byla realizována s podporou MŠMT ČR: MSM 0021620812.

KOMENTÁŘ

K článku M. Kudlové et al. „Kardiochirurgické operace a jejich vliv na sérovou hladinu protizánětlivého cytokinu interleukinu-10“

Poranění, ať již způsobené náhodnými traumaty, nebo chirurgickými zákroky, vyvolá metabolickou a zánětlivou odpověď, která je v první řadě zaměřena na kontrolu rozsahu poranění a jeho reparaci. Lokální zánět je nezbytný pro hojení rány a pro aktivaci lokálních obranných mechanismů proti pronikajícím mikroorganismům. Tato lokální reakce iniciuje také systémovou reakci, která má spíše imunopresivní charakter. Systémová imunoprese je do určité míry fyziologickou reakcí, která má ochránit pacienta proti nekontrolované systémové zánětlivé reakci vyprovokované lokálním poraněním tkáně. Pokud je ovšem poranění rozsáhlejší, zánětlivá reakce perzistuje, začne být neúčinná a může vést v nejhorších případech až k syndromu SIRS – systemic inflammatory response syndrome. Důsledkem těchto závažných stavů může být multiorgánové selhání a smrt. Proto není divu, že se stále hledají parametry, které by dokázaly předvídat rozvoj této závažné komplikace.

Účelem laboratorní diagnostiky v chirurgických oborech je stanovení stupně aktivace nebo suprese imunitního systému, případně stanovení prognosticky relevantních parametrů, které by byly podkladem pro terapeutické zásahy. Pro výzkumné účely lze vyšetřovat v různých časových intervalech různé parametry; pro klinickou praxi jsou však použitelné pouze ty parametry, jejichž stanovení je možné provádět v několikahodinových intervalech, nejsou příliš finančně náročná a jejich význam byl ověřen ve výzkumných studiích. Hledání optimálních parametrů pro určení jejich přínosu je předmětem bádání řady výzkumných týmů na celém světě. Z hlediska cytokinové reakce je lokální zánětlivá reakce charakterizována produkcí prozánětlivých cytokinů, TNF, IL-1, IL-6 a IL-8, zároveň však nastupuje tvorba protizánětlivých až imunopresivních cytokinů, zejména IL-10, eventuálně IL-4 a IL-13. Zejména do stanovení IL-10 se vkládají naděje jakožto možného ukazatele tíže postoperační nebo posttraumatické imunoprese. Význam sledování těchto parametrů však ještě není jednoznačně přijímán.

Autoři se ve svém výzkumu pustili na tenký, ale velmi důležitý led sledování cytokinů po kardiochirurgických operacích. Ověřili dynamiku hladiny IL-13 u kardiochirurgických nemocných operovaných s použitím nebo bez použití CPB. V průběhu operace i ve sledovaném sedmidenním pooperačním období zaznamenali minimální statisticky nevýznamné změny séro-

vé hladiny IL-13. Nenalezli ani žádné rozdíly v sérových hladinách IL-13 mezi nemocnými operovanými s použitím a bez použití CPB. Významu stanovení IL-13 u nemocných podstupujících kardiokirurgickou operaci byla dosud věnována minimální pozornost, z tohoto hlediska je práce téměř prioritní, byť vedla k spíše negativnímu závěru – IL-13 pravděpodobně nehraje významnější úlohu v průběhu kardiokirurgické operace. V případě druhého sledovaného cytokinu IL-10 se autorům podařilo prokázat významně zvýšená tvorba již v průběhu operace s vrcholem bezprostředně po operaci u kardiokirurgických nemocných operovaných s použitím CPB. U nemocných operovaných na tepajícím srdci byly změny sérových hladin IL-10 nejvyšší v první pooperační den. Konečně v případě třetího sledovaného cytokinu IL-6 autoři zjistili, že u nemocných operovaných s použitím CPB dochází k významnému zvýšení tvorby prozánětlivého IL-6 s vrcholem po operaci. U operovaných bez použití CPB je vrcholu dosaženo první pooperační den. Mezi oběma skupinami byly v sérových hladinách IL-6 významné rozdíly bezprostředně po operaci a v první pooperační den.

Dlouhodobě a zatím bez jednoznačných závěrů se vede diskuze, zda provádění kardiokirurgické operace na tepajícím srdci bez použití CPB snižuje riziko rozvoje SIRS a zlepšuje prognózu nemocných. Jsou hlasy pro i proti: Operace s použitím CPB je nákladnější, ale nároky na zručnost operátora jsou naopak větší u operací na tepajícím srdci. Pokud jde o rozvoj zánětlivé reakce, převládá názor, že operace na tepajícím srdci vede k menší systémové zánětlivé odpovědi, neboť nedochází ke kontaktní aktivaci složek krve na umělém povrchu přístrojů zajišťujících CPB a současně je nižší poškození způsobené ischemicko-reperfuční reakcí. Zatímco důsledky kontaktní aktivace krve jsou v literatuře popsány například významně nižší sérovou hladinou elastázy nebo produktů aktivace komplementu u nemocných operovaných bez CPB, situace v tvorbě cytokinů je nejednoznačná. V této studii byla dynamika tvorby IL-6 mezi těmito skupinami odlišná (viz výše). Výsledky jsou částečně v souladu s nálezy dalších autorů a za originální nález lze považovat skutečnost, že bezprostředně po operaci je hladina IL-6 významně vyšší u nemocných operovaných s použitím CPB v porovnání s pacienty operovanými bez použití CPB. V dalším období dochází k úplnému přesmyku a v první pooperační den je hladina IL-6 signifikantně vyšší u nemocných operovaných bez použití CPB. I tento nález dokazuje, že rozdílný kardiokirurgický přístup vede k zásadně jinému průběhu zánětlivé reakce.

Rozdíly v hladinách cytokinů mezi kardiokirurgickými nemocnými operovanými s a bez použití CPB však nelze jednoznačně interpretovat z imunologického hlediska, „co je lepší“. Dá se částečně shrnout, že dynamika tvorby IL-10 zhruba kopíruje dynamiku tvorby prozánětlivých cytokinů, nebo jejich produkci spíše předchází, ale v jiném časovém odstupu od zákroku u obou druhů operací.

Autoři potvrdili skutečnost, že je důležité sledovat dynamiku tvorby cytokinů, nikoliv se zaměřit na izolované stanovení cytokinů, které nepřináší žádnou relevantní informaci. Aktuální hladina cytokinů nezáleží jen na jejich sekreci, ale i na tvorbě jejich inhibitorů, tvorbě komplexů se solubilními receptory, vazbě na cílové buňky apod. Navíc je produkce cytokinů velmi závislá na genetickém pozadí pacienta: Polymorfizmy genů kódujících cytokiny obvykle předurčují „vysoké“ producenty a „nízké“ producenty, což má své důsledky právě v situacích, kdy je aktivován imunitní systém. Jak se s daným podnětem jedinec vypořádá, závisí do určité míry právě na jeho genetické vybavenosti. Ve studii proto postrádám prognostické hledisko stanovení cytokinů: Jaký byl další osud pacientů? Zhojili se všichni bez problémů, byly nějaké komplikace? Byla dynamika tvorby cytokinů – a jakých – závislá na pozdějším klinickém stavu nemocných? Doplnění této studie o tyto ukazatele by zvýšilo přínos této spíše popisné studie. I přes tento nedostatek je práce důležitým příspěvkem do spletité problematiky monitorování imunitní reaktivity pacientů podstupujících náročné kardiokirurgické operace.

Je mutace fillagrinu cestou k řešení patologie atopické dermatitidy?

Fillagrin je protein, který agreguje v keratinocytech intermediální filamenta. V práci identifikovali novou jeho mutaci 2282de14, která je častá v evropské populaci. Semidominantními jsou: heterozygoti s palmární hyperlinearitou anebo s pilární keratózou a homozygoti s pravou *ichtyosis vulgaris*. Hlavním úkolem fillagrinu je formace stratum corneum v rámci epidermální diferenciace. V granulární vrstvě je syntetizován

fosforylovaný polyprotein *profillagrin*, hlavní součást keratohyalinových granul. Granula jsou z 10–12 opakujících se fillagrinových sekvencí, celkem ze 324 aminokyselin, jsou lokalizována v subcelulárních kompartmentech včetně jádra. Profillagrin je při diferenciaci defosforylován zpět na fillagrinové peptidy, a tím celý buněčný skelet kolabuje a buňky se mění v šupiny. Profillagrinové geny jsou na 1q21 chromozómu s několika jinými a tvoří epidermální diferenciální komplex. Velmi pravděpodobně mutace fillagrinových genů jsou základem nejen ichtyózy, ale také atopické dermatitidy.

Na C-terminu je klastr tyrosinu, což může souviset s fosforylací, a tím i s kontrolou fillagrinu. Další proměny lze posuzovat z hlediska mendeliánské poruchy.

Literatura:

Sandilands, A. et al.: Prevalent and rare mutations in gene encoding fillagrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J. invest. Dermatol.*, 2006, 126, s. 1770-1775.

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Soubor nemocných s lymfedémem sledovaných v Lymfologickém centru Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce Praha v letech 2000–2005 Retrospektivní analýza

Vojáčková N., Šebková M., Schmiedbergerová R., Hercogová J.
Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Cílem práce byl rozbor souboru pacientů sledovaných v Lymfologickém centru Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce v letech 2000 až červen 2005.

Metody a výsledky. Celkem bylo do péče zařazeno 329 pacientů, z toho 291 žen a 38 mužů. Analýza byla zaměřena na pohlaví, typ lymfedému a jeho lokalizaci, příčinu vzniku sekundárního lymfedému a výskyt komplikací. Hodnocena byla délka trvání lymfedému do zahájení terapie, způsob léčby a následná domácí péče. Nejčastější příčinou vzniku sekundárního lymfedému byla ablace mamy spojená s exenterací axily (45 % z celého souboru pacientů), jiné operační výkony na prsou bez exenterace axily k lymfedému zpravidla nevedou. Druhou nejčastější příčinou vzniku lymfedému byla gynekologické operace (9 % z celého souboru pacientů), zejména radikální gynekologické operace pro tumor, někdy spojené s radioterapií. Samostatná radioterapie podbřišku může též vést ke vzniku lymfedému.

Závěry. Komplexní terapie lymfedému zahrnující manuální a přístrojovou lymfodrenáž spolu s kompresivní terapií se považuje za jedinou efektivní léčbu lymfedému. Důležitá je i edukace a spolupráce pacienta (následná doživotní péče).

Klíčová slova: primární a sekundární lymfedém, lymfodrenáže, komprese.

ABSTRACT

Vojáčková N., Šebková M., Schmiedbergerová R., Hercogová J.: Cohort of Lymphedema Patients Followed at the Lymphology Centre of the Dermatovenerological Clinic of the 2nd Faculty of Medicine University Hospital Na Bulovce Prague in Years 2000 to 2005

A Retrospective Study

Background. The aim of the study was an analysis of a cohort of lymphedema patients followed at the Lymphology Centre of the Dermatovenerological Clinic of the 2nd Faculty of Medicine University Hospital Na Bulovce Prague in years 2000 to 2005.

Methods and Results. Altogether 329 patients with lymphedema (291 women and 38 men) were included into the study. The type of lymphedema, its localization, cause of secondary lymphedema and the incidence of complications in correlation with sex were analysed. The duration of disease till the beginning of therapy, therapeutical method and the following home care were evaluated. The most frequent cause of the secondary lymphedema was the ablation mammae with axilar exenteration (45 % from the total), other surgical treatment without the axilar exenteration usually do not result in lymphedema. Second most frequent cause of lymphedema was a gynaecological surgery (9 % of total), namely radical gynaecological surgery of a tumor, often combined with radiotherapy. Sole radiotherapy of hypogastrium can also cause lymphedema.

Conclusions. The complex therapy of lymphedema, which includes manual and instrumental lymph drainage together with compressive therapy, represents the only effective treatment of lymphedema. Equally important is the patient's education and collaboration (subsequent life-long care).

Key words: primary and secondary lymphedema, lymph drainage, compressive therapy. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 57–61.

Lymfedém je projevem závažné cirkulační poruchy lymfy v určité oblasti. Klasifikace lymfedému je možná z různých hledisek. Rozděluje se na primární – podmíněný prvotními patologickými změnami lymfatického systému (lymfangiodysplázií) a sekundární – podmíněný patologickými procesy mimo lymfatický systém, jež vedou k blokáde mízního řečiště. Primární lymfedém může být idiopatický nebo s dědičným výskytem (Meigeův syndrom, Milroyův syndrom). Jiné dělení primárního lymfedému je na typ hypoplastický (proximální a distální) a hyperplastický (1). Sekundární lymfedém může mít řadu příčin (operace, traumata, radioterapie, metastatický rozsev, posttromboflebitický syndrom, recidivující eryzipel) (1, 2). Diagnóza se stanoví na podkladě cílené anamnézy, fyzikálního vyšetření aspekci a palpaci. Specifický diagnostický význam se připisuje Stemmerovu znamení (ztluštění kůže a podkoží palce a 2. prstu nohy). Při nejasném nálezu se využívá lymfoscintigrafie, která umožňuje zhodnocení morfologie lymfatického systému i posouzení transportní kapacity lymfatického oběhu. Lymfedém je závažné chronické onemocnění, které zatěžuje nemocné fyzicky i psychicky. Není-li včas a adekvátně léčen, vede k ireverzibilním změnám s následnými komplikacemi (recidivující záněty, fibrotizace, indurace tkáně). Nemocní s lymfedémem vyžadují komplexní terapeutický přístup, zahrnující fyzikální léčbu, farmakoterapii a v indikovaných případech léčbu chirurgickou.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Pacienti s lymfedémem jsou sledováni a léčeni v Lymfologickém centru Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce od roku 1992. Zakladatelem tohoto centra byl MUDr. Miroslav Bechyně, CSc. (1926–2003), který zde působil v letech 1992–1998. MUDr. Bechyně je považován za průkopníka lymfologie v České republice. Byl u zrodu Ligy proti otokům, která sdružuje pacienty s lymfedémem. Byl spoluzakladatelem České lymfologické společnosti. Podílel se na vývoji přístroje pro intermitentní presoterapii. Je autorem souborné publikace o problematice lymfedému (1), vedl lymfologické kurzy.

Soubor zahrnuje pacienty s lymfedémem zařazené do péče v období od ledna 2000 do června 2005. Diagnóza byla stanovena klinicky a v 28 případech lymfoscintigraficky. Při rozboru souboru jsme se zaměřili na pohlaví, typ a lokalizaci lymfedému, příčiny vzniku sekundárního lymfedému a výskyt komplikací. Dalšími sledovanými znaky byly doba trvání lymfedému do zahájení léčby, způsob terapie a doporučená následná léčba.

VÝSLEDKY

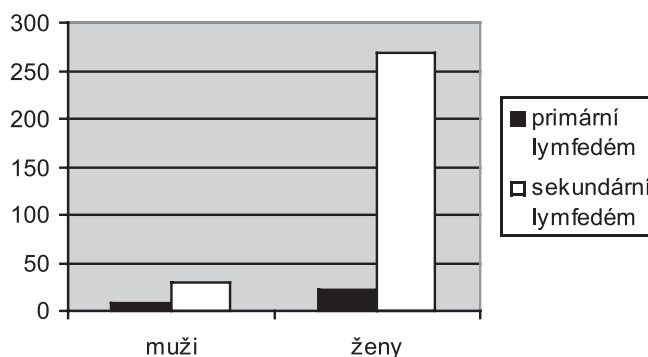
V období od ledna 2000 do června 2005 bylo v Lymfologickém centru Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce vyšetřeno celkem 329 pacientů s diagnózou lymfedému. V souboru významně převažovaly ženy v počtu 291 (88,5 %), mužů bylo pouze 38 (11,5 %).

Analýza souboru a sledované znaky

Typ lymfedému (graf 1)

U obou pohlaví je sekundární lymfedém v převaze, u žen

byl zaznamenán 269x, u mužů 30x. Primární lymfedém byl diagnostikován 22x u žen a 8x u mužů.

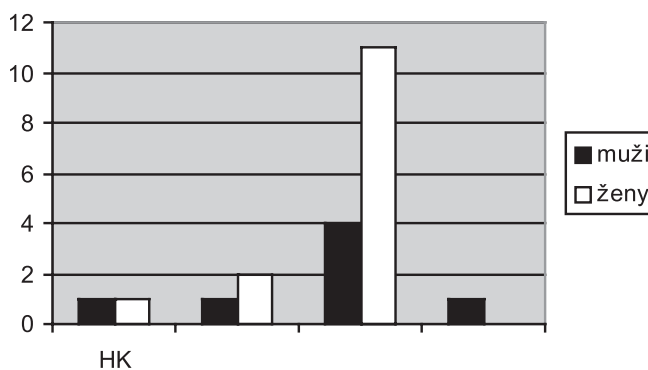


Graf 1. Zastoupení typů lymfedému

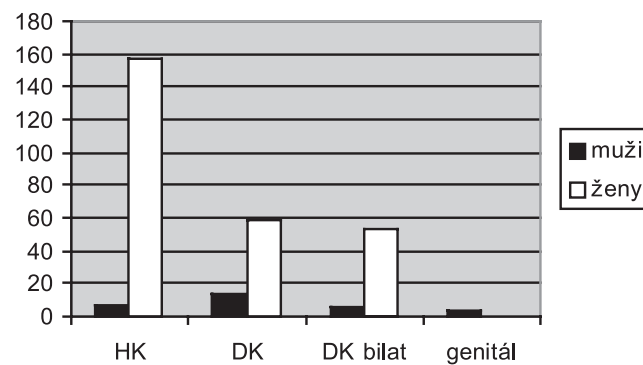
Lokalizace lymfedému (graf 2 a 3)

Primární lymfedém byl lokalizován převážně na dolních končetinách – u žen 21x a u mužů 6x. Primární lymfedém horních končetin jsme odhalili pouze v jednom případě u muže i ženy, jeden muž měl kombinaci primárního lymfedému jedné horní a jedné dolní končetiny.

Sekundární lymfedém u žen naopak převažoval na horních končetinách – 157 případů, jedna dolní končetina byla postižena u 59 žen a obě dolní končetiny u 51 žen. U mužů převažovalo postižení jedné dolní končetiny – 14 případů, následovalo postižení jedné horní končetiny – u 7 mužů a obou dolních končetin – u 6 mužů. Sekundární lymfedém genitálu měli 3 muži.



Graf 2. Lokalizace primárního lymfedému



Graf 3. Lokalizace sekundárního lymfedému

Příčiny sekundárního lymfedému (tab. 1 a 2)

Nejčastější příčinou sekundárního lymfedému u žen byla ablace mammy s exenterací axily – 147 případů. Druhým nejčastějším důvodem byla gynekologická operace, zpravidla se jednalo o radikální operaci pro tumor, často spojenou následně s radioterapií. Při inoperabilním nálezu byla příčinou samostatná radioterapie podbřišku – 29 případů. Dalšími důvody vzniku lymfedému byly chronická venózní insuficience s trombózou – 21 případů a lipohypertrofie – 21 případů, 18x byl příčinou eryzipel, 7x byl zaznamenán v předchorobí úraz. Dalšími méně častými etiologickými faktory byly: operace kloubů dolních končetin, operace tlustého střeva, lymfadenopatie a extirpace uzlin, erythema migrans, leiomyosarkom stehna, kanylace žil, operace páteře, femoropopliteální bypass, plastická operace a absces stehna. V 10 případech byla etiologie nejasná (tab. 1).

Tab. 1. Příčiny sekundárního lymfedému u žen

Příčiny sekundárního lymfedému – ženy	počet	procenta
ablace mammy	147	54,6
gynekologická operace, radioterapie podbřišku	29	10,8
CVI, trombóza	21	7,8
lipohypertrofie	21	7,8
eryzipel, CVI, trombóza	18	6,7
nejasné etiologie	10	3,7
úraz – fraktura kostí, ztrátová poranění	7	2,6
operace kloubů DK – totální endoprotézy	3	1,1
resekce tlustého střeva pro karcinom	2	0,7
lymfadenopatie, extirpace uzlin	2	0,7
erythema migrans	1	0,4
leiomyosarkom stehna	1	0,4
kanylace žil	1	0,4
operace páteře	1	0,4
femoropopliteální bypass	1	0,4
plastická operace – liposukce, plastika stehenních valů	3	1,1
absces stehna	1	0,4
celkem	269	100

Nejčastější příčinou sekundárního lymfedému u mužů byl eryzipel – 9 případů, ablace mammy 4x, chronická venózní insuficience a nádor v inguině po 3 případech. Etiologie se nepodařilo objasnit u 2 pacientů, lipohypertrofie byla identifikována jako příčina též u 2 pacientů. U zbývajících nemocných vzniku lymfedému předcházely: operace prostaty, femoropopliteální bypass, radioterapie břicha, operace ledviny, recidivující furunkly a plicní operace (tab. 2).

Trvání lymfedému do zahájení léčby

Celkem 121 pacientů mělo potíže s otokem léta (4–10 let) před zahájením terapie. V poslední době přibývalo naopak pacientů, kteří se dostavili již s prvními známkami otoku, a to do půl roku trvání obtíží (79 nemocných). Jeden rok trvání otoku udalo 52 pacientů, 2 roky 27 pacientů a 3 roky se vyvíjel otok v 11 případech.

Tab. 2. Příčiny sekundárního lymfedému u mužů

Příčiny sekundárního lymfedému – muži	počet	procenta
recidivující eryzipel	9	30
ablace mammy	4	13,3
CVI	3	10
nádor inguiny – metastáza melanomu, sarkom	3	10
lipohypertrofie	2	6,7
operace prostaty pro karcinom	2	6,7
nejasné etiologie	2	6,7
bypass DK	1	3,3
radioterapie břicha pro karcinom střeva	1	3,3
operace ledviny pro karcinom	1	3,3
recidivující furunkly na stehnech	1	3,3
plicní operace-resekce pro karcinom	1	3,3
celkem	30	100

Komplikace

Nejčastější komplikací byl eryzipel u 51 pacienta (15,5 %). V 17 případech (5 %) byly přítomny tinea pedis a/nebo onychomykóza. Tromboflebitidu či flebotrombózu mělo 5 pacientů (1,5 %). Vznik bércového vředu jsme zaznamenali u 1 pacienta. Komplikace se objevily zpravidla v průběhu neléčeného lymfedému, recidivující eryzipely i po léčbě a stabilizaci otoku.

Léčba

Komplexní terapii, která zahrnuje manuální a přístrojovou lymfodrenáž 14komorovým přístrojem (pneoven, lymfoven) spolu s kompresí elastickými obinadly a cvičením, podstoupilo 277 pacientů. Pouze kompresí bylo léčeno 32 nemocných. U 10 pacientů léčba probíhala kombinací přístrojové lymfodrenáže a komprese. Pouze cvičení bylo indikováno u 5 pacientů a pouze přístrojová lymfodrenáž u 3 pacientů. Operační řešení lymfedému bylo zvoleno jako léčebná metoda u 2 pacientů, následovaná kompresí obinadly či punčochou.

Následná péče

Všichni pacienti souboru byli následně léčeni kompresivní terapií – elastickými obinadly, punčochami (lýtková, stehenní, punčocháče – standardní nebo na míru) nebo rukávy (standardní nebo na míru). Všichni nemocní byli zaškoleni v provádění lymfodrenážních hmatů, všem bylo doporučeno cvičení. Domácí přístrojovou terapii dostalo po schválení revizním lékařem 85 pacientů (26 %). Tento přístroj pro domácí péči je sedmikomorový, návlek dle typu postižení na horní končetinu, dolní končetinu nebo bedra–hýždě.

DISKUZE

Ročně se objevuje 200 nových pacientů s lymfedémem na 500 tisíc lidí, tj. 40:100 000 obyvatel. Asi 60 % pacientů samo žádá o vyšetření pro obtíže, která trvají již léta. Lékaři sami diagnostikují zhruba 40 % případů. V průměru

10 milionů lidí na světě má lymfedém jako sekundární následek po terapii karcinomu prsu a pánve, po rekurentních infekcích, po zraněních a po cévně chirurgických zákrocích. Lymfedém ve 20–25% vzniká do 2 let po ablaci mammy s exenterací uzlin. Na celém světě nacházíme asi 90 milionů lidí, kteří mají lymfedém primárně pro parazitární infekci. Přičteme-li lymfedém, který má za příčinu chronickou venózní insuficienci, počet nemocných se zvyšuje na 300 milionů (3).

Analýza sledovaného souboru pacientů ukázala, že ženy tvoří 88,5 % všech pacientů léčených pro lymfedém. Primární lymfedém představuje asi 10 % (30 z 329). Nejčastějším je sekundární lymfedém po ablaci mammy s exenterací axily (45 % ze všech pacientů), samostatné operační výkony na prsou bez exenterace axily k rozvoji lymfedému zpravidla nevedou. Druhou nejčastější příčinou byly gynekologické operace převážně pro tumor, často spojené s následnou radioterapií. K rozvoji lymfedému vedla též samostatná radioterapie podbřišku pro základní neoperabilní diagnózu nádoru vaječníku či dělohy.

V literatuře je uváděna incidence vzniku sekundárního lymfedému po operaci mammy a axilárních uzlin v rozmezí 6–83 % (4). Byla provedena řada klinických studií zaměřených na sledování vzniku pooperačního lymfedému horních končetin (4–6). Někteří odborníci dávají vznik sekundárního lymfedému na horních končetinách do souvislosti s dalšími spolupůsobícími faktory, jiní tuto asociaci ve sledových souborech nenacházejí (4). Mezi tyto faktory patří exenterace uzlin, radioterapie, chirurgický zákrok na dominantní straně, úraz či infekce končetiny, nadváha (BMI nad 25) a menopauza (4, 7). Z uvedeného vyplývá, že naše data s výskytem lymfedému po ablaci mammy s exenterací axily v 45 % jsou srovnatelná s ostatními soubory.

U žen po gynekologických operacích je incidence sekundárního lymfedému 18 % (8), v našem souboru 9,9 %. Faktory zvyšující riziko vzniku pooperačního lymfedému dolních končetin jsou exenterace inkuinálních uzlin a následná radioterapie. U těchto pacientek incidence sekundárního lymfedému dosahuje až 47 % (8).

Studie ukazuje, že sekundární lymfedémy po onkologických operacích, které jsme zaznamenaly v našem souboru v 57 % případů, jsou častou a mnohdy i časnou komplikací. První známky otoku se mohou objevit záhy po operaci či radioterapii, nejčastěji do jednoho roku. Méně často pacienti udávají první obtíže až s odstupem, výjimečně i několika let. Pacienty po onkologických operacích je třeba sledovat a předcházet vzniku otoků. Mezi preventivní opatření patří polohovací cvičení, omezení zátěže končetiny, ochrana před traumatem. Doporučuje se vyvarovat se přehřátí (horké koupele, saunování), neaplikovat injekce, neodebírat krev ze žil ohrožené oblasti. V případě rozvoje lymfedému je bezpodmínečně nutné včas zahájit komplexní terapii. Důležitou roli hraje správná komprese končetiny (9), která je v některých případech dostačující a není nutná přístrojová ani manuální lymfodrenáž (3). Ke každému pacientovi přistupujeme individuálně podle anamnézy, výsledků provedených vyšetření, klinického nálezu, typu otoku a stadia onemocnění. Léčba probíhá ambulantně nebo za hospitalizace. Frekvence ošetření je zpravidla 5x týdně po dobu 4–6 týdnů. Pokud je pacient hospitalizován, probíhá léčba denně.

Komplexní terapie lymfedému znamená kombinaci manuální a přístrojové lymfodrenáže, správnou a dostatečnou kompresi a cvičení. Ke kompresi jsou používána elastická obinadla se středním nebo krátkým tahem, vhodné je též použití inlayí (molitanové a jiné houbičky, různých tvarů a velikostí). Po stabilizaci otoku jsou ke kompresi používány punčochy, punčocháče a návleky II.–IV. kompresivní třídy, předepisované na poukaz, standardní nebo vyráběné na míru, které podléhají schválení revizním lékařem. U pacientů s těžkou formou lymfedému je indikována domácí přístrojová terapie (po schválení revizním lékařem). Podle typu a lokalizace lymfedému s ohledem na celkový stav pacienta jsou možné různé jiné kombinace antiedémové léčby, jejíž základem je vždy komprese. Zatímco fyzikální léčba lymfedému je již běžně prováděna, farmakologická léčba si své místo v terapeutickém plánu stále hledá. Diuretika, která bývají často ordinována, nejsou lékem volby, z hlediska patofyziologie lymfedému nejsou oprávněná (10). U oblíbených venofarmak je primární těžiště účinku v ovlivnění žilního systému, efekt na lymfatický systém je sekundární. Při kombinaci venofarmak s fyzikální léčbou, a to především při lokalizaci otoku na dolních končetinách, lze očekávat příznivý efekt. Své opodstatnění ve farmakologickém ovlivnění lymfedému jistě mají kombinované enzymové přípravky aplikované perorálně a působící systémově, jež zasahují do patofyziologických mechanismů, které vyvolávají a udržují lymfedém. Jejich použití je ale jen doplňkem, nejde o kauzální léčbu.

V péči o pacienta s lymfedémem je neméně důležitá úzká spolupráce lymfologa s chirurgy, onkology a dalšími specialisty. Dermatolog musí včas léčit zánětlivé komplikace lymfedému. Nelze opomenout compliance a edukaci pacienta, protože lymfedém je onemocnění vyžadující denní a celoživotní péči.

ZÁVĚR

Na naší klinice jsou v lymfologii vyškoleni 3 lékaři a 3 zdravotní sestry. Pacienti mají možnost hospitalizace na klinice nebo ambulantní léčby ve 3 ambulancích. Za rok 2005 bylo v ambulanci provedeno celkem 372 vyšetření u pacientů se sekundárním lymfedémem, z toho bylo 102 mužů a 270 žen, a 32 vyšetření u pacientů s diagnózou primárního lymfedému, z toho bylo 11 mužů a 21 žen. K lymfodrenážní kúře za hospitalizace bylo přijato celkem 33 pacientů, z toho 6 mužů a 27 žen, u jednoho muže se jednalo o primární lymfedém, ostatní pacienti byli léčeni pro lymfedém sekundární.

Lymfedém (primární i sekundární) je léčitelný, přestože následná péče je trvalá doživotní, vyžaduje úzkou spolupráci mezi pacientem a lékařem. Včasné zahájení terapie lymfedému znamená i lepší efekt léčby a návrat pacienta do běžného života. Vzhledem k vysoké pravděpodobnosti vzniku sekundárního lymfedému u nemocných po onkologických operacích je větší informovanost lékařů všech oborů nezbytná a zásadní pro prognózu pacienta.

Péče o pacienty s lymfedémem je poskytována v lymfologických centrech, v České republice jsou dvě univerzitní centra na dermatovenerologických klinikách (v Praze ve FN Na Bulovce a v Brně ve FN u sv. Anny).

Zkratky

BMI – body mass index

LITERATURA

1. **Bechyně, M., Bechyňová, R.:** Mízní otok – lymfedém. Komplexní terapie. Praha, Phlegomedica, 1997.
2. **Williams, A. F., Franks, P. J., Moffatt, C. J.:** Lymphedema: estimating the size of the problem. Palliat. Med., 2005, 19, s. 300-331.
3. **Kafková, H., Kojanová, M.:** Lymfedém. Postgraduální medicína, 2003, 5, s. 626-633.
4. **Clark, B., Sitzia, J., Harlow, W.:** Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. QJM, 2005, 98, s. 343-348.
5. **Hinrichs, C. S., Watroba, N. L., Rezaishiraz, H. et al.:** Lymphedema secondary to postmastectomy radiation: incidence and risk factors. Ann. Surg. Oncol., 2004, 11, s. 573-580.
6. **Loudon, L., Petrek, J.:** Lymphedema in women treated for breast cancer. Cancer pract, 2000, 8, s. 65-71.
7. **van der Veen, P., de Voogdt, N., Lievens, P. et al.:** Lymphedema development following breast cancer surgery with full axillary resection. Lymphology, 2004, 37, s. 206-208.
8. **Ryan, M., Stainton, M. C., Slaytor, E. K. et al.:** Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynecological cancer. Obstet. Gynecol., 2003, 43, s. 148-151.
9. **McNeely, M. L., Magee, D. J., Lees, A. W. et al.:** The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. Breast. Cancer Res. Treat., 2004, 86, s. 95-106.
10. **Foldi, M.:** Sind Diuretika für die Behandlung eines Lymphödems (und andere lokalisierte Ödeme) geeignet? Her. Kreisla., 1973, 5, s. 429-434.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Vojáčková N. Šebková M., Schmiedbergerová R., Hercogová J. „Soubor nemocných s lymfedémem sledovaných v Lymfologickém centru Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce Praha v letech 2000 – Retrospektivní analýza“

Pacienti s otoky dolních končetin představují v medicínské praxi běžný diagnostický a léčebný problém. Pečlivý anamnestický rozbor za pomoci laboratorních vyšetření a zobrazovacích technik vede u většiny případů otoků ke stanovení jejich příčiny se zaváděním následné kauzální léčby. Ne vždy tomu je u onemocnění lymfatické tkáně, především pak u lymfedému. Primární lymfedém, ať už dědičně familiární, nebo nedědičný, patří k několika cévním onemocněním, které dosud nedokážeme kauzálně léčit. Diagnóza primárního lymfedému je často obtížná a je stále ve většině případů diagnózou vylučovací s výjimkou těžkých případů. Je ale až s podivem jaké je všeobecné nízké povědomí v lékařské veřejnosti o tomto onemocnění, jeho etiologii, léčbě (kolik nemocných je zbytečně a hlavně neúčinně léčeno diuretiky), jak málo se ví o vyšetřovacích postupech a možnostech lymfologických zobrazovacích metod (mízní systém byl posledním systémem lidského těla, který se podařilo naplnit kontrastní látkou a zobrazit Kinmonthem v roce 1952 (1)). Lymfografie, resp. méně invazivní lymfoscintigrafie je především doménou onkologie, kde umožňuje diagnostiku primárních i metastatických procesů mízních uzlin, umožňuje posoudit změny v proudění mízy, morfologii a funkční poměry mízního systému, tedy často u tzv. sekundárního lymfedému, který vzniká nejčastěji po zákrocích na lymfatickém systému (po odstranění lymfatických uzlin pro rakovinu, po ozáření, traumatu a jiných noxách). Se sekundárním lymfedémem se setká 10–40 % nemocných, kteří podstoupili onkologickou operaci, většinou s následnou radioterapií (2). S rozvojem onkologie se tak zvyšuje počet nemocných, kteří se po zákroku uzdraví, ale musejí se dlouhodobě potýkat s otokem. Neléčený nebo nevhodně léčený lymfedém může vést až k invalidizaci a vyvolává často i psychické problémy. Terapie lymfedému, zejména jeho pozdních stadií, je velmi svízelná a někdy již nemožná. Proto je třeba položit důraz především na záchyt časného stadia. Za zlatý standard léčby primárního i sekundárního lymfedému je dnes považována „Komplexní dekongestivní terapie“ (CDT – Complex Decongestiv Therapy) vhodně doplněná podpůrnými léčebnými postupy (např. magnetoterapií, diatermií), dlouhodobou farmakoterapií (enzymoterapií) a rovněž psychoterapií (3, 4). Chirurgická rekonstrukční léčba se v provádí jen na několika pracovištích ve světě, ale výsledky nejsou prověřeny studiemi. V našich podmínkách se provádí jen resekční výkony k redukci objemu postižených tkání lipo hypertrofií (5). V článku zmíněný MUDr. Miroslav Bechyně, CSc. stál u vzniku ambulantní sítě lymfologických center v Čes-

MUDr. Miroslav Chochola, CSc.
II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: +420 224 963 186, e-mail: miroslav.chochola@vfn.cz

ké republice. Nelze nezpomenout, že tento projekt vznikl těžce, často i kvůli zbytečnému nepochopení a určité bagatelizaci z řad lékařské veřejnosti. Díky jeho nesmírné obětavosti a vytrvalosti máme dnes k dispozici vybudovanou síť lymfologických center, která mají své pevné místo především v návaznosti na onkologická pracoviště a umožňují komplexní dekongestivní léčbu řadě nemocným převážně po onkochirurgických výkonech.

LITERATURA

1. **Bechyně, M., Bechyňová, R.:** Mízní otok – lymfedém. Komplexní terapie. Praha, Phlegomedica, 1997.
2. **Kavková, H., Kojanová, M.:** Lymfedém. Postgraduální medicína, 2003, 5, s. 626-633.
3. **Holtgreffe, K. M.:** Twice-weekly complete decongestive physical therapy in the management of secondary lymphedema of the lower extremities. Phys. Ther. 2006, 86, s. 1128-1136.
4. **Clodius, L.:** Psycholymphology: why not all patients with chronic lymphedema want therapy. Lymphology, 2006, 39, s. 104-107.
5. **Matsubara, S, Sakuda, H, Nakaema, M, Kuniyoshi, Y.:** Long-term results of microscopic lymphatic vessel-isolated vein anastomosis for secondary lymphedema of the lower extremities. Surg. Today, 2006, 36, s. 859-864.

KNIHY

Nicholls, A., Wilson, I.: **PERIOPERATIVE MEDICINE: MANAGING SURGICAL PATIENTS WITH MEDICAL PROBLEMS**

Oxford, Oxford University Press, 2000.

Překlad MUDr. Suchardová I.: **PERIOPERAČNÍ MEDICÍNA**

Praha, Galén, 2006, 370 s., vydání první, formát 160 x 230 mm, váz., čb., cena 600 Kč. ISBN 80-7262-320-6.

I když by se mohlo na první pohled zdát nenáležitě, že právě internista referuje o knize určené především chirurgům – není tomu tak. Tato kniha není »žádného oboru«.

Podle seznamu autorů se na ní podíleli především anesteziologové a různí interní specialisté (gastroenterolog, endokrinolog, pneumolog, kardiolog), ale i molekulární biolog, neurolog a další. Ti všichni přispěli do této knihy, určené především chirurgům (ale nejen jim) svými znalostmi a názory. Tento titul nebyl ještě v naší literatuře vydán a i ve světovém písemnictví je výjimečný. Přitom jde o problematiku velmi závažnou dotýkající se (v různé

míře) většiny chirurgicky nemocných. Ti totiž nepřicházejí na chirurgická pracoviště pouze s jedním zdravotním problémem a po komplexním interním vyšetření, ale přinášejí s sebou některá závažná interní onemocnění. Je, bohužel, pravdou, že zpravidla nejde o jedno onemocnění – zvláště senioři jsou v závislosti na stoupajícím věku stále více polymorbidní. Tato skutečnost vyžaduje zohlednění, vždyť na ni často (jenom často?) závisí výsledek operace.

Publikace přináší názory na léčbu/postupy u většiny závažných stavů (především chorob masového výskytu, např. ICHS, diabetes mellitus, CHOPN aj.), s nimiž se chirurg i anesteziolog setkává v rutinní praxi. Doporučení diagnostických a léčebných postupů mají chránit nemocného před zdravotním a lékaře před eventuálním forenzním dopadem nestandardních postupů a opomnění.

Kniha je rozdělena do tří částí. V první (102 s.) jsou probírána opatření obecného charakteru (klasifikace operačního rizika, jednodenní chirurgie, profylaxe TEN, léčba bolesti). Ve druhé jsou uvedena doporučená vyšetření a léčba nemocných s kardiovaskulárními, respiračními, renálními, endokrinologickými, gastroenterologickými a hematologickými chorobami. Třetí

část je zaměřena emergentním stavům u chirurgických nemocných (zástava oběhu a dýchání, srdeční arytmie, iontová dysbalance, horečka, pooperační ikterus aj.).

Text byl revidován internistou-kardiologem a anesteziologem a přizpůsoben našim odborným postupům. Je srozumitelný, lehce se čte a dobře se bude pamatovat. Je klinicky orientován, patofyziologické informace jsou omezeny jen na nezbytné k pochopení léčebných opatření.

Složitější vztahy pomáhají vysvětlit a zpřehlednit četné tabulky. Zásadní literatura je uváděna vždy za kapitolou, podrobný rejstřík (37 s.) umožňuje přesnou a rychlou orientaci v odborném textu.

Komu knihu doporučit? Autoři ji doporučují především mladším chirurgům a anesteziologům, kteří nesou odpovědnost nejen za operační výkony v jejich průběhu, tak i v pooperačním období. Zvláště knihu ocení lékaři menších/malých nemocnic, kde nemají chirurgové ani anesteziologové možnost kdykoliv konzultovat složitější interní onemocnění s odborníkem daného oboru (kardiologem, pneumologem, hematologem).

*Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1*

PŮVODNÍ PRÁCE

P53 pozitivita v nenádorové sliznici u pacientů s povrchovým uroteliálním karcinomem močového měchýře

Soukup V., Babjuk M., ¹Dušková J., Pešl M., Szakácsová M., Zámečník L., Dvořáček J.

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

¹Patologický ústav 1. LF UK, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Cílem naší studie je posoudit míru p53 pozitivitu ve vzorcích z nenádorové sliznice u nemocných s povrchovým uroteliálním karcinomem močového měchýře, respektive uvážit prognostický význam tohoto ukazatele.

Metody a výsledky. V rámci prospektivní studie byly u 45 pacientů odebrány studené biopsie z nenádorové sliznice v jedné době s TUR povrchového uroteliálního karcinomu. K detekci proteinu p53 byla použita monoklonální protilátka BP53-12-1, vyšetřeno bylo vždy minimálně 200 jader v několika reprezentativních polích. Takto barvené preparáty byly vyhodnocovány v obrazové analytickém systému LUCIA. K interpretaci nálezů byla použita semikvantitativní metoda McCartyho v modifikaci dle Bacusové, intenzita p53 pozitivitu byla vyčíslena jako tzv. HSCORE, přičemž platí, že $HSCORE = \sum Pi (i + 1)$, kde i je jeden ze 4 stupňů pozitivitu, Pi je procento pozitivních jader. Všichni pacienti byli následně sledováni a léčeni dle obvyklých schémat, délka sledování byla 23–50 měsíců. Výsledky byly hodnoceny pomocí statistického systému SAS (Cary, USA). Recidiva tumoru byla zaznamenána u 30 pacientů, z toho u 7 došlo v průběhu dalšího sledování k progresi onemocnění. Průměrná hodnota HSCORE u nemocných bez recidivy byla 130,2, ve skupině s recidivou 162,5, v podskupině nemocných s následnou progresí 169,2, přičemž hodnota HSCORE statisticky signifikantně souvisela s rizikem recidivy onemocnění.

Závěry. Míra p53 pozitivitu v nenádorové sliznici u nemocných s povrchovým uroteliálním karcinomem může přinášet určitou pomocnou informaci stran předpovědi rizika možné budoucí recidivy onemocnění. Definitivní hodnocení bude možné po provedení rozsáhlejších studií.

Klíčová slova: uroteliální karcinom močového měchýře, protein p53, nenádorová sliznice, multifokalita.

ABSTRACT

Soukup V., Babjuk M., Dušková J. et al.: The p53 Positivity in Non-tumor Mucosa in Patients with Superficial Urinary Bladder Cancer

Background. The aim of the study is to assess the prognostic value of p53 positivity in the non-tumor mucosa of urinary bladder in patients with superficial urinary bladder carcinoma.

Methods and Results. In 45 patients cold cup non-tumor mucosa samples were taken at the same time with the TUR of superficial urinary bladder carcinoma prospectively. Monoclonal antibody BP53-12-1 was used for the detection of p53 protein. When identifying positive colouring only the nuclear immunoreactivity was being evaluated. 200 nuclei at minimum were examined in several representative fields. The McCarthy method in Bacus modification was used to analyse the findings. It is a semiquantitative method which detects not only the percentage of p53 positive cells but also the intensity of positivity classified into four degrees (0 – negative, 1 – slightly positive, 2 – distinctly positive, 3 – strongly positive). The intensity of p53 positivity was quantified as HSCORE, where $HSCORE = \sum Pi (i + 1)$, in which i is one of the four see above degrees and Pi fluctuates from 0 % to 100 %. The result is a numerical figure from 100–400. A negative finding is of HSCORE 100, HSCORE of 400 is the highest possible. The samples were analysed in the analytical system LUCIA. The borderline value was quantified to HSCORE 200. All patients were carefully followed up and treated using usual schemes. The results were evaluated by the use of SAS system (Cary, USA). Thirty patients recurred during the follow-up and 7 of them progressed. The average HSCORE in those who did not recur was 130.2, in patients with the recurrence of tumor it was 162.5 and in patients with progression it was 169.2. We have found a correlation between the HSCORE and the risk of recurrence, which was statistically significant.

Conclusions. The p53 positivity in non-tumor mucosa of urinary bladder in patients with superficial bladder cancer may bring additional information when predicting the risk of recurrence. More extensive studies need to be carried out.

Key words: bladder carcinoma, p53 protein, non-tumor mucosa, multifocality.

So.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 63–67.

Povrchové karcinomy močového měchýře (Ta, T1) tvoří v době diagnózy 70–80 % všech uroteliálních nádorů (1). Je možné je odstranit transuretrální resekci, nemocného však ohrožují vznikem recidiv, které se při dlouhodobém sledování objevují až v 88 % (2). V případě recidivy se můžeme dokonce setkat s progresí, tedy s přechodem nádoru do formy infiltruující, která je již spojena s bezprostředním rizikem vzniku metastáz. V praxi je tedy zřejmé, že povrchové karcinomy močového měchýře (KMM) představují ve skutečnosti onemocnění s velmi heterogenním průběhem. Na jedné straně stojí nádory s minimálním maligním potenciálem a na druhé straně agresivní povrchové nádory, které přes intenzivní lokální léčbu záhy přecházejí do infiltruující formy. Předpověď průběhu onemocnění již v době diagnózy se stává základním problémem léčby povrchových nádorů močového měchýře. Dokonalá prognóza totiž umožní individuálně a včas volenou léčbu. Rutinně používané prognostické faktory (stupeň diferenciace, plošný rozsah tumoru, četnost předchozích recidiv apod.) nedokáží beze zbytku předpovědět individuální průběh povrchového KMM. Velká pozornost je proto věnována nejrůznějším molekulárním prognostickým faktorům, které mohou při předpovědi budoucího chování malignity přinést další nezávislou informaci.

Mezi vůbec nejčastěji vyšetřované molekulární prognostické faktory patří gen TP53. Jednou z hlavních funkcí genu TP53 je regulace průběhu buněčného cyklu. Abnormální funkce TP53 zabraňuje buňkám v naprogramované buněčné smrti – apoptóze. Důsledkem pokračování buněčného cyklu je progresivní genomová nestabilita, proto je abnormální funkce TP53 patrná často v souvislosti s tumory s nízkou úrovní histologické diferenciace (vysokým grade), u kterých dochází k dalším genetickým a epigenetickým změnám usnadňujícím proces nádorové invaze a metastazování. Následkem mutací TP53 je změna konformace a zvýšení stability proteinu p53, což se projeví až dvacetinásobným prodloužením jeho poločasu. Výsledkem je vyšší hladina jaderného p53 a možnost jeho detekce imunohistochemicky pomocí protilátek. Díky snadnému provedení se v současnosti imunohistochemické vyšetření stalo nejčastěji používanou metodou detekující patologii p53. U karcinomu močového měchýře jsou mutace TP53 spojeny s nižším stupněm histologické diferenciace tumoru (vyšším grade), s pokročilejší hloubkou nádorové invaze, u povrchového nádoru s rizikem progresu do infiltruující formy (3). Navzdory velkému počtu publikací přesná hodnota p53 jako prognostického markeru, nebyla stále jednoznačně určena (4). Prognostický význam stanovení imunohistochemické exprese p53 ve vzorcích nenádorové sliznice doposud nebyl v literatuře publikován.

Jednou z nejvýznamnějších charakteristik karcinomu močového měchýře je četný výskyt synchronní a metachronní multifokalita. Bylo již prokázáno, že nemocní s mnoho-

četným tumorem mají vyšší riziko recidivy (5, 6). Mechanismus vzniku synchronní a metachronní multifokalita uroteliálního KMM zůstává nejasný. V literatuře byly publikovány dvě základní hypotézy. Podle první je příčinou multifokalita migrace nádorových buněk z primárního tumoru do nenádorového urotelu. Tuto teorii podporuje analýza multifokálních a recidivujících tumorů, podle které tyto tumory mají identický klonální původ (7–9).

Druhá základní teorie je teorie plošného defektu, která je založena na předpokladu, že do vytváření tumorů je zavzata sliznice jako celek a karcinom močového měchýře může být považován za slizniční onemocnění. Podle této teorie dochází působením karcinogení události k tvorbě mnoha částečně transformovaných buněčných klonů, přičemž pokud v těchto buňkách dojde k dalšímu genetickému poškození, vznikne oligoklonární tumor (10–13). Názor na příčinu multifokalita KMM není tedy doposud jednoznačný a měl by být předmětem dalšího zkoumání.

Cílem studie bylo zhodnotit prognostický význam zvýšené exprese p53 v nenádorové sliznici a uvážit, zda může mít určitý vliv při stanovení mechanismu vzniku synchronní a metachronní multifokalita uroteliálního KMM.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V rámci prospektivní studie byly od ledna 2000 do května 2002 u 45 pacientů s povrchovým uroteliálním KMM vyšetřeny vzorky tkáně nenádorové sliznice. Studená biopsie z nenádorové sliznice byla provedena ve stejné době jako transuretrální resekce (TUR) povrchového KMM. Vzorek z nenádorové sliznice byl odebrán z místa alespoň 3 cm vzdáleného od tumoru močového měchýře. Tato studie vnikla v rámci grantového projektu, byla tedy provedena se souhlasem etické komise našeho pracoviště.

Transuretrální resekce tumoru močového měchýře byla prováděna standardní technikou, vždy byla nejprve resekována exofytická část tumoru, vzorky ze spodiny tumoru byly odesílány k histologickému vyšetření separovaně. Do studie byli zařazeni pouze nemocní s Ta, T1 karcinomem močového měchýře. Nemocní, u kterých histologické vyšetření nepotvrdilo vzorek z nenádorové sliznice a povrchový tumor, byli vyřazeni. Charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1.

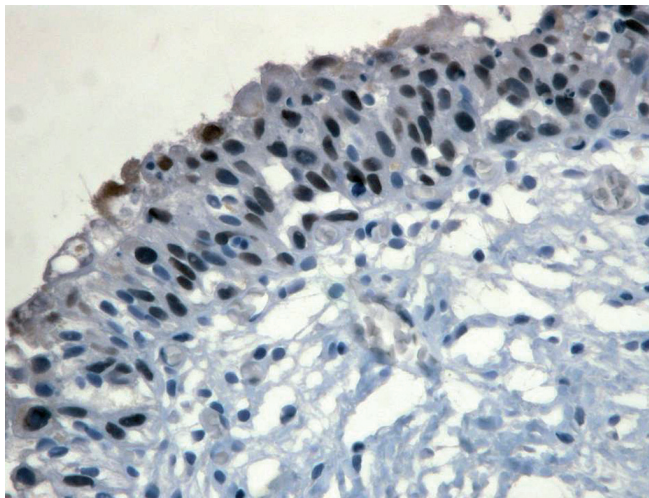
Tab. 1. Charakteristika souboru

Distribuce pohlaví	8 žen, 37 mužů
věk	47–90 let (průměrný 68,5 roku)
délka sledování	23–50 měsíců (prům. 36,3 měsíce)
TNM klasifikace	29 Ta, 16 T1
histologická diferenciace	6 G1, 28 G2, 11 G3
multifokalita	mnohočetný 26, solitární 19

Adjuvantní intravesikální léčba byla indikována podle současných doporučení. Intravesikální léčba vakcínou BCG byla podána u nemocných s vysoce rizikovým karcinomem močového měchýře (tumory G3), intravesikální chemoterapie mitomycinem u nemocných se středním rizikem (recidivující G1, G2 tumory), celkem byla léčba vakcínou BCG podána u 13 nemocných, MMC u 2 nemocných. Všichni pacienti byli následně sledováni dle obvyklých schémat zahrnujících pravidelné cystoskopické a cytologické kontroly.

Imunohistochemické vyšetření

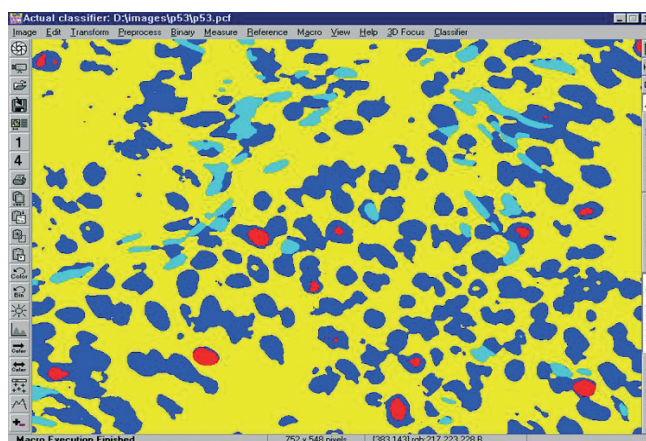
K detekci proteinu p53 byla použita protilátka BP53-12-1. Za pozitivní zbarvení byla použita pouze jaderná imunoreaktivita. Hodnoceno bylo vždy minimálně 200 jader v několika reprezentativních polích. K interpretaci nálezů byla použita metoda McCartyho v modifikaci dle Bacusové. Tento postup usiluje o vyšší stupeň objektivity využitím počítačové techniky. Jde o semikvantitativní metodu, která bere v úvahu nejen procento pozitivních nádorových buněk, ale rovněž intenzitu positivity kvantifikovanou do 4 stupňů (0 – negativní, 1 – slabě pozitivní, 2 – pozitivní distinktně, 3 – pozitivní silně). Vyčísluje se tzv. HSCORE, přičemž $HSCORE = \sum P_i (i + 1)$, kde i je některý ze 4 výše uvedených stupňů a P_i kolísá od 0 do 100 %. Výsledkem je číselný údaj dosahující hodnot od 100 do 400. Zcela negativní nález má hodnotu HSCORE 100, nejvyšší možnou hodnotou je pak HSCORE 400. Zpracované preparáty byly zobrazeny v obrazové analytickém systému LUCIA na obrazovce a pomocí programu bylo zařazeno do příslušné skupiny minimálně 200 jader v několika reprezentativních polích. Hraniční hodnota byla stanovena na HSCORE 160 (obr. 1 a 2).



Obr. 1. Obraz nenádorové sliznice ve světelném mikroskopu, imunohistochemické vyšetření jaderné akumulace p53

Statistické hodnocení

Veškerá statistická analýza byla vypracována pomocí systému SAS (Statistical Analysis System, SAS version 8.2, SAS Inc., Cary, NC, USA). Funkce přežití bez návratu choroby a časy do progresu byly porovnány pomocí Log-Rank testu a Wilcoxonova zobecněného testu. Metoda dle Kaplan-Meiera (zvaná též product limit method) byla užita pro odhad funkcí přežití. Porovnání středních poloh dvou distribucí bylo provedeno pomocí ANOVA testu nebo dle Wilcoxonova nepárového testu. Souvislost mezi nominálními parametry byla testována χ^2 -kvadrát testem. Všechny testované hypotézy byly oboustranné a předem byla zvolena hladina významnosti $\alpha=0,05$. Všechny testované hypotézy H_0 vs. H_1 byly formulovány před sběrem dat a nebyla užita žádná z metod adjustace pro mnohonásobná porovnávání.



Obr. 2. Hodnocení preparátů v obrazové analytickém systému LUCIA. Obraz po počítačovém zpracování, semikvantitativní hodnocení jaderné p53 positivity

VÝSLEDKY

U 35 nemocných (77,7 %) byla ve vzorcích z nenádorové sliznice zjištěna určitá míra exprese p53. U 23 nemocných (51,1 %) byla zjištěna míra exprese vyčíslená pomocí HSCORE rovna nebo vyšší než 160. Tato hodnota byla použita jako hraniční, protože 160 je medián HSCORE zaokrouhlený na desítky.

Souvislost mezi mírou exprese p53 v nenádorové sliznici a klinicko-patologickými charakteristikami primárního tumoru jako míra histologické diferenciacce ($p=0,697$) a hloubka nádorové invaze ($p=0,844$) nebyla zaznamenána.

Korelace mezi mírou exprese p53 v nenádorové sliznici a dalším průběhem onemocnění

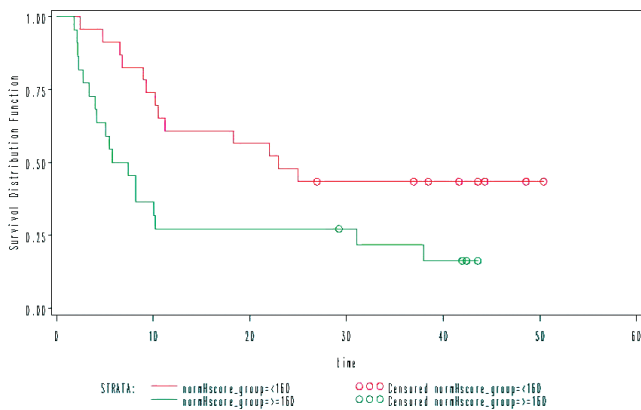
V průběhu sledování byla zaznamenána recidiva onemocnění u 30 sledovaných. U 7 z nich došlo k progresi malignity do formy invazivního tumoru. Průměrné hodnoty HSCORE a jejich závislost na dalším průběhu onemocnění ukazuje tabulka 2.

V souboru byla zaznamenána statisticky významná souvislost mezi mírou exprese p53 ve vzorcích z nenádorové sliznice a rizikem vzniku recidivy onemocnění při hodnoce-

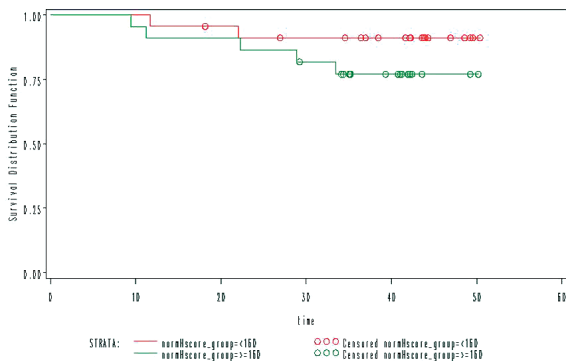
Tab. 2. Průměrné hodnoty HSCORE a jejich závislost na dalším průběhu onemocnění

	Počet	HSCORE	p-value
bez recidivy	15	130,2	
recidiva	30	162,5	0,0146
progrese	7	169,2	0,1519

ní (p-value 0,0146). Souvislost mezi rizikem progresu onemocnění a mírou exprese p53 v nenádorové sliznice nedosahovala statistické významnosti (p-value 0,1519), nicméně k progresi onemocnění došlo v průběhu sledování v našem souboru jen u 7 nemocných. Přežití bez recidivy a přežití bez progresu hodnocené metodou podle Kaplan-Meiera ukazuje graf 1 a 2, jež jsou produktem programu SAS.



Graf 1. Přežití bez recidivy metodou Kaplan–Meiera (p-value pro Log–Rank test 0,0135, pro Wilcoxonův test 0,0052)
Survival Distribution Function – funkce distribuce přežití
Strata – parametr
normHscore group – soubor nemocných s Hscore
Censored normHscore group – soubor nemocných vyhovující testované hypotéze



Graf 2. Přežití bez progresu metodou Kaplan–Meiera (p-value pro Log–Rank test 0,2236, pro Wilcoxonův test 0,2389, výsledek při použití obou testů není statisticky signifikantní)
Survival Distribution Function – funkce distribuce přežití
Strata – parametr
normHscore group – soubor nemocných s Hscore
Censored normHscore group – soubor nemocných vyhovující testované hypotéze

DISKUZE

O samotném prognostickém významu stanovení imunohistochemické exprese p53 ve vzorcích nenádorové sliznice u nemocných s povrchovým uroteliálním KMM nebyla doposud publikována žádná práce. Právě zvýšená exprese p53 bývá obecně považována za jednu z nepřímých známek genetické nestability. Zvýšená exprese p53 v nenádorových buňkách pak může být přítomná v onkogenezi KMM ve shodě s danou víceúrovňovou genetickou změnou. Takovéto změny na cytogenetické úrovni předcházejí změny patrné při histologickém vyšetření, proto jejich vyšetření může přinést určitou další informaci při odhadování budoucího chování povrchového KMM. Podle našich výsledků je nález zvýšené exprese p53 ve vzorcích z nenádorové sliznice spojen s vyšším rizikem recidivy povrchového uroteliálního karcinomu močového měchýře. K definitivnímu určení jejího významu bude třeba provést rozsáhlejší studie.

Doposud nebylo jednoznačně stanoveno, zda je uroteliální karcinom močového měchýře onemocněním celého urotelu nebo zda příčinou multifokality a recidiv KMM je intraepiteliální migrace nádorových buněk a vznik intraepiteliálních implantačních metastáz. Nález genetických změn v nádorových a současně i nenádorových buňkách urotelu v době diagnózy uroteliálního karcinomu podporuje teorii plošného genetického defektu. Srovnávání míry imunohistochemické exprese p53 v tumoru a ve vzorcích z nenádorové sliznice nebylo předmětem naší studie. Toto srovnání provedl A. Pycha, který detekoval zvýšenou expresi p53 jak ve vzorcích z tumoru, tak i ve vzorcích z nenádorové sliznice, přičemž míra exprese v karcinomu byla 3,5x vyšší než ve vzorcích z nenádorové sliznice (14). Významný byl nález zvýšené exprese i v nenádorové sliznici, který nebyl v dříve publikovaných pracích zjištěn, ač jeho prognostická hodnota nebyla v této práci hodnocena (15–17). Podle našich výsledků by nález zvýšené exprese p53 ve vzorcích z normální sliznice u skupiny nemocných s časnou recidivou onemocnění spíše svědčil pro to, že příčinou multifokality KMM bude obecná genetická nestabilita přítomná v celém přechodném epitelu již v době diagnózy tumoru. Vzhledem k faktu, že vzorky z nenádorové sliznice byly odebrány ze vzdálených míst od primárního tumoru, je migrace nádorových buněk jako příčina multifokality KMM méně pravděpodobná.

ZÁVĚR

Míra exprese p53 ve vzorcích z nenádorové sliznice u nemocných povrchovým uroteliálním karcinomem močového měchýře přináší pomocnou prognostickou informaci ve vztahu k riziku recidivy onemocnění. Podle našich výsledků je příčinou multifokality KMM spíše obecná genetická nestabilita přítomná v celém přechodném epitelu v době diagnózy tumoru.

Zkratky

- HCORE – číslo, způsob vyčíslení jaderné akumulace p53, viz. metodika.
KMM – karcinom močového měchýře
MMC – mitomycin
TUR – transuretrální resekce močového měchýře

LITERATURA

1. **Lutzeyer, W., Rubben, H., Dahm, H.:** Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. *J. Urol.*, 1982, 127, s. 250-252.
2. **Lamm, D. L.:** Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol. Clin. North Am.*, 1992, 19, s. 573-580.
3. **Smith, N. D., Rubenstein, J. N., Eggener, S. E. et al.:** The p53 tumor suppressor gene and nuclear protein: basic science review and relevance in the management of bladder cancer. *J. Urol.*, 2003, 169, s. 1219-1228.
4. **Schmitz-Drager, B. J., Goebell, P. J., Ebert, T. et al.:** p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer, playground for urology scientists? *Eur. Urol.*, 2000, 38, s. 691-700.

5. **Heneý, N. M., Ahmed, S., Flanagan, M. J. et al.:** Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J. Urol.*, 1983, 130, s. 1083-1086.
6. **Holmang, S., Hedelin, H., Anderström, C. et al.:** Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J. Urol.*, 1999, 162, s. 702-707.
7. **Sidransky, D., Frost, P., von Eschenbach, A. et al.:** Clonal origin bladder cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, s. 737-740.
8. **Takahashi, T., Habuchi, T., Kakehi, Y. et al.:** Clonal and chronological genetic analysis of multifocal cancers of the bladder and upper urinary tract. *Cancer Res.*, 1998, 58, s. 5835-5841.
9. **Fadl-Elmula, I., Gorunova, L., Mandahl, N. et al.:** Cytogenetic monoclonality in multifocal uroepithelial carcinomas: evidence of intraluminal tumor seeding. *Br. J. Cancer*, 1999, 81, s. 6-12.
10. **Heneý, N. M., Daly, J., Prout, G. R. et al.:** Biopsy of apparently normal urothelium in patients with bladder carcinoma. *J. Urol.*, 1978, 120, s. 559-560.
11. **Igawa, M., Urakami, S., Shirakawa, H. et al.:** A mapping of histology and cell proliferation in human bladder cancer: an immunohistochemical study. *Hiroshima J. Med. Sci.*, 1995, 44, s. 93-97.
12. **Koss, L. G.:** Mapping of the urinary bladder: its impact on the concepts of bladder cancer. *Hum. Pathol.*, 1979, 10, s. 533 až 548.
13. **Stoehr, R., Zietz, S., Burger, M. et al.:** Deletions of chromosomes 9 and 8p in histologically normal urothelium of patients with bladder cancer. *Eur. Urol.*, 2005, 47, s. 58-63.
14. **Pycha, A., Mian, C., Hofbauer, J. et al.:** Multifocality of transitional cell carcinoma results from genetic instability of entire transitional epithelium. *Urology*, 1999, 53, s. 92-97.
15. **Spruck, C. H. III., Ohneseit, P. F., Gonzales-Zulueta, M. et al.:** Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res.*, 1994, 54, s. 784-788.
16. **Sidransky, D., von Eschenbach, A., Tsai, Y. C. et al.:** Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. *Science*, 1991, 252, s. 706-709.
17. **Dalabaghi, G., Presti, J. C., Reuter, V. E. et al.:** Molecular genetic alterations of chromosome 17 and p53 nuclear overexpression in human bladder cancer. *Diagn. Mol. Pathol.*, 1993, 2, s. 4-13.

Práce byla podpořena granty IGA MZ NR 8934-3/2006 a VZ MSM 0021620808.

KNIHY

**Boguszaková, J., Pitrová, Š.,
Růžičková E.:**
**AKUTNÍ STAVY
V OFTALMOLOGII**

Praha, Galén, 2006, 116 s., první vydání, formát 170x240 mm, váz., bar., cena 500 Kč. ISBN 80-7262-368-0.

Série malých monografií řady „Akutní stavy“, kterou již po několik let vydává nakladatelství Galén, se opět rozrostla o jeden nový titul. Je jím útlá kniha (116 stran), pojednávající o akutním postižení našeho nejvýznamnějšího informačního orgánu – oka. Připravila ji trojice našich významných očních lékařů: prof. MUDr. Jarmila Boguszaková, DrSc., doc. MUDr. Šárka Pitrová, CSc. a doc. MUDr. Eva Růžičková, CSc.

Téma knihy je zpracováno již podruhé. Kniha je, jak hlavní autorka v úvodu píše, „rozšířeným zpracováním problematiky naléhavých stavů v očním lékařství, které pod názvem *Urgentní stavy v oftalmologii* vydalo Karolinum – nakladatelství Univer-

zity Karlovy – v roce 1998“. Dodám ještě, že i trojice autorek je stejná, jen se změnilo jejich uvedené pořadí. Osm let, která však uběhla od vydání tohoto titulu, je v současné medicíně doba, v níž dochází k řadě změn. Stejně je tomu i v oftalmologické problematice. U některých klinických jednotek se pozměnila jak nomenklatura, tak i léčba. Některé stavy, které se dříve vyskytovaly výjimečně, se nyní objevují stále častěji. Významně přibýly úrazy oka, infekce i záněty. Na všechny tyto změny bylo nutné reagovat doplněním a/nebo rozšířením některých kapitol nebo zařazením nových, eventuálně změnou jejich obsahu, především v návrhu na léčebná opatření.

Odborný obsah je rozdělen do tří oddílů: Nejčastější příčiny náhlé ztráty nebo zhoršení zraku (29 s.). Urgentní stavy způsobené infekcí nebo zánětem (20 s.) a Urgentní stavy souvisejícími s úrazy oka (49 s.). Text je psán pěknou češtinou, lehce se čte a bude se dobře pamatovat. V přesných formulacích i plně srozumitelnosti obtížnějších pasáží uplatnily všechny autorky své

dlouholeté pedagogické zkušenosti, které získaly při výuce mediků (ale nejen mediků) na očních klinikách I. LF UK.

Text je doplněn 67 barevnými obrázky (bez nichž se jakýkoliv článek nebo kniha z oftalmologie neobejde!), jejichž reprodukce je vesměs velmi dobré kvality. Do textu bylo zařazeno i 16 přehledových tabulek. Na závěr knihy uváděná použitá literatura (nepomíjející naše autory) je přiměřeného rozsahu stejně jako věcný rejstřík.

Knihu, ve které jsem nenalezl žádné chyby, vypravilo nakladatelství Galén s pečlivostí.

Komu knihu doporučit? Ke studiu je určena především oftalmologům, (a proto by neměla chybět v knihovně žádného očního lékaře!), lékařům Záchraně zdravotnické služby (kteří se často jako první setkávají s úrazy oka), otorinolaryngologům a chirurgům. Seznámit se se 4. kapitolou (alespoň letmo) doporučuji i lékařům ostatních specializací.

*Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1*

PŮVODNÍ PRÁCE

HIV/AIDS a patologie v krevním obraze

Matýšková M., ¹Snopková S.*Oddělení klinické hematologie FN, Brno**¹Klinika infekčních chorob FN, Brno*

ABSTRAKT

Východisko. Pandemie onemocnění HIV/AIDS zasáhla prakticky celý svět. Při podávání antiretrovirové léčby se onemocnění stalo chronickou chorobou. Toto však současně vytváří podmínky pro postižení prakticky všech orgánů u HIV infikovaných. Cílem naší práce bylo zjistit frekvenci patologií při vyšetření KO v době stanovení diagnózy HIV infekce (tedy v době, kdy změny KO nebyly ovlivněny antiretrovirovou léčbou) a jejich vztah ke stadiu choroby.

Metody a výsledky. U 64 HIV-positivních pacientů (17 žen a 47 mužů) ze 70 registrovaných v AIDS centru FN Brno k 1. březnu 2006 jsme měli k dispozici parametry krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem, absolutní počty CD4+ lymfocytů v době diagnózy choroby. Průměry ani mediány uvedených parametrů s výjimkou absolutních hodnot CD4+ v mm³ nevybočují z fyziologických mezí. Patologie v KO byla v červené řadě 26x (tj. 41,9 % všech nemocných), v leukocytární řadě 22x (35,5 %), v trombocytární řadě 3x, z toho pouze 1x izolovaně.

Závěry. Patologie v krevním obraze je poměrně častá komplikace onemocnění HIV/AIDS. Na HIV infekci bychom proto u jinak nevysvětlitelných patologií v krevním obraze neměli zapomínat.

Klíčová slova: onemocnění HIV/AIDS, patologie krevní obraz, stádia HIV infekce.

ABSTRACT

Matýšková M., Snopková S.: HIV/AIDS and Pathology in Blood Count

Background. HIV/AIDS pandemic has hit the entire world. With the use of retroviral therapy the disease became chronic. The life prolongation often leads to complications in various organs. The aim of our work was to determine the frequency of blood count pathology at the time when the HIV infection was diagnosed, that means before any antiretroviral treatment was administered, and its relation to the disease stage.

Method and Results. Out of 70 patients registered in AIDS centre in Brno University Hospital by 1st March 2006, we have complete blood count results including absolute number of CD4+ lymphocytes. Out of these 70 we evaluated a group of 64 HIV-positive individuals (17 women, 47 men), who were examined at the time the disease was diagnosed. Average and medians of all blood count parameters were within the reference range, only CD4+ lymphocytes in 1 mm³ were out of range. Pathology in red blood cells count was found 26 times (41.9 % of examined patients), in white cell count 22 times (35.5 %). Thrombocyte number was affected 3 times, and only in one of these cases it was a separate finding.

Conclusions. Blood count pathology is relative frequent in the HIV infected. Therefore HIV infection should be considered as one of the possible causes of unexplained blood count pathology.

Key words: HIV infection, blood count pathology, HIV infection stages.

Ma.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 68–73.

Syndrom provázený extrémně hlubokým imunitním defektem nejasné etiologie byl poprvé popsán v roce 1981. V roce 1982 byl tento syndrom nazván AIDS (acquired immunodeficiency syndrome). Rok nato byl jako původce identifikován virus, který byl v roce 1986 označen jako HIV (human immunodeficiency virus). Pandemie onemocnění HIV/AIDS od té doby zasáhla celý svět. Podle statistických údajů WHO na celém světě v současné době žije s touto infekcí více než 65 milionů lidí ze 150 zemí na šesti kontinentech a 23 milionů lidí již na onemocnění HIV/AIDS zemřelo.

Zásadou antiretrovirové terapie se toto onemocnění změnilo na typicky chronickou chorobu s mnohaletým průběhem (1). Prodloužení života člověka s HIV infekcí vytváří současně podmínky pro vznik a rozvoj řady komplikací. Postiženy mohou být prakticky všechny orgány a systémy (2). U pacientů HIV-positivních se mohou objevit stejné choroby a abnormality jako u HIV neinfekčních. Navíc se ale setkáváme s poruchami, které jsou do jisté míry pro HIV infikované typické, jelikož k nim vede vlastní HIV nebo později sekundární účinky antiretrovirové léčby (3). Některé poruchy se mohou objevit již před stanovením diagnózy HIV

infekce v počátcích jinak ještě klinicky asymptomatické choroby. Mezi tyto patří i postižení hematopoézy.

Cíl: Krevní obraz (KO) patří k základnímu laboratornímu vyšetření. Zajímalo nás, jaká byla frekvence patologií při vyšetření KO v době stanovení diagnózy HIV infekce (tedy v době, kdy změny KO nebyly ovlivněny antiretrovirovou léčbou) a jejich vztah ke stadiu choroby.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V AIDS centru FN Brno bylo k 1. březnu 2006 registrováno 70 HIV-pozitivních pacientů, z toho jsme u 64 měli laboratorní nálezy v době stanovení diagnózy. Z laboratorních vyšetření jsme u nich vedle řady dalších měli parametry krevního obrazu s diferenciálním

Tab. 1. Soubor dispenzarizovaných nemocných

	počet*	věk			počet*	věk			medián
		průměr	max.	min.		průměr v době dg	max.	min.	
F	18	36,4	52	24	17	31,5	45	19	34
M	52	40,2	64	24	47	35,9	60	21	33
soubor	70	39,4			64	34,8	60	19	33

* počet nemocných diagnostikovaných v našem zařízení (tj., známe všechny vstupní údaje)
F – ženy, M – muži, dg – diagnóza

Tab. 2a. Klasifikace HIV infekce podle Centra pro kontrolu nemocí (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) 1993 – klinické kategorie

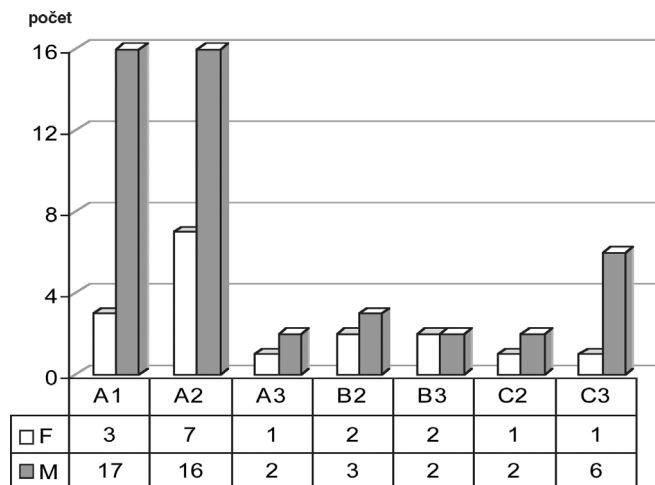
Klinická kategorie	diagnóza
A	asymptomatická HIV infekce perzistující generalizovaná lymfadenopatie akutní (primární) HIV infekce
B	horečka více než 38,5 °C déle než měsíc, průjem déle než měsíc orofaryngeální kandidóza vulvovaginální kandidóza (chronická nebo obtížně léčitelná) herpes zoster recidivující orální „vlasatá“ leukoplakie lymfoidní intersticiální pneumonitida cervikální dysplazie nebo carcinoma <i>in situ</i> zánětlivá onemocnění malé pánve listerióza bacilární angiomatóza trombocytopenická purpura periferní neuropatie
C (AIDS)	pneumocystová pneumonie toxoplazmová encefalitida ezofageální, tracheální, bronchiální nebo plicní kandidóza chronický anální herpes simplex nebo herpetická bronchitida, pneumonie nebo ezofagitida CMV retinitida generalizovaná CMV infekce (kromě jater, sleziny a lymfatických uzlin) progresivní multifokální leukoencefalopatie recidivující pneumonie (2 a více epizod za rok) recidivující salmonelová bakteriémie chronická intestinální kryptosporidióza (průjem déle než 1 měsíc) extrapulmonální kryptokoková infekce diseminovaná nebo extrapulmonální histoplazmóza diseminovaná kokcidiodomykóza tuberkulóza diseminovaná nebo extrapulmonální mykobakteriíza Kaposiho sarkom maligní lymfomy (Burkittův, imunoblastický) primární lymfom mozku invazivní karcinom děložního hrdla HIV encefalopatie wasting syndrom

rozpočtem leukocytů, absolutní počty CD4+ lymfocytů. Základní charakteristika skupiny je uvedena v tabulce 1.

Pro zařazení nemocných byla použita „Klasifikace HIV infekce podle Centra pro kontrolu nemoci (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) z roku 1993“, která požaduje současné zařazení podle klinického a laboratorního stavu (absolutní počet CD4+ lymfocytů) (tab. 2). Kombinací klinických a laboratorních

Tab. 2b. Klasifikace HIV infekce podle CDC 1993 – laboratorní kategorie

Kategorie laboratorní	absolutní počet CD4+ lymfocytů/mm ³	relativní počet CD4+ lymfocytů (%)
1	>500	>28
2	200–500	14–28
3	<200	<14



Graf 1. Stadium choroby v době diagnózy
F – ženy, M – muži

Tab. 3. Parametry krevního obrazu a nálezy u nemocných

	Jednotky	fyziologické rozmezí	hodnoty		průměr	max.	min.	medián
			zvýšené	snížené				
leukocyty	x 10 ⁹ /l	4,0–10,0	1	16	5,59	11,3	2,29	5,08
neutrofilly	x 10 ⁹ /l	2,00–7,00	2	14	3,33	7,81	1,00	2,95
lymfocyty	x 10 ⁹ /l	0,80–4,00	1	7	1,72	4,68	0,36	1,59
CD4	absolutní počet/mm ³	>500	–	42	440,07	1760	4,00	361,5
hemoglobin – M	g/l	130–176	–	10	141,67	166	84,7	148
– F		120–160	–	3	126,46	150	84,9	127
hematokrit – M	l/l	0,39–0,51	–	12	0,42	0,49	0,24	0,43
– F		0,35–0,46	–	3	0,37	0,45	0,25	0,38
erythrocyty – M	x 10 ¹² /l	4,00–5,90	–	6	4,71	5,15	2,72	4,82
– F		3,80–5,40	–	2	4,30	5,77	3,19	4,36
MCV – M	fL	84,0–96,0	2	10	88,15	109,0	73,5	88,2
– F			1	4	88,48	97,0	7,09	
			1	6	87,23	100,9	73,5	
RDW	%CV	10,0–15,2	–	8+2*	14,63	19,0	12,3	14,4
trombocyty	x 10 ⁹ /l	150–350	2	3	223,3	357	55	222

* F+M

M – muži, F – ženy

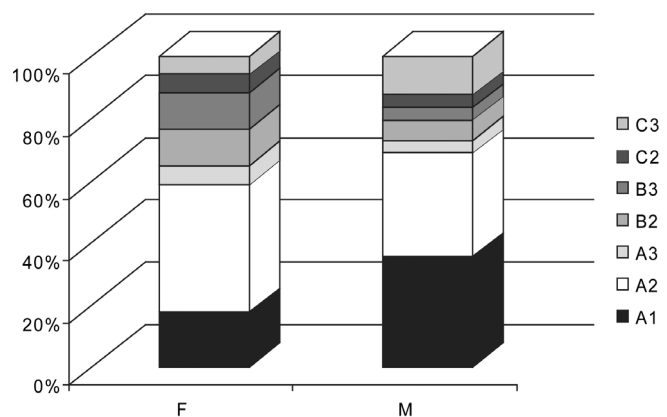
kategorií vznikne 9 možných variant: A1, A2, A3, B1...C3. Pokud klinika koreluje s imunologickými nálezy, jsou obvyklé skupiny A1, B2 a C3 (4).

V tabulce 3 jsou uvedena referenční rozmezí hodnocených parametrů. Jako patologie byly hodnoceny výsledky, které se nacházely mimo tyto meze.

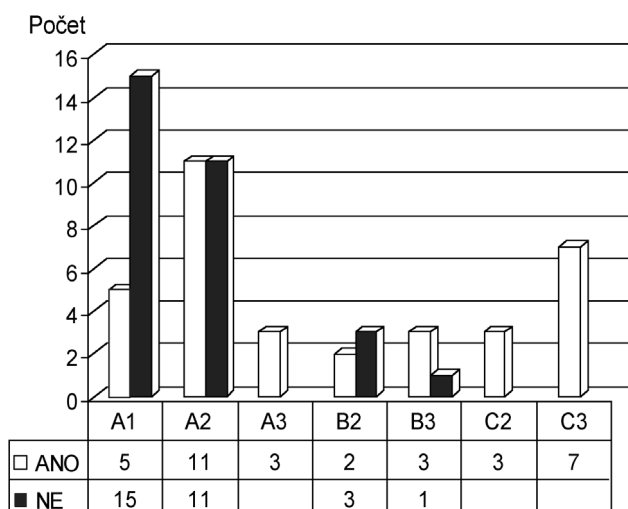
VÝSLEDKY

Stadium choroby v době diagnózy je uvedeno v grafu 1 a 2. Pacienti, kteří byli předáni z jiného centra, nejsou do hodnocené skupiny zařazeni (jedná se o šest osob).

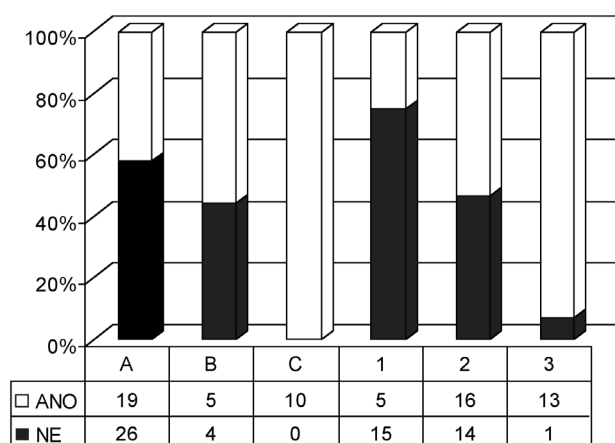
Patologie v KO v době diagnózy jsou uvedeny souhrnně dle stadia choroby v grafu 3 a 4. Průměrné hodnoty, maxima, minima a mediány parametrů krevního obrazu jsou uvedeny v tabulce 3. Průměry ani mediány uvedených parametrů s výjimkou absolutních hodnot CD4+ v mm³ nevybočují z fyziologických mezí.



Graf 2. Procentuální zastoupení jednotlivých stadií nemoci v době diagnózy
F – ženy, M – muži



Graf 3. Patologie v krevním obrazu



Graf 4. Patologie v krevním obrazu dle stadia choroby (klinické a laboratorní vyšetření samostatně)

Patologie v KO byla:

- v červené řadě 26x (tj. 78,8 % všech patologií; 41,9 % všech nemocných), z toho 11x izolovaně (včetně 4x mikrocytóza a 2x makrocytóza). Ve stadiu A1, A2 a B1, B2 byla patologie v červené řadě ve 23,9 %, u nemocných ve stadiu A3, B3, C v 76,47 %.
- v leukocytární řadě (snížení počtu leukocytů, neutrofilů nebo lymfocytů) 22x (tj. 66,7 % všech patologií; 35,5 % všech nemocných), z toho 7x izolovaně (4x „pouze“ posun v rozpočtu ve smyslu neutropenie nebo lymfopenie). Ve stadiu A1, A2 a B1, B2 byla patologie v leukocytární řadě v 19,6 %, u nemocných v pokročilém stadiu v 88,2 %.
- v trombocytární řadě 3x, z toho pouze 1x izolovaně. V patologii nejsou započítány hraniční hodnoty trombocytů 7x $150-165 \times 10^9/l$.
- Nejčastější kombinací byla patologie v červené a leukocytární řadě (11x).

DISKUZE

Od konce 90. let minulého století se původně zcela fatální onemocnění HIV změnilo na nemoc s chronickým průbě-

hem. Antiretroviróvá terapie příznivě ovlivňuje klinický průběh této dosud kauzálně nezládnutelné infekce (5). U adekvátně léčených pacientů dochází k oddálení rozvinutého stadia infekce, prodloužení asymptomatické fáze a zajištění kvalitního života na řadu let. Tento stav může být ale doprovázen celou řadou komplikací. S některými typy patologií včetně poruch hematopoézy se můžeme setkat již jako s prvními projevy dosud nepoznané a neléčené infekce.

Příčina hematologických abnormalit u infekce HIV je multifaktoriální (6–15):

1. vlastní infekce HIV
2. léčba – myelotoxické působení látek s antiretroviróvou aktivitou
3. poruchy výživy
4. sekundární infekce či malignity včetně infiltrace dřene
5. jiné

Ad 1. U HIV-asociované anémie, leukopenie a trombocytopenie se předpokládá interakce mezi kmenovými buňkami a HIV-1. Kmenové buňky řady erytroidní, myeloidní i megakaryocytární nesou na svém povrchu mimo jiné i buněčný receptor CD4+ a koreceptor CXCR4. Oba jsou nezbytné pro vstup HIV-1 do buňky (11–15). Následkem interakce mezi kmenovými buňkami a HIV-1 v kostní dřeni dochází k redukcí produkce interleukinu-3 (IL-3) a faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a k dysregulaci tvorby tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α) a interferonu γ (IFN γ). Tyto poruchy vedou k defektnímu vyžívání krevních elementů. Byla zjištěna také asociace mezi anémií a sérovou hladinou IL-1, TNF, neopterinu a koncentrací solubilních transferinových receptorů (16). Přímá integrace virového genomu do genomu kmenových buněk je dosud předmětem diskuzí (6–8, 17).

Ad 2. Na poruchách hemopoézy se podílí i myelotoxický účinek léčiv, z nichž některá jsou součástí vlastní antiretroviróvé terapie, některá jsou podávána v rámci léčby nádorových onemocnění provázejících HIV nebo oportunních infekcí (18). Myelosuprese je takřka pravidelně přítomna u pacientů s bakteriální septikémií, bez přímé závislosti na stadiu HIV infekce (19).

Léky indukovaná dřeňová suprese a následná defektní myelopoéza může být projevem myelotoxicity azidotymidinu, gancicloviru, amfotericinu, ribavirinu, pyrimetaminu, interferonu, kotrimoxazolu, fenytoinu a řady dalších léčiv, která jsou často při komplexní terapii onemocnění HIV/AIDS používána.

Ad 3. Chudokrevnost jako následek nedostatečné nebo nesprávné výživy tzv. nutriční anémie, postihují podle Světové zdravotnické organizace (WHO) 30 % lidstva. Pro krve tvorbu jsou nezbytné aminokyseliny, proteiny, minerály (především železo, ale i měď, kobalt, zinek), vitaminy, především skupiny B, vitamin C. Obraz anémie je ovlivněn tím, který nedostatek převládá. U HIV-pozitivních pacientů se tyto tzv. nutriční anémie objevují často, především ale v pozdějších stadiích infekce (9).

Vedle nedostatečného příjmu potravy či špatného složení se zde uplatňují například zánětlivé změny gastrointestinálního traktu (GIT), především žaludku často sdružené s drobným krvácením. Ke vzniku megaloblastových změn vede i léčba antiretroviróvy léčiv.

Ad 4. V terénu dlouhodobého hlubokého imunodeficitu, který je typický pro rozvinuté fáze onemocnění HIV/AIDS

se častěji objevují nádorová onemocnění (lymfom, Kaposiho sarkom) a diseminované formy oportunních infekcí (infekce netuberkulózními mykobakteriemi, cytomegalovirus (CMV), histoplazmóza a jiné). Obojí může vést k infiltraci kostní dřevě s následnou anémií, bicytopenií či pancytopenií.

Parvovirus B19 (5. nemoc, erythema infectiosum) vyvolává u imunodeficitních pacientů protražovanou infekci s těžkou anémií. Perzistující infekce často vede k chronicky se opakujícím epizodám anémie, leukopenie nebo trombocytopenie. V důsledku infekce dochází k poškození prekurzorů erytrocytů a může se rozvinout až těžká aplastická krize (20–22). Závažnost projevů závisí na rezervách a schopnosti organismu eradikovat infekci při imunodeficitu a na stavu myelopoézy. Můžeme se také setkat s anémií chronických onemocnění, která vzniká při zánětlivých či nádorových chorobách. Charakteristickým rysem je, že závažnost změn krevního obrazu je obvykle v souladu se závažností základního onemocnění.

Ad 5. Hemolytická anémie u HIV–pozitivních pacientů může být při podávání léků, vyvolaná autoprotilátkami, projevem mikroangiopatie (např. trombotické trombocytopenické purpury), nebo může být důsledkem kombinace více příčin. Z léků mohou hemolýzu vyvolat dapson, sulfametoxazol, primaquin a ribavirin. Riziko hemolytické anémie při podání dapsonu a primaquinu je závislé na dávce léku a zvyšuje se současnou přítomností deficitu glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (G6PDH).

Různé literární zdroje se poměrně liší v údajích o incidenci hematologických abnormalit. Přítomnost anémie je udávána u 10–20 % pacientů v době zjištění HIV infekce a u 60–80 % pacientů během rozvinuté fáze nemoci (6–9). Podobně neutropenie (pod $1,5 \times 10^9/l$), která zvyšuje riziko závažných bakteriálních infekcí, je udávána až u 10 % jinak asymptomatických nemocných HIV a až v 50–75 % plně rozvinuté fáze AIDS (19, 23).

U HIV–pozitivních pacientů je trombocytopenie zjišťována často v již poměrně časných stadiích onemocnění, jelikož trombocyty jsou velmi citlivé na toxické působení různých mikroorganismů i léků. Její celková prevalence činí asi 40 % (24), v časných stadiích onemocnění se vyskytuje asi u 11 % HIV–pozitivních pacientů. Incidence neutropenie a trombocytopenie se zvyšuje s poklesem CD4+ lymfocytů.

Na poruchách hematopoézy, se kterými se setkáváme u pacientů HIV–pozitivních v době časných infekcí, se podílí zřejmě především vlastní vliv viru. Nelze ale vyloučit ani působení jiných příčin (poruchy výživy, léky apod.) u dosud nepoznané infekce. Obecně platí, že přítomnost poruchy hematopoézy zhoršuje prognózu nemocného (17, 25–29).

Anémie je prediktorem smrti dokonce nezávisle na absolutním počtu CD4+ lymfocytů a virové náloži.

V námi hodnoceném souboru nemocných sice byly průměrné hodnoty i mediány všech parametrů v rámci fyziologického rozmezí, všechny ale spíše v dolní části referenčního intervalu.

Při retrospektivní analýze jsme našli patologii v krevním obrazu při vstupním vyšetření u 54,8 % vyšetřených. Zatímco u rozvinutého AIDS byla pravidlem (93 % pacientů v laboratorním stadiu 3 a 100 % pacientů v klinickém stadiu C; ve stadiích A2–C3 65,9 %), v časných fázích infekce se vyskytovala méně, přesto i ve skupině A1 se jednalo o 27,8 % pacientů (u posledně jmenovaných se

jednalo většinou o diskrétní patologii v červené řadě – 1x mírně snížený hematokrit, 3x mikrocytóza, 1x byla zjištěna neutropenie). Nálezy korespondují s údaji v literatuře (25–29).

Jak vyplývá z grafu 2 celkově bylo v klinickém stadiu A diagnostikováno 69,84 % nemocných (64,5 % žen, 73,9 % mužů), ale ve stadiu A1 pouze 30,2 % (17,6 % žen a 34,8 % mužů). Nejvíce infikovaných bylo diagnostikováno ve stadiu A2 – 34,9 % (41,2 % žen a 34,8 % mužů).

ZÁVĚR

Dlouhodobý vývoj průběhu onemocnění je dosud nepředvídatelný. Patologie v krevním obrazu s různým stupněm závažnosti je relativně častá komplikace v mnohaletém průběhu onemocnění HIV/AIDS. Nežádá se s ní setkáváme jako s prvním projevem dosud nepoznané HIV infekce. Na jejím vzniku a průběhu se podílí, jak bylo uvedeno, mnoho různých faktorů. Některé z nich mají zcela zásadní vztah k HIV infekci, některé jsou touto infekcí ovlivňovány nepřímo.

V případech jinak nevysvětlitelných patologií v KO by se nemělo na HIV infekci zapomínat. Především proto, že již dlouho víme, že může postihovat všechny skupiny populace.

Při terapii cytopenií u HIV–pozitivních pacientů, ať je její etiologie jakákoli, je v první řadě nutné dostat pod kontrolu replikaci HIV a zajistit maximální virovou supresi antiretrovirovými léčivými. Současně řádně vedená antiretrovirová terapie podstatně zlepšuje úspěšnost vlastní hematologické léčby (29).

Zkratky

AIDS	– acquired immunodeficiency syndrome
CDC	– Centers for Disease Control and Prevention
CMV	– cytomegalovirus
GIT	– gastrointestinální trakt
G6PDH	– glukózo-6-fosfátdehydrogenáza
HIV	– human immunodeficiency virus
IFN	– interferon-
KO	– krevní obraz
TNF	– tumor nekrotizující faktor
WHO	– Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

LITERATURA

1. **Staňková, M., Skokanová, V.:** Problematika HIV/AIDS – ohlednutí a perspektivy. *Klin. mikrobiol. inf. lék.*, 2004, 10, s. 56-60.
2. **Moroni, M., Spienello, A.:** HIV and direct damage of organs: disease spectrum before and during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS*, 2003, 17, s. 51-64
3. **Rozsypal, H., Staňková, M.:** Úskalí antiretrovirové terapie. *Klin. mikrobiol. inf. lék.*, 2000, 6, s. 242-249.
4. **Rozsypal, H.:** AIDS klinický obraz a léčba. Praha, Maxdorf, 1998, 236 s.
5. **Bartlett, J. G., Gallant, J. E.:** Medical Management of HIV Infection 2004. Johns Hopkins University School of Medicine Baltimore, Health Publishing Business Group, 2004, s. 380-383.

6. **Schwarz, B. N., Kessler, S. W., Rothwell, S.W. et al.:** Inhibitory effects of HIV-1 infected stromal cell layers on the production of myeloid progenitor cells in human long term bone marrow culture. *Exp. Hematol.*, 1994, 22, s. 1288-1296.
7. **Mores, A. U., Williams, S., Henevild, M. L. et al.:** Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. *Blood*, 1996, 87, s. 919-925.
8. **Bahner, I., Kearns, K., Coutinho, S. et al.:** Infection of human marrow stroma by HIV-1 is both required and sufficient for HIV-1 induced hematopoietic suppression in vitro: demonstration of gene-modification of primary stroma. *Blood*, 1997, 90, s. 1787-1798.
9. **Sullivan, P. S., Hanson, D. L., Chu, S. Y. et al.:** Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus infected persons: results from the multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Project. *Blood*, 1998, 91, s. 301-308.
10. **Mildvan, D.:** Implications of anemia in human immunodeficiency virus, cancer and hepatitis C virus. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 37 (Suppl. 4), s. 293-296.
11. **Folks, T. M., Kessler, S. W., Orenstein, J. M. et al.:** Infection and replication of HIV-1 in purified progenitor cells of human bone marrow. *Science*, 1988, 242, s. 919-922.
12. **Stanley, S. K., Kessler, S. W., Justement, J. S. et al.:** CD34 positive bone marrow cells are infected with HIV in a subset of seropositive individuals. *J. Immunol.*, 1992, 149, s. 689-697.
13. **de Luca, A., Teofili, L., Antinori, A. et al.:** Hematopoietic CD34+ progenitor cells are not infected by HIV-1 in vivo, but show impaired clonogenesis. *Br. J. Haematol.*, 1993, 85, 20 (Letter).
14. **Louache, F., Debili, N., Narandin, A. et al.:** Expression of CD4+ by human hematopoietic progenitors. *Blood*, 1994, 84, s. 3344-3355.
15. **Deichmann, M., Kronenwett, R., Haa, R.:** Expression of the human immunodeficiency virus type-1 coreceptor, CXCR4 (fusin, LESTR) and CKR-5 in CD34+ hematopoietic progenitor cells. *Blood*, 1997, 89, s. 3522-3528.
16. **Sarcelletti, M., Quirchmair, G., Weiss, G. et al.:** Increase of haemoglobin levels by anti-retroviral therapy is associated with a decrease in immune activation. *Eur. J. Haematol.*, 2003, 70, s. 17-25.
17. **Mocroft, A., Kirk, O., Barton, S. E. et al.:** Anemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. *AIDS*, 1999, 13, s. 943-950.
18. **Levine, A. M.:** Anemia in the setting of cancer and human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 37 (Suppl. 4), s. 304-314.
19. **Moore, D. A. J., Benepal, T., Portsmouth, S. et al.:** Etiology and natural history of neutropenia in human immunodeficiency virus disease: a prospective study. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, s. 469-476.
20. **Naides, S. J.:** Parvoviruses. In: Spectert, S., Hodinka, R. L., Young, S. A. eds. *Clinical virology manual*. New York, Elsevier, 2000, s. 487-500.
21. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 16th ed. Praha, X-Egem, 1996, 1993.
22. **Alliot, C., Barrios, M., Taib, J., Brunel, M.:** Parvovirus B19 infection in an HIV-infected patient with pancytopenia and acute hepatitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2001, 20, s. 43-45.
23. **Moore, R. D., Keruly, J., Chaisson, R. E. et al.:** Neutropenia and bacterial infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 1995, 155, s. 1965-1970.
24. **Sullivan, P. S., Hanson, D. L., Chu, S. Y. et al.:** Surveillance for thrombocytopenia in patients with HIV: results from the Multistate Adult and Adolescent Spectrum of Disease project. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 1997, 14, s. 374-379.
25. **Moyle G.:** Anemia in persons with HIV infection: prognostic marker contributor to morbidity. *AIDS Rev.*, 2002, 4, s. 13-20.
26. **Belperio, P. S., Rhew, D. C.:** Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.*, 2004, 116 (Suppl. 1), s. 27-43.
27. **Lundgren, J. D., Mocroft, A.:** Anemia and survival in human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 37 (Suppl. 4), s. 297-303.
28. **Buskin, S. E., Sullivan, P. S.:** Anemia and its treatment and outcomes in persons infected with human immunodeficiency virus. *Transfusion*, 2004, 44, s. 826.
29. **Sullivan, P.:** Associations of anemia, treatments for anemia, and survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.*, 2002, 185, s. 138-142.

Význam stresu pro kožní patologii i biologii

Kůže se je zcela samostatný neuroendokrinní orgán, spojený s osou *mozek-kůže* a udržuje kožní i globální homeostázu. Melatonin jako produkt pineální žlázy kontroluje epidermální metabolismus včetně metabolismu folikulů a je asi nejpotentnějším antioxidantem, participujícím i na stre-

sové reakci organismu. Stres posiluje podíl účinnosti kortikotropin-releasing hormonu CRH z dorzálních kořenových ganglií. S tím souvisí také funkce jednotlivých neuropeptidů, které jsou v práci probrány.

Proteinázy aktivují proteinem aktivované receptory PAR₂ na senzoryckých neuronech, a to spouští pruritus. Ukazuje se, že v transmisi svědění může být tryptáza účinnější než preferovaný histamin, což

bude užitečné mít na paměti při hodnocení komplexu stres a atopická dermatitida a svědění.

Literatura:

Arck, P. C. et al.: Neuroimmunology of stress: Skin takes center stage. *J. invest. Dermatol.*, 2006, 126, s. 1697-1704.

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Výskyt hiátové hernie v běžné endoskopické praxi

Ténaiová J., Tůma L., Hrubant K., Brůha R., Švestka T., Novotný A.,
Petrtýl J., Jirásek V., Urbánek P., Lukáš K.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN – Gastroenterologické centrum, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Hiátová hernie označuje přemístění orální části žaludku a distální části jícnu jícnovým hiátem do hrudníku. Při endoskopii je hiátová hernie definována jako cirkulární vytažení žaludeční sliznice delší než 2 cm od bránice k linii Z, změřeno na konci vyšetření, při vysouvání konce endoskopu. Hiátová hernie je obvykle získaným stavem. Hiátová hernie je faktorem, který ezofagitidu zhoršuje, když ve svém vaku zadržuje refluxát, a tak prodlužuje čas očisty.

Metody a výsledky. Endoskopické a radiologické studie ukazují, že 50–94 % pacientů s refluxní chorobou jícnu má axiální hiátovou hernii a prevalence u kontrolních osob se pohybuje od 13 % do 59 %. Hiátová hernie je častým nálezem při endoskopii horní části trávicího traktu. Její význam spočívá v tom, že může přispívat k refluxu do proximálního jícnu. Retrospektivně byl zpracován soubor jednoho tisíce pacientů (18–94 let), u kterých bylo provedeno endoskopické vyšetření horní části trávicího traktu, byli vyšetřováni od ledna do června 2005 na endoskopickém pracovišti IV. interní kliniky VFN v Praze.

Závěry. Studie ukázala, že u endoskopovaných pacientů se hiátová hernie vyskytuje v 16,6 %, častěji u mužů (v 53,6 %). Nejčastějším typem je axiální hiátová hernie s výskytem 94,58 %. U 50 % pacientů s hiátovou hernií byla zároveň diagnostikována refluxní ezofagitida různého stupně.

Klíčová slova: hiátová hernie, refluxní ezofagitida, refluxní choroba jícnu.

ABSTRACT

Ténaiová J., Tůma L., Hrubant K. et al.: Incidence of Hiatal Hernias in the Current Endoscopic Praxis

Background. Hiatal hernia represents penetration of the oral part of stomach together with the distal part of oesophagus via oesophageal hiatus into the thoracic cavity. On the basis of endoscopic examination hiatal hernia is defined as circular pull out of the gastric mucosa longer than 2 cm from the diaphragm to Z line, measured at the end of examination during removing the endoscope. Hiatal hernia is usually an acquired state which can worsen oesophagitis by holding refluxate and thus by prolonging the duration of purgation.

Methods and Results. Endoscopic and radiological studies show that 50 to 94 % of patients with gastroesophageal reflux disease have an axial hiatal hernia while in control persons the incidence fluctuates between 13 % and 59 %. Hiatal hernia is a frequent finding during upper gastrointestinal endoscopy. Hernia can contribute to the development of reflux into the proximal oesophagus. A cohort of one thousand patients (18 to 94 years) who underwent upper gastrointestinal endoscopy was analysed retrospectively. Endoscopy was performed between January and June 2005 at the Endoscopic center of the 4th Medical Department of the University Hospital in Prague.

Conclusions. Presented study has shown that in patients who underwent endoscopy, hiatal hernia occurs in 16.6%, more frequently in men (53.6%). The most common type is an axial hiatal hernia with incidence of 94.58%. In 50% of patients with hiatal hernia the reflux oesophagitis of various degrees was diagnosed.

Key words: hiatal hernia, reflux oesophagitis, gastroesophageal reflux disease.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 74–76.

Termín hiátová hernie (HH) označuje přemístění orální části žaludku a distální části jícnu, tj. částí normálně umístěných pod bránicí, jícnovým hiátem do hrudníku (1). Přítomnost kýly může podporovat reflux do proximálního jícnu. Převládá názor, že HH primárně nevyvolává reflux, ale

může přispívat k jícnovému poškození (2) a působit jako udržovací faktor zodpovědný za chronicitu refluxní choroby jícnu (RCHJ) (3).

HH je nalézána u velkého procenta osob, ale u většiny z nich se neprojevuje žádnými příznaky. HH je častým

nálezem při endoskopii horní části trávicího traktu. V různých studiích se selekční kritéria sledované populace i diagnostická kritéria pro HH liší. Odhad prevalence populace s přihlédnutím k různým studiím je velice široký, pohybuje se v rozmezí 10–80 %! Stoupá v závislosti na věku, s vrcholem výskytu v 5. dekádě života (4). U endoskopovaných osob je uváděn výskyt HH ve 20,7 % (5). Endoskopicky či rentgenologicky je HH prokazována u 54–94 % pacientů s refluxní ezofagitidou (RE) (6). Při vyšetření horní části trávicího traktu RTG kontrastní látkou je HH nejčastější diagnózou s prevalencí 40–60 % u dospělých (7).

VÝSLEDKY

Statistické zpracování studie prokázalo, že HH byla prokázána u 166 osob (v 16,6 %), z toho u 89 mužů (53,6 %) a u 77 žen (46,4 %) ($p < 0,01$) (tab. 1). Výskyt HH dle pohlaví se lišil ve věkových kategoriích (tab. 2 a 3). Nejrozšířenějším typem HH byla axiální, která byla zjištěna v 94,58 %, co do velikosti se jednalo v 76,51 % o hernii malou (do 3 cm délky), v 18,07 % o hernii velkou (na 3 cm délky). RE byla zjištěna u 50 % vyšetřených s HH. RE I. stupně v 17,47 %, II. stupně v 10,24 %, III. stupně v 7,83 %, IV. stupně v 6,63 % (tab. 4).

Tab. 1. Výskyt HH dle pohlaví

	Axiální malá	axiální velká	paraezofageální	smíšená	brachyezofagus
muži	68 76,40 %	19 21,35 %	0 0,00 %	1 1,12 %	1 1,12 %
ženy	59 76,62 %	11 14,29 %	2 2,60 %	2 2,60 %	3 3,90 %
celkem	127 76,51 %	30 18,07 %	2 1,20 %	3 1,81 %	4 2,41 %

HH je obvykle získaným stavem. Vzniká nejčastěji oslabením fixace v oblasti gastroezofageální junkce a rozšířením diafragmatického hiátu s následným vytažením žaludku, či jeho vytlačení zvýšeným intraabdominálním tlakem, např. při kašli, zvracení, tlačení na stolicí, náhlém zhubnutí, obezitě, v těhotenství, či ochablosti pojiva ve stáří (8).

Samotná axiální HH je asymptomatická. Objeví-li se příznaky, ukazují u HH na komplikaci. Většinou jde o symptomy RCHJ, nejčastěji o pyrózu, dysfagii, bolesti za sternem a noční reflux (9).

Diagnóza je stanovena endoskopicky nebo při rentgenovém vyšetření. Diagnostickou metodou první volby je v současnosti endoskopie. Při ní je HH definována jako cirkulární protažení žaludeční sliznice více než 2 cm nad bránici, a to na konci vyšetření při vysouvání konce endoskopu od bránice k linii Z, nebo během přestávky v respiraci (5, 10, 11). U 19,9 % populace se za rok objeví HH (12).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Zpracován byl retrospektivně soubor jednoho tisíce pacientů ve věku od 18 do 94 let, u kterých bylo provedeno gastroscopické vyšetření od ledna do června 2005 na endoskopickém pracovišti IV. interní kliniky 1. LF UK VFN v Praze. Ve skupině bylo 470 mužů (ve věku od 22 do 91 let) a 530 žen (ve věku od 18 do 94 let). K vyšetření byli pacienti indikováni nejčastěji pro krvácení do trávicího traktu (241x), dyspepsii (181x), bolesti v epigastriu (108x), pyrózu (96x), anémii (90x). Mezi méně časté obtíže patřilo nechutenství, hubnutí, nauzea, zvracení, dysfagie, jícnové varixy, globus, cizí těleso v jícnu. Byli vyhledáváni pacienti s diagnózou HH dle endoskopické definice a současně byla zjišťována i jejich další onemocnění.

V daném souboru lze orientačně porovnat četnosti jiných diagnóz než HH. Vybrány byly případy, kde se podařilo zamítnout nulovou hypotézu.

Tab. 2. Výskyt hiátové hernie dle věku - muži (n=89)

22–35 let	44,44 %
35–50 let	66,67 %
50–60 let	70,73 %
60–70 let	55,88 %
70–80 let	41,18 %
80 a více let	33,33 %

Tab. 3. Výskyt hiátové hernie dle věku - ženy (n=77)

18–35 let	55,56 %
35–50 let	33,33 %
50–60 let	29,27 %
60–70 let	44,12 %
70–80 let	58,82 %
80 a více let	66,67 %

Tab. 4. Výskyt refluxní ezofagitidy a Barrettova jícnu u pacientů s hiátovou hernií (n=166)

refluxní ezofagitida I.st.	34,94 %
refluxní ezofagitida II. st.	20,48 %
refluxní ezofagitida III.st.	15,66 %
refluxní ezofagitida IV.st.	13,26 %
Barrettův jícen	15,66 %

DISKUZE

Endoskopické a radiologické studie ukazují, že 50–94 % pacientů s RCHJ má HH typu I, a prevalence u kontrolních osob se pohybuje od 13 % do 59 % (13). V našem souboru byla axiální HH nalezena v 94,58 %.

Axiální HH přibývá s věkem (14). V našem souboru se HH u mužů vyskytovala nejčastěji ve věkové skupině 50 až 60 let v 70,73 %, a u žen ve věkové skupině nad 80 let (v 66,67 %). Ve skupině od 18 do 35 let převažovaly ženy, ve skupinách od 35–70 let muži, od 70 let výše byla HH častější u žen.

RCHJ, jak endoskopicky pozitivní, tak endoskopicky negativní se ale mohou vyskytovat u obou pohlaví, bez rozdílu věku, bez i s HH. Ani tíže, ani frekvence symptomů nemohou být užívány rutinně k diferenciaci nemocných s nebo bez ezofagitidy. RE byla v našem souboru zjištěna u 50 % vyšetřených s HH.

U Barrettova jícnu (BJ) s krátkým segmentem byla HH zjištěna v 72 % a u BJ s dlouhým segmentem v 96 %. U BJ s vysokým stupněm dysplazie a u jícnového adenokarcinomu byla HH nalezena v 84 %. Jako kontrolní skupiny sloužil BJ s krátkým segmentem (HH prokázána v 65 %) a endoskopicky negativní RCHJ (HH prokázána ve 24 %) (13). BJ byl v našem souboru prokázán u 7,83 % pacientů.

ZÁVĚR

Retrospektivní studie prokázala ve skupině 1000 pacientů vyšetřených endoskopicky pro různé diagnózy výskyt HH v 16,6 %, častěji u mužů (53,6 %). Prevalence HH stoupá s věkem. Nejčastějším typem je axiální HH s výskytem 94,58 %. U 50 % pacientů s HH byla zároveň zjištěna RE různého stupně. Výsledky retrospektivní studie se podstatněji neliší od literárních údajů o výskytu HH u pacientů vyšetřených endoskopicky.

Zkratky

BJ – Barrettův jícen
HH – hiátová hernie
RE – refluxní ezofagitida
RCHJ – refluxní choroba jícnu

LITERATURA

1. **Boyd, W.:** Textbook of pathology. Philadelphia, Lea & Seisenger, 17 ed., 1949, 459 s.
2. **Klinkenberg-Knol, E., Castell, D. O.:** Clinical Spectrum and Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. In: The Esophagus. Castell, D. O. ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, s. 375-380.
3. **Kahrilas, P. J.:** The role of hiatus hernia in GERD. Yale. J. Biol. Med., 1999, 72, s. 101-111.
4. **Rabine, J. C., Nostrant, T. T.:** Miscellaneous Diseases of the Stomach – Hiatal Hernias. In: Textbook of Gastroenterology. Yamada, T. ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, s. 1455-1457.
5. **Manes, G., Pieramico, O., Uomo, G. et al.:** Relationship of Sliding Hiatus Hernia to Gastroesophageal Reflux Disease. Dig. Dis. Sci., 2003, 48, s. 303-307.
6. **Richter, J.:** Gastroesophageal Reflux Disease. In: Textbook of Gastroenterology. Yamada, T. ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, s. 1196-1224.
7. **Ott, D. J.:** Radiology of the Oropharynx and Esophagus. In: The Esophagus. Castell, D. O. ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, s. 45-87.
8. **Lukáš, K.:** Hiátová hernie = refluxní choroba jícnu? Čes. Slov. Gastroent. Hepatol., 2004, 58, s. 110-116.
9. **Schneider, J. H.:** Esophagus and Pharynx, Orlando 11. 1. 1997. In: The Esophagogastric junction, Giuli, R. ed., 1998, s. 375-380.
10. **Avidan, B., Sonnenberg, A., Schnell, T. G. et al.:** Hiatal Hernia Size, Barrettes Length, and Severity of Acid Reflux Are All Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma. Amer. J. Gastroenterol., 2002, 97, s. 1930-1936.
11. **Boyce, H. W.:** Hiatal hernia and peptic disease of the esophagus. In: Sivak, M. V.: Gastroenterologic Endoscopy. Philadelphia, Saunders, 1987, s. 217-222.
12. **Lofeld, R. J., van der Putten, A. B.:** Newly developing hiatus hernia: a survey in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. J. Gastroenterol. Hepatol., 2002, 17, s. 542-544.
13. **Cameron, A. J.:** Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. Am. J. Gastroenterol., 1999, 94, s. 2054-2059
14. **Kahrilas, P. J., Spiess, A. E.:** Hiatus Hernia. In: The Esophagus. Castell, D. O. ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, s. 381-396.

Fotodynamické léčení akné bez fotosenzitizéru

V kožním mazu akníků byly chromatograficky nalezeny koproporfyriny, zejména koproporfyrin III, který pravděpodobně indukuje tvorbu prozánětlivého cytokinu interleukin 8 (IL-8),

a tak přispívá k patogenezi akné. Koproporfyrin III jako endogenní fotosenzitizér umožňuje zavést fotodynamickou terapii bez aplikace fotosenzitizéru zevního. Předběžné výsledky použití modrého světla vypadají slibně.

Nalezeno nové léčení lehkých forem juvenilní akné bez aplikace zevních léků.

Literatura:

Borelli, C. et al.: *In vivo* porphyrin production by P. acnes in untreated acne patients and its modulation by acne treatment. Acta derm. Venerol., 2006, 86, s. 316-319.

P. Barták

KAZUISTIKA

Neobvyklá komplikace akutní lymfoblastické leukémie u dětských pacientů

Svobodová D., Slaný J., ¹Klvaňa P., Blažek B., ²Čuřík R.

Klinika dětského lékařství FNsP, Ostrava

¹*Interní klinika FNsP, Ostrava*

²*Ústav patologie FNsP, Ostrava*

SOUHRN

V článku představujeme jednu z nepříliš častých, ale velmi závažných komplikací maligního onemocnění krve u dětských pacientů. V souvislosti s léčbou tohoto onemocnění může docházet k řadě popisovaných, a tedy očekávaným komplikacím, ale i raritním, jejichž zvládnutí a léčba může být velmi svízelná a dlouhodobá. Intenzivní léčba leukémie dětí trvá rok. Mnohdy dochází k celkovému vyčerpání organismu a přes dokonalý protokolární terapeutický plán se vyskytují nové nástrahy. Popisujeme jednu takovou komplikaci, jež se vyskytla u dvou tříletých patientek – shodou okolností ve stejném období, a to benigní stenóza jícnu. Na jejím vzniku se spolupodílelo více faktorů – na prvním místě mykotická infekce s histologickým průkazem *Candida albicans* – jež u jedné z dívek způsobovala septické stavy a postižení bylo generalizované se zasažením více orgánů. Dále vzhledem k výskytu stenóz v dolní třetině jícnu sehrával roli i gastroezofageální reflux a v neposlední řadě jeden z cytostatických preparátů methotrexát, jež způsobuje mukozitidy (v našem případě stomatitida a ezofagitida). Základem správného vývoje a prospívání zdravého organismu je optimální, dostatečný a vhodný perorální příjem stravy a tekutin. U nemocného dítěte je tento požadavek ještě zvýrazněn, neboť při nesplnění dané základní potřeby dochází k imunitnímu rozvratu a celkovému oslabení. Stenóza jícnu je překážka, která se dá zvládnout pomocí endoskopické techniky nebo chirurgicky. Její řešení v našich případech bylo velmi náročné vzhledem – k věku pacientů, probíhající kontinuální cytostatické léčbě, základnímu onemocnění, celkové anestezii – ale efektivní s dobrým výsledkem.

Klíčová slova: akutní lymfoblastická leukémie, mykotická infekce, gastroezofageální reflux, imunitní rozvrat.

SUMMARY

Svobodová D., Slaný J., Klvaňa P. et al.: A Rare Complication of Acute Lymphoblastic Leukaemia in Young Patients

The paper presents one of the rather rare complications related to the malignant blood disease in young patients. The treatment of this extremely serious disease should be accompanied not only with number of already described complications which are thus expected but also with rare ones, whose control and treatment is demanding and rather long-term. The immense progress in medical research makes it possible to cope with a variety of serious diseases including leukaemia in young patients with one-year intensive therapy and an overall exhaustion of their organisms, where in spite of a perfect therapeutic protocol new challenges need to be met. The present study describes one of such rare complications, which appeared in two three-year-old girl patients, accidentally during the same time period: namely benign oesophagus stenosis. The condition was caused by several factors – first mycotic infection, histologically proved as *Candida Albicans* – which in one of the girls lead to septic states and the condition was generalised with more affected organs. Due to the location of the stenosis in the lower third of oesophagus, gastrooesophagus reflux played its role, too and last but not least there was a negative effect of one of the cytostatics – methotrexate – causing mycotic infections (here stomatitis and oesophagitis). For the proper development and overall well-being of a healthy organism, an optimal, sufficient and appropriate per oral reception of food is necessary. Satisfying this need becomes even more crucial in the case of young patient otherwise affected by an immunodeficient condition and an overall impoverishment of their organism. The oesophagus stenosis presents an obstacle manageable using either endoscopic methods or surgery. Although in the cases discussed the treatment was very demanding due to the age of the patients, continuous cytostatic therapy in progress, the primary disease, and the general anaesthesia – it was finally effective and successful.

Key words: acute lymphoblastic leukaemia, mycotic infection, gastrooesophagus reflux, immunodeficient conditions.

Sv.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 77–80.

Jícen (1) je trubicovitý orgán, který dělíme na tři části (pars cervicalis, thoracica a abdominalis) délky 25 cm (C6-Th11), u tříletých dětí 10–15 cm. Je to orgán pružný, který má průměr 1,5 cm, ale může se roztáhnout na dvojnásobek své klidové šířky.

Peptické jícnové stenózy (2) se nejčastěji vyskytují (10 %) u pacientů s GERD (gastro esophageal reflux disease). Nejtypičtějším projevem je dysfagie, která se objevuje při zúžení jícnu na 13 mm a méně. Někteří autoři rozlišují jícnovou stenózu a strikturu. Stenóza souvisí se zánětem distálního jícnu a reaguje na antirefluxní léčbu (nejčastěji inhibitory protonové pumpy – PPI). Striktura se vyznačuje fibrózními a jizevnatými formacemi. Nejúspěšnější terapie spočívá v podávání PPI a v časně stupňované perorální dilataci (Maloneyho bužie, Savaryho dilatátory, „through-the-scope“ nebo „over-the-wire“ balónkové dilatátory), přičemž rozšiřování by zpočátku nemělo být více než 3 mm (6–9 Fr).

Infekce jícnu (2) – kandidová ezofagitida se nejčastěji nachází u pacientů s nádorovým onemocněním, je spojena s malnutricí a léčbou širokospektrými antibiotiky a steroidy, řadí se mezi non-GERD onemocnění. Endoskopicky nalézáme erytematózní křehkou sliznici s krémově zbarvenými pseudomembránami. Rozlišujeme 4 stupně: I. bělavé plaky do 2 mm, hyperémie sliznice bez ulcerací a edému, II. četné plaky nad 2 mm bez ulcerací a edému, III. splývající lineární a nodulární vyvýšené plaky s hyperémií a ulceracemi, IV. sliznice křehká, zúžené lumen jícnu.

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) (3) – převažuje u dětí (na rozdíl od akutní myeloidní leukémie (AML), která se vyskytuje ve všech věkových skupinách), vrchol incidence je mezi druhým až šestým rokem věku. Mezi faktory vzniku jsou nejčastěji uváděny genetické a vrozené abnormality. Onemocnění se vyznačuje maligní proliferací klonu prekursorových lymfocytů B či T, pravděpodobnost dosažení první remise je 90%. Prognóza u nemocných s ALL je dána tzv. prognostickými faktory, kde mezi příznivé řadíme: věk od 3 do 7 let, leukocyty pod 25 000/ml, morfologický typ FAB L1, karyotyp leukemických buněk s více než 50 chromozómy, chybění postižení centrální nervové soustavy (CNS).

POPIS PŘÍPADŮ

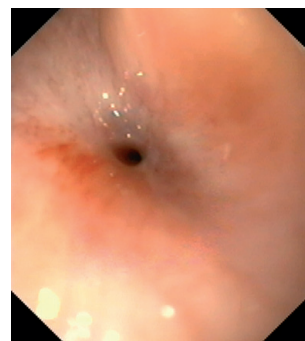
V době vzniku stenózy jícnu byly oběma pacientkám tři roky. Léčeny pro ALL (dle imunofenotypizace – první z nich prae-B, CD15+, L1 typ dle morfologie a druhá z nich prae-B, CD66c, L1 typ dle morfologie). Terapeutický plán dle BFM-ALL-IC-2002 protokolu.

Kazuistika 1

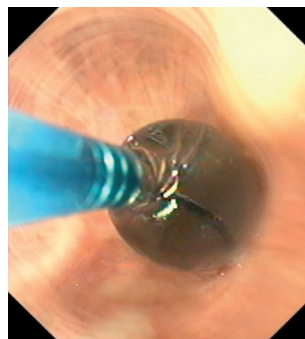
První pacientka s velmi vážným průběhem onemocnění – četné febrilní neturopenie, opakované sepse s pozitivní kultivací *Candida albicans* – krev, dále dle ultrazvukového vyšetření zjištěno rovněž zasažení jater, sleziny, dle HRCT (high resolution computer tomography) – zánětlivá infiltrace horních plicních laloků. V době této systémové kandidózy se k celkové alteraci klinického stavu přidružuje dysfagie, odynofagie, regurgitace žaludečního obsahu. I přes celkové zajištění antimykotiky (Candidas – caspofungin, následně V-Fend – vorikonazol i.v.) se stav polykání nezlepšuje, ba

naopak. Krátkodobě je přistoupeno k parenterální výživě a po stabilizaci celkového stavu byla provedena pasáž jícnem vodnou kontrastní látkou, kde bylo zjištěno filiformní (2 mm) zúžení jícnu v oblasti Th6, které bylo potvrzeno i endoskopicky (15 cm od řezáků) – známky kandidové esofagitidy IV. stupně.

V rámci celkové terapie steroidy při protokolární léčbě došlo k ústupu edému a stenóza se diskretně rozšířila na 4 mm (obr. 1) – v této době začínáme provádět balónkovou dilataci – postupně po 2–4 mm zpočátku v intervalu 5 dnů, nyní 5 týdnů s neustále se prodlužující nutností endoskopické intervence (obr. 2).

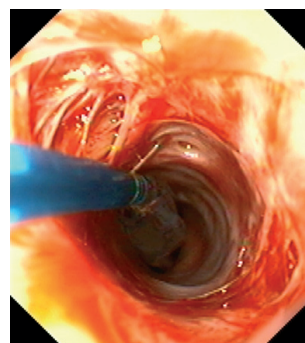


Obr. 1. Stenóza jícnu u první pacientky – průměr 4 mm



Obr. 2. Pneumatická dilatace jícnovým balónkem – 14 mm

Sliznice jícnu v místě zúžení byla již fibroticky změněná s erytémem bez pseudomembrán (po přeléčení antimykotiky). Nad zúžením vznikla prestenotická kapsa vlivem městnající se stravy, s následnými regurgitacemi obsahu. Během postupných dilatací se jícen stal pružnější, ovšem stav komplikuje vazivová přestavba po roztážení. Z bioptických vzorků byla rovněž pozitivní kultivace *Candida albicans* – po



Obr. 3. Stav po dilataci

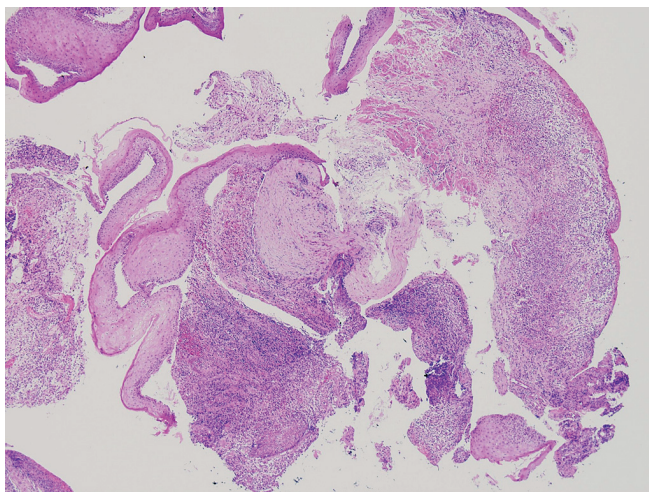
dlouhodobé aplikaci vorikonazolu a po 4. dilataci již patogen neprokazujeme (obr. 3). Dítě toleruje stravu bez omezení, během tří měsíců přibylo na hmotnosti 2,5 kg.

Kazuistika 2

U druhé pacientky byla stenóza jícnu v oblasti dolní třetiny jícnu (20 cm od řezáků) zjištěna při endoskopii pro dysfagické potíže. U této dívky byly rovněž intermitentní abdominalgie, průjmy, ojedinělé zvracení. Kultivačně – prokázána *Candida albicans* z nosu, krku, stolice a zvratků, dále *Clostridium difficile* ze stolice – tedy dvě předpokládané příčiny gastrointestinálních symptomů.



Obr. 4. Pasáž jícnem s patrnou stenózou v oblasti Th5–6



Obr. 5. Fragментy sliznice jícnu se známkami mykotické ulcerózní ezofagitidy s pozitivním průkazem kvasinek *Candida albicans* – v mikrobiologickém vyšetření (barveno hematoxylin-eozinem – přehledné zvětšení)

Okamžitě při zjištění stenózy (která na 10 mm) byla provedena balónková dilatace na 14 mm s následným nutným dvojnásobným opakovaním po 2–3 měsících (14–16 mm).

Clostridium difficile přeléčeno vankomycinem v perorální formě s pozitivním efektem.

Obě pacientky jsou nyní v domácí péči na udržovací léčbě methotrexátem a merkaptopurinem. Jejich stav se začal promptně zlepšovat s možností kvalitního perorálního příjmu stravy.

DISKUZE

Zveřejněním našich zkušeností chceme poukázat na obtížnost některých stavů, které jsou však řešitelné správným načasováním jednotlivých kroků, kvalitní a dostupnou medicínskou technikou, vzájemnou mezioborovou spoluprací a nutností zvažování důsledků invazivní intervence u dětských pacientů, k nimž je volen co nejšetrnější přístup. Výše zmiňované děti byly oslabené celkovou nemocí s následnými komplikacemi a cytostatickou terapií včetně nežádoucích účinků. Načasování jednotlivých bloků chemoterapie je dáno protokolem (např. intratekální aplikace cytostatik apod.), nelze tedy na delší dobu pozastavit či vynechat léčbu s ohledem na leukémii. Všechny terapeutické procesy, které se odehrávají mimo plán, je velmi obtížné načasovat s ohledem na neutropenie, anémii, možnosti celkové anestezie atd.

V případě naší komplikace byla možná parenterální výživa (ne však dlouhého trvání), balónková dilatace, která je u takto malých pacientů řešením riskantním, ale možným. Komplikací by byla možná perforace jícnu (4), která vzniká ze 75 % právě při endoskopických technikách, vede k mediastinitidě a úmrtnost je 30 %. Dále by v úvahu přicházela náhrada jícnu chirurgickou cestou (tlustým střevem nebo tubulizací žaludku), která je však u těchto pacientů s výše zmiňovanou závažnou základní nemocí a v danou chvíli neproveditelná. Perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG) je riziková a z důvodu možnosti kontaminace setu, náchylnosti k infekcím jednak pro imunodeficienci, jednak pro neutropenie – nevhodná, ohrožující život pacienta. Další z možností rozšíření jícnu je samoexpandibilní stent. Rozlišujeme dva druhy – metalický a plastový. Kovové stenty jsou indikovány zejména u maligních procesů jícnu, v našem případě bychom volily samo expandibilní plastový stent (SEPS) – ovšem jeho aplikace může být spojena s řadou komplikací – jako například perforace, fisurace, dislokace po implantaci, krvácení, febrilie, bolest apod., které nemůžeme riskovat. Pacientky jsou stále v léčbě (maintenance therapy – udržovací terapie Methotrexátem a Purinetholem), takže by mohlo dojít k nežádoucím vlivům na plast. Ze všech alternativ jsme volili tu nevhodnější a nejšetrnější s ohledem na věk, léčbu a celkový stav organismu – a to balónkovou dilataci.

U první pacientky, kde se stenóza nemohla řešit ihned, tato recidivuje, ale intervaly mezi jednotlivými dilatacemi se prodlužují. U druhé byly třeba tři zákroky a je bez potíží. Dle kontrolních punkce kostní dřeně jsou u obou shledány známky remise – klinicky se tedy děti lepší po všech stránkách – prospívají, rostou, docházejí na pravidelné ambulantní kontroly s úpravou dávek léků, většinu času tráví v domácím prostředí s rodiči, postupně se seznamují se svými vrstevníky a začleňují do kolektivu. Učí se poznávat nové a jiné věci, než mohly po dobu hospitalizace, kdy ony samy, jejich rodiče a tým odborníků bojovali za jejich uzdravení.

U pacientů s ALL se během léčby často setkáváme s mukozitidou (5) (nejčastější patogen I. *Candida albicans*,

II. HSV – herpes simplex virus, III. CMV – cytomegalovirus), abdominální bolesti, gastritidou a gastroduodenálními vředy, akutní pankreatitidou, typhlitiidou. Popisovaná stenóza jícnu vznikla jako důsledek více faktorů a nebývá častá.

Popsali jsme její endoskopickou terapii, z farmakoterapie se nejčastěji užívají PPI (5) (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) v dávce 0,25 mg/kg/den v infuzi, nebo 0,5–1mg/kg/den perorálně, možné je podávání rovněž antagonistů H2 receptorů (ranitidin, u dětí nad 6 let famotidin).

Zkratky

ALL – akutní lymfoblastická leukémie
 AML – akutní myeloidní leukémie
 CMV – cytomegalovirus
 CNS – centrální nervová soustava
 GERD – gastro esophageal reflux disease

HRCT – high resolution computer tomography

HSV – herpes simplex virus

PEG – perkutánní endoskopická gastrostomie

PPI – inhibitory protonové pumpy

SEPS – samo expandibilní plastický stent

LITERATURA

1. Čihák, R. et al.: Anatomie 2. Praha, Grada Avicenum, s. 60-67.
2. Classen M., Tytgat G., Lightdale Ch.: Gastroenterological endoscopy. Thieme, 2002, s. 460-461, 468-469.
3. Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Jenson, H. B., Nelson, W. E.: Text Book of pediatrics 17th edition. Philadelphia, Saunders, 2004, s. 1694-1696.
4. Mařatka Z. et al.: Gastroenterologie. Praha, Karolinum, 1999, s. 103.
5. ALL-IC-BFM 2002 protokol. Berlin–Frankfurt–München, s. 155–159.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Svobodová D., Slaný J., Klvaňa P., Blažek B., Čuřík R. „Neobvyklá komplikace akutní lymfoblastické leukémie u dětských pacientů“

Chemoterapie a radioterapie poškozují sliznice dutiny ústní a zažívacího traktu, způsobují zánět, tzv. mukozitidu, významným způsobem komplikující protinádorovou léčbu a kvalitu života nemocných. Nejzávažnější mukozitidy vznikají po transplantaci kostní dřeně. Důsledkem této komplikace jsou bakteriální i mykotické (candida) sepse v důsledku porušené slizniční bariéry, bolest s nutností podávání opiátů, omezený/nemožný příjem potravy i tekutin, přerušování léčby základního onemocnění, prodloužení hospitalizace, nutnost parenterální a enterální výživy, zvýšení nákladů na léčbu. Jednoduchý výklad etiologie mukozitidy jako důsledku toxického poškození dělicích se epiteliálních buněk sliznic je nahrazován hlubším poznáním patofyziologických dějů v poškozených sliznicích (1). Chemoterapie a radioterapie indukují mukozitidu přímým poškozením buněčné DNA, tvorbou volných kyslíkových radikálů a aktivací transkripčních faktorů. Důsledkem je zvýšená lokální sekrece cytokinů, poškozujících tkáň submukózy a epiteliální buňky, které podléhají apoptóze. Vzniklý ulcerózní zánět je komplikován invazí bakterií a plísní s vysokým rizikem systémové infekce. Pacienti s mukozitidou mají častěji horečku a vyžadují častěji léčbu antibiotiky a antimykotiky. Hojící se tkáň po odeznění reakce je prostoupená novotvořenými cévami a méně odolná proti opakovanému inzultu v důsledku pokračující protinádorové léčby. Poznání etiologie a patogenese mukozitidy má praktické důsledky – vývoj nových léků, jakým je v první řadě rekombinantní růstový faktor palifermin, který v preventivním podání po blocích chemoterapie snižuje délku trvání i hloubku poškození sliznic (2). Palifermin zvyšuje buněčnou proliferaci, redukuje lokální tvorbu cytokinů a snižuje apoptózu epitelu.

K objektivnímu hodnocení slizničního poškození slouží skórovací škály (poškození stupně 0–4), které umožňují srovnání vedlejších účinků různých léčebných protokolů/kombinací cytostatik. Hodnotí lokální poškození sliznic, bolest a nutnost parenterální/enterální výživy. Nejpoužívanější systém byl vyvinut v americkém národním ústavu pro výzkum zhoubných nádorů NCI (http://ctep.cancer.gov/forms/ctc_genatacol.pdf)

Je nepochybné, že v rozvoji mukozitidy hrají roli i další faktory. Není to pouze maximální péče o stav dutiny ústní lokální léčbou (kde se spolupráce pacientů, ale i přístup zdravotníků může významně lišit), ale i faktory farmakogenetické. Polymorfizmy genů enzymů metabolizujících léky vedou k rozdílnému výskytu mukozitidy mezi jednotlivci, pohlavími, etniky. V autory zmíněném protokolu léčby dětské leukémie ALL-IC-BFM 2002, který poskytuje dětem maximálně účinnou intenzivní léčbu, vidíme u pacientů nižších rizik v určitých klíčových fázích léčby významně více toxicity (včetně mukozitidy)

prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.
 Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FNM
 150 06 Praha 5, V Úvalu 54
 fax: +420 224 432 220, e-mail: jan.starý@lfmotol.cuni.cz

u děvčat než u chlapců. Větší „martyrium“ v průběhu léčby je ale kompenzováno nižším výskytem relapsů leukémie u děvčat než u chlapců. Vyšší toxicita léčby je tedy v tomto případě spojena s její větší účinností.

MUDr. D. Svobodová se ve svém článku zabývá skutečně velmi neobvyklou a výjimečnou komplikací léčby dětské leukémie – stenózou jícnu, vyžadující opakované balónkové dilatace, která postihla dvě malá děvčata – a u jednoho z nich je, bohužel, příčinou velmi nepříjemných pozdních následků léčby. Ezofagitida s výskytem stenóz či píštělí je většinou důsledkem lokálního ozáření v kombinaci s chemoterapií, nebo vzniká jako projev chronické reakce štetu proti hostiteli po transplantaci kostní dřeně. Dětská chirurgové z předního amerického centra léčby zhoubných nádorů v Memorial Sloan Kettering Cancer Center v New Yorku řešili tuto komplikaci za 32 let u 15 dětí, pouze u jednoho z nich nevznikla tato komplikace v důsledku radioterapie, ale samotné chemoterapie (3). Polovina pacientů měla, tak jako jedna z ostravských pacientek, kandidovou ezofagitidu, která je tak významným rizikovým faktorem vzniku jícnové stenózy. Zatímco lokální léčba dutiny ústní, jakou jsou proplachy roztoky chlorhexidinu, může být účinnou prevencí bakteriálních a mykotických orálních mukozitid, v prevenci ezofagitid tento přístup selhává. Systémové preventivní podání antimykotické léčby v průběhu intenzivní chemoterapie má své zastánce i odpůrce, nicméně nepochybné důkazy pro jeho účinnost chybí. Chemoterapie bude i v blízké budoucnosti rozhodujícím léčebným přístupem ke zhoubným nádorům. Pokroky ve vývoji „cílené“ léčby na buněčné úrovni by ale měly umožnit intenzitu chemoterapie snížit, a tím i snížit výskyt toxických projevů, z nichž mukozitida patří k nejčastějším a pacienty nejvíce zatěžujícím.

LITERATURA

1. **Sonis, S. T., Elting, L. S., Keefe, D. et al.:** Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer*, 2004, 100, s. 1995-2025.
2. **Hueber, A. J., Leipe, J., Roessler, W. et al.:** Palifermin as treatment in dose-intense conventional polychemotherapy induced mucositis. *Haematologica*, 2006, 91, s. 1-2.
3. **Lal, D. R., Foroutan, H. R., Su, T. W. et al.:** The management of treatment-related esophageal complications in children and adolescents with cancer. *J. Pediatr. Surgery*, 2006, 41, s. 495-499.

KNIHY

Čech, E., Hájek, Z., Maršál, K. et al.: **PORODNICTVÍ**

Praha, Grada, 2006, 544 s., 2. přepracovaná a doplněná vydání, formát 210x270 mm, 1290 Kč. ISBN 80-247-1303-9.

V sedmiletém odstupu se v roce 2006 dočkala druhého vydání publikace *Porodnictví* v nakladatelství Grada Publishing. Již zevní tvář tohoto druhého vydání vzbuzuje sympatický a solidní dojem. Na první pohled je vidět, že je také objemnější než vydání první, má celkem 544 stran. Pro snadnější orientaci je na hřbetu kniha opatřena třemi barevnými proužky označujícími jednotlivé kapitoly a hned vpředu za obsahem jsou celkem 3 stránky s potřebným a praktickým seznamem užívaných zkratk v abecedním pořádku. Kolektiv spolupracovníků je počtem 26 dvojnásobný ve srovnání s vydáním prv-

ním. K rozšíření rozsahu publikace přispěla nevyšší měrou kapitola 3 „Fyziologické těhotenství“, která má oproti vydání prvnímu více než dvojnásobný počet stran (139 s.). Do této kapitoly byla také zařazena dříve zvláštní kapitola „Fyziologické šestinedělí“, na druhé straně však přibyla nová 6. kapitola „Novorozenec“, takže celkový počet 9 kapitol v knize se nezměnil. Zato se výrazných změn dočkala kapitola 7 „Nepravidelnosti a patologie těhotenství, porodu a šestinedělí“, která z dřívějšího rozsahu 141 stránek vzrostla až na 195 stran. Rovněž se tu zvýšil počet autorů v jednotlivých podkapitolách podle jednotlivých subspecializací spolupracovníků. Další změny nastaly v „Rejstříku“, který je podrobnější a zaujímá dvojnásobný počet stránek proti prvnímu vydání. Rovněž počet ilustrací a tabulek se v rozšířených kapitolách průměrně zvýšil a jsou vesměs barevným

zvýrazněním a tónováním přehlednější. Také v „Obsahu“ jsou spoluautoři jednotlivých oddílů a podkapitol barevně zvýrazněni.

Nové vydání *Porodnictví* po sedmi letech názorně ukazuje, jak se v takovém časovém odstupu rozsah poznatků v tomto oboru rozšířil a prohloubil. Je zřejmé, že nové rozšíření a přepracované vydání bylo a je potřebné nejen k výchově nových porodníků ale i k další informovanosti široké porodnické obce. A tak nejen zevní stránka knihy – vazba, členění, grafika, ale i vnitřní obsah k tomu pak výrazně přispívají.

Považuji tedy toto druhé vydání *Porodnictví* za velmi zdařilé a prospěšné, a proto by nemělo chybět v žádné odborné knihovně.

*Jaromír Bouda
307 08 Plzeň, Čapkovo náměstí 1*

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Delirium tremens v České republice: strmý vzestup

Csémy L., ¹Nešpor K., ²Brožová J.*Psychiatrické centrum Praha*¹*Psychiatrická léčebna, Praha-Bohnice*²*Ústav zdravotnických informací a statistiky MZ ČR, Praha*

SOUHRN

V České republice došlo mezi lety 1995 až 2005 k vzestupu počtu pacientů s deliriem tremens 1,57x více, strmější vzestup byl zaznamenán u žen (téměř dvojnásobek v roce 2005). Tyto údaje souvisejí s rostoucí spotřebou alkoholu do roku 2003 a ukazují na význam efektivní prevence (vyšší zdanění alkoholu atd.), časné intervence a včas poskytnuté léčby pro závislost. Elektronickou verzi svépomocného manuálu pro lidi, kteří mají problémy s alkoholem, jsme veřejnosti bezplatně poskytli na adrese: www.plbohnice.cz/nespor (1).

Klíčová slova: delirium tremens, spotřeba alkoholu.

SUMMARY

Csémy L, Nešpor K, Brožová J.: Incidence of Delirium Tremens in the Czech Republic: A Rapid Increase
From 1995 to 2005 the number of patients with delirium tremens increased 1.57 times in the Czech Republic. Greater increase took place among women (almost twice in 2005 compared with 1995). These data are related to the increasing per capita alcohol consumption till 2003, and they show that effective prevention (e.g. higher taxation of alcohol), early intervention and appropriate treatment of alcohol dependence are important. The self-help manual for problem drinkers can be downloaded free of charge from (1).

Key words: delirium tremens, alcohol consumption.

Cs.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 82–83.

Ke známkám deliria tremens patří kromě deliria projevu-jícího se zastřeným vědomím, poruchami poznávacích funkcí, psychomotoriky a spánku i zrakové halucinace a nápadný třes. Delirium tremens navíc často provází dehydratace, snížení hladin draslíku a hořčíku a poškození jater. Úmrtnost u deliria tremens se uvádí v rozmezí 1–5 %. K rizikovým faktorům deliria tremens patří souběžně probíhající akutní nemoc, denní pití vysokých dávek alkoholu, delirium tremens nebo odvykací stav s epileptickým záchvatem v minulosti, vyšší věk, poškození jater a výrazné projevy odvykacího stavu (2). O léčbě deliria tremens podrobněji viz Nešpor (3).

POUŽITÉ METODY

Potřebné informace pro tento přehled jsme získali z databáze hospitalizací Ústavu zdravotnických informací a statistiky MZ ČR. Dále uváděné údaje představují počet propuštěných z ústavní léčby v jednotlivých letech. Do přehledu jsme zahrnuli hospitalizace, kdy diagnóza odvykacího stavu s deliriem byla uváděna jako základní.

VÝSLEDKY

Celkový počet hospitalizací pro odvykací stav s deliriem rostl od roku 1995 z 649 hospitalizací na 1019 v roce 2005 (tab. 1). Maximální počet pacientů v deliriem tremens byl zaznamenán v roce 2004 (1116 případů). Mezi pacienty s deliriem tremens převažovali muži, u žen byl ale patrný výraznější nárůst (1,93x více).

DISKUZE

Vzestup počtu osob obou pohlaví s deliriem tremens reflektuje předchozí strmý vzestup spotřeby alkoholu v České republice, k němuž docházelo od roku 1990 a který pokračoval až do roku 2003. Pokles potřeby alkoholu v roce 2004 patrně souvisel se zvýšením spotřební daně na destiláty. Podle Světové zdravotnické organizace existuje souvislost mezi spotřebou alkoholu na jednoho obyvatele a mírou problémů, které alkohol působí. Naše data dokládají, že se to týká i deliria tremens. Pozoruhodný je strmý vzestup počtu žen s deliriem tremens (téměř dvojnásobek v roce 2005 oproti roku 1995).

Tab. 1. Hospitalizace pro odvykací stav s deliriem

rok	Základní diagnóza odvykací stav s deliriem			porovnání s rokem 1995		
	muži	ženy	celkem*	muži	ženy	celkem
1995	551	98	649	1	1	1
2004	889	227	1116	1,61x více	2,32x více	1,72x více
2005	830	189	1019	1,51x více	1,93x více	1,57x více

* Ve sloupci celkem jsou zahrnuti i případy, u nichž v databázi chyběl údaj o pohlaví.

ZÁVĚR

Strmější vzestup deliria tremens byl zaznamenán u žen – 1,57x více (téměř dvojnásobek v roce 2005). Tyto údaje souvisejí s rostoucí spotřebou alkoholu do roku 2003 a ukazují na význam efektivní prevence (vyšší zdanění alkoholu atd.), časné intervence a včas poskytnuté léčby pro závislost. Elektronickou verzi svépomocného manuálu pro lidi, kteří mají problémy s alkoholem, jsme veřejnosti bezplatně poskytli na adrese www.plbohnice.cz/nespor (1).

LITERATURA

1. Nešpor K.: Zůstat střízlivý. 2006 (volně ke stažení z www.plbohnice.cz/nespor).
2. Bayard, M., McIntyre, J., Hill, K. R., Woodside, J.: Alcohol withdrawal syndrome. *Am. Fam. Physician.*, 2004, 69, s. 1443-1450 (citováno podle www.aafp.org/afp/20040315/1443.html).
3. Nešpor, K.: Návykové nemoci. In: Seifertová, D., Praško, J., Höschl, C.: Postupy v léčbě psychických poruch. Praha, Academia Medica Pragensis, 2004, s. 19-45.

Co s psychosomatikou?

Chvála V.

Středisko komplexní terapie psychosomatických poruch, Liberec

Prezident Americké asociace psychiatrů Steven Sharfstein z Baltimore během loňské konference této slovu organizace prý prohlásil: „...dovolili jsme, aby bio-psycho-sociální model se stal modelem bio-bio-bio“. A kritizoval farmaceutické firmy, které tlačí vývoj jediným směrem. Jednalo se o psychosomatice, která by měla být spolu s Dunbarovou, Alexanderem a všemi svými klasiky přečteno dávno mrtvá, řekl by u nás běžně vzdělaný lékař.

Ale zástupy pacientů, kteří podivně stonají a neuzdravují se ani našimi prověřenými postupy se nezmenšují a vždy znovu si pozornost k psychosomatice vynutí.

Co si budeme nalhávat, na pacienty trpícími nejasnými tělesnými symptomy není běžný psychiatr příliš zvědavý, a co horšího, tento druh pacientů není ochotný probírat své stesky s psychiatrem. Psychoterapeuticky vzdělaných somatických lékařů je u nás na rozdíl od sousedního Německa jako šafránu, na psychosomatiku orientované lůžkové oddělení kteréhokoliv somatického oboru nemáme žádné. Není snadné nemocné motivovat ke spolupráci s psychoterapeutem-psychologem. Brání v tom jak tradičně nebláhá nálepka psychiatrie, která není často ani rozlišována od psychoterapie, tak neochota a snad i skutečná neschopnost psychosomatických pacientů zabývat se psychickou, sociální natož duchovní stránkou svého života (a stonání). To není

v dnešní době žádná abnormalita, většina naší společnosti se tak chová. Ani koncept alexithymie nám jejich pochopení neusnadní. Háček bude v tom, že na psychické či sociální či duchovní vlivy na vývoj jakékoli choroby sami nevidíme, nejsme k tomu vychováni. Ještě si tak pamatujeme sokolské „v zdravém těle zdravý duch“, ale příliš dál jsme se v poznání této oblasti nedostali. Když pak jsme konfrontováni s tělesným stonáním, které nějak souvisí s emocemi nebo dokonce s něčím tak neuchopitelným, jako je celé emoční pole rodiny, cítíme se bezmocně a nekompetentně.

O to překvapivější byl značný zájem, kterému se těšila 11. celostátní konference psychosomatické medicíny v Liberci na téma Emoce a nemoc v září roku 2006, který přesáhl kapacitu jednacího sálu vědecké knihovny. Přes sto sedmdesát účastníků, lékařů i psychologů, se zdálo být nadmíru spokojeno. Většina z nich zůstala po celé tři dny jednání, aniž by museli být uplácani z fondů farmaceutických firem, a považte, konference nebyla ani drahá, ani prodělečná. Byla lidská a příjemná. Psychosomatická sekce Psychiatrické společnosti, jeden z organizátorů konference, by se mohla chlubit tím, že má bohatou členskou základnu, ale nemá. Většina účastníků nebyla z řad členů naší sekce a nezabývají se její existencí. Zajímají se o vztahy těla a duše, a o to, jak se vzájemně dorozumět se svými pacienty a mezi

MUDr. Vladislav Chvála
460 10 Liberec 10, Jáchymovská 385
e-mail: chvala@sktlib.cz

sebou. Sekce podporuje vydávání elektronického časopisu Psych@som uveřejňovaný na www.lirtaps.cz, kolem kterého se zřejmě život české psychosomatiky napříč obory nyní „postmoderně“ odehrává, bez pevnější organizace, jakou je třeba německé Kollegium pro psychosomatickou medicínu (DKPM). Současné vedení sekce protlačilo do IPVZ vzdělávání v psychosomatice, které je zakončeno zkouškou. Řadu

let běží akreditované výcviky orientované na tuto problematiku. Možná jsme v psychosomatice navzdory nepřízni naší akademické obce dál, než by se dalo čekat. A až se zvedne vlna zájmu veřejnosti o léčbu psychosomatických poruch na půdě zdravotnických zařízení, jako že se pomalu zvedá, bude tady již připravená mladá generace spolupracujících lékařů a psychologů, vybavená znalostmi a dovednostmi.

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Doškolení dříve a dnes – 50 let od prvního kardiologického kurzu v Krči (ÚCHOK)

Jerie P.

Doškolování – rozšiřování a prohlubování vědomostí i dovedností – je nedílnou součástí profesního programu lékařů ve většině vyspělých zemí Evropy a USA. Se zavedením instrumentálních metod do diagnostiky i terapie se změnil i způsob doškolení. Původní kurzy a přednáškové cykly byly nahrazeny stážemi na specializovaných odděleních. Intervenční kardiologii je nutno cvičit, nikoli poslouchat. K získání a udržení specializace je nutný určitý počet výkonů. Pokud jde o teorii a novinky v oboru, předpokládá se doložená účast na seminářích a konferencích, jež je bodována podle významu podniku. Některé odborné časopisy publikují články s otázkami, které je nutno zodpovědět. Odpovědi jsou po určité době vyhodnoceny a slouží jako doklad o kvalifikaci účastníka. V Americe je v interních oborech zaveden systém intenzivních kurzů a zkoušek, obvykle ve tříletém cyklu. O jeho zavedení se uvažuje například i v Německu.

Situace není ovšem jednoduchá, protože ve zdravotnictví se musí vyřešit organizační a ekonomické problémy, jež mají prioritu. Doškolení totiž také stojí peníze – potřebuje tedy sponzora (pokud si to účastník neplatí sám). Ujal se toho farmaceutický průmysl, jemuž se investice vrátí, často mnohonásobně. V současné době je pozornost zaměřena na nové léčebné metody, na léky, technické pomůcky i přístroje. Způsob těchto „školení“ je stále více podrobován kritice pro jednostrannost i agresivitu, mnohdy oprávněně (1). Na počátku, při zavádění tohoto systému, asi tak před 30–40 lety, tomu tak nebylo. Farmaceutické firmy pořádaly semináře, na nichž přednášeli klinici a teoretikové, kteří se na výzkumu aktivně podíleli. A firmy měly ve svých výzkumných odděleních skutečné odborníky, kteří s kliniky v terénu spolupracovali a účastnili se akcí odborných společností. Dnes to není běžné. Fáze I–III klinických studií probíhají

podle jednotného schématu; jejich příprava, provedení a vyhodnocení je zadáváno specializovaným agenturám a přímá účast kliniků není považována za nutnou. Tak byl v posledních dvou desetiletích přerušen kontakt mezi výzkumnými odděleními farmaceutických firem a kliniky – ti dostávají do ruky již výsledky, o nichž referují na konferencích.

Doškolovací akce jsou (většinou) prováděny specialisty dílčích podoborů. Nelze také jinak: Vyhraněná specializace si tento systém vynucuje, ať jde o intervence nebo farmaka. O kvalifikaci specialisty v příslušném (pod)oboru není obvykle pochyby. Nejde však jen o způsob provedení výkonu či dávkování léků; jde o *indikaci u daného pacienta*. To vyžaduje vědomosti a zkušenosti, kterých nabývá odborník teprve praxí a postgraduálním studiem tam, kde se klinická kardiologie provozuje. Takových pracovišť je málo a mají omezenou kapacitu. Proto je také málo zkušených klinických kardiologů. Je to stejné doma i v cizině. Tato otázka byla diskutována i v Čs. kardiologické společnosti na přelomu let 1950/1960. Profesor Jan Brod (tehdy docent, zástupce přednosty ÚCHOK) již zastával názor, že bude ke školení třeba využít i velkých periferních (mimofakultních) pracovišť, kde se kardiologie prakticky provozuje. Bylo to v době, kdy se na fakultních klinikách i v ÚCHOK katetriovalo a kdy už existoval Ústav pro doškolení lékařů a farmaceutů (ÚDL). Doc. Brod si byl ale zřejmě vědom narůstající potřeby kardiologů v terénu i budoucího rozvoje oboru a znal kapacitu klinik i výzkumných ústavů. Je proto zajímavé podívat se, jak se doškolovalo před padesáti lety – což se zdá být hrozně dávno, protože jde o dobu v minulém století ba tisíciletí.

Na počátku roku 1957 proběhl pod záštitou ÚDL v Krči třítydenní kurz, kterého se zúčastnili internisté s kardiolo-

MUDr. Pavel Jerie
4153 Reinach/BL 1, Leymenstrasse 49, Švýcarsko
fax: +0041 617 110 443

gickým zaměřením. Přihlášených účastníků bylo devět a jsou – kromě primáře Gressnera z Topolčan, dr. Šmída z Jihlavy a dr. Takáče z Košic – všichni na fotografii. Na programu kurzu byly kromě každodenních (i sobotních) přednášek demonstrace, vizity a semináře. Témata zahrnovala celou klinickou kardiologii, základy fyziologie dýchání a fyziologii vodního a minerálního hospodářství včetně vyšetřovací laboratorní metodiky. Kromě toho celou praktickou angiologii. Program lze shrnout do následujících oddílů (pořizeno podle poznámek s jmény přednášejících bez titulů):

1. Arterioskleróza – T. Zemplényi
2. Možnosti diagnózy arteriosklerózy – J. Fodor
3. Ischemická choroba srdeční – V. Ganz
4. Diferenciální diagnostika vrozených vad. Revmatická horečka – K. Bergmann
5. Chlopenní vady I., Srdeční nedostatečnost NCA – Zd. Fejfar
6. Chlopenní vady II., Náhlé příhody v kardiologii – Kl. Weber
7. Hypertenze. Glomerulonephritis, pyelonephritis chron., Diferenciální diagnostika ledvinných nemocí – J. Brod
8. Metodika invazivních vyšetření – Zd. Hejl
9. Metabolická a endokrinní onemocnění myokardu – Zb. Píša
10. Fyziologie dýchání – F. Zajíc
11. Cor pulmonale – J. Widimský
12. Obliterativní choroba periferních tepen. Antikoagulace – J. Linhart
13. Choroby žil – I. Přerovský
14. Srdce při infekčních chorobách – J. Hammer

Na demonstraci nemocných a seminářích se kromě výše jmenovaných podíleli dr. J. Jirka a Vl. Prát s metodologií vyšetření moči a dr. R. Dejdar s rtg–demonstracemi. Zvláštní zmínky si zaslouží účast na ústavních konferencích, při nichž se indikovaly chirurgické výkony, v té době především komisurolyza u mitrální stenózy.

Každý tematický klinický celek začínal souhrnem fyziologie a patofyziologie včetně problematiky metabolické (arterioskleróza, ischemická choroba srdeční, srdeční slabost atd). Byl to tehdy – v době, kdy pozornost byla upřena především na invazivní vyšetření – ve skutečnosti začátek nové epochy v kardiologii, předznamenáný monografií britského kardiologa Paula Wooda, s nímž doc. Brod ke konci války pracoval. Připomeňme, že jedinou dosažitelnou českou učebnicí kardiologie bylo 2. vydání Prusíkovy monografie v rámci Pelnářovy „Pathologie a terapie nemocí vnitřních“. Toto druhé vydání je přepracovaný text I. vydání z r. 1945, dokončený r. 1953. První díl „Speciální kardiologie“ prof. Vrat. Jonáše vyšel teprve v roce 1957, jeho „Klinická kardiologie“ z roku 1950 je objemné dílo, shrnující na 750 stranách dějiny kardiologie a vyšetřovací metody. Z cizích monografií byly v té době (nesnadno) dosažitelné dvě knihy: „Heart disease“ od P. D. Whitea z roku 1946 a německý překlad výtečné knihy D. Sherfa a L. Boyda „Herzkrankheiten und Gefässerkrankungen“ z roku 1951. Obě knihy jsou klasická díla, opírající se o symptomatologii, tedy o dokonalou znalost a ovládnutí fyzikálního vyšetření a EKG i rtg, přičemž základem je patologicko–anatomický obraz. Brod byl nesporně první klinik, který vyžadoval dobrou znalost fyziologie a patofyziologie k odvození, resp. vysvětlení obtíží a příznaků, přičemž anamnéza, aspex a palpce musely vést už k pracovní diagnóze. To zní dnes – jak jsem se přesvědčil –absurdně a směšně; ale skutečností zůstává, že stenózu levého žilního ústí (mitrální stenózu) a konstriktivní perikarditidu takto poznat lze. A poslechem se změření TK lze



Účastníci doškolovacího kurzu v březnu 1957 před vchodem do ÚCHOK, pavilon B5

Zleva: lékaři P. Jerie, Fr. Loskot, dr. Eiseltoová, Kol. Prónay, dr. Hermanová, J. Brod a M. Takáčová, mezi posledními dvěma jsou hlavy prim. K. Bergmana a I. Přerovského.

rozlišit všechny získané vady, i více. I k rozhodování o terapeutickém přístupu se vyžadovala především znalost patofyziologie.

O správnosti tohoto přístupu není pochyb ani dnes (2, 3). Nicméně, vraťme se ještě zpět ke kurzu a na ÚCHOK: O rok později jsme měli možnost pobyt v Krči ocenit. Na podzim roku 1957 byl vypsán první termín atestací z kardiologie. Z pověření ÚDL a podle výnosu MZ byly v Krči provedeny ve třetím lednovém týdnu, od pondělka do čtvrtka se zakončením 23. ledna 1958. Ke zkouškám se přihlásili tři kandidáti a vylosovali si v pondělí ráno slepě otázky v zapečetěných obálkách v tomto pořadí: P. Jerie z Ústí n. Labem, prim. J. Šmíd z Jihlavy a prim. Fr. Werner z Dačic. (O podrobnostech zkoušení i otázkách viz Cor Vasa, 1995,37, s. 38-40, In memoriam profesora Jana Broda.) Čtvrtého dne se pak ve stejném pořadí podrobili komplexní ústní zkoušce (též z literatury, cizích jazyků a organizace) před komisí ve složení prof. Kl. Weber, prof. Fr. Herles, prof. O. Šmahel, doc. J. Brod, dr. Č. Švorčík a dr. Uxa za MZ. Všichni tři kandidáti obstáli a dostali v únoru potvrzení o dosažené specializaci v kardiologii, podepsané prof. Kl. Weberem a prof. J. Knoblochem, ředitelem ÚDL.

Zpráva o průběhu atestací se rychle rozšířila po republice a kandidáti na nejbližší termíny se odhlásili. Další atestace byly uspořádány až v roce 1960. Poznámky z kurzu z roku 1957 – 356 stran sešitového formátu – však byly opakovaně oceněny. První si je vyžádali kolegové z Hradce Králové. A ještě dnes v nich lze najít informace, jež se v současné literatuře těžko hledají. Jsou to informace *bazální*, považované dnes často za *banální*. Jsou tak jednoduché, samozřejmě – a jsou tak staré, že se o nich nemluví, takže byly (většinou) zapomenuty. Přitom jde o vědomosti školní, jak ukazuje příklad: Hypokalémie a hyperkalémie, při dnešní kombinaci léčbě hypertenze a chronické srdeční slabosti představují známé riziko, o němž se hodně píše. Proto je doporučeno kontrolovat hladinu kalia v séru. Zapomíná se, že draslík je elektrolyt nitrobuňkový; jestliže jeho sérová koncentrace dosáhne pod- nebo nadhraniční hodnotu, jde často již o stav

kritický. Intracelulární vody, tj. roztoku, jehož koncentrace je životně důležitá, je totiž (u člověka o hmotnosti 70 kg) 28 litrů; extracelulární tekutiny jen 14 l, z toho intravaskulární tekutiny jen 3,5 l. Klesne-li, či stoupne-li hladina minerálů mimo hranice „normálu v krvi“, musíme být s další terapií velmi opatrní. Ale navíc, u těchto pacientů je třeba kontrolovat pravidelně elektrokardiogram, protože tam se projeví změny dříve na délce úseku ST – T a jeho deformaci. A že je při těžké depleci kalia nutné podat i bílkoviny a kalorie, je další málo známá poučka. Tolik jako příklad z praxe.

Takové věci byly také náplní kurzu tehdy v roce 1957, a proto se o rok později i zkoušely. Kromě jiných „samozřejmostí“... V literatuře se stále častěji ozývají hlasy, že základní klinické vyšetření, ke kterému EKG nesporně patří, tvoří nedílný základ kardiologického vyšetření, má-li se racionálně a včas stanovit správná diagnóza a indikovat účelná terapie (3). K tomu je i dnes zapotřebí doškolení, o jehož náplni musí rozhodnout dostatečně erudovaní a kvalifikovaní odborníci. Jsme na začátku nové éry s důrazem na pre-

ventivní kardiologii, protože máme možnost odkrýt dosud neznámé příčiny chorob, geneticky zakódovaných. Klinický obraz a základní přístup vyšetření se nemění, pokud jde o diagnostiku, avšak časné zachycení rizikových faktorů a odkrývání interakcí etiologických mechanismů si vyžádá jiný, nepřístrojový přístup (4). Tedy i jiný způsob vyškolení i doškolení.

LITERATURA

1. **Angell, M.:** The truth about the drug companies. New York, Random House, 2004, 305 s.
2. **Petrášek, J., Pacovský, V.:** Teorie diagnózy. Prakt. Lék., 1975, 22, s. 817-820.
3. **Conti, C. R.:** Teaching proper cardiovascular physical diagnosis. Clin. Cardiol., 2005, 28, s. 402-403.
4. **Petrášek, J., Hradec, J., Král, J.:** Fyzikální principy vyšetřovacích metod v kardiologii. Čas. Lék. čes., 1988, 127, s. 932-935.

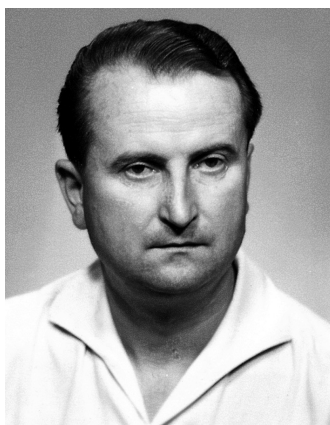
OSOBNÍ ZPRÁVY

ZA DOC. MUDr. RENÉ TOMÁŠKEM, CSc.

Po dlouhé nemoci zemřel dne 3. prosince 2006 na koronární jednotce II. interní kliniky VFN v Praze ve věku 72 let doc. MUDr. René Tomášek. Žák profesora Herlese téměř 30 let na II. interní klinice pracoval, převážně v oddělení umělé ledviny, patřícímu k nejstarším v Evropě.

Spolupracovníci Reného Tomáška z oddělení „umělé ledviny“ vzpomínají na jeho zaujatost a oddanost pro práci na „dialýze“, jíž věnoval veškerý čas a energii. V určitých obdobích pracoval ve dne i v noci po několik dnů po sobě bez odpočinku (a samozřejmě i bez nároku na odměnu). V obtížném období zajišťoval spolu se svým bezprostředním učitelem nefrologie – doc. A. Válkem – nepřetržitý provoz oddělení a staral se o trvalou modernizaci přístrojového vybavení, které odpovídalo tehdejší evropské úrovni.

K jeho prioritám patří originální venovenózní zapojování nemocných s náhlým



ledviným selháním na „umělou ledvinu“ Seldingerovou technikou (Sborník lékařský, 1965). Použití dvou vpichů do vena femoralis nahradilo do té doby náročné a omezeně použitelné napojení z preparace tepny a žíly mnohem jednodušším postupem, uskutečnitelným opakovaně. Po zahájení pravidelné hemodialyzační léčby u nemocných s chronickým ledvinovým

selháním zavedl v oddělení „umělé ledviny“ další techniky, souhrnně publikované v jeho kandidátské dizertační práci z roku 1974 („Význam různých systémů opakovaného zapojování nemocných s chronickým selháním ledvin na umělou ledvinu v pravidelném dialyzačním léčení“). Docentem se stal v roce 1979.

Lékaři na klinice si Reného Tomáška vážili pro jeho skromnost, šikovnost i „vášnivou lásku k dialýze“ a sestry jako ochotného skromného učitele, který se nikdy nepovyšoval. Doc. René Tomášek se postupně stal našim předním odborníkem v problematice hemodialýzy a vynikajícím učitelem nefrologie pro mladé adepty z celého tehdejšího Československa.

Všichni, kteří měli možnost pracovat po jeho boku, na něj budou vzpomínat s úctou a vděčností.

spolupracovníci II. interní kliniky
I. LF UK a VFN

8. konference Evropské společnosti pro výzkum nikotinu a tabáku

Kusadasi, Turecko, 23.–26. září 2006

Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT), Společnost pro výzkum nikotinu a tabáku, má evropskou část, jejíž osmá konference se konala v září 2006 v Turecku s podtitulem „Biologie závislosti na tabáku: z laboratoře ke kuřákovi“. Účastnilo se jí přes 350 odborníků z 22 zemí, z toho 17 evropských. Zvážíme-li, že Evropa má přes 50 států, nebylo zastoupení ideální. SRNT představuje společenství lékařů, psychologů a dalších, kteří se angažují ve výzkumu nikotinu a tabáku od molekulární a laboratorní úrovně až po klinickou medicínu včetně psychologických a farmakologických aspektů léčby.

Velká pozornost byla věnována pasivnímu kouření, respektive ochraně před ním. Je jasné, že nekuřácké veřejné prostory jsou základním požadavkem legislativy – kromě snížení celkové spotřeby cigaret znamenají i měřitelný pokles akutních infarktů myokardu a méně exacerbací chronických plicních nemocí (během řádově měsíců) a navíc i ekonomický zisk pohostinského průmyslu a pod-

poru většiny obyvatel včetně většiny kuřáků (!). Takové analýzy přicházejí ze všech zemí s touto legislativou, například z Norska (obr. 1). Nesmysly jako fungující ventilaci (neodstraní znečištění tabákovým kouřem) či omezování kuřáků (mohou zajisté kouřit – ale ne tam, kde dýchají jiní) by si tam už nikdo nedovolil šířit. Na co ještě čekáme u nás? Také český občan se denně zhruba 23 000x nadechne, s průměrnými 200 potaženími kuřáka je to ve znečištěném vzduchu notná dávka pro oba, kuřáka i nekuřáka.

Obecným problémem je v Evropě zcela nejednotná metodika zjišťování prevalence kouření, v některých zemích není vůbec jasné, kolik jejich obyvatel kouří.

Značná část přednášek byla věnována základnímu výzkumu, genetickým a molekulárním podkladům vzniku závislosti na nikotinu: nové rozměry dopaminové hypotézy (Balfour), výzkum stavby nikotinových receptorů a vlivu zastoupení jednotlivých podjednotek na vznik závislosti (Gotti).

Ne všechny molekulární mechanismy závislosti na tabáku přinášejí odměnu. Tato závislost je komplikovaná nefarmakologickými a genetickými vlivy a vlivy prostředí. Kromě neurotransmiterových změn, které nastávají při užívání nikotinu, se popisují i změny v konstituci neuronů (Chiamulera).

Prekvapivý je model závislosti na nikotinu u adolescentů – na rozdíl od dospělých u nich vznikají už po pár týdnech intermitentního užívání nikotinu abstinenční příznaky a ke vzniku závislosti na nikotinu stačí jedna cigareta. (DiFranza et al.: Nicotine and Tobacco Research, 2005, 5, s. 9-26, výtah přeložila do češtiny Kamila Zimová – uveřejněno v Medical Tribune, 2006, 2(11), s. 12-13).

Podstatná pro vznik závislosti i snadnost léčby je rychlost metabolismu nikotinu – pomalí metabolizátoři začínají kouřit cca o rok dříve a celkově kouří méně let (dříve přestanou) než metabolizátoři rychlí (Tyndale).

Velice zajímavá je úloha nefarmakologických stimulů při posilování závislosti na tabáku. Závislost posiluje současné podávání nikotinu v souvislosti s dalšími faktory prostředí (oblíbené místo, společnost a podobně). Riziko vzniku závislosti při podmíněném spojení těchto faktorů se pouze nesčítá, ale spíše násobí (Caggiula).

Zajímavou roli hraje hladina monoaminooxidázy (MAO), jejíž snížení kolem 40 % popsala poprvé 1996 Fowlerová, která měla také hlavní sdělení na toto téma. V tabákovém kouři byly identifikovány dva inhibitory MAO: farnesyl aceton a 2,3,6-trimetyl-1,4-naftakinon. Momentálně se výzkum soustřeďuje na to, zda inhibitory MAO (např. selegiline) mohou zvýšit návykovost nikotinu. Může s tím také souviset fakt, že děti kuřáček, hlavně chlapci, mohou mít agresivnější chování právě kvůli inhibici MAO plodu v těhotenství.

Relaps byl samostatným tématem sekce (Hájek) – nejčastěji k němu dojde v případě typicky kuřácké situace, dosažitelné cigarety, když někdo v okolí kouří nebo při pití alkoholu, většinou večer, v negativní (většinou), ale i pozitivní náladě. K relapsu vede 90 % lapsů. Přitom počet cigaret během lapsu, ani subjektivní pocit (chutná/nechutná) nesouvisí s pravděpodobností relapsu. Důležitá je otázka: Když někdo kouří, láká vás to ke kouření? Pravděpodobnost relapsu je vyšší u mladých, silněji závislých, sociálně a ekonomicky deprivovaných a žijících s kuřákem. Snižuje ji naopak pozitivní coping („jsem nekuřák“). Co tedy doporučit? Identifikovat



Obr. 1. VÍTEJTE V NORSKU

Norský plakát s heslem „The only thing we smoke here is salmon“ – slogan bohužel nepřeložitelný do češtiny, která má pro uzení a kouření na rozdíl od angličtiny dvě slova. V norských restauracích se nekouří od 1. června 2004.

rizikové situace, mít připravenou náhradu cigarety a mít radost z vlastního nekuřáctví (Hajek, Sutherland).

Důležitým tématem byly abstinční příznaky při odvykání kouření. Kromě klasických byla zmíněna souvislost odvykání kouření a velké deprese, zvýšené koncentrace některých léčiv, snížená pozornost a bdělost, zácpa, afty, závratě, kašel, neobvyklé sny, únavy nebo bolest hlavy. Abstinční příznaky kulminují většinou 3. až 4. den a trvají 3–4 týdny. Jen craving a deprese predikují relaps, ostatní s jeho pravděpodobností nesouvisí (Hughes).

Diskutovaly se nové možnosti léčby – postupná redukce s náhradní léčbou nikotinem s cílem abstinence a vareniklin. Snížení rizika je obecně horké téma – neškodlivější forma tabáku, cigareta, je na trhu paradoxně prakticky bez omezení, zatímco méně škodlivé (ale ne neškodné) formy, např. orální tabák, jsou regulovány přísněji. Celkový závěr stále není jasný (West, Fagerström).

Stále aktuální je účinek antidepresiv na odvykání kouření. Odstranění abstinčních příznaků, v tomto případě deprese, samo o sobě není dostatečné k úspěšné abstinenci od závislosti. Tento fakt dokládá mnoho studií s blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Také nortriptylin vykazuje při odvykání kouření dobré výsledky, jeho nevýhodou jsou však vyšší nežádoucí účinky (Aveyard).

Nová možnost jak pomoci kuřákům je odvykání kouření s pomocí internetu (Patja). Tato forma má jistě velkou budoucnost. Prob-

lém však je, že v současnosti je velká část informací o závislosti na tabáku na internetu nesprávná, proto je třeba zvážit provozovatele webové stránky. Česká republika patří mezi menšinu evropských zemí, kde je možnost internetového poradenství k dispozici (www.dokurte.cz nebo www.prestantekouřit.cz).

Obecně užitečný byl workshop Cochrane Library. Tento systém review byl založen v roce 1993 a zahrnuje 51 skupin včetně tabákové. Abstrakty jsou zdarma na www.thecochranelibrary.com

Z České republiky se konference zúčastnili tři zástupci, kteří Českou republiku prezentovali dvěma přednáškami (ochrana před pasivním kouřením a klinická aplikace léčby závislosti na tabáku) a třemi postery (psychiatrická komorbidity kuřáků, kouření a chirurgie, kouření a periferní vazomotorika).

MUDr. Eva Králíková, CSc.

*Ústav hygieny a epidemiologie a Centrum léčby závislosti na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN
Prac. skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP
Studničkova 7, 128 00 Praha 2
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz*

*MUDr. Lenka Štěpánková, Psychiatrická klinika a Centrum léčby závislosti na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha
Mgr. Ján Zajak, III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN, Praha*

eHealth 2006 – vize a realita českého elektronického zdravotnictví Brno, 12. října 2006

V říjnu proběhla v Brně konference *eHealth 2006*. Pořádalo ji vydavatelství Sdělovací technika ve spolupráci s Veletrhy Brno jako doprovodnou akci veletrhu INVEX, u příležitosti Dne veřejného sektoru v oblasti školství a zdravotnictví.

Konference na téma významu informačních a komunikačních technologií pro zdravotnictví, spojená tentokrát s rozsáhlou panelovou diskuzí, navázala na řadu předchozích konferencí *eHealth* a přinesla jak nové poznatky, tak i staré stesky.

PĚT ETUD NA JEDNOTNÉ TÉMA

Tématem první přednášky byly **Praktické zkušenosti s využitím přenosných PC zapojených do bezdrátové sítě v nemocnici**. Prezentován byl pilotní projekt použití malého přenosného PC (Fujitsu Siemens Computers Tablet PC P1510) na neurologickém oddělení pražské FN na Bulovce. Prezentaci vedl MUDr. Petr Vaško z oddělení neurologie FNB. Nemocnice má pět spoluřešitelů projektu (Fujitsu Siemens Computers, Cisco Systems, ICZ, Intel, IZIP, Agentura ISS). Cíle projektu jsou jak technické, tj. testování stability práce s „tabletovým“ PC v bezdrátové síti a potvrzení bezpečného přenosu dat, průkaz absence negativních dopadů bezdrátových zařízení na techniku v lékařském prostředí, zajištění eliminace ztráty dat při jejich předávání a shromáždění podnětů pro legislativu přechodu na „bezpapírový provoz“, tak i medicínské, tj. ověření přínosu užití bezdrátových technologií v nemocničním prostředí z praktického hlediska. Do češtiny přeloženo, zlepšení produktivity práce lékařů a zlepšení komunikace s pacientem i personálem.

Jak bylo v prezentaci řečeno, testovaná síť má pět přístupových

bodů a pokrývá 98 % plochy oddělení. I když neurologické přístroje jsou hodně citlivé, nejsou rušeny. Data od lékařů – koncových uživatelů tabletu – přecházejí do nemocničního informačního systému (NIS) a mohou přecházet i do IZIP, který je součástí NIS. Přenos dat se prokazuje jako bezpečný. Daty se rozumí jak textové údaje, tak i obrazová dokumentace. Ačkoliv monitor tabletu má pouze 8,9", díky vysokému rozlišení pro diagnostiku stačí (zásadní diferenciálně diagnostické problémy pak lze řešit na velkém monitoru, ale nestává se to často). Tablet má externí vypalovačku DVD, rozhraní USB se samostatným zdrojem, data na tiskárnu lze odeslat vzduchem. Je to prokazatelný komfort pro pracovníky i pacienty: tablet umožňuje při vizitě i jiných příležitostech připojení do lokální sítě a do NIS, přístup do RTG, NMR i CT přímo od lůžka pacienta, umožňuje připojení do internetu, přímou práci s dokumenty na serveru a v NIS, zálohování dat. Lze ho použít i na JIP (ani zde přístroje neruší), umožňuje přístup do IZIP k získání dalších údajů o pacientovi (s eventuální následnou eliminací duplicitních vyšetření apod.). Dosavadní přínos projektu byl charakterizován jako pozitivní, což kromě jiného zvyšuje zájem o rozšíření bezdrátových technologií i v dalších nemocničních provozech.

Druhou přednášku, s názvem **Výměna obrazových dokumentací pacientů mezi nemocnicemi v regionu i napříč republikou**, přednesl ing. Michal Schmidt, produktový manažer divize zdravotnictví společnosti ICZ, a. s. Prezentace popisovala projekt DICOM komunikace, přičemž DICOM je standard přenosu obrazu po virtuální privátní síti (VPN). Tento standard modernizuje výměnu obrazové dokumentace (za účelem konzultace odborných pracovníků, před převozem pacienta, před operací apod.) mezi nemocnicemi. Takové výměně zatím v horším případě dominuje sanitka (ať již převládá filmy, CD nebo DVD), v lepším pak e-mail (nezabezpečeně, pomalu).

Předchůdcem DICOMU je Metropolitní PACS (Picture Archiving and Communication System) fungující v Brně na bázi peer-to-peer (jedna nemocnice se konkrétně domluví s jinou). Standard DICOM s sebou nese jak pravidla pro digitální podpis, tak i pravidla posílání snímků mezi nemocnicemi. Projekt iniciovalo MZ ČR a koordinuje jej VFN v Praze. Jde o nízkonákladové, systémové, bezpečné a transparentní řešení na bázi standardu DICOM otevřené pro jakoukoli nemocnici, která nemusí mít infrastrukturu PACS (data nemocnic pouze „protékají“).

Technické řešení spočívá v propojení centrálního uzlu a koncových uzlů. Centrální uzel slouží správě VFN, organizaci projektu, monitorování, správě adresace a obsahuje standard DICOM. V projektu je centrální uzel umístěn ve VFN. Na připojených koncových uzlech (HW + SW + služby) ve vnitřní síti nemocnice (zvenčí nepřístupných) posílá snímky kdokoli, kdo má právo ze své aplikace. Uzly mají podobu malých krabiček a jedna stačí pro celou nemocnici. Původně byl projekt míněn pro pražské přímo řízené nemocnice. Dnes je „kouzelnými krabičkami“ připojeno 12 nemocnic a dalších 15 na zapojení čeká. Podle svých tvůrců projekt nejen přináší finanční efekt a zefektivňuje léčbu, ale také otevírá perspektivu spolupráce nemocnic v celé republice.

Třetí prezentace byla věnována **Internetovému přístupu ke zdravotním informacím pacienta** (MUDr. Tomáš Mládek, výkonný ředitel IZIP, a. s.). Systém IZIP byl jen stručně připomenut (zdravotní knížka, coby virtuální zabezpečený prostor podobně jako bankovní účet, vzniká na žádost pacienta a jen on sám může nakládat s přístupovými právy, pacientovy zdravotní záznamy mohou vkládat výhradně registrovaní zdravotničtí pracovníci v zájmu zachování kvality a objektivnosti informací, data se do zdravotních knížek exportují přímo z informačních systémů lékařů, zabezpečení je prostřednictvím PIN, osobního hesla, digitálního podpisu nebo GSM token), těžiště přednášky spočívalo v číslech.

Podle sdělení dr. Mládky v současnosti používá zdravotní knížku cca 1 milion pacientů (tj. cca 10 % obyvatel České republiky a zároveň cca 50 % pravidelných čerpačů zdravotní péče v české populaci, kteří čerpají 75 % nákladů zdravotnictví) a 9 tisíc poskytovatelů zdravotní péče. V systému je 5 milionů záznamů a v současnosti přibývá čtvrt milionu zápisů každý měsíc. Devadesát procent zúčastněných pacientů zpřístupňuje všechna data všem odborníkům v systému. Ačkoli sám IZIP neslouží k přenosu obrazové dokumentace, databáze IZIP umožňuje přes standard DICOM přístup k obrázkům z jiných serverů. Prvním lednem 2007 zahajuje IZIP po několikaleté výhradní spolupráci s VZP jednání s dalšími zdravotními pojišťovnami a slibuje si od nich další nárůst počtu zdravotních knížek v řadách jejich pojištěnců. Stále více kvalitních dat tedy směřuje ve správný čas na správné místo, což tvůrci systému definují jako smysl projektu. Dr. Mládek uvedl také hodnocení efektivnosti systému IZIP odbornou skupinou Evropské komise, která si IZIP vybrala jako referenční systém a kvantifikovala jeho přínos v oblasti redukce zbytečně poskytované péče a zdravotnických chyb, v oblasti procesních úspor a výše kvality péče. Jako první rok, kdy dosažená úspora převýšila náklady na systém, se uvádí rok 2005, tedy tři roky po plném spuštění projektu a šest let od počátku jeho plánování. Hodnotitelé odhadují, že v roce 2008 projekt přinese (uspoří) částku odpovídající 60 milionům eur.

Přednášku na téma **Potřebuje zdravotnictví informační integraci? Kdy, jak a za jakých podmínek?** přednesl Zdeněk Novák, odborný konzultant české pobočky izraelské společnosti Ness Technologies. Zdravotnictví generuje obrovské množství nestandardizovaných údajů. Dokončení harmonizace dat („healthcare language“, klinická terminologie, datové standardy) je vzdálená meta, avšak integrace je nutná. Stejný problém jako my zde dnes řešilo izraelské zdravotnictví v polovině 90. let minulého století. Společnost Ness k tomu účelu nabídla integrační platformu dbMotion, umožňující sdílet informace, které jsou však uloženy pouze v systému

toho kterého zdravotnického zařízení. dbMotion je interoperabilní řešení založené na spolupráci libovolných nemocničních informačních systémů (s odlišným systémovým SW) propojených virtuální privátní sítí v prostředí internetu, funguje na principu agregace–integrace–analýza–dodání informace a pacientovi vzniká jakási virtuální zdravotní karta. Neukládá tedy informace podruhé jako IZIP. Doba „od myšlenky k pokrytí“ činila v Izraeli 4 roky a nyní se platforma zavádí v Holandsku. Ness je v kontaktu také s českým IZIPEM a společně zvažují (u vědomí všech odlišností mezi konkrétními izraelskými a českými poměry v řízení zdravotnictví i ve státní legislativě) využitelnost tohoto alternativního konceptu v přístupu k datům.

Poslední prezentace nesla název **Operativní a strategický reporting – nový pohled na manažerský informační systém** a přednesl ji ing. Martin Benírške, produktový manažer společnosti STAPRO, s.r.o. K funkcím manažerského informačního systému (MIS) patří integrace dat z vybraných informačních systémů v nemocnici a reporting. Požadavky na reporting lze nahlížet z různých hledisek (např. hledisko datových zdrojů, provozních celků, periody aktualizace a mnohá další). Je tedy reálné všechny požadavky realizovat v jednom MIS, když dokonce mohou být i protichůdné? Příkladem může být požadavek na denní aktualizaci dat pro hlídání limitů (tj. práce s aktuálními provozními daty) a zároveň na benchmarking pro srovnávání s jinými zdravotnickými zařízeními (velká databáze dat s možností analýz). Mělo by být pravidlem, že zdravotnické zařízení přesně definuje své potřeby a řešení nechá na odbornících. Společnost STAPRO nabízí reporting v „tlustém“ nebo „tenkém“ řešení. V tlustém řešení je vše instalováno u zákazníka a data jsou uložena na jeho serveru. K datům je přístup prostřednictvím LAN. Tenké řešení se poskytuje jako služba, data jsou uložena na centrálním serveru a přístup k datům je prostřednictvím šifrovaného kanálu internetu. Tomu odpovídá i zobrazení výsledků dotazů (nástroje Oracle vs. webový prohlížeč). V každém případě volba komplexního řešení – nikoli izolovaného produktu – přináší jednotný nástroj pro práci s daty a jejich jednotné úložiště, optimalizaci přínosu MIS i jeho finanční náročnosti, variabilitu a možnost výběru vhodných modulů v řešení na míru.

PENÍZE AŽ NA PRVNÍM MÍSTĚ

Panelové diskuze se zúčastnili ing. Michal Schmidt (ICZ), Roman Kamarýt (Ness), MUDr. Tomáš Mládek (IZIP), MUDr. Pavel Kubů (Intel – Digital Health Group) a MUDr. Miloš Suchý (STAPRO). Diskuze, jak jinak, se točila hlavně kolem peněz. Například podle MUDr. Kubů patří zdravotnictví z hlediska IT k nejpodfinancovanějším segmentům života. Tlak způsobuje i sociodemografický vývoj v podobě stárnutí populace. Následky neutáhne žádné zdravotnictví, budou-li procesy organizovány dnešním způsobem. Společnost Intel vidí příležitost v digitalizaci povahy zdravotnictví, svou zkušenost s IT reformami v jiných segmentech by ráda přenesla i sem a hledá partnery projektů i pilotních studií. Intel samozřejmě sleduje návratnost investic a není bez zájmovosti, že projekty digitální integrace zdravotnictví mají návratnost rychlejší, než je tomu v jiných segmentech. MUDr. Mládek zdůraznil možnost hledání chybějících finančních prostředků uvnitř systému a odkázal na prognózu odborné skupiny Evropské komise, podle které by fungující systém IZIP mohl v České republice v roce 2008 přinést úsporu téměř 200 miliard Kč, s nimiž už nyní naše zdravotnictví nakládá. Diskuze se věnovala evropským prostředkům na zdravotnictví (opravdu nepřihlásilo MZ ČR pod vedením dr. D. Ratha jediný projekt na roky 2007–2013 a opravdu jsme tak přišli o 700 miliard korun?) i schopnosti zdravotnictví přejít nejen na nové technologie, ale zejména na nové myšlení. Podle Romana Kamarýta je zdravotnictví z tohoto hlediska nejsložitějším partne-

rem, je to do velké míry uzavřená komunita, do které je těžké proniknout. (Po „introvertním zdravotnictví“ je hned druhou nejobtížnější oblastí vydavatelství.)

ÚČET BEZ HOSTINSKÉHO

Je snad zbytečné říkat, že digitalizace zdravotnictví je stejně tak věc ekonomická jako (zároveň) koncepční. Jistě se můžeme akademicky ptát, co to vlastně je eHealth a s pousmáním odpovědět dvacetí osmi akademickými definicemi. V praxi je však zajímavá jediná definice, co to je eHealth u nás, resp. kde začneme, jak budeme postupovat a jakého chceme dosáhnout cíle. A tak diskuze otevírala další a další otázky. Zdravotní knížka IZIP nebo virtuální karta dbMotion – Kterou cestou půjdeme, jak hodláme spolupracovat

a co očekáváme? Budeme-li uvažovat o „bezpapírové“ nemocnici, dostaneme se do legislativních problémů. Kdo navrhne legislativní změny? A jaké? A kdo je prosadí? Jak bude postupovat standardizace a jak ji budeme koordinovat s ostatní Evropou? Kudy se budou ubírat legislativní úpravy v oblasti lékařské dokumentace? Technologie předbíhá prostředí, jednotná státní koncepce eHealth v České republice chybí. V zemi, kde jsme přestali počítat ministry zdravotnictví (a možná přestaneme časem počítat i ty odstupující), z dlouhodobějšího administrativního pohledu není nikdo, kdo by ji mohl vyříknout. Takže: Technologie máme, jen ten vrchní je zatím „nějaké divnej ...“

*PhDr. Michaela Malinová
malinova@levyn.cz*

OSOBNÍ ZPRÁVY

PROFESOR MUDr. HANUŠ KRAUS, DrSc. IN MEMORIAM

Dne 16. listopadu 2006 nás náhle a nečekaně opustil emeritní přednosta II. oční kliniky I. LF UK, jeden z čelných představitelů českého očního lékařství a jeden z posledních přímých žáků Kurzovy oftalmologické školy. Jeho lidský osud je vzorovým příkladem osudu českého intelektuála 20. století.

Hanuš Kraus se narodil v Praze v roce 1928 v rodině stomatologa a už ve 14 letech byl nucen opustit střední školu. Poslední dva roky války strávil v nacistickém pracovním táboře pro příslušníky rasově smíšených rodin v Bystřici u Benešova. Po osvobození dokončil gymnázium a vystudoval Lékařskou fakultu UK v Praze. Pro oftalmologii se zřejmě rozhodl už jako medik, kdy navštěvoval zájmový kroužek na Kurzově II. oční klinice a již tehdy na sebe upozornil. Po promoci v roce 1953 byl přidělen na oční oddělení v Ústí nad Labem, vedené primářem dr. H. Libickým, kde se mu dostalo nejen širokého a solidního oftalmologického vzdělání, ale kde jej už zaujala hlavně oční chirurgie, jejímž moderním trendům se tamní šéf s velkým zájmem věnoval. Kraus zde v lednu 1954 asistoval u prvně provedené keratoplastiky. Po absolvování základní vojenské služby v letech 1955 až 1957 nastoupil jako sekundární lékař na II. oční kliniku do Prahy. Byl to tehdy útlý a čiperný mladíček, přestože už měl 3 děti. S chutí se vrhl do práce a brzy čile publikoval. Zapojil se tehdy do týmu pro komplexní výzkum epidemiologie arteriosklerózy, který vedl prof. Z. Reiniš ze IV. interní kliniky. Později se věnoval hlavně problematice glaukomu v celé šíři, od patogeneze k diagnostice a léčbě. Tu



v dalších letech vystřídaly práce zaměřené na oční chirurgii a mikrochirurgii, které se ovšem mohl plně věnovat až jako přednosta kliniky. Se štěstím proklouzl sítí normalizačních prověrek a v roce 1972 obhájil habilitační práci. Z kádrových důvodů byl však jmenován docentem až v roce 1976.

V roce 1978 převzal vedení II. oční kliniky a byl jejím čtvrtým a posledním přednostou do spojení s I. oční klinikou v roce 1998. Klinikou po svém nástupu radikálně přebudoval. Přestavěl operační trakt a vybavil jej novými operačními mikroskopy, a stal se tak průkopníkem oční mikrochirurgie u nás. Sám se věnoval hlavně rekonstrukcím předního segmentu, především keratoplastikám a navázal tak úspěšně na Kurzovo dědictví, podporoval však i nejnovější trendy včetně vitreoretinální chirurgie. Zároveň byl i výtečně jazykově vybaven, a proto českou oftalmologii úspěšně reprezentoval na četných zahraničních akcích nejen po stránce odborné. Svým výjimečným společenským i vypravěčským talentem dovedl zdánlivě banální pří-

hodu podat jako poutavou a zábavnou storičku, kterou dovedl společnost pobavit i rozesmát. V domácím prostředí se angažoval ve vedení Oftalmologické společnosti, do jejíhož čela byl zvolen jak před listopadem 1989, tak po něm. Byl členem redakční rady domácích i zahraničních periodik, vedl autorský kolektiv, který po 45 letech připravil novou, moderní učebnici oftalmologie, a byl spoluautorem či editorem dalších knih a mnoha přednášek a odborných statí. Byl řešitelem či spoluřešitelem řady grantových projektů. Od roku 1966 se zúčastnil na výuce mediků a tuto činnost vykonával i po svém odchodu do důchodu, kdy docházel 2 dny v týdnu na kliniku. Za svého působení vychoval řadu oftalmologů a pět z nich habilitoval. Pro všechny mladší kolegy byl příkladem vztahu k pacientovi. Hanuš Kraus byl především lékař, který za každou nemocí viděl konkrétního pacienta, se kterým je potřeba jednat individuálně. Byl ochoten kdykoliv vyslechnout stesky kohokoliv a vždy se snažil pomoci, což byl při jeho pracovní vytíženosti často nadlidský výkon.

Hanuš Kraus byl společenský, zábavný a milý člověk s širokými kulturními zájmy – pravidelný návštěvník koncertů symfonické i komorní hudby, byl i jejím zasvěceným znalcem. Byl dvakrát ženatý, obě manželky byly oční lékařky, měl cekem pět dětí a dočkal se vnoučat i pravnoučat. Po odchodu do důchodu vedle práce na klinice pracoval i ve velké soukromé oční ordinaci. Dlouhou řadu let zápasil s chronickou bronchitidou, jejímž komplikacím nakonec podlehl. V historii české oftalmologie má tento schopný, poctivý a čestný člověk zajištěno trvalé místo.

*doc. MUDr. Jiří Otradovec
a prim. MUDr. Pavel Diblík
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2*

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

Z historie udílení Nobelovy ceny

V tomto roce bude rubrika zaměřená v roce 2006 na přední osobnosti pražské lékařské fakulty vyhrazena laureátům Nobelovy ceny za lékařství, resp. objevy, které významným způsobem přispěly k jeho rozvoji.

Část seznamující se základními údaji curricula takto oceněných bude vždy doplněna komentářem z pera předního odborníka. Cílem je představit čtenáři jednak přínos objevu, tak především jeho přesah z hlediska současnosti.

Nobelova cena je ocenění každoročně udělované za zásadní vědecký výzkum, technické objevy či za přínos lidské společnosti. Všeobecně je uznávána za nejhodnotnější ze všech cen, které se udělují. Nobelovy ceny se udělují za činnost v pěti oborech: *fyzika, chemie, lékařství, literatura* a za přínos *míru*; spolu s těmito cenami se uděluje také cena za *ekonomii*. Ceny byly založeny v poslední vůli švédského vědce a průmyslníka Alfreda Nobela, vynálezce dynamitu, a první z nich byla udělena už v roce 1901. O jejím udělení rozhoduje švédská Královská akademie věd ve Stockholmu (275 členů), o Nobelově ceně za mír norský Nobelův ústav v Oslo a Nobelovu cenu za ekonomii uděluje Švédská národní banka. Nobelovu cenu mohou od roku 1968 sdílet maximálně tři osobnosti. Od roku 1974 je možné udělit Nobelovu cenu i posmrtně osobě, jenž byla vyhlášena nositelem ceny, ovšem zemřela před slavnostním předáním dne 10. prosince. Každý držitel Nobelovy ceny má kromě medaile a diplomu nárok také na finanční odměnu, která v současnosti činí 10 milionů švédských korun (cca 35 milionů českých korun). Udělované medaile mají na líci portrét Alfreda Nobela s nápisem udávajícím roky jeho narození a smrti v latině: *NAT-MDCCC XXXIII OB-MDCCC XCVI*. Na rubu je motiv odpovídající příslušné ceně a nápis: Na „švédských“ cenách (fyzika, chemie, lékařství, literatura) je nápis *Inventas vitam juvat excoluisse per artes* (vynálezy zlepšují život, jenž je zkrášlován uměním – citát z *Aeneidy*), na ceně za mír je nápis *Pro pace et fraternitate gentium* (pro mír a bratrství mezi národy), na ceně za ekonomii je název ceny – *Sveriges Riksbank till Alfred Nobels Minne 1968*. Na každé medaili je také vyryto jméno laureáta. Diplom je obvykle unikátní grafické dílo, diplomy nemají jednotnou podobu, pouze text uvedený na diplomu se příliš nemění; „švédské“ ceny mají na diplomech stručné zdůvodnění, za co byla cena udělena. (pb)

EMIL ADOLF VON BEHRING

(1854–1917)

Emil Behring se narodil 15. března 1854 jako syn učitele v městečku Hansdorf v západním Prusku. Měl dvanáct sourozenců. Nadání jej předurčilo k vstupu (1866) do gymnázia. Absolvoval je díky skromnému stipendiu. Finanční možnosti rodiny však brzdily touhu studovat medicínu. Východiskem se zdála možnost studovat teologii na univerzitě v Königsbergu. Na doporučení přítele však byl přijat (1874) na vojenskou lékařskou školu v Berlíně. Osnovy studia lékařství tu tvořily i laboratorní kurzy, výuka byla zaměřena i preventivním směrem. Po ukončení studia (1878) se Behring osudově rozhodl pro infekční lékařství.

Už ve vojenských laboratořích v Poznani začal s prvými experimenty. Vstříkával králíkům a psům jodoform a snažil se tak u nich navodit rezistenci proti množení následně podaných bakterií.

V roce 1877 ho „armádní lékařský útvar“ odvedl do farmaceutického ústavu univerzity v Bonnu. Zde si doplňoval znalostí z organické chemie a pokračoval v pokusech započatých v Poznani. Jako pokusnou infekci zvolil anthrax. V roce 1889 požádal o odvelení na Hygienický ústav univerzity v Berlíně a začal pracovat v laboratoři Roberta Kocha. S Kochem přešel po dvou letech do nově budovaného Ústavu pro infekční nemoci. Zde se sou-

středil na studium imunity u záškrtu a tetanu. V roce 1890 publikoval s Japoncem Šibasaburo Kitasatem historickou práci „O vzniku imunity při onemocnění záškrtu a o protitetanové imunitě u zvířat“. Krátce poté vyšla jeho souborná studie „Sérová terapie u difterie a tetanu (Z. Hyg. Inektionskrankheiten, 1892, 12, s. 1-9). Totéž číslo přineslo práci „Imunizace proti difterii a léčba u experimentálních zvířat“. Spoluautorem byl Wernicke. Zde je již přesvědčivě vyjádřeno, že nejslibnější metodou léčby záškrtu je „vstříknutí krve uměle imunizovaných zvířat“.

Průlomem v bádání bylo zjištění, že filtrem kultury záškrťových bakterií lze imunizovat stejně úspěšně jako celou kulturou. Sérii „záškrťových“ publikací uzavřela společná práce s Kitasatem, v níž autoři shrnuli výsledky získané při séroterapii experimentálního tetanu.

Nové jedinečné poznatky o antitoxinové léčbě jen obtížně pronikaly do klinické praxe. Koch a Althoff Behringovi navrhli spolupráci s německým chemickým průmyslem, který se začínal zajímat o farmaceutické produkty. Výsledkem byla dohoda s firmou Höchst, která začala vyrábět antitoxin. K badatelské skupině se připojil Paul Ehrlich a vyvinul pro testování antitoxické účinnosti sér spolehlivé kvantitativní metody. Prvá kritická studie účinnosti antitoxinu u lidí byla provedena Kochovým žákem Hermannem Kossellem v roce 1894. V témže roce předložil Francouz Emile Roux výsledky úspěšné pro-

dukce vysoce účinného antitoxinu imunizací koní.

Ministru kultury Friedrichu Althoffovi se podařilo prosadit Behringa jako profesora hygieny v Halle. Nebylo to snadné. Odpůrci jmenování namítali, že Behring nemá v řadě oborů hlubší znalosti. Po překonání řady překážek a uzavření kompromisů byl roku 1895 Behring jmenován profesorem na katedře hygieny v Marburgu. Na konci téhož roku mu byl udělen titul Geheimmedizinalrat a o rok později byl povýšen do šlechtického stavu. Francouzi ho poctili řádem čestné legie a v roce 1901 bylo oceněno jeho dílo první Nobelovou cenou za fyziologii a medicínu. V roce 1896 se Behring oženil s dvacetiletou Elsie Spinolovou, dcerou ředitele nemocnice Charité.

V roce 1904 vybudoval komplex nezávislých komerčních laboratoří známých jako Behring Werke. Často zajížděl do Francie. Vždy byl velmi srdečně vítán v Pasteurově ústavu. Mečnikov a Roux byli kmotry jeho dvou ze šesti synů.

Po úspěšné realizaci produkce difterického a tetanového antitoxinu se Behring začal zajímat o tuberkulózu. Své dosavadní zkušenosti přenášel i do této oblasti. Od roku 1895 se pokoušel vytvořit antitoxin, který by byl účinný při léčení tuberkulózy. V roce 1898 popsal postup pro izolaci „toxinu“, který nazval „kyseľý tuberkulin“. Jeho testování na krávicích, koních a kozách bylo neúspěšné. V slavnostní přednášce při převzetí Nobelovy

ceny navrhl očkování proti tuberkulóze na podkladě principu užitého Pasteurem při očkování proti anthraxu. Byl přesvědčen, že hlavním zdrojem původců lidské tuberkulózy jsou krávy. Na podkladě histologických nálezů patologů tvrdil, že k nákaze lidí zpravidla dochází již v dětství. Pro potírání tuberkulózy radil zbavovat mléko tuberkulózních zárodků.

Velké úsilí věnoval produkci „imunního mléka“, které by chránilo děti před onemocněním. Všechny tyto snahy byly brzy zapomenuty.

Od roku 1907 Behring churavěl. Řadu měsíců se zotavoval v mnichovském sanatoriu z vyčerpání a depresí. Po návratu do Marburgu se až do roku 1915 věnoval s novým elánem zdokonalování difteric-

kých a tetanových antitoxinů. Fraktura stehenní kosti, kterou utrpěl, se velmi špatně hojila. V roce 1916 se po operaci rozsáhlého abscesu zdraví prudce zhoršovalo.

Emil Adolf von Behring zemřel na pneumonii 31. března 1917.

prof. MUDr. Ctirad John, Dr.Sc.

K OBJEVU E. A. BEHRINGA

I u velkých objevů nalézáme vazby se soudobým badatelským prostředím a s vědeckým úsilím současníků. Platí to i o objevech Behringových. V roce 1888, kdy Nuttal publikoval pozorování o baktericidní účinnosti krve, prokázali Roux a Yersin tvorbu extracelulárního toxinu uplatňujícího se v patogenezi difterie. Kochovi spolupracovníci byli v té době přesvědčeni, že přítomnost baktericidní substance v krvi nic neříká o její imunitní ochranné aktivitě. Když Behring vstoupil do Kochovy intelektuální rodiny, její členové ctíli učení mistra o stálosti mikrobů. Odmítali proto možnost využití atenuovaných kmenů patogenních mikrobů k imunizaci. Behring nezatížený příslušností ke škole projevoval zájem o extracelulární toxiny a o možnost jejich neutralizace antitoxiny. Byl to nový invenční krok. Nikdo netušil, že tak jsou kladeny základy séroterapie.

Při čtení Behringových textů nás upoutá logický sled navazujících myšlenek. Ve společné práci s Wernickem (1892) zjišťuje, že toxin „může být chemicky změněn i mimo tělo“. Chemicky ošetřenou kulturu lze užít k imunizaci zvířete mnohem bezpečněji než kulturu bez chemického zásahu. Klíčový byl především poznatek, že „kultura zbavená filtrací zárodků“ je při imunizaci stejně účinná jako kultura úplná. Problémem zůstával stupeň toxicity kultury. Vysoké toxicity bylo možné dosáhnout při čtyřměsíční inkubaci. Filtrát kultury si zachoval toxicitu i po přidání karbolové kyseliny. Behring si ověřil, že imunitní

antitoxická substance je obsažena v krevním séru. Pokusy vedené s léčebnými výhledy ukázaly, že pro terapii je zapotřebí větší množství séra než pro profylaxi. Při pozdním zahájení léčení bylo nutné podat větší množství séra. Při různých způsobech aplikace bylo dosahováno různé účinnosti. Dnešnímu čtenáři poučenému vývojem imunologie se Behringova zjištění zdají samozřejmá. Před sto lety však byla nová, převratná a geniální. Geniální ve smyslu „rodná“.

Behringovy publikace byly výsledkem tvořivých dialogů, v nichž vědeckí bliženci posuzovali váhu naměřených hodnot i argumentů. Disputace s Fränkelem, někdejší Kochovým asistentem, s Japoncem Oगतou a s Emmerichem z mnichovské univerzity francouzští přátelé označovali jako typickou „querelle d'Allemand“. Je patrné, že Behringův přístup k bádání byl progresivní a „moderní“. K formování jeho vědecké osobnosti přispívaly i úzké vztahy s pařížským Pasteurovým ústavem. Jeho vřelé přátelství s Mečnikovem bylo podivuhodné a překvapivé. Oba badatelé zastávali opačné pojetí principu imunity. Své pozice často hájili s tvrdošíjnou neústupností. Oba se však velmi rádi vystavovali tíže argumentů protivníka. Svár zastánců buněčné mečnikovovské koncepce s „humoralisty“, kteří navazovali na Behringovy objevy, byl často neúprosný. Humorální aspekty se v průběhu let ukázaly jako prakticky využitelnější. Učení o fagocytóze nebylo prohlubováno novými objevy. Až Wrightův nález opsoninů, látek, o nichž dnes víme, že se váží jedním koncem molekuly na povrch bak-

terií a druhým na povrchové receptory fagocytů, čímž ulehčují fagocytózu, byl chápán a označován jako spojovací článek mezi oběma koncepcemi imunity.

Probíráme-li se dnes imunologickými monografiemi i učebnicemi, pozorujeme často s údivem a současně s potěšením, že málokterá kapitola je zcela uzavřená. Nenabízí „konečné řešení“. V oddílech, které shrnují vývoj séroterapie a sérové prevence infekčních chorob naopak zjišťujeme (a opět s potěšením), že se poznatky pohybují na pevné půdě. Mají již stoletý řád. Studujeme-li vývoj aktivní imunizace toxoidy (anatokiny) u difterie a tetanu, oceňujeme Behringovu jasnou představu léčení onemocnění, která dnes shrnujeme pod označení toxinózy. Do základů položených Behringem byla v průběhu 20. století zabudována řada nových objevů v bakteriologii, virologii, parazitologii, chemii, genetice, imunofarmakologii a celé biomedicině.

Filozof Ladislav Hejdiánek nedávno při analýze vztahu „výzva-odpověď“ napsal, že tento fenomén je něčím, co charakterizuje celý náš vesmír. Uzavřel: „S tímto fenoménem se prakticky a dokonce experimentálně a promyšleně pracuje třeba v imunologii.“ Behringovy objevy vesmírný rozměr mají. Jsou jedním z úhelových kamenů jedné větve oboru, který dnes nazýváme vakcinologie. Všichni víme, že badatelsky zaštitěná a novými nálezy dosycovaná vakcinologie ovlivnila a stále ovlivňuje zdraví populace celé naší planety.

*prof. MUDr. Ctirad John, Dr.Sc.
120 00 Praha 2, Trojanova 3*



*Jestliže se někdo v životě začne
sebenepatrněji lišit od většiny,
chtějí ostatní vědět, co to, jak to a proč.*

THEODORE DREISER

ABSTRAKTA

NEODKLADNÉ STAVY V GASTROENTEROLOGII

PRAŽSKÝ PODZIMNÍ

PRACOVNÍ GASTROENTEROLOGICKÝ DEN

12. ŘÍJNA 2006

Komplikace endoskopie

Bortlík M.

Obrovský rozmach endoskopických metod v oblasti trávicího traktu s sebou přináší riziko různých komplikací. Každý endoskopista by měl mít dostatečný přehled o rizicích jím prováděných endoskopických výkonů a v ideálním případě by měl být schopen tyto komplikace předvídat. Je nezbytné, aby endoskopista uměl komplikace také diagnostikovat a měl představu o možnostech jejich léčby.

Obecně lze říci, že riziko diagnostických výkonů je v digestivní endoskopii velmi malé a s určitou výjimkou diagnostické endoskopické retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP) se pohybuje v řádech zlomků procent. Naproti tomu terapeutické výkony jsou zatíženy rizikem několikanásobně větším; i tak ovšem zpravidla nedosahují rizikovitosti jiných (alternativních) léčebných postupů, například operačních. To je hlavním důvodem snahy o rozšiřování indikací endoskopické léčby v oblasti trávicího traktu.

Komplikace diagnostické gastroscopie a koloskopie jsou zcela ojedinělé a nejčastěji jsou způsobeny anatomickými odchylkami (Zenkerův hypofaryngeální divertikl, masivní divertikulóza sigmoidu) nebo nedostatečnou spoluprací pacienta. Nejčastěji se s komplikacemi setkáváme při terapeutických výkonech, mezi něž v oblasti horní endoskopie patří:

- dilatace stenóz jícnu bužemi nebo dilatačními balóny včetně dilatace při achalazii,
- léčba krvácení z jícnových varixů sklerotizací (méně často ligací varixů),
- polypektomie a/nebo mukozektomie,
- zavedení perkutánní endoskopické gastrotomie,
- endoskopická léčba Zenkerova divertiklu.

Dominantním terapeutickým zákrokem v tlustém střevě je polypektomie a stále více dnes prováděná mukozektomie. Tyto výkony jsou také hlavním zdrojem komplikací, mezi něž patří krvácení (zejména tzv. odložené krvácení), syndrom koagulovaného střeva a perforace. V závislosti na intenzitě, lokalizaci a průběhu komplikace pak volíme léčbu

konzervativní, endoskopickou nebo chirurgickou, vždy doplněnou o celkovou podpůrnou léčbu nutriční a medikamentózní (např. podání ATB).

Z hlediska komplikací je stále „nejrizikovějším“ endoskopickým výkonem ERCP. Hlavní komplikací nejen diagnostické, ale také terapeutické ERCP je akutní pankreatitida (nikoli asymptomatická elevace pankreatické amylázy, která je po ERCP běžným jevem!). Většina pankreatitid po ERCP má lehký průběh, těžká pankreatitida pak vyžaduje intenzivní léčbu, tak jako pankreatitida jakékoliv jiné etiologie. K dalším, někdy závažným komplikacím ERCP patří:

- infekční komplikace (cholangitida, jaterní absces, sepse),
- krvácení po papilotomii, vzácně hemobilie při poranění intrahepatálních žlučvodů instrumentariem nebo zavedeným stentem,
- perforace duodena a retroperitoneální infekce,
- zaklínění Dormiova košíku s konkrementem.

Každý aktivní endoskopista se s komplikacemi ve své praxi občas setká. Vždy ovšem platí, že erudice lékaře a především jeho předvídatost a ochota vzniklou komplikaci správně diagnostikovat a léčit jsou faktory, které rozhodují o konečném výsledku.

Cizí tělesa v trávicím traktu

Bureš J., Rejchrt S., Kopáčová M.

Cizí tělesa v gastrointestinálním traktu představují závažnou, potenciálně fatální emergentní příhodu. Frekvencí výrazně převládají cizí tělesa v horní části trávicího ústrojí. Cizí těleso nejčastěji spolknou děti (75 % všech případů), mentálně handicapované osoby a staří lidé. Může se jednat také o nešťastnou náhodu (spolknutí zubní protézy nebo její odlomené části), sebepoškození (vězni, psychopatické osoby) nebo nehodu jako důsledek zlovyku držet různé předměty při práci mezi zuby. Vzácně je třeba řešit cizí těleso v rektu (většinou se jedná o případy sebepoškozování nebo důsledek análních sexuálních praktik).

Podle typu polknutého cizího tělesa, místa jeho uváznutí nebo zaklínění se liší bezprostřední vážnost situace a riziko časných a pozdních komplikací. Cizí těleso může uváznout v hltanu, v dolní části jícnu nebo v pyloru. Pokud projde pylorem, pak již zpravidla odejde přirozenou cestou (80 až 90 % případů). Kritické místo pro průchod cizího tělesa může představovat ještě Bauhinská chlopeč nebo organická stenóza v průběhu trávicí trubice.

Cizí tělesa v hltanu a horní části jícnu (rybí kůstky, štětiny zubního kartáčku aj.) zpravidla odstraňuje ORL specialista. Cizí tělesa v dolním jícnu a v žaludku (mínce, knoflíky, větší pecky ovoce, zavírací špendlíky aj.) řeší gastroenterolog. Rentgen–kontrastní tělesa je možno předem identifikovat skiaskopicky. Většinu cizích těles je možné z horních části gastrointestinálního traktu odstranit endoskopicky. K dispozici k tomuto účelu jsou různé speciální klíšťky, kličky, košíčky a ochranné manžety (pro extrakci ostrých předmětů). Se zavedením kapslové endoskopie je novým zvláštním případem cizího tělesa retence endoskopické kapsle (zpravidla nad organickou stenózou). Retinovanou endoskopickou kapsli je možno extrahovat z tenkého střeva pomocí dvojbalónové enteroskopie.

Komplikacemi spolknutého tělesa může být kromě poruchy pasáže (se všemi příslušnými důsledky), krvácení nebo perforace dutého orgánu (pátrat po podkožním emfyzému) s následnou infekcí (absces, flegmóna, mediastinitida). Speciální emergentní situaci představuje spolknutí baterií (do hodinek). Baterie se kromě velikosti liší i pevností (odolností) zevního obalu. Jsou různého složení, podle kterého hrozí rizika intoxikace rtutí, lithiem, manganem a toxického působení alkalického elektrolytu. Mechanické působení baterie a nízkonapěťové elektrické poškození jsou zpravidla méně závažné. Jako tzv. „body–packer syndrome“ označuje anglosaská literatura případ spolknutí plastického nebo latexového balíčku kokainu nebo jiných narkotik (v zahraničí poměrně častá příhoda). Jedná se o velmi vážnou situaci, většinou smrtící. Kombinuje se účinek mechanické obstrukce, lokální intestinální ischemizace (v případě kokainu) a systémové intoxikace narkotikem.

Zvláštní, bezprostředně život ohrožující situací je uváznutí objemného kusu jídla v hypofaryngu. Anglosaská literatura takovýto případ označuje jako „steakhouse syndrome“ nebo „cafe coronary syndrome“. Uváznuté velké sousto v isthmus faucium způsobí současně i obstrukci dýchacích cest s asfyxií. Okamžité uvolnění dýchacích cest (Heimlichův manévr) je život zachraňující.

Neobvyklým případem cizího tělesa je žaludeční bezoar. Jedná se o kulovitý, volně pohyblivý útvar, někdy i značných rozměrů (až 10 cm). Označuje se jako trichobezoar (ze spolykaných vlasů) nebo fytobezoar (z rostlinného materiálu). Mechanismus vzniku není úplně jasný, uplatňuje se hlavně narušená žaludeční fyziologie (zejména evakuace žaludku). Častěji se bezoary vyskytují u stavů po operacích žaludku (resekce žaludečního antra, vagotomie) a u gastroparéz z jakékoliv příčiny. Vzácně mohou být bezoary nalezeny i mimo žaludek (v jícnu, v rektu). Klinická symptomatologie je velmi pestrá, někdy i objemné bezoary jsou klinicky němé. Léčebně je možno zpravidla bezoar endoskopicky fragmentovat a odstranit. Alternativou je chirurgické řešení.

Kaustická poranění zažívacího traktu

Dítě P.

Kaustická poranění trávicího traktu patří mezi závažná poškození, postihující stěnu jícnu, žaludku i horních partií duodena.

Vyvolávajícími noxami jsou kyseliny, které indukují koagulační nekrózu, louhy, které díky zmýdelnění tuků a proteinů vedou k nekróze likvefakční.

V diagnostice kaustických poranění má zásadní význam anamnéza, vyšetření dutiny ústní a především endoskopie, doplněná v případě podezření na perforaci prostým, rtg snímkem hrudníku, eventuálně břicha. Endoskopické vyšetření je obecně doporučeno provést během prvních 12–24 hodin od požití látky, jeho kontraindikací je hemodynamická instabilita, podezření na perforaci a poruchy respirační. Dle slizničních změn – od edému a erytému sliznice po rozsáhlé nekrózy jsou rozlišována 3 stadia poškození, dále dělená na podskupiny. Stanovení stadia poškození má praktický význam – informuje nejen o rozsahu a tíži změn, ale dává i možnost predikovat vznik komplikací, a to jak časných, tak pozdních.

V terapii kromě zavedení nazogastrické sondy jsou doporučeny kortikoidy, antibiotika, parenterální výživa, blokátory protonové pumpy. Dle stavu je indikována chirurgická intervence (perforace), respirační podpora. Efektivní není zavedení jícnových stentů; dilatace stenóz je indikována v pozdním stadiu vzniku komplikací.

Ani jeden z uvedených postupů není jednoznačným. Kortikoidy je doporučeno podat co nejdříve, ale efekt není stále dostatečně průkazný, antibiotika jsou jednoznačně doporučena v případě rozsáhlých jícnových nekrosů.

Rovněž doporučené zavedení gastrické sondy má kontroverzní výsledky, zdá se ale, že tímto však lze předcházet vzniku stenóz. V prevenci stresových vředů jsou doporučeny podávat blokátory protonové pumpy. Z prognostického hlediska 1. stadium poškození sliznice bývá plně zhojeno, avšak ve stadiu 2b (hluboké, obvodové vředy) lze vznik struktury očekávat až v 70 %.

Zásady racionálního přístupu u osob s kaustickým poraněním:

1. Výplach úst vodou – nepolykat.
2. Nepodávat antiemetika a nevyplachovat žaludek!!! Výjimkou je bezprostředně po požití alkálie podání mléka.
3. Při dušnosti zajištění dýchacích cest.
4. Centrální katetr a monitorování bilance tekutin, korekce minerálů.
5. Při kardiologické stabilizaci – provést v rozmezí 12–24 hodin opatrné endoskopické vyšetření.
6. Při endoskopii raději neprovádět retroflexi/verzi a minimálně insuflovat.
7. Endoskopii nezavádět pokud možno hlouběji než za první místo cirkumferenčního poleptání.
8. Nasazení vysokých dávek kortikoidů u rozsáhlejších poškození není pochybením.
9. Antibiotika u rozsáhlých nekrosů.
10. Enterální eventuálně parenterální výživa.
11. Dilatace buziemi po odeznění akutních změn – pozor na možnost perforace v období 2. týdne od vzniku poškození.

12. O nemocné s kaustickým poškozením je třeba pečovat týmově – intenzivista, internista (endoskopista), chirurg, eventuálně radiolog.

Bolest v levém dolním kvadrantu břicha

Dvořák M.

Bolest patří k základním anamnestickým údajům, její podrobné zhodnocení je pro správnou diagnózu neobyčejně přínosné. V oblasti břicha rozeznáváme bolest somatickou a viscerální. Somatická vzniká drážděním povrchových tkání, do mozku je vedena cestou spinálních nervů, je ostrá, přesně lokalizovaná. Viscerální bolest je důsledkem dráždění útrob, probíhá nervy sympatického systému, má tupý charakter a neostře ohraničení. Bolesti v levém dolním kvadrantu jsou většinou viscerální, pestré co do charakteru i příčin. Intenzivní kolikovitě bolesti jsou spojeny s procesy, které vedou k obstrukci a poruše pasáže levým tračníkem a esovitou kličkou – Crohnova nemoc, nádory, adheze, volvulus. Ischemická kolitida, nejčastější v oblasti lienálního ohbí, může postihnout i sigmoideum a projeví se difúzní bolestí a rozvojem nízkého ilea. U osob vyššího věku je častou příčinou divertikulóza tračníku. V počátcích většinou asymptomatická, v pokročilém stadiu mohou být příznaky obstrukční z deformace lumen střeva. Závažnou komplikací je divertikulitida, obraz náhlé příhody břišní s trvalou i kolikovitou bolestí, horečkou, leukocytózou („levostranná apendicitida“). Bolesti v levém podbříšku se může hlásit i rozvíjející se tříselná kýla. Příčina bolesti může být i funkční povahy – křečovitě bolesti v podbříšku vázané na defekační rytmus u dráždivého tračníku, či u spastické zácpy. Z neutrobních bolestí jsou časté bolesti kořenové, z dráždění míšních kořenů při diskopatiích, spondylóze, osteoporóze. Jsou ostré, nezávislé na jídle či defekaci, spíše na pohybech. Procesy ve stěně břišní (záněty, traumata, hematomy) vedou rovněž k ostrým přesně lokalizovaným bolestem. Z negastrointestinálních příčin bolestí v podbříšku jsou to především nemoci gynekologické (záněty, cysty), urologické (nefrolitiáza, cystitida), možné jsou i bolesti idiopatické, psychogenní. Podmínkou správné diagnostiky bolestí je podrobná anamnéza a pečlivé objektivní vyšetření (per rectum!), s dalším postupem dle předpokládané příčiny.

Proctalgia fugax

Hep A., Krejčí I., Moráňová K.

V Evropě z funkčně nemocných postihuje proctalgia fugax (PF) 6,5 %, v Mexiku 21 % a je častější než například funkční zácpa (19 %) a je diagnostikována i častěji mezi studenty. PF patří do skupiny urogenitálních a rektálních obtížně vysvětlitelných potíží, jako je: vulvodynie, orchialgie, prostatodynie, coccygodynie, perineální bolest. Často je současně pozorována deprese či psychiatrická porucha.

Je sníženo vnímání objemových pocitů z rekta, prokázáno

prodloužené vedení pudendálním nervem (4,5 m/s při normě méně než 2,2 m/s).

U bolestivých epizod je v 85 % prokázána vysoká amplituda a frekvence anální myoelektrické aktivity. Vyvolávající faktory mohou být: stres, jídlo, ale jsou prokázány i ataky v noci. Změny myoelektrické aktivity byly však nalézány pouze při atace PF. Aktivita kolon byla v porovnání k normě snížena. Je zvažováno, že PF je variantou dráždivého tračníku.

Vyvolání bolesti může být rovněž minimálně spoluvyvoláno psychologickými faktory. V některých ojedinělých případech může být PF imitována jinými chorobami – například gonoroickou proktitidou. Při PF u žen je nezbytné vyloučit zdroj obtíží v uteru (zejména cervixu), ovariích a endometriózu nebo pánevní adheze. Může se jednat i o hypertrofii vnitřního análního svěrače. Byla prokázána vakuolizace hladkých svalových buněk bez charakteristických polyglukosanových inkluzí. Pravděpodobně se jednalo o histologickou variantu vakuolární myopatie.

Hemoroidy I. až III. stupně byly nalezeny ve skupině žen (93,34 %), ve skupině mužů (92,35 %). Přepokládána je možná souvislost s terapií – např. sklerotizací.

V souboru 68 nemocných s PF mělo 55 bolestí při tlaku v průběhu pudendálního nervu. Lokalizace, charakter a stupeň bolesti způsobených digitálním vyšetřením byly potvrzeny u všech. Aplikace blokátoru nervového přenosu vedla u všech nemocných k kompletnímu vymizení příznaků. Je proto pravděpodobné, že PF může být i neuralgií pudendálního nervu. Jedním z možných faktorů je i infekce, která může být příčinou mnoha nejasných GIT příznaků v celém jejím rozsahu. Předpokládá se centrální vliv přes cytokiny mající vliv na osu brain–gut.

K charakteristice PF patří epizody intenzivní anorektální bolesti, nepřítomnost organické choroby a bolest většinou trvá do 30 min. Proctalgia fugax je pokládána za perineální neuralgii, u které není nalezen objektivní důvod potíží. Diagnóza je založena pouze na subjektivním pocitu nemocných a anamnéze. V klidovém stavu jsou většinou anorektální funkce a morfologické poměry zcela normální. Abnormity hladkého svalstva anu se většinou manifestují pouze při akutní atace. Anální fisura, PF a syndrom levatoru mohou být z pohledu pacienta vnímány podobně, a proto je velmi podstatné detailní vyšetření. Vyšší výskyt zácpy a anorektálních bolestivých poruch se objevuje u žen s močovou inkontinencí a pánevním prolapsem.

Velmi cenné je v diagnóze vyšetření CT. V diferenciální diagnostice je třeba vyloučit: coccygodynii, syndrom levatoru ani, syndrom descense perinea, perineální neuralgii, phantom anus, kolorektální karcinom, retrorektální cysty, obtíže psychogenní, lumbago.

V léčbě lze užít: inhalace salbutamolu, orální nebo transdermálními nitráty a antagonisty kalcia, nebo 0,3% nitroglycerinovou mast, pomáhá teplá koupel, zkoušen je botulotoxin, dále jednorázová infuze s lidocainem, podání kalciových antagonistů.

Stupně terapie: 1. vysvětlení stavu, „hip bath“, benzodiazepiny, efekt 50%, 2. nifedipin sublingválně 10 mg nebo místě 0,1% nitroglycerin d.p., 3. sfinkterotomie vnitřního svěrače (hypertrofie análního svěrače je až 30%), nevedly-li předchozí kroky ke zlepšení.

Akutní biliární pankreatitida

Hrubant K.

Akutní biliární pankreatitida (ABP) je stejně jako akutní pankreatitidy (AP) jiné etiologie akutní zánět pankreatu, okolních tkání a případně i vzdálených orgánových systémů. Jako ABP se označuje AP, u které je prokázána nebo je suspektní biliární etiologie při vyloučení jiné příčiny onemocnění. ABP tvoří spolu s akutní alkoholickou pankreatitidou (AAP) 80 % všech AP. Zbývajících 20 % AP připadá stejným dílem na pankreatitidy ze vzácných příčin, jako jsou infekce či metabolické poruchy a na idiopatické AP, z nichž až 60 % tvoří pravděpodobně AP způsobená biliární mikrolitiázou. Diagnóza ABP se stanovuje, stejně jako u jiných AP, na základě klinického obrazu a všeobecně známých laboratorních a zobrazovacích vyšetření, především US a CT. Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit AP jiné etiologie, především AAP, a dále stanovit, zda se jedná o pankreatitidu lehkou či těžkou, jejíž mortalita činí při infekčních komplikacích až 80 %. Pro spíše biliární etiologii onemocnění svědčí vyšší věk a ženské pohlaví, zatímco u mladších osob mužského pohlaví se častěji vyskytuje AAP. Neexistuje žádné laboratorní vyšetření, které by spolehlivě odlišilo ABP od AAP. ABP je obvykle od počátku onemocnění provázena vyšší (až 5x) elevací sérové amylázy, na rozdíl od AAP, kde bývá tato hodnota nižší. Více než 95% pozitivní prediktivní hodnotu pro ABP má trojnásobná elevace ALT, zatímco zvýšení hladin bilirubinu, AST a ALP v séru a US vyšetření mají pozitivní prediktivní hodnotu pro ABP menší než 90 % a nelze je proto použít k odlišení od AAP. Při rozhodování o závažnosti AP je vhodné vyšetření CRP; koncentrace ≥ 150 (200) mg/l jsou vysoce suspektní pro těžkou AP. Pro těžkou AP také svědčí nález ≥ 3 bodů podle Ransona či ≥ 9 bodů dle APACHE II. Exaktně je tíže AP posuzována podle Balthazarových kritérií CT nálezu, kde za těžkou je považována AP s hodnocením C a vyšším, eventuálně s přítomností nekrózy. Léčba ABP stejně jako AP jiné etiologie probíhá na JIP a její stěžejní součástí je agresivní tekutinová resuscitace. U těžké ABP je možná i terapie kauzální – odstranění biliární obstrukce pomocí ERCP. Srovnáním výsledků léčby s použitím ERCP oproti konzervativní terapii se dosud zabývaly 4 studie a 3 z nich prokázaly snížení morbidit a mortality u pacientů s těžkou AP při použití ERCP. Na základě hodnocení výsledků těchto studií je v současné době doporučováno provedení časného ERCP (do 24 hodin od přijetí) u pacientů s těžkou ABP provázenou ikterem a eventuálně projevy cholangitidy, dále u pacientů bez ikteru s podezřením na biliární etiologii a s US prokázanou dilatací hepatocholedochu a též u pacientů s těžkou rekurentní idiopatickou AP. Užití časného ERCP v léčbě lehké ABP je předmětem diskuzí a definitivní rozhodnutí přinese pravděpodobně až provedení obsáhlejších studií.

Akutní gastroenteritida

Jirásek V.

Vymezení pojmu: Obranná reakce trávicího traktu vyvolaná různými noxami infekčními, alimentárními nebo che-

mickými. Zánětlivá reakce není vždy prokazatelná nebo pravděpodobná, mnohdy jde o reflexní poruchy motility trávicího traktu. V řadě případů je vhodnější označení akutní dyspepsie nebo indigestce.

Etiologie: Při vzniku akutní gastroenteritidy (AGE) se podílejí nejčastěji exogenní faktory: bakteriální a virové infekce trávicího traktu, bakteriální toxiny, léky, nevhodná strava, alergie. Projevy AGE mohou vzniknout druhotně při celkových infekcích, zejména v dětském věku. Z endogenních příčin hrají roli metabolické poruchy při urémii nebo diabetu.

Klinický obraz: Dominantními příznaky jsou zvracení a průjem různé intenzity. V krajních případech může být obraz akutní dyspepsie dramatický. Zejména u dětí a starých nebo jinak nemocných osob hrozí dehydratace a rozvrat vnitřního prostředí organismu. Pozornost je třeba věnovat ukazatelům stavu oběhového ústrojí. Teplota nemusí být vůbec, nebo nebývá významná.

Diagnóza: Důležitá je podrobná anamnéza, zahrnující též epidemiologické informace a údaje o lécích. Údaj o časovém odstupu začátku příznaků od požití podezřelého pokrmu může být důležitou informací. Nezbytné je somatické vyšetření nemocného, zejména je třeba vyloučit náhlou příhodu břišní (akutní apendicitida!).

Zbytky podezřelé potravy je třeba zajistit pro mikrobiologické, toxikologické nebo mykologické vyšetření. U lehčích případů se v ambulantní praxi lze bez laboratorních vyšetření obejít, při podezření na infekční původ by měla být odebrána stolice na mikrobiologické vyšetření. Při hospitalizaci sledování klinického stavu a laboratorních ukazatelů odpovídajících povaze a stadiu onemocnění.

Diferenciální diagnostika: V diagnostické rozvaze je třeba se zaměřit na vyloučení náhlé příhody břišní, intoxikace houbami, případně jinými jedy (i alkohol). Jako AGE mohou zejména zpočátku probíhat onemocnění s definovanou odlišnou etiologií (afekce biliární, akutní pankreatitida, migréna, celkové infekce). Urémie a diabetická ketoacidóza jako příčina AGE u chronicky sledovaných nemocných by neměla být překvapením.

Léčba: Základním požadavkem je starost o optimální hydrataci nemocného. Po počáteční hladovce realimentace podle stavu a individuální tolerance nemocného. Medikamentózní léčba je většinou symptomatická. Antibiotika a chemoterapeutika při podezření na infekční původ neordinujeme paušálně, rozhodnutí o této léčbě by mělo padnout po zralé úvaze (případně dle výsledku mikrobiologického vyšetření).

Akutní porfyrie

Kaláb M.

Jde o jaterní porfyrie z nedostatku některých enzymů, které se uplatňují při tvorbě krevního barviva (hemu). Akutní porfyrie představují dědičnou poruchu.

Výskyt: Poměrně vzácná onemocnění, z nichž nejčastější je u nás akutní intermitentní porfyrie (stovky nemocných v České republice), dále smíšená porfyrie (porfyria variegata) a hereditární koproporfyrie (oběma trpí desítky nemocných v České republice).

Etiopatogeneze: Jde o dědičné familiární onemocnění při nedostatku některých enzymů v tvorbě hemu.

Klinický obraz: Lze rozdělit na formy latentní a manifestní. Akutní forma má podobu břišní koliky připomínající náhlou příhodu břišní s metabolickým rozvratem. Může se projevit i jako forma nervová, s příznaky postižení periferního neuronu nebo CNS, ale i s příznaky psychickými, která může vyústit až v akutní psychózu. Formy se mohou kombinovat. Akutní intermitentní porfyrie nemá chronické postižení jater ani kožní příznaky. Ostatní akutní porfyrie, tedy smíšená jaterní porfyrie a hereditární porfyrie mají nejen příznaky akutní, ale i kožní a jaterní, obdobné, ale méně časté, jaké jsou u chronické jaterní porfyrie.

Diagnóza: Stanovuje se dle klinického průběhu, je charakteristická zvýšením kyseliny delta-aminolevulové (ALA) a porfobilinogenu (PBG) v čerstvé moči. Na akutní formu porfyrie je nutné myslet vždy při nejasné břišní bolesti.

Léčba: Přívod glukózy je nutné zajistit p.o. nebo i.v. Podávání hemarginátu v infuzích, tlumení bolesti morfinem, účinný je i plegomazin. Preventivní je zákaz léků zvyšujících aktivitu syntetázy ALA, např. sulfonamidů, barbiturátů, některých antibiotik, ale i dalších léků, které jsou uvedeny i v legitimacích nemocných s akutními porfyriemi.

Prognóza se zlepšuje se s věkem, zejména u žen po menopauze. Jednotlivé akutní záchvaty jsou nebezpečné nejen pro možné neurologické komplikace, ale i úmrtí v akutním stadiu.

Akutní alkoholická hepatitida

Krechler, T., Švestka, T.

Dlouhodobý příjem alkoholu v dávkách vyšších než 80 g alkoholu/den u mužů a asi třetinových u žen může vést k poškození jater. Ale jen asi u 10–15 % z nich dochází k rozvoji jaterní cirhózy. Závisí to zřejmě na genetické predispozici pacientů k metabolismu alkoholu. Alkoholové jaterní poškození prochází určitým vývojem: od asymptomatického a reverzibilního období jaterní steatózy, přes období alkoholické hepatitidy, kde akutní hepatitida bývá méně častým projevem jaterního poškození. Častěji přechází do chronického stadia, které po několikaletém průběhu může skončit rozvojem jaterní cirhózy.

Klinický obraz akutní alkoholické hepatitidy souvisí především s toxickým vlivem acetaldehydu, jehož hladiny se v krvi při chronické konzumaci alkoholu zvyšují. Acetaldehyd je extrémně reaktivní a toxický, váže se s fosfolipidy, zbytky aminokyselin, ovlivňuje plazmatické membrány depolymerizací proteinů a tvorbou pozměněných povrchových antigenů. Těžká alkoholická akutní hepatitida je charakterizována pyrexíí, anorexií, ikterem a opakovaným zvracením. Dále bývá hepatomegalie a bolesti v pravém podžebří. Mohou být známky jaterního selhání jako ascites, encefalopatie a sklon ke krvácení. Často je přítomna hypotenze a je sklon k hypoglykémii. Pacienti mohou mít průjem se steatoreou, způsobenou sníženou exkrecí žlučových kyselin, pankreatickou insuficiencí a přímým toxickým účinkem alkoholu na střevní sliznici. Pacient bývá velmi často ve špatném nutričním stavu.

Laboratorní nález je charakterizován významnou elevací

transamináz, mohou být přítomny laboratorní známky poruchy syntézy bílkovin a hypoglykémie. Prognóza pacientů s těžkou akutní alkoholickou hepatitidou je závažná a úmrtnost se pohybuje mezi 20–30 %. Léčba spočívá v zajištění intenzivní péče, nutriční podpory, potencionálně enterální a eventuálně parenterální výživou. Léčba kortikoidy může být prospěšná pro skupinu pacientů, u kterých nejsou přítomny infekční komplikace, krvácení či selhání ledvin. Terapie tohoto onemocnění bývá dlouhodobá a spočívá v řešení celé řady komplikací, které se u pacientů s akutním těžkým jaterním selháním vyskytují.

Chirurg a krvácející peptický vřed

Krška Z.

Deset procent pacientů krvácejících z peptického vředu (PV) vyžaduje akutní operaci.

Zásadní indikace především k vynucené chirurgické intervenci se již století nemění:

1. kontrola krvácení,
2. prevence jeho rekurence.

Základní problémy:

A. Kdy operovat a hraniční, rizikové indikace.

B. Rozsah operace.

Ad A:

- a) organizace příjmu a vyšetření,
- b) možnosti a schopnosti konzervativní a endoskopické léčby,
- c) monitorace pacienta stran kontroly krvácení,
- d) timing případné operace, volba adekvátního výkonu (viz B),
- e) odhadnutí rizika dalšího krvácení po neoperační hemostáze, tedy timing operace při hrozící či nastupující recidivě,
- f) komplexní léčba závažné hemoragie,
- g) polymorbidní pacient vyššího věku a specifity léčby o něho.

Zásadní je sjednocení terminologie:

- okamžitá, bezprostřední operace – emergentní operace,
- včasná operace (do 6 hodin) – urgentní operace,
- časná, časná elektivní operace (do 24 hodin) – akutní operace,
- odložená operace – elektivní operace.

Ad B:

Rozsah chirurgického výkonu

1. „Evropské“ pojetí – menší rozsah výkonu

– opich

– podvaz přívodné tepny

– malé výkony – excise

– výkony na vagu

– strategie operace (rozsah výkonů)

2. „Angloamerické“ pojetí – rozsáhlejší resekce

– resekční výkony

– kombinace s výkony na vagu

– strategie operace, např. Johnson, Herrington

Současným trendem léčby akutního krvácejícího peptického vředu (zvláště duodenálního) je snaha o přesun operativity z emergentní či urgentní do elektivní a v evropských – a námi přejímaných podmínkách – spíše preference méně rozsáhlého výkonu s důslednou pooperační gastroenterologickou péčí.

Neodkladné stavy u gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů

Louthan O.

Neodkladné stavy lze schematicky rozdělit do 4 skupin: 1. akutní chirurgické příhody, 2. metabolické, 3. kardiální, 4. komplikace léčby. Tyto neodkladné stavy mohou být specifické pro neuroendokrinní nádory anebo společné s jinými neoplazmi.

Chirurgické příhody zahrnují případy náhlé příhody břišní – 1. vyvolané obstrukcí střeva nádorem, 2. strangulací střevní kličky adhezí v důsledku fibroprodukce způsobené nadprodukcí serotoninu, a TGF β (transformujícího růstového faktoru β), 3. krvácení z trávicího traktu v důsledku exulcerace tumoru, arodováním cévy v blízkosti nádoru; u karcinoidu žaludku může dojít k hemateméze, meléně; k enteroragii při krvácení z karcinoidu tenkého střeva, tlustého střeva či rekta, 4. střevní ischemie – je vyvolaná strangulací cév v kořeni mesenteria, 5. karcinoid appendixu detekovaný při apendektomii pro apendicitidu.

Metabolické neokladné stavy: Karcinoidová krize – vystupňovaná frekvence průjmů s dehydratací, hypokalémií, generalizovaná bronchokonstrikce, kritický pokles krevního tlaku.

Příhoda může být akcentována deficitem niacinu, který bývá u karcinoidů relativně častý u generalizovaných forem nádoru. Lze jí očekávat v případě vysokých hodnot 5-HIO. Někdy ke karcinoidové krizi dochází bez zřejmého provokačního momentu. Lze ji nejspíše očekávat při manipulaci s nádorem v rámci operace či vlivem celkové anestezie, a to i v případě že se nejedná o operační výkon na tumoru. V případě takového rizika je nutno aplikovat preventivně anebo léčebně octreotid 50–100 μ g v i.v. infuzi po dobu několika hodin i v pooperačním období. Je nutná průběžná léčba analogy s dlouhodobým uvolňováním.

V případě generalizované bronchokonstrikce probíhá léčba zvyklým způsobem, aplikace bronchodilancií, i.v. kortikoidů, případně umělá plicní ventilace.

Kardiální komplikace: paroxysmální tachykardie, většinou supraventrikulární, které v případě delšího trvání vedou k srdečnímu selhání, jsou vyvolány některými neuropeptidy. Trikuspidální insuficience vede mj. k hepatomegalii, o neodkladný stav se však většinou nejedná.

Komplikace terapie: při léčbě analogy vznik žlučových kamenů, málokdy však symptomatické. Častější bývají bolesti břicha, meteorismus, zejména v úvodu léčby. Bolesti jsou někdy poměrně intenzivní, diferenciativně diagnosticky je třeba odlišit obstrukci nebo strangulaci střeva, jak je popsáno výše.

Speciální případy akutních stavů můžeme pozorovat u tumorů GEP. V případě inzulinomů jde o neuroglykopenii a katecholaminovou responzi. U gastrinomu známé

komplikace ulcerací GIT. VIPom vedoucí k profuzním průjmům s hypovolemickým šokem, prerenálním selháním, těžkou hypokalémií a hyperkalcémií. K hyperkalcémii může dojít i u NET s produkcí parathormon-like peptidu.

Ze souboru 50 nemocných sledovaných na naší klinice došlo k akutním příhodám v 16 případech (26 %). V 2 případech došlo k ileoznímu stavu, ke krvácení z GIT v 5 případech. Karcinoidová krize se objevila ve 2 případech, pellagra-like syndrom u 1 nemocného, hyperkalcémie rovněž u 1 pacienta, paroxysmální tachykardie ve 2 případech. Klinicky závažná případy karcinoidové srdeční nemoci se vyvinuly u 3 osob.

Krvácení do dolní části trávicího traktu (enteroragie)

Lukáš K.

Krvácení z dolního trávicího traktu je definováno jako krevní ztráty pocházející z oblasti pod hepatoduodenálním ligamentem a vyúsťující v hemodynamickou nestabilitu nebo symptomatickou anémii. Enteroragie (hematochezie) je odchod krve konečníkem. Krvácení může být: 1. zřetelné (enteroragie), 2. okultní – neznámé – rutinním vyšetřením původ nezjištěn (occultus, a, um = okultní, skrytý, tajný), 3. obskurní (pocházející z neznámého místa), 4. předstírané – falešné. Enteroragii udává 15,4 % obyvatel (ve věku 20–64 roků), z nich 13,9 % navštíví lékaře, nejčastější příčinou krvácení jsou hemoroidy (ve 27–72 %); 10–15 % pacientů s akutní těžkou enteroragií má při horní endoskopii nalezen zdroj v této oblasti. Krvácení se projevuje v širokém rozsahu, od banálního otisku krve na toaletním papíru, přes odchod jasně červené krve, nebo tmavé krve s koaguly, po masivní enteroragii se šokem, která vyžaduje hospitalizaci a resuscitaci a četné krevní převody. Krvácení může být akutní nebo je chronické, pak probíhá dlouho skrytě a často se projeví až anémií. Okultní krvácení postihuje téměř 10 % populace. Až do ztráty 100 ml krve/den – může být normální stolice. Trvá-li delší dobu – vzniká anémie z nedostatku železa. Valná většina krvácení z dolní části trávicího traktu je self limited. Příčinami krvácení z tenkého střeva jsou nejčastěji: ulcerace, ektazie, Crohnova nemoc, ischemie (krvácení je náhlé s bolestí a křečmi), radiační enteritida, tumory, divertikly, nesteroidní antirevmatika. Příčinami krvácení z tračníku jsou nejčastěji: divertikly, angiektazie, polypy, nádory, infekční záněty, idiopatické záněty, ischemie, radiace. Cílem vyšetření při enteroragii je: 1. určení místa krvácení, 2. posouzení závažnosti, 3. zastavení aktivního krvácení, 4. léčení základního onemocnění, 5. prevence opakování krvácení. Diagnostický postup při enteroragii: 1. anamnéza, 2. průkaz, že je přítomna krev (vyšetření per rektum), 3. kolonoskopie, 4. gastrokopie (?), 5. laboratorní vyšetření (koagulace, KO, Fe), 6. angiografie (pozitivita 50 %), nebo CT angiografie, 7. probatorní laparotomie (?) a dle tíže stavu a potřeby urgentního zásahu eventuálně enteroskopie, kapslová endoskopie, Tc^{99m} ery scan atd.

Neodkladné stavy u střevních zánětů v historickém pohledu 1940–1985

Mařatka Z.

Během druhé světové války vzniklo na II. interní klinice středisko pro ulcerózní kolitidu, kde se soustřeďovaly převážně těžké formy této nemoci. Většina nemocných měla neodkladné komplikace, ale nebyla k dispozici vhodná interní ani chirurgická léčba až na ojedinělou kolostomii. Úmrtnost byla vysoká. Situace se zlepšila po válce po zavedení antibiotik a podpůrných léků. Při studijním pobytu v USA 1947/1948 jsem se seznámil s chirurgickým léčením této nemoci a po návratu jsem získal spolupráci prof. Niederleho, Knoblocha a Nováka. Společně jsme řešili neodkladné indikace a publikovali výsledky. Počet sledovaných nemocných vzrůstal až na 959 v roce 1985 (tab. 1). Počet těžkých pankolitid s neodkladnými komplikacemi byl v roce 1948 51 %, později kolísal kolem 25–30 %. Počet operovaných, zprvu naléhavě, později i elektivně, stoupal až na 45 % z počtu pankolitid. Od roku 1960 jsme rozlišovali Crohnovu nemoc tlustého střeva a do roku 1985 jsme zaznamenali 303 případy, z nichž značná část byla operována.

Tab. 1. Počet sledovaných nemocných s Colitis ulcerosa 1948–1985

Rok	n	pancolitis	operováno
1948	62	51 %	2
1955	200	23 %	13
1964	530		
1967	607	27 %	47
1971	694		74
1985	959	32 %	139

V situacích ohrožujících život byl významný rozdíl mezi neodkladnými stavy, které vznikaly v průběhu diagnostikované chronické nemoci a jejichž léčení bylo postupně standardizováno, a mezi akutním začátkem u osob dosud zdravých, u nichž nebyla jasná diagnóza. V takových situacích bylo třeba vyloučit onemocnění se známou etiologií – infekční, ischemickou aj., a u ostatních zjistit, jde-li o akutní začátek zánětu idiopatického či o kolitidu přechodnou (self-limiting), což je akutní vředovitý střevní zánět neznámého původu. V prvním případě bylo často nevyhnutelné léčení chirurgické, které by ve druhém případě vedlo ke zbytečnému zkomolení u nemoci, kterou lze často vyléčit konzervativně bez recidiv. Pokud bylo možno vyčkávat s operací, diagnóza se vyjasnila v dalším průběhu. V neodkladných stavech při volbě typu operace bylo důležité rozlišení mezi proktokolitidou a Crohnovou nemocí na základě komplexního klinického a morfoloického zhodnocení. Proti idiopatické proktokolitidě svědčil segmentální ráz zánětu, postižení tenkého střeva a ušetření konečníku. K diferenciaci diagnózy přispíval, bohužel ne vždy, nález histologický a laboratorní zkoušky. Tzv. kolitida neurčitá (indeterminate colitis), která se při nejisté diagnóze často diagnostikuje, není zvláštním

typem idiopatického zánětu, nýbrž onemocněním různého původu s neurčitým morfoloickým nálezem.

Krvácení do horní části trávicího traktu

Novotný A.

Krvácení do horní části trávicího traktu je závažné, potenciálně život ohrožující onemocnění s poměrně vysokou mortalitou pohybující se ve výši 7–10 %. Klinicky se projevuje buď hematemézou, nebo melénou, vzácně – při masivním krvácení – je možno pozorovat i enteroragii. Podle etiologie lze krvácení rozdělit do dvou základních skupin: na krvácení nevariceální (cca 80 %) a krvácení variceální (cca 20 %). V případě nevariceálního krvácení se etiologicky nejčastěji jedná o krvácení z vředových lézí a erozí oblasti gastroduodena (>60 %), dále pak krvácení z oblasti gastro–ezofageální junkce (Malloryho–Weissův syndrom), vzácněji při tumorech, angiodysplaziích či například při portální hypertenzivní gastropatii. V případě krvácení variceálního se jedná o krvácení z varixů jícnu či varixů oblasti fundu a subkardie u nemocných s hemodynamicky významnou portální hypertenzí. Jak při krvácení variceální etiologie, tak při krvácení nevariceálním je většinou nezbytná léčba kombinovaná, tj. medikamentózní, a endoskopická. Volba typu instrumentálních a medikamentózních opatření vychází z prospektivních kontrolovaných studií a odborných zkušeností. Základním opatřením při krvácení do horní části trávicího traktu je stabilizace stavu nemocného. Rizikové jsou zejména nemocní hemodynamicky nestabilní, se známkami masivního krvácení (nutnost podání >6TU krve), se závažnými komorbiditami, vysokým věkem (>60let), koagulopatií apod. Tito pacienti vyžadují uložení na monitorované lůžko a stabilizaci stavu před endoskopickým pokusem o lokalizaci a zástavu krvácení. Parenterální suprese tvorby kyseliny je zejména v případě nevariceálního krvácení, při suspektních peptických lézích, nezbytností. V případě nevariceálního krvácení má své nezastupitelné místo v medikamentózní terapii terlipressin eventuálně somatostatin. K lokalizaci a lokální léčbě (dosažení trvalé hemostázy) je suverénní metodou endoskopie. K lokální hemostáze lze využít řady endoskopických metod, které je možno volit podle etiologie krvácení (injekční, termické, mechanické), případně je i kombinovat. Injekční metody využívají principu aplikace různých hemostatických látek (adrenalin, polidocanol, ethanol, tkáňová lepidla) do oblasti zdroje krvácení, metody termické využívají princip koagulace teplem (koagulační sonda, monopolární, bipolární koagulace, eventuálně argon plazma koagulace). Mechanické metody hemostázy jsou založeny na principu mechanické tamponády krvácejícího místa (zejména sevření zející cévy) nasazením kovové svorky (hemoklipu), nebo „podvaz“ krvácejících míst nasazením gumových, elastických kroužků (ligace – jícnové varixy).

Včasná kombinovaná medikamentózní a endoskopická terapie s dosažením primární hemostázy vede ke snížení rizika recidivy krvácení, snížení počtu urgentních chirurgických zákroků a snížení mortality nemocných s krvácením do horní části trávicího traktu.

Otrava houbami

Švestka T., Krechler T.

Nejdůležitější skupinou otrav, které se mohou objevit v humánní medicíně, je otrava houbami (intoxicatio fungina, mykointoxikace, mykotoxikóza, fungismus, mycetismus, intoxicatio per fungos).

Nejčastější příčinou jsou pravé otravy houbami. Ty vznikají po požití jedovatých hub, které jsou omylem považovány za jedlé. Za určitých situací však mohou být i jedlé houby příčinou otravy (nepravé otravy). Jedná se o případy, kdy jsou jedlé houby druhotně změněné či nedostatečně tepelně zpracované, popřípadě se může jednat o individuální přecitlivělost.

Otrava je poškození organismu, které vzniká v důsledku působení jedu pronikajícího do enzymového systému s narušením metabolických dějů. Intenzita otravy závisí na vlastnostech jedu, na jeho dávce, jakož i na absorpčních, toxicko-kinetických a dynamických dějích příjemce.

Mechanismus působení mykotoxinů rozlišuje několik syndromů: mykoatropinový – neurotoxický, nefrotický, muskariinový, psychotropní a antabusový.

Nejzávažnější je faloidní–hepatorenální syndrom, který je vyvolaný otravou muchomůrkou zelenou. Otrava začíná bezpříznakovým – latentním obdobím, které je ve většině případů 8–12 hodin. Tato doba je typická. Kratší doba (6 hodin), či delší doba (24–48 hodin) je méně častá.

Vlastní příznakové období u této otravy má typický dvoufázový průběh. V první fázi se objevuje malátnost, závratě, bolesti hlavy a mrazení celého těla. Brzy následují bouřlivé zažívací obtíže (nauzea, zvracení, průjmky, dehydratace, silné bolesti břicha). Brzy se dostavuje dehydratace, oligurie až anurie s příznaky periferního oběhového šoku. Oběhové selhání vrcholí kolapsem.

V tomto období je nejvíce úmrtí, zvláště u dětí. Pokud nemocný přežije (4.–5. den otravy), dochází k výraznější bolesti v pravém podžebří. Pokud nedojde k rozvoji akutního jaterního selhání a selhání funkce ledvin, nastává období postupného upravování zdravotního stavu. Ve většině případů však dochází naopak k rozvoji jaterního komatu. Edém mozku je doprovázen šlachovou areflexií, nepravidelností dechu (apnoické pauzy). Současně se objevuje ikterus s projevy krvácení s následným výskytem akutní jaterní dystrofie. Ta končí 8.–12. den trvání otravy úmrtím. Nemocní, u nichž nedošlo k těžkému poškození jater, jsou ohroženi akutní ledvinou tubulární nedostatečností a následnou urémií. Období zlepšování zdravotního stavu nastává u lehčích forem kolem 2.–3. týdne, u středně těžkých otrav mnohem později.

Prevence otrav houbami začíná v období manifestace otravy. Rozvoj chorobných procesů otravy a komplikací je třeba zastavit.

Přednemocniční léčba:

1. Nepodceňovat mírné příznaky otravy a nespoléhat na to, že samovolně pominou.
2. Vyvolat zvracení.
3. Zajistit zbytky hub, konzumovaného jídla (eventuálně vzorek zvratků).

Při nemocniční léčbě je třeba provádět:

1. intenzivní a komplexní léčbu specifikovat podle typu otravy spolu s individuálním přístupem k pacientovi,
2. opakovaný výplach žaludku a laváže s odsáváním obsahu (spolu s adsorbčním uhlím),
3. vysoká klyzmata ihned od začátku otravy,
4. forsírovanou dialýzu,
5. eliminační metody (hemodialýzu, hemoperfuzi, plazmaferézu).

Akutní mezenteriální ischémie

Vidim T., Tošovský J.

Akutní viscerální ischémie je onemocnění s vysokou mortalitou, která je ve světové literatuře uváděna v průměru 69 %. Na špičkových pracovištích dosahuje 30denní mortalita 32 %. Nejčastější příčinou je embolický původ ischémie viscerálního řečiště, dále pak trombóza na podkladě chronických ischemických změn, neokluzivní ischémie mikrocirkulace a překážka na žilním odtoku. Při diagnostice není v klinické praxi specifické laboratorní vyšetření, které by přímo potvrdilo diagnózu akutní viscerální ischémie. Základním předpokladem stanovení diagnózy jsou zobrazovací metody. Do značné míry záleží na zkušenosti vyšetřujícího (duplexní sonografie, CTAG), avšak zlatým standardem zůstává digitální subtrakční angiografie. V laboratorní diagnostice je ve stadiu výzkumu hledání markeru viscerálního ischemického poškození. V léčbě je indikována revaskularizace, případně s resekčním výkonem na orgánech postižených ireverzibilními ischemickými změnami. Součástí pooperační péče je i léčba reperfučního syndromu, který vede k sekundárnímu rozvoji SIRS a případného multiorganového selhání. Trendem posledních let je endovaskulární léčba, lokální vazodilatace neokluzivní ischémie a léčba reperfučního syndromu. Zlepšení výsledků je možné včasnou diagnostikou a léčbou akutních stavů a systematickým léčením pacientů s chronickou viscerální ischémií. S časovou prodlevou stanovení diagnózy velmi rychle vzrůstá mortalita pacientů.