

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146
2007, č. 2, s. 93–180
CLC EAL 146 (2)
93–180 (2007)

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

ROČNÍK 146 / 2007, č. 2

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

Prof. MUDr. Jaroslav Blabůš, DrSc.
ÚVN, 169 02 Praha 6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a 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

Editorial			
<i>Lobovská J.</i> : Editorial pro práce s tematikou některých infekčních nemocí	95	<i>Mecl J., Benáková H., Nohejlová A., Straub J., Zima T., Špička I.</i> : Detekce volných lehkých řetězců („free light chains“) – nová metoda diagnostiky hematologických onemocnění	159
Aktuální téma		Kazuistika	
<i>Kocík M., Vymětalová Y., Málek I.</i> : Volná (nebuněčná) lidská DNA v tělních tekutinách – možnosti klinického využití	96	<i>Rozsypal H., Aster V., Staňková M., Horová B.</i> : Infekce bakterií <i>Rhodococcus equi</i> u osob infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV)	163
Přehledové články		Dějiny lékařství	
<i>McIntosh E., David G.</i> : New antibiotics, efflux pumps and overcoming resistance	102	<i>Tomíček D.</i> : Historicko-medicínská výročí v roce 2007	168
Komentář <i>Chalupa P.</i>	107	<i>Novák Z., Nádvorník P.</i> : K 70. výročí úmrtí zakladatele fyziologie mozku a nositele Nobelovy ceny I. P. Pavlova (1849–1936) – jeho myšlenky a objevy	172
<i>Holub M.</i> : Sepsis: infekce a systémová zánětová odpověď	109	Sjezdy	
<i>Stejskal F.</i> : Importované tropické infekce	115	<i>Brdička R.</i> : Biobanking and Biorepositories 2006	174
<i>Chalupa P.</i> : Onemocnění jater infekční etiologie	122	<i>Sucharda P.</i> : Obezitologie 2006	175
<i>Maruna P.</i> : Genetická variabilita cytokinů ve vztahu k riziku pooperačních komplikací	128	Dopisy čtenářů	
Původní práce		<i>Pohunek P. et al.</i> : Poznámky k článku autorů Nekl, R., Mocková, A., Bierhanzlová, J., Kutilová, J. „Mekoniový ileus jako první příznak cystické fibrózy u novorozence“	114
<i>Nohýnková E., Pyšová I., Tůmová P., Tolarová V.</i> : Patogenní <i>Entamoeba histolytica</i> – vzácný výskyt u osob s mikroskopickým nálezem cyst ve stolici	132	<i>Gut J.</i> : Moschowitz nebo Moschowitsová?	173
<i>Hobstová J., Vitouš A.</i> : Infekční komplikace uživatelů drog v České republice	137	Osobní zprávy	176
Komentář <i>Miovský M.</i>	141	Knihy	101, 131, 143, 171, 177, 178
<i>Krška Z., Šváb J.</i> : Chronická apendicitis – mizející či běžná diagnóza?	144	Laureáti Nobelovy ceny	
<i>Vaiňuga P., Pura M., Pleško I., Ondrušová M.</i> : Incidencia zhubných nádorů štítné žlázy v Slovenskej republike: viacročné skúsenosti z jedného pracoviska v kontexte celoslovenských údajov	148	<i>Beran A.</i> : Ivan Petrovič Pavlov	179
Komentář <i>Zamrazil V.</i>	153	<i>Dítě P.</i> : Sedmdesát let od úmrtí muže, který patří mezi tvůrce fyziologie trávicího traktu	180
<i>Čížmář I., Jindra M., Sedlák P., Dráč P., Fialová J.</i> : Artrioskopie zápěstí	155		

CONTENTS

(No. 2, 5th February 2007) Journal of Czech Physicians

Editorial			
<i>Lobovská A.</i> : Editorial for Papers About the Topics on Some Infectious Diseases	95	<i>Mecl J., Benáková H., Nohejlová A., Straub J., Zima T., Špička I.</i> : Detection of free light chains – A New Method of Diagnostics of Haematological Diseases	159
Topic		Case Reports	
<i>Kocík M., Vymětalová Y., Málek I.</i> : Free Cell Human DNA in Body Fluids – Potential for Clinical Applications	96	<i>Rozsypal H., Aster V., Staňková M., Horová B.</i> : <i>Rhodococcus equi</i> Infection in Subjects Infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV)	163
Review Articles		History of Medicine	
<i>McIntosh E., David G.</i> : New Antibiotics, efflux pumps and overcoming resistance	102	<i>Tomíček D.</i> : Anniversaries in the History of Medicine for the Year 2007	168
Commentary <i>Chalupa P.</i>	107	<i>Novák Z., Nádvorník P.</i> : To the Seventieth Anniversary of the Death of the Founder of Brain Physiology and Nobel Price Winner I. P. Pavlov (1849–1936) – His Ideas and Discoveries	172
<i>Holub M.</i> : Sepsis: Infection and Systemic Inflammatory Response	109	Congresses	
<i>Stejskal F.</i> : Imported Tropical Infections	115	<i>Brdička R.</i> : Biobanking and Biorepositories 2006	174
<i>Chalupa P.</i> : Liver Diseases of the Infectious Aetiology	122	<i>Sucharda P.</i> : Obesitology 2006	175
<i>Maruna P.</i> : Genetic Variability of Cytokines in Relation to the Risk of Post-surgical Complications	128	Letters from Readers	
Original Articles		<i>Pohunek P. et al.</i> : Notes to the Article Nekl, R., Mocková, A., Bierhanzlová, J., Kutilová, J. „Meconium Ileus as a First Symptom of Cystic Fibrosis in a Newborn“	114
<i>Nohýnková E., Pyšová I., Tůmová P., Tolarová V.</i> : Pathogenic <i>Entamoeba histolytica</i> – A Rare Incidence in Persons Microscopically Positive for Cysts in Faeces	132	<i>Gut J.</i> : Mr. Moschowitz or Ms. Moschowitsová?	173
<i>Hobstová J., Vitouš A.</i> : Infectious Diseases of Drug Users in the Czech Republic	137	Personal News	176
Commentary <i>Miovský M.</i>	141	Books	101, 131, 143, 171, 177, 178
<i>Krška Z., Šváb J.</i> : Chronic Appendicitis – Vanishing or Current Diagnosis?	144	Nobel Prize Laureates	
<i>Vaiňuga P., Pura M., Pleško I., Ondrušová M.</i> : Incidence of Thyroid Cancer in Slovakia: Extensive Evidence from One Centre in the Context of National Data	148	<i>Beran A.</i> : Ivan Petrovič Pavlov	179
Commentary <i>Zamrazil V.</i>	153	<i>Dítě P.</i> : Seventy Years Since the Death of the Man who was one of the Founders of Gastroenteric Physiology	180
<i>Čížmář I., Jindra M., Sedlák P., Dráč P., Fialová J.</i> : Wrist Arthroscopy	155		

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.Příspěvky do časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.

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

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegross, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183, Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail: spalova@cls.cz

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

Registrační značka MK ČR E 77.

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

Rukopis předán do výroby dne 19. 1. 2007. Zaslání příspěvků se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku vyloučené 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 rozšíření v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r. o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342–3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

ÚVODNÍK

Editorial pro práce s tematikou některých infekčních nemocí

Lobovská A.

III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Mezi nové významné poznatky patří sekvenování lidského genomu, genomů řady patogenních mikroorganismů, nové poznatky molekulární biologie a imunologie, tvorba hybridních virů na opičích buňkách a další – ovlivňují způsob uvažování mnoha lékařských oborů. U infektologie pak i s možným praktickým dopadem – nové vakcíny, nové diagnostické testy, imunomodulační postupy apod. Mezi nejúčinnější prostředky proti rozvoji infekčních onemocnění patří kromě dobré individuální imunitní odpovědi schopné proces zcela eliminovat – očkování. Celosvětově byla zatím eradikována jen variola (rok 1976), ale nebezpečí použití viru varioly jako zbraně k infikování lidí vede Světovou zdravotnickou organizaci (SZO) k úvahám o opětovném zavedení očkování proti variole.

Názory na perzistenci protilátek po různých typech očkovacích látek nejsou jednotné. Podle současných názorů například u meningokokové čtyřvakuiny (meningokok typu A, C, Y a W 135) u adolescentů jsou protilátky detekovatelné 3 roky. Za ideální věkovou hranici pro očkování je považováno stáří 11 a 12 let. Předávání faktorů virulence a rezistence mezi mikroorganismy patří mezi nové pohledy zvláště u silných infekcí. Antibiotická rezistence je problémem pro pacienty, lékaře a mikrobiology. E. David G. McIntosh uvádí možné mechanismy vzniku rezistence *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*.

Sepse jsou signifikantním globálním zdravotním problémem lidí. Trend úmrtí na infekce stoupá. V USA byl srovnán rozbor příčin úmrtí na infekce za 12 let (1980–1992) a byl zjištěn vzestup o 58 % CDC (Centers for Disease Control). Z toho u septikémií o 83 %. M. Holub se ve své práci „Sepsis: infekce a systémová zánětlivá odpověď“ zamýšlí nad některými příčinami vzestupu incidence sepse a upozorňuje zatím na nedostatečnou znalost její patogeneze. Autoagresivní zánětlivá reakce organismu vedoucí k orgánovému selhání je tlumena protizánětlivou odpovědí, která může způsobit imunopresi a další následné stavy. Autor uvádí i terapeutický směr ovlivnění zatím známých imunopatologických mechanismů.

Ve výše uvedených statistických údajích CDC sledujících vzestup úmrtí na infekce tvořil vzrůst u onemocnění HIV/AIDS 13 %. Autoři H. Rozsypal, V. Aster, M. Staňková

a B. Horová předkládají kazuistiku abscedující pneumonie vyvolané *Rhodococcus equi* provázené indukovanou perikarditidou. Patogen byl prokázán v hemokultuře, uplatňuje se u hlubokého buněčného deficitu. Jde o první popsany případ rhodokokové infekce u HIV/AIDS pacienta v České republice.

V roce 2000 bylo celosvětově SZO evidováno 170 milionů chronické formy virové hepatitidy C (VHC) a odhaduje se, že ročně přibývají 3–4 miliony nově infikovaných osob. V České republice je vykazování ročních výskytů ovlivněno tím, že hlášení chronických VHC z interních oddělení a klinik Státnímu zdravotnímu ústavu (SZÚ) v Praze je nedostatečné. SZÚ zatím eviduje společně akutní i chronické formy VHC a průměrně je roční výskyt nemocnosti kolem 3 na 100 tisíc obyvatel. P. Chalupa ve svém přehledném článku uvádí základní infekční původce vyvolávající difúzní i ložiskové zánětlivé postižení jater, ikteru při infekčních chorobách apod.

Nejčastějšími infekčními komplikacemi uživatelů drog v České republice jsou virová hepatitida B (VHB) a VHC. J. Hobstová a A. Vitouš shrnují u souboru 436 osob infekce, které diagnostikovali a léčili. Drogových závislostí přibývá a škála infekcí u těchto oslabených osob je pestrá.

Původní práce E. Nohýnkové, I. Pyšové, P. Tůmové, V. Tolarové pomáhá řešit terapeutické rozpaky při nálezů cyst (*Entamoeba species*) ve stolici. Podobné epidemiologické studie jsou důležité vzhledem k výskytu parazitárních infekcí naší populace.

Vzestupný trend cestování přináší i importovaná onemocnění do České republiky. Stále platí, že nejčastější z nich je malárie, zvláště pak infekce *Plasmodium falciparum*, kde je nutná rychlá diagnostika a včasná terapie. Většina parazitárních infekcí má spíše průběh prolongovaný, což ale nic nemění na jejich závažnosti. F. Stejskal podává ve své přehledné práci některá z nich.

Zkratky

CDC – Centers for Disease Control
 SZO – Světová zdravotnická organizace
 SZÚ – Státní zdravotní ústav
 VHB – virová hepatitida B
 VHC – virová hepatitida C

AKTUÁLNÍ TÉMA

Volná (nebuněčná) lidská DNA v tělních tekutinách – možnosti klinického využití

^{1,2}Kocík M., ²Vymětalová Y., ²Málek I.

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

²Klinika kardiologie IKEM, Praha

SOUHRN

Od svého objevu v 50. letech minulého století nabývá teprve v současné době fenomén existence volné lidské DNA v různých tělních tekutinách na svém významu. Přítomnost volné lidské DNA v různých tělních tekutinách s sebou přináší lákavé možnosti v diagnostice a/či monitoraci řady onemocnění či klinických stavů. Jedná se o poměrně novou metodu, u níž není doposud dosaženo standardu v laboratorním postupu. Rovněž její klinický význam musí být ve většině uvažovaných klinických situacích teprve určen. Předkládaný text představuje přehled současného postavení stanovení hladin volné DNA v rozličných tělních tekutinách za různých klinických stavů.

Klíčová slova: volná nebuněčná DNA.

SUMMARY

Kocík M., Vymětalová Y., Málek I.: Free Cell Human DNA in Body Fluids – Potential for Clinical Applications

Despite being discovered long time ago – in the 50th of the previous century, the existence of free cell human DNA in different body fluids is getting its importance only in the last decade. The presence of the free cell human DNA in different body fluids gives us new opportunities in diagnosis and/or in follow up of different diseases or clinical settings. Being a relatively new method, even its methodology is waiting to be standardized, as well its clinical role under different clinical courses. The aim of this text is to review the current literature concerning free cell DNA importance under different clinical situations.

Key words: free cell DNA.

Ko.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 96–101.

Existence volných (nebuněčných) forem nukleových kyselin v tělních tekutinách a možnost jejich detekce představuje nadějnou možnost na poli neinvazivní diagnostiky a/či klinického sledování u stavů vyznačujících se přítomností genetického chimerizmu a/či zvýšeným zánikem tkání (apoptóza, nekróza buněk). Jedná se poměrně novou metodu, jejíž metodika a klinický význam musejí být prakticky ve všech oblastech teprve určeny.

Volné formy nukleových kyselin jsou zjišťovány zejména z krve, ale je možno tyto detekovat i v jiných tělních tekutinách – bronchioalveolární laváž, pleurální výpotky, moč, ejakulát, cervikální hlen. Největší pozornost je zaměřena na detekci volných forem jaderných deoxyribonukleových kyselin (DNA), existují ovšem data i o detekci volné ribonukleové kyselině (RNA) či volné mitochondriální DNA.

Volné formy nukleových kyselin v krvi lze nalézt v malém množství u každého zdravého jedince. Fyziologické množství volné DNA v krvi zdravých jedinců je dle rozličných studií v literatuře udáváno v poměrně velmi širokém rozmezí (15 ng/ml – 15 µg/ml či 10³–10⁴ GEq/ml), což je nepochybně dáno nejednotností studií v metodikách stanovení.

V současné době jsou většinou autorů považovány za normální hladiny volné DNA na dolní hranici uvedeného rozmezí. Množství volné DNA se u zdravých jedinců v závislosti na pohlaví a věku signifikantně neliší.

Volná DNA se v krvi nachází především (resp. v podstatné míře) ve formě mono-, oligonukleozómů, které jsou složeny z jádra tvořeného dvojicemi histonů H2A, H2B, H3 a H4 obaleného DNA, či v apoptotických tělíčkách. Takto se zdá, že je volná DNA v krvi chráněna před rychlou degradací endonukleázami. Určitá část volné DNA se nachází ve formě fragmentů, častěji je tomu tak u tumorů.

Původ volné DNA v krvi u zdravých jedinců není bezpečně určen. Logicky se předpokládá, že se jedná o uvolněnou DNA ze zaniklých buněk, ať již cestou nekrózy či apoptózy, což patrně odráží jakýsi fyziologický tkáňový katabolismus. Jaká je kinetika a clearance volné DNA v krvi jasné není. Stejně tak není vůbec jasné, zda-li se jedná skutečně pouze o „degradační“ produkt, či zda-li nemá volná DNA v krvi nějaký význam. Za některých patologických stavů charakterizovaných zvýšeným zánikem buněk (ať již cestou apoptózy či nekrózy), jako jsou traumata, kri-

ticky nemocní či nádorová onemocnění, množství volné DNA v krvi stoupá.

Kromě určení přítomnosti a množství volné DNA v tělních tekutinách (zejména krvi) je možné v případě přítomnosti genetického chimerizmu stanovit i původ volné DNA – nádorový původ, DNA lidského plodu či matky, DNA transplantovaného štěpu.

VOLNÁ DNA ZA ROZLIČNÝCH KLINICKÝCH STAVŮ

Těhotenství obecně

Těhotenství představuje fyziologický stav, který je spojen s přítomností buněčného i genetického chimerizmu. Jak v oběhu matky, tak v oběhu plodu jsou nacházeny buněčné elementy druhého individua. Tento buněčný chimerizmus je jak u matky, tak u plodu prokazatelný ve druhém a třetím trimestru těhotenství (1). Kromě buněčného chimerizmu existuje nepřekvapivě chimerizmus i ve volné DNA. Množství maternálních buněk v oběhu plodu se odhaduje na cca 6 % (detekováno z umbilikální krve). Rovněž tak byla prokázána přítomnost volné DNA maternálního původu v oběhu plodu. V opačném případě je v porovnání s buněčným chimerizmem, kde množství buněk fetálního původu (trofoblasty, leukocyty, jaderné buňky červené krevní řady) v krvi matky je poměrně malé (odhad: 1–2 buňky fetálního původu na 1 ml mateřské krve, respektive množství jaderných buněk fetálního původu představuje 0,0035 %, resp. 0,008 % jaderných buněk v krvi matky v druhém, resp. třetím trimestru), množství volné DNA fetálního původu v krvi matky významně vyšší (3,4 %, resp. 6,2 % volné DNA v krvi matky druhý, resp. třetí trimestr). Volná DNA fetálního původu je prokazatelná v krvi matky časněji než intaktní jaderné elementy, dle některých autorů dokonce již 14 dní až 1 měsíc od počtí, tj. dříve, než je založena fetoplacentární cirkulace. Množství volné DNA fetálního původu v krvi matky v průběhu těhotenství fyziologicky stoupá, obzvláště v posledních 8 týdnech těhotenství. V řadě studií byla demonstrována dobrá korelace mezi množstvím volné DNA fetálního původu v krvi matky a gestačním stářím. Po porodu dochází k prudkému poklesu hladin volné DNA fetálního původu v krvi matky (2–4). Přestože se v současné době předpokládá totální eliminace volné DNA fetálního původu z krve matky po porodu, existují ojedinělé práce, kde autoři detekovali volnou DNA fetálního původu řadu let po porodu (obdobně jako lze prokázat přetrvávání jaderných elementů fetálního původu v oběhu matky řadu let po porodu) (5).

Volná DNA fetálního původu se do oběhu uvolňuje nepochybně apoptózou buněk fetálního původu. Jaký je však přesný původ volné fetální DNA v krvi matky, není zcela přesně jasné, její množství je mnohonásobně větší (cca 20x větší), než by odpovídalo odhadovanému množství z rozpadajících se apoptotických jaderných buněk fetálního původu přítomných v krvi matky. Na základě řady pozorování se předpokládá, že hlavním zdrojem volné DNA fetálního původu v krvi matky je placenta – respektive trofoblasty. Druhým možným zdrojem může být, podobně jako je tomu u jaderných buněk, přechod volné DNA fetálního původu z krve plodu do krve matky. Tento transfer skutečně možný je, jak již bylo výše uvede-

no. Obdobně jako je v krvi matky nalézána volná DNA fetálního původu, lze v pupečnickové krvi plodu prokázat volnou DNA maternálního původu. Množství mateřské volné DNA v krvi plodu je však mnohonásobně menší než množství fetální DNA v krvi matky. Pokud tedy nepředpokládáme nerovnoměrný transport volné DNA mezi matkou a plodem via placentární bariérou, nevysvětluje tento mechanismus samostatně plně původ volné DNA fetálního původu v krvi matky. Třetí, spíše teoretickou než podloženu možností původu volné DNA fetálního původu může být difuze volné DNA fetálního původu z amniové tekutiny do oběhu matky (4).

Kromě volné DNA fetálního původu lze v krvi matky detekovat i volnou RNA fetálního původu. Zde se jako hlavní zdroj jejího původu předpokládá především placenta.

Prenatální diagnostika

Existence volné DNA fetálního původu v krvi matky s sebou přináší možnost neinvazivní prenatální diagnostiky genetiky podmíněných onemocnění. Přestože se jedná o nesmírně lákavou a velmi perspektivní metodiku, existuje prozatím řada limitací, která brání uvedené metodice v širším využití ke genetickému prenatálnímu testování. Základním problémem v současné době je obtížnost rutinního testování mutací genů díky ohromnému přebytku volné DNA mateřského původu nad fetální volnou DNA v krvi matky. Zdá se však, že se jedná se o metodologický problém. Objevují se metody, které umožňují zvýšit množství volné DNA fetálního původu v odebraném vzorku, či volnou DNA fetálního původu od volné DNA mateřského původu oddělit kupříkladu elektroforézou na základě poznatku o rozličné velikosti fragmentů volné DNA fetálního a maternálního původu. Rovněž lze patrně použít příslušné alela-specifické primery k detekci jednotlivých genů.

Z výše uvedených metodologických důvodů lze v současné době snadno stanovovat geny, které nejsou u matky zastoupeny, tj. stanovení pohlaví (Y chromozóm) a Rh genotypu (RhD alela).

Predikce Rh fenotypu: V současnosti je stanovení Rh positivity plodu Rh negativní matky pomocí cestou stanovení volné DNA fetálního původu z krve matky možnou neinvazivní metodou prenatální diagnostiky. Při současné úrovni znalostí se metoda vyznačuje výbornou senzitivitou, specificitou i velmi příznivými prediktivními hodnotami. V některých zemích je tato metoda zaváděna do klinické praxe (Velká Británie) (6).

Určování pohlaví: Cestou stanovení volné DNA fetálního původu v krvi matky lze určit s úspěšností blížící se 100% pohlaví plodu. Touto metodou lze stanovit pohlaví plodu i v poměrně ranných fázích těhotenství, dokonce v prvním trimestru. Tato metoda s sebou přináší kromě informační hodnoty i důležitý klinický význam ve vztahu k predikci rizika a eventuálně možným léčebným opatřením u X-vázaných recesivních onemocnění (například 21-hydroxyláza deficiencie, eventuálně hemofilie). Vyloučení mužského pohlaví plodu tímto neinvazivním způsobem může v případě zdravého otce vyloučit riziko onemocnění plodu (dcery) a tímto významným způsobem redukovat nutnost invazivních diagnostických metod (v těchto případech zůstává nutnost invazivní genetické diagnostiky pouze pro plod mužského pohlaví) (7).

Ostatní genetická vyšetření: Přítomnost volné DNA fetálního původu v krvi matky s sebou přináší lákavé možnosti diagnostiky i geneticky podmíněných onemocnění. Dosud byly provedeny tímto neinvazivním způsobem úspěšné pokusy o stanovení některých geneticky podmíněných onemocnění, jako jsou myotonická dystrofie, Huntingtonova choroba, achondroplazie, β -talariemie, v některých případech genetických kombinací rodičů i u cystické fibrózy.

Kromě možností stanovení monogenně podmíněných genetických onemocnění je pozornost dále věnována změnám v množství volné DNA fetálního původu v krvi matky a jeho vztahu k některým dalším vrozeným onemocněním plodu – chromozomálním aneuploidiím. Existují práce udávající zvýšené hladiny jak celkové volné DNA, tak i fetální DNA v krvi (plazmě) matky u plodů s 21-trizomií (některým autorů se uvedený vztah prokázat nepodařilo). Rovněž u 13-trizomie byly prokázány dle některých autorů zvýšené hladiny volné DNA fetálního původu v krvi matky. Naopak u trizomie-18 rozdíl v hladinách volné DNA v krvi matky pozorován nebyl. Vezmeme-li nejčastější chromozomální aberaci, tj. 21-trizomii, pak kromě nejednotnosti výsledků studií se nález zvýšené hladiny volné DNA fetálního původu v krvi matky nevyznačuje sám o sobě nějakou velkou spolehlivostí (senzitivita 21 %, falešná pozitivita 5 %) v predikci Downova syndromu (1–3).

Patologické stavy v průběhu těhotenství

Hladiny volné DNA fetálního původu v krvi matky patrně díky svému převažujícímu placentárnímu původu mohou odrážet některé patologické stavy postihující fetoplacentární jednotku. Hladiny volné DNA fetálního původu v krvi matky jsou v případě pre-eklampsie a eklampsie statisticky významně zvýšené oproti kontrolám ve stejném stupni těhotenství. Navíc zvýšení hladin volné DNA fetálního původu v krvi matky klinickým projevům pre-eklampsie přechází a je schopno tyto predikovat. Je pozoruhodné, že nejenom hladiny volné DNA fetálního původu, ale i celkové hladiny volné DNA jsou k krvi pacientek s pre-eklampií zvýšené a jsou schopny výskyt pre-eklampsie predikovat, což rozšiřuje možnost skríninku pre-eklampsie metodami stanovení volné DNA v současné době na populaci všech rodiček.

Zvýšené hladiny volné DNA fetálního původu byly pozorovány u některých dalších patologických stavů v těhotenství – hyperemesis gravidarum, mimoděložní těhotenství, idiopatický polyhydramnion, placenta invasiva či placenta praevia (8–13).

Nádorová onemocnění

Nádorová onemocnění jsou dalším klinickým stavem spojeným se zvýšením hladin volné DNA v krvi. Vzhledem ke genetickým odlišnostem mezi nádorovou tkání a hostitelem je navíc přítomen v organismu nemocného nádorovým onemocněním i genetický chimerismus. Genetické změny oproti hostiteli jsou prokazatelné nejenom v nádorové tkáni, ale i právě jako volná DNA.

Obecně lze genetické změny u nádorů rozdělit do tří skupin. Každá z nich má rozličnou vhodnost a je nějakým způsobem využitelná k detekci nádorů:

- genové mutace – např. tumor supresorového genu p53, KRAS2, či mitochondriální mutace. Tyto změny mohou být detekovány sekvencováním.

- mikrosatelitní alterace – vyskytují se ve formě ztráty genetického materiálu (loss of genetic material – LOH), či ve formě mikrosatelitní instability. Tyto změny jsou detekovatelné mikrosatelitní analýzou. Zatímco detekce mikrosatelitní analýzy vyžaduje 0,5% podíl nádorové DNA na celkové DNA, detekce LOH vyžaduje významně větší podíl nádorové DNA na celkové DNA – 20%.

- hypermetylace promotorových oblastí supresorových genů – jedná se reverzibilní zvýšenou metylací tzv. CpG oblastí promotorů vedoucí ke zablokování transkripce (většinou) onkosupresorového genu. Tato porucha je detekovatelná jak na úrovni DNA cestou metylace specifické PCR (MSP), tak na úrovni proteinové. MSP je vysoce citlivá metoda, prokazující přítomnost takovéto DNA i při jejich velmi nízkých poměrech vůči celkové DNA (0,1–0,001 %).

Stejně jako je takováto alterovaná DNA prokazatelná v nádorových buňkách, je detekovatelná u velké většiny nádorů i jako volná DNA v krvi (plazmě/séru). Volná DNA v krvi nemocných nádorovým onemocněním se vyznačuje řadou vlastností typických pro nádorovou DNA – snížená stabilita, přítomnost onkogenů, supresorových genů a mikrosatelitních alterací. Skutečně tak lze u nemocných s nádorovými onemocněními detekovat nádor specifickou volnou DNA, jejíž podíl na celkovém množství volné DNA v krvi může dosahovat v některých případech až 93 %. U nemocných s nádorovým onemocněním za vzestup hladin celkové volné DNA odpovídá přítomnost nádorové volné DNA. Obdobně jako v ostatních situacích se předpokládá, že zdrojem volné DNA nádorového původu v krvi jsou rozpadající se nádorové buňky, převážně zanikající cestou apoptózy. Volná DNA je převážně přímo z nádoru uvolňována do krve, než aby se jednalo o rozpad uvolněných nádorových buněk do krve v krvi. Další teoretickou možností je přímá „sekrece“ volné DNA nádorem do cirkulace, která je *in vitro* pozorovatelná. Více než v jiných situacích se volná DNA nádorového původu vzhledem ke svým vlastnostem nachází v krvi ve formě fragmentů (14).

Zvýšené hladiny volné DNA, respektive přítomnost volné DNA nádorového původu v krvi s sebou přináší teoreticky nadějnou možnost využití volné DNA/respektive nádor specifické volné DNA jako neinvazivního nádorového markeru. Důležitým předpokladem takovéto aplikace je, že až na vzácné výsledky ojedinělých studií není nádor specifická volná DNA prokazatelná u zdravých jedinců. Kromě klinické aplikace (viz dále) jsou však přítomny některé nejasnosti týkající se uvedených problematiky.

- Neexistuje těsná korelace mezi přítomností zvolené genetické mutace v tkáni a zachytem stejné mutované volné DNA v krvi, tj., přestože je zvolená mutace DNA prokazatelná v nádorové tkáni, nemusí být možné tuto prokázat jako volnou DNA v krvi.

- Vzácně jsou u nemocných s nádorovým onemocněním nalézány ve formě volné DNA v krvi i takové mutace DNA, které nejsou prokázány ve vlastní nádorové tkáni, přestože víme, že zvolený marker je jistě „nádorové povahy“.

- Tím se dostává do popředí otázka zvoleného markeru (zvolení vhodné genetické alterace), který nemusí být u všech nemocných stejný.

- V současnosti se tak ukazuje, že čím více nádorových markerů (ať již prokázaných či neprokázaných ve vlastní nádorové tkáni) zvolíme, tím je podstatně větší pravděpo-

dobnost detekce volné nádorové DNA v tělních tekutinách nemocného.

V rámci primárního skríninku nádorového onemocnění je otázkou, zda-li použití jednoho či dvou nádorových markerů (myšleno s nádorem asociované alterace DNA) bude za uvedených skutečností dostatečně senzitivní k detekci volné DNA nádorového původu v krvi. Stejně tak při sledování nemocného nemusí ani zvolení alterace DNA prokázané v nádorové tkáni zajistit spolehlivou detekci volné DNA nádorového původu. S uvedenými nejasnostmi je pak třeba pohlížet na výsledky jednotlivých studií.

Zvýšené hladiny volné DNA byly detekovány u celé řady solidních i nesolidních maligních nádorových onemocnění – karcinom plic, kolorektální karcinom, karcinom pankreatu, karcinom prsu, karcinomy krku, karcinom prostaty, ovariální tumory a hematopoetické malignity (15–21). Zvýšené hladiny volné DNA byly detekovány u řady nádorových onemocnění nejenom v pokročilých stadiích, ale v některých případech i v časných stadiích onemocnění. Senzitivita/specificita v diagnostice (i primárního skríninku) není spolehlivě určena na základě větších studií a zůstává jedním z problémů metody. Podle doposud uvedených studií není zdaleka stoprocentní, byť se obecně tvrdí, že je lepší než doposud používané metody. Udává se, že v případě metastazujících nádorů se hladiny volné DNA dále zvyšují, naopak po úspěšné terapii (radioterapii) jejich hladiny významně klesají. U některých typů nádorů mají hladiny volné DNA i prognostický význam (22–24). Překvapivě neexistuje korelace mezi hladinami volné DNA a velikostí nádoru. V diagnostice je pak možno spíše než hladin volné DNA použít stanovení přítomnosti nádor specifické volné DNA.

Volná DNA nádorového původu je prokazatelná u nemocných s nádorovým onemocněním i v moči nejenom u nádorů uropoetického systému. Klinický význam uvedeného pozorování není znám.

V souvislosti s nádorovými onemocněními je třeba zmínit i možnou úlohu nádorové volné DNA – možná role horizontálního genového transferu vedoucího k jakémusi genomtastázování (25)

Systémová onemocnění pojiva

U řady systémových onemocnění pojiva (zejména pak u systémového lupus erythematoses, sklerodermie a revmatoidní artritidy) jsou rovněž nalézány zvýšené plazmatické hladiny celkové volné DNA. Je možné, že pro rozličná onemocnění existuje odpovídající detekovatelná forma volné DNA. Někteří autoři ukazují na možnou korelaci mezi hladinami volné celkové DNA a aktivitou systémového onemocnění. Význam a možnosti využití přítomnosti volné DNA u nemocných se systémovým onemocněním pojiva bude nepochybně nadále studován, neboť přítomnost a význam genetického mikrochimerizmu je uvažován jako jedna z etiologických možností rozvoje systémové onemocnění pojiva (26).

Kritická onemocnění (traumata, popáleniny apod.)

U nemocných s traumaty dochází rovněž k vzestupu hladin volné DNA v krvi, které jsou statisticky významně vyšší než u zdravých kontrol. Výše hladin poměrně dobře koreluje se závažností (rozsahem) poranění a predikuje pozdější

rozvoj systémových orgánových komplikací (MODS) a i úmrtí. K vzestupu hodnot dochází poměrně časně po inzultu (v řádech minut). Pravděpodobně je rychlost poklesu, obdobně jako její vrcholové hodnoty, velmi závislá na rozsahu poranění. V porovnání s ostatními pacienty dochází u nemocných s rozvojem komplikací k menšímu poklesu hladin volné DNA v čase, přestože je i u těchto nemocných většinou patrný. Zejména pro ně může být typické bifázické chování hladin volné DNA, kdy po prvotním poklesu (je-li patrný) v průběhu prvních 24 hodin dojde v dalších dnech k opětovnému vzestupu (27–29). Za zdroj volné DNA v akutní fázi (časně po inzultu) je většinou autorů považována nekroza traumaty poškozených buněk. Práce některých autorů však zcela překvapivě ukazují, že u kriticky nemocných (soubor nemocných však zahrnuje jak traumatizované, tak jinak kriticky nemocné) je zejména časně od primárního inzultu (a to nečekaně brzo) zvýšená v krvi zejména apoptotická DNA, přičemž tyto hladiny korelují s prognózou a následným rozvojem MODS. Zcela překvapivě, až později při rozvoji MODS je hlavní příčinou zvýšených hladin volné DNA v krvi nekrotická (genomická) DNA (30).

Rovněž u nemocných s popáleninami byly nalezeny zvýšené hladiny volné DNA v krvi v porovnání se zdravými kontrolami. Hladiny volné DNA jsou vyšší u popálenin v porovnání s opařeninami. Hladiny volné DNA nekorelují s rozsahem (plochou) popálenin, ale korelují s rozsahem opařenin. Hladiny volné DNA nekorelují s prognózou či rizikem nutnosti přijetí na jednotku intenzivní péče, ale korelují s délkou hospitalizace u nemocných s popáleninami. Zdá se, že kinetika hladin volné DNA v krvi popálených nemocných bude obdobná jako u jinak traumatizovaných nemocných (31).

Transplantace

Transplantace představuje po těhotenství a nádorových onemocněních třetí klinickou situaci, kdy je v organizmu přítomen genetický chimerismus. U stavů po transplantacích se jedná o přítomnost štetu v organizmu hostitele. Není překvapením, že jak buňky, tak i volná DNA dárcovského původu jsou prokazatelné v oběhu příjemce. Celkové množství volné DNA v krvi příjemců transplantovaného orgánu se za normálních podmínek neliší signifikantně od zdravých jedinců a v tomto stavu představuje dárcovská DNA pouze malou část celkové volné DNA, což může představovat významný metodický problém v jejím stanovení. Volná DNA dárcovského původu může být prokázána v případě transplantace ledviny i v moči příjemce (32). V současnosti se bádání soustřeďuje na možnosti detekce této volné DNA dárcovského původu – prozatím je prakticky výhradně v publikovaných studiích (33) používána k její detekci přítomnost Y-chromozóm vázaného genetického materiálu u ženského příjemce mužského štetu, což je postup značným způsobem limitující využití metody. Možnosti detekce volné DNA dárcovského původu s sebou přinášejí několik lákavých, klinicky velmi významných možností praktického využití. Možnost detekce a kvantifikace volné DNA dárcovského původu v tělních tekutinách příjemce (krev, resp. plazma, či moč) s sebou nese možnost využití v neinvazivní monitoraci postižení štetu, zejména pak rejekcí. Experimentální modely prokazují vzestup

hladin volné DNA dárcovského původu v krvi příjemce v případě rejekce štěpu (34). Tato aplikace metody je významná v těch oblastech, kde není v současné době jiná možnost monitorace než cestou invazivního vyšetření – biopsií, zejména po transplantaci srdce.

Druhá možnost využití je vázána na možný význam přítomnosti genetického (buněčného) chimerizmu v těle příjemce a jeho vztahu k rejekční pohotovosti příjemce či navození tolerance v případě proběhlé transplantace.

Jiné

Zvýšené hladiny volné DNA byly prokázány ihned po vysoké fyzické zátěži (poloviční maratón) dokonce i u trénovaných jedinců. U nich však velmi rychle (do 2 hodin) dochází k normalizaci hladin (35).

Zvýšené hladiny celkové volné DNA oproti zdravým kontrolám jsou taktéž prokázány u nemocných s akutní cévní mozkovou příhodou (CMP) jak ischemické, tak hemoragické etiologie. Hladiny celkové volné DNA ve 3. hodině od vzniku příznaků predikují 6měsíční mortalitu onemocnění, korelují s Glasgow coma scale, rozsahem intracerebrální hemoragie, po CMP Rankin skóre a kvalitou života po CMP (36).

ZÁVĚR

Od svého objevu v 50. letech minulého století získává fenomén existence volné plazmatické DNA na svém klinickém významu. Na základě literárních dat lze uzavřít:

- Volná DNA je v plazmě a jiných tělních tekutinách (moč, ejakulát, cervikální hlen) prokazatelná u zdravých jedinců.

- Množství DNA se zvyšuje za některých fyziologických a u řady patologických situací, zejména těch, které jsou doprovázeny zvýšeným zánikem buněk (ať již cestou apoptózy či nekrózy). Tento jev by bylo možné využít k predikci, diagnostice, monitoraci či prognostice některých klinických stavů.

- Přítomnost genetického chimerizmu organismu jedince v některých klinických situacích teoreticky umožňuje neinvazivní diagnostiku a monitoraci minoritních tkání.

- Stanovení lidské volné DNA v tělních tekutinách je novou metodou ve stadiu výzkumu. V současnosti nejsou standardizovány ani laboratorní postupy detekce lidské volné DNA v tělních tekutinách.

O tom, že lze prokázat zvýšenou volnou celkovou či/a volnou chimérickou lidskou volnou DNA v tělních tekutinách, není v současné době pochyb. Klinický význam metody není ve většině možných klinických aplikacích určen. Jedinou výjimku představuje velmi pravděpodobně průkaz RhD pozitivita v pohlaví plodu.

Zkratky

DNA	– deoxyribonukleová kyselina
GEq	– genomekvivalent
LOH	– loss of genetic material
MODS	– systémové orgánové komplikace
MSP	– metylace specifické PCR
PCR	– polymerázová řetězová reakce
RNA	– ribonukleová kyselina

LITERATURA

1. **Bischoff, F. Z., Sinacori, M. K., Dang, D. D. et al.:** Cell-free fetal DNA and intact fetal cells in maternal blood circulation: implications for first and second trimester non-invasive prenatal diagnosis. *Human. Reproduction Update*, 2002, 8, s. 493-500.
2. **Illanes, S, Avent, N, Soothill, P. W.:** Cell free fetal DNA in maternal plasma: an important advance to link fetal genetics to obstetric ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2005, 25, s. 317-322.
3. **Lo, Y. M. D.:** Recent advances in fetal nucleic acids in maternal plasma. *J. Histochem. Cytochem.*, 2005, 53, s. 293-296.
4. **Bischoff, F. Z., Lewis, D. E., Simpson, J. L.:** Cell-free fetal DNA in Materna blood: kinetics, source and structure. *Human. Reproduction Update*, 2005, 11, s. 59-67.
5. **Invernizzi, P., Biondi, M. L., Battezzati, P. M. et al.:** Presence of fetal DNA in Materna plasma decades after pregnancy. *Hum. Genet.*, 2002, 110, s. 587-591.
6. **Lázár, L., Harmanth, Á., Bán, Z. et al.:** Detection of Maternal deoxyribonucleic acid in peripheral blood of premature and mature newborn infants. *Prenat. Diagn.*, 2006, 26, s. 168-170.
7. **Rijnders, R. J., Christiaens, G. C., Bossers, B. et al.:** Clinical applications of cell-free fetal DNA from maternal plasma. *Obstet. Gynecol.*, 2004, 103, s. 157-164.
8. **Sekizawa, A., Farina, A., Koide, K. et al.:** β -globin DNA in maternal plasma as a molecular marker of pre-eclampsia. *Prenat. Diagn.*, 2004, 24, s. 697-700.
9. **Farina, A., Sekizawa, A., Iwasaki, M. et al.:** Total cell-free DNA (β -globin gene) distribution in maternal plasma at the second trimester: a new prospective for preeclampsia screening. *Prenat. Diagn.*, 2004, 24, s. 722-726.
10. **Sekiyawa, A., Jimbo, M., Saito, H. et al.:** Increased cell-free fetal DNA in plasma of two women with invasive placenta. *Clinical. Chemistry*, 2002, 48, s. 353-354.
11. **Zhongm, X. Y., Holzgreve, W., Li, J. C. et al.:** High levels of fetal erythroblasts and fetal extracellular DNA in the peripheral blood of a pregnant woman with idiopathic polyhydramnios: case report. *Prenat. Diagn.*, 2000, 20, s. 838-841.
12. **Sekiyawa, A., Sugito, Y., Iwasaki, M. et al.:** Cell-free DNA is increased in plasma of women with hyperemesis gravidarum. *Clinical. Chemistry*, 2001, 47, s. 2164-2165.
13. **Lázár, L., Nagy, B., Bán, Z. et al.:** Presence of cell-free fetal DNA in plasma of women with ectopic pregnancies. *Clinical. Chemistry*, 2006, 52, s. 1-3.
14. **Anker, P., Mulcahy, H., Chen, X. Q., Stroun, M.:** Detection of circulating tumour DNA in the blood (plasma/serum) of cancer patients. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1999, 18, s. 65-73.
15. **Wong, T. S., Kong, D. L. W., Sham, J. S. T. et al.:** Quantitative plasma hypermethylated DNA markers of undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2004, 10, s. 2401-2406.
16. **Bunn, P. A.:** Early detection of lung cancer usány serum RNA or DNA markers: ready for „prime time“ or for validation? *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, s. 3891-3893.
17. **Silva, J. M., Dominguez, G., Garcia, J. M. et al.:** Presence of tumor DNA in plasma of breast cancer patients – clinicopathological correlations. *Cancer research*, 1999, 59, s. 3251-3256.
18. **Mulcahy, H., Farthing, M. J. G.:** Diagnosis of pancreaticobiliary malignancy: Detection of gene mutations in plasma and stool. *Annals of Oncology*, 1999, 10 (Suppl. 4), s. S114-S117.
19. **Thijssen, M. A. M. A., Swinkels, D. W., Ruers, T. J. M., de Kok, J. B.:** Difference between free circulating plasma and serum DNA in patients with colorectal liver metastase. *Anti-cancer research*, 2002, 22(1A), s. 421-425.

20. **Goessl, C., Müller, M., Strub, B., Miller, K.:** DNA alterations in body fluids as molecular tumor markers for urological malignancies. *European urology*, 2002, 41, s. 668-676.
21. **Widschwendter, A., Müller, H. M., Fiegl, H. et al.:** DNA methylation in serum and tumors of cervical cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10, s. 565-571.
22. **Gautschi, O., Bigosch, C., Huegli, B. et al.:** Circulating deoxyribonucleic acid as prognostic marker in non-small-cell lung cancer patients undergoing chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, s. 4157-4164.
23. **Lecomte, T., Berger, A., Zinzindohoué, F. et al.:** Detection of free-circulating tumor-associated DNA in plasma of colorectal cancer patients and its association with prognosis. *Int. J. Cancer*, 2002, 100, s. 542-548.
24. **Sozzi, G., Conte, D., Leon, M. et al.:** Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, s. 3902-3908.
25. **Garcia-Olmo, D., Garcia-Olmo, D. C., Ontanon, J., Martinez, E.:** Horizontal transfer of DNA and the genometastasis hypothesis. *Blood*, 2000, 95, s. 1159-1164.
26. **Galeazzi, M., Morozzi, G., Pucčini, M. et al.:** Dosage and characterization of circulating DNA: present usage and possible applications in systemic autoimmune disorders. *Autoimmunity Reviews*, 2003, 2, s. 50-55.
27. **Lam, N. Y. L., Rainer, T. H., Chan, L. Y. S. et al.:** Time course of early and late changes in plasma DNA in trauma patients. *Clinical Chemistry*, 2003, 49, s. 1286-1291.
28. **Lo, Y. M. D., Rainer, T. H., Chan, L. Y. S. et al.:** Plasma DNA as a prognostic marker in trauma patients. *Clinical Chemistry*, 2000, 46, s. 319-323.
29. **Rainer, T. H.:** Plasma DNA, prediction and post-traumatic complications. *Clinica Chimica Acta*, 2001, 313, s. 81-85.
30. **Pachl, J., Duška, F., Waldauf, P. et al.:** Apoptosis as an early event in the development of multiple organ failure? *Physiol. Res.*, 2005, 54, s. 697-699.
31. **Chiu, T. W., Zouny, R., Chan, L. Y. et al.:** Plasma cell-free DNA as an indicator of severity of injury in burn patients. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2006, 44, s. 13-17.
32. **Zhang, J., Tong, K. L., Li, P. K. T. et al.:** Presence of donor- and recipient derived DNA in cell-free urine simplex of renal transplantation recipients: urinary DNA chimerism. *Clinical chemistry*, 1999, 45, s. 1741-1746.
33. **Lo, Y. M. D., Tein, M. S. C., Pang, C. C. P. et al.:** Presence of donor-specific DNA in plasma of kidney and liver transplant recipients. *Lancet*, 1998, 351, s. 1329-1330.
34. **Martins, P. N. A., Mashreghi, M. F., Reutzel-Selke, A. et al.:** Quantification of donor-derived DNA in serum: a new approach of acute rejection diagnosis in a rat kidney transplantation model. *Transplant. Proc.*, 2005, 37, s. 87-88.
35. **Atamaniuk, J., Vidotto, C., Tschan, H. et al.:** Increased concentrations of cell-free plasma DNA after exhaustive exercise. *Clinical Chemistry*, 2004, 50, s. 1668-1670.
36. **Rainer, T. H., Wong, L. K. S., Lam, W. et al.:** Prognostic use of circulating plasma nucleic acid concentrations in patients with acute stroke. *Clinical Chemistry*, 2003, 49, s. 562-569.

KNIHY

**Lacigová, S., Čechurová, D.,
Jankovec, Z. et al.:**
**DIAGNOSTIKA A LÉČBA
SYNDROMU DIABETICKÉ NOHY
PRO PRAXI**

Praha, Galén, 2006. CD ROM. Copyright Diabetologické centrum I. interní kliniky FN a LF UK v Plzni.

Ve všech rozvinutých zemích trvale stoupá počet diabetiků, v České republice se odhaduje jejich počet na cca 700 000. To s sebou přináší i zvyšující se počet diabetických komplikací. K významným komplikacím se řadí i syndrom diabetické nohy. Zvyšování počtu diabetiků však není jen problém zdravotnický, ale i sociální, finanční, organizační a celospolečenský. Proto se jím v roce 1996 zabývala i komise expertů WHO, která na jednání

v Saint Vicent vydala známou deklaraci, na niž reagovala i Diabetologická společnost ČR.

Onemocnění nohou se vyskytuje u diabetiků ve srovnání s nediabetiky 17–50x častěji. Mimořádně významný je především počet chronických i akutních uzávěrů tepen dolních končetin často s nutností amputace končetiny. Odhaduje se, že v České republice je provedeno cca 6000 amputací ročně, asi u 60 % jde o amputaci oboustrannou; nemocní s diabetem tvoří významnou část těchto nemocných.

Proto je nutné přivítat každou snahu, která vede k vyšší informovanosti (nejen) diabetologů, praktických lékařů, internistů a chirurgů o prevenci a léčbě diabetické nohy. Tento CD ROM je jedním (i když ne jediným) aktivním počinem. Vznikl v Diabetologickém centru Fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

v Plzni. Problematika diabetické nohy je zde rozdělena do tří částí: První je obecným přehledem (Epidemiologie, Klasifikace, Etiologie, Patogeneze, Diagnostika, Osteomyelitida, Charcotova artropatie a Edukace diabetika). Druhá se věnuje terapii (Léčba ischemického defektu, Léčba neuroischemického defektu, Použití antibiotik, Odběry kultivace, Lokální léčba a Protetická péče). Třetí část je věnována kazuistikám – je demonstrováno 7 ischemických a 5 neuropatických defektů, jejich průběh, léčba a ošetřování.

O obsahu obrazové informace není snadné referovat – proto radím: kupte si tento CD ROM, získáte informace, které v žádné knize nemůžete vidět!

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

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

New antibiotics, efflux pumps and overcoming resistance

McIntosh E. David G.

Department of Infectious and Tropical Diseases, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague

SUMMARY

Antibiotic resistance is a contemporary problem affecting patients, doctors, microbiologists and the wider medical community. The patients include both those who are hospitalised and those treated in the community. The doctors include physicians and surgeons alike. The wider medical community is affected by outbreaks, bed closures, costs and a far-reaching impact on the efficient functioning of the health-care system. Solutions to the problem of antibiotic resistance are often at odds with the practical need for doctors to treat patients with the very antibiotics which are fuelling the problem.

Key words: efflux pump, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, tigecycline.

SOUHRN

McIntosh E. David G.: Nová antibiotika, efluxní pumpy a překonávání rezistence k antibiotikům

Rezistence na antibiotika je v současnosti problém, který ovlivňuje pacienty, lékaře, mikrobiology i širší zdravotnickou obec. Zahrnuje jak hospitalizované pacienty, tak ty, kteří jsou léčeni mimo nemocniční zařízení. Z lékařů problematika zasahuje do činnosti jak chirurgů, tak ostatních specialistů. Širší zdravotnická obec je pak zasažena uzavíráním lůžkových kapacit, zvýšením finančních nákladů a následnými důsledky ve fungování zdravotnického systému při vypuknutí epidemií. Řešení problematiky rezistence na antibiotika je často ztěžováno praktickou potřebou lékařů léčit pacienty právě těmi antibiotiky, které problém zhoršují.

Klíčová slova: efluxní pumpa, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, tigecycline. Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 102–106.

INTRODUCTION

The inventiveness of academic institutions and the pharmaceutical industry in bringing new antibiotics to the health-care system is stimulated by the diversity of resistance mechanisms exhibited by micro-organisms. Such mechanisms include the production of enzymes and biofilms, drug inactivation, target alteration and efflux (1–3). For the microbial biotechnologists, the challenges are to use microbial genomics and X-ray crystallography to identify novel antibacterial targets and to design more potent antimicrobial compounds respectively (4), including efflux pump inhibitors (5–7).

The particular focus of this paper will be the efflux pump as a target for antimicrobial therapy and the new glycycline tigecycline as a potent antimicrobial compound.

EFFLUX PUMPS

With the discovery of micro-organisms came the scientific curiosity as to how they control their micro-environment, how they absorb the substances necessary for their function (8). With the discovery of antibiotics came a hope that anti-

biotics would be consistently absorbed directly into the bacteria. This hope was dashed with the identification of the last of the resistance mechanisms: efflux. This was epitomised by the resistance of *Escherichia coli* to tetracyclines (9, 10). Uptake of tetracyclines was decreased and efflux increased, in otherwise metabolically functioning but resistant strains. For a long time, efflux was considered of importance only for gram-negative organisms and in relation to tetracyclines. It is now known that the problem of efflux also affects gram-positive organisms and relates to antibiotics other than tetracyclines (11). They also affect other organisms such as fungi and mycobacteria (Table 1).

Efflux pumps are „transport proteins involved in the extrusion of toxic substances (including virtually all classes of clinically relevant antibiotics) from within cells into the external environment” (12). According to Webber and Piddock (12), there are five major families of efflux transporter in the prokaryotic kingdom:

- MF (major facilitator) superfamily
- ABC (ATP binding cassette) family
- RND (resistance-nodulation-division) family
- SMR (small multidrug resistance) family
- MATE (multidrug and toxic compound extrusion) family

Dr E. David G. McIntosh

Medical Director Infectious Diseases, Wyeth Europa, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4UB, United Kingdom
fax: +44-1628-692-063, e-mail: e.mcintosh@imperial.ac.uk

Tab. 1. Recent examples of resistance problems related to efflux pumps

Organism	Pump mechanism	Proposed consequence	Reference
Dermatophytes/fungi			
<i>Trichophyton rubrum</i>	ABC transporter TruMDR2	Resistance to terbinafine, 4-nitroquinoline N-oxide and ethidium bromide	(13)
<i>Candida albicans</i>	CDR1	Resistance despite repression by serum	(14)
<i>Candida albicans</i>	PK/PD-related modulation of CDR1	Resistance to fluconazole	(15)
<i>Candida albicans</i>	Multidrug efflux pump of major facilitator superfamily	Resistance to fluconazole	(16)
Mycobacteria			
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	Tap	Tetracycline resistance	(17)
Mycobacteria	Mycobacterial efflux pumps	Tetracycline, fluoroquinolones, aminoglycosides and ?isoniazid resistance	(18)
Gram-negative bacteria			
Gram-negative bacteria	For RND types: tripartite complex of inner membrane pump, outer membrane pore	and periplasmic adaptor protein Hinge-bending motion and rotation of the alpha-helical hairpin of MexA	(19)
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Resistance Nodulation Division	Resistance to fluoroquinolones, tetraphenylphosphonium, streptomycin and ethidium bromide	(20)
<i>Escherichia coli</i>	Plasmid-mediated efflux pump Qep	Fluoroquinolone resistance	(21)
<i>Vibrio fluvialis</i>	Class 1 integrons and SXT integrases	Quinolone resistance	(22)
<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium	AcrAB-ToIC multidrug efflux pump	Fluoroquinolone resistance	(23)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	AcrAB-ToIC multidrug efflux pump	Quinolone resistance	(24)
<i>Enterobacter cloacae</i>	EmrF SMR efflux pump	Multidrug	(25)
<i>Haemophilus influenzae</i>	AcrAB	Teliithromycin and macrolide resistance	(26)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	MacA-MacB ABC transporter and MtrC-MtrD-MtrE	Macrolide resistance	(27)
Gram-positive bacteria			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Quinolone efflux pump	Fluoroquinolone resistance	(28)
Anaerobes			
<i>Bacteroides fragilis</i>	RND transporter <i>BmeRABC-5</i>	Metronidazole resistance	(29)

Table 1 shows examples of current resistance problems related to efflux pumps. What is evident is the variety of efflux mechanisms available to organisms. When combined with other resistance mechanisms, a formidable defence system can be built.

An excellent review of efflux-mediated antimicrobial resistance is available (11). Therefore, the present paper will focus on more recent examples with a particular emphasis on two difficult-to-treat organisms: *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*.

Antibiotic resistance in the non-lactose-fermenting gram-negative pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species poses a particular challenge to clinicians wishing to treat patients with infections caused by them. Both organisms are responsible for serious infections of the respiratory, skin and soft tissue, and other systems in both immunocompetent and immunocompromised hosts, especially in causing hospital-acquired pneumonia. Their widespread presence in the environment enables their ready transmission to humans.

Pseudomonas aeruginosa

For *Pseudomonas aeruginosa*, multidrug resistance related to efflux pumps is a contemporary problem (30). Four multidrug efflux pump systems have been well characterised

in *Pseudomonas aeruginosa* (31):

- MexA-MexB-OprM
- MexC-MexD-OprJ
- MexE-MexF-OprN
- MexX-MexY-OprM

These efflux pumps have different substrate specificities. Their production and activity can be increased by many factors commonly present in infections, for example:

- High inocula of bacteria
- Low pH
- Stationary-phase growth

During 1997 to 1999, a total of 6631 *Pseudomonas aeruginosa* isolates were analysed in the global SENTRY program by geographic region and body site of infection (32). *Pseudomonas aeruginosa* isolates were defined as multi-resistant if they were resistant to:

- Piperacillin (MIC 128 µg/mL)
- Ceftazidime (MIC >16 µg/mL)
- Imipenem (MIC >8 µg/mL)
- Gentamicin (MIC >8 µg/mL)

Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* was present in up to 10% of all strains analysed. No agent routinely tested inhibited >50% of multidrug-resistant strains (Table 2).

Aeschlimann (31) has proposed the following structure/function of the MexAB-OprM and related efflux

Tab. 2. Antimicrobial activity against multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the SENTRY Surveillance Program (1997–1999) (33)

Antibiotic	MIC ₅₀ µg/mL (% of isolates)			
	Asia-Pacific n = 15	Europe n = 78	Latin America n = 90	USA n = 30
Meropenem	>8 (0)	>8 (0)	>8 (3.3)	>8 (0)
Tobramycin	16 (0)	>16 (0)	>16 (3.8)	>16 (20)
Amikacin	32 (33.3)	>32 (19)	>32 (12.2)	16 (50)
Ciprofloxacin	>2 (13.3)	>2 (2.5)	>2 (6.6)	>2 (3.3)
Tetracycline	>8 (0)	>8 (0)	>8 (0)	>8 (6.6)

pumps of *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotics can be captured by MexB, D, F, or Y (RND exporter proteins) from the periplasmic space, the cytoplasmic membrane, and/or the cytoplasmic space. MexA, C, E, or X, which are MFP proteins, act as conduits between the cytoplasmic and outer membranes. OprM, J, or N, which are gated outer membrane porin proteins, serve as the final step in removal of the antibiotic from the cell.

Among the common substrates for *Pseudomonas aeruginosa* efflux pumps are fluoroquinolones, aminoglycosides, β -lactams, tetracyclines, choramphenicol and macrolides (33).

The impact of efflux pumps on the activity of fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* is large (34). Overexpression of MexXY-OprM, MexAB-OprM, MexCD-OprJ or MexEF-OprN increased fluoroquinolone MICs from 16 to 64-fold, 32 to 128-fold, 32 to 512-fold and 64 to 256-fold respectively. In addition, the impact of single, double and triple target mutations ranged from 2 to 16-fold, 8 to 512-fold and 32 to 1024-fold respectively, and was the same regardless of the level of expression of efflux pumps. Overexpression of efflux pumps in the presence of target mutations had a multiplicative effect on resistance to fluoroquinolones.

Although no pump yet identified uses imipenem as a substrate, increased expression of MexEF-OprD does confer resistance to imipenem through its action on OprD2 (35). There is evidence that the combination of imipenem plus levofloxacin can prevent the emergence of this type of resistance (36). One new antibiotic under development, doripenem, shows promise for the treatment of patients with infections due to resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections (37, 38).

Acinetobacter baumannii

The mechanisms of antibiotic resistance utilised by *Acinetobacter baumannii* include AmpC cephalosporinases and other β -lactamases, serine and metallo- β -lactamases (carbapenemases), outer membrane porin changes, aminoglycoside-modifying enzymes, plasmid-mediated quinolone resistance and efflux pumps (39). An RND-type efflux pump, Ade ABC, is responsible for aminoglycoside resistance and is also associated with resistant to quinolones, tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, trimethoprim, and ethidium bromide (40, 41).

The novel Tet(39) efflux protein has been reported in *Acinetobacter baumannii* (42); efflux is the major mechanism of tetracycline resistance in this organism (43).

TIGECYCLINE

The explanation for its mechanism of action lays in the fact that tigecycline specifically inhibits bacterial protein synthesis with a potency 3- and 20-fold greater than that of minocycline and tetracycline respectively (44). Whilst efflux pumps are a well-known mechanism of resistance deployed against tetracycline (9), tigecycline is a poor substrate for tetracycline-specific efflux pumps (45). Tigecycline exhibits antibacterial activity against a wide spectrum of aerobic and anaerobic bacteria (46). Tigecycline has potent *in vitro* activity against *Acinetobacter baumannii* (47–50) including strains resistant to imipenem (51). The existence of two RND-type pumps in *Acinetobacter baumannii* at least raises the possibility that tigecycline resistance could emerge during therapy, although it is not clear whether or not tigecycline is a substrate for these pumps (33). Tigecycline is also active against Burkholderia such as *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia thailandensis* (52).

Resistance nodulation cell division family pumps (AcrAB and MexAB-OprM) are responsible for the intrinsic tigecycline resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii* and *Proteus mirabilis* (53–55). Tigecycline may function as a substrate for MepA, a novel multidrug and toxin extrusion (MATE) efflux pump overexpressed in mutated *Staphylococcus aureus*, but this is unlikely to result in high-level resistance to tigecycline by *Staphylococcus aureus* (56). It is unlikely that clinically significant resistance to tigecycline will emerge due to this mechanism.

Whilst the majority of *Klebsiella pneumoniae* isolates are fully susceptible to tigecycline, some have decreased susceptibility; it appears that the transcriptional activator *ramA* is associated with this, due to its role in the expression of the AcrAB multidrug efflux pump (57). Similar mechanisms are responsible for decreased susceptibility of some *Enterobacter cloacae* strains to tigecycline (58).

CONCLUDING COMMENTS

Efflux pumps are a potent and clinically important cause of antibiotic resistance. Tigecycline is an example of how old antibiotics, in this case tetracyclines which have become substrates for efflux pumps, can be extensively modified to restore antimicrobial activity and clinical efficacy.

REFERENCES

1. **Poole, K.:** Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. *J. Appl. Microbiol.*, 2002, 92 (Suppl. 1), pp. 55S-64S.
2. **Wright, G. D.:** Mechanisms of resistance to antibiotics. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2003, 7, pp. 563-569.
3. **McDermott, P. F., Walker, R. D., White, D. G.:** Antimicrobials: modes of action and mechanisms of resistance. *Int. J. Toxicol.*, 2003, 22, pp. 135-143.
4. **Yoneyama, H., Katsumata, R.:** Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2006, 70, pp. 1060-1075.
5. **Lomovskaya, O., Bostian, K. A.:** Practical applications and feasibility of efflux pump inhibitors in the clinic – a vision for applied use. *Biochemical Pharmacology*, 2006, 71, pp. 910-918.
6. **Lynch, A. S.:** Efflux systems in bacterial pathogens: an opportunity for therapeutic intervention? An industry view. *Biochemical Pharmacology*, 2006, 71, pp. 949-956.
7. **Schumacher, A., Steinke, P., Bohnert, J. A. et al.:** Effect of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine, a novel putative efflux pump inhibitor, on antimicrobial drug susceptibility in clinical isolates of Enterobacteriaceae other than *Escherichia coli*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2006, 57, pp. 344-348.
8. **Bryskier, A.:** Microbial efflux of antibiotics and inhibitors of efflux pumps. In: *Antimicrobial Agents*. Ed. Bryskier A. Washington DC, ASM Press, 2005.
9. **McMurry, L. M., Petrucci, R. E. Jr., Levy, S. B.:** Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, 77, pp. 3974-3977.
10. **Ball, P. R., Shales, S. W., Chopra, I.:** Plasmid-mediated tetracycline resistance in *Escherichia coli*. *Biochem. Biophys. Commun.*, 1980, 93, pp. 74-81.
11. **Poole, K.:** Efflux-mediated antimicrobial resistance. *JAC*, 2005, 56, pp. 20-51.
12. **Webber, M. A., Pidock, L. J. V.:** The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *JAC*, 2003, 51, pp. 9-11.
13. **Fachin, A. L., Ferreira-Nozawa, M. S., Maccheroni, W. Jr., Martinez-Rossi, N. M.:** Role of the ABC transporter TruMDR2 in terbinafine, 4-nitroquinolone N-oxide and ethidium bromide susceptibility in *Trichophyton rubrum*. *J. Med. Microbiology*, 2006, 55, pp. 1093-1099.
14. **Yang, Y. L., Lin, Y. H., Tsao, M. Y. et al.:** Serum repressing efflux pump CFR1 in *Candida albicans*. *BMC Molecular Biology*, 2006, 7, pp. 22.
15. **Andes, D., Lepak, A., Nett, J. et al.:** *In vivo* fluconazole pharmacodynamics and resistance development in a previously susceptible *Candida albicans* population examined by microbiologic and transcriptional profiling. *AAC*, 2006, 50, pp. 2384-2394.
16. **Hiller, D., Stahl, S., Morschhauser, J.:** Multiple cis-acting sequences mediate upregulation of the MDR1 efflux pump in a fluconazole-resistant *Candida albicans* isolate. *AAC*, 2006, 50, pp. 2300-2308.
17. **Ramón-García, S., Martín, C., Aínsa, J. A., De Rossi, E.:** Characterization of tetracycline resistance mediated by the efflux pump Tap from *Mycobacterium fortuitum*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2006, 57, pp. 252-259.
18. **De Rossi, E., Aínsa, J. A., Riccardi, G.:** Role of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: an unresolved question. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2006, 30, pp. 36-52.
19. **Vaccaro, L., Koronakis, V., Sansom, M. S.:** Flexibility in a drug transport accessory protein: molecular dynamics simulations of MexA. *Biophysical Journal*, 2006, 91, pp. 558-564.
20. **Guglielame, P., Pasca, M. E., De Rossi, E. et al.:** Efflux pump genes of the resistance-nodulation-division family in *Burkholderia cenocepacia* genome. *BMC Microbiology*, 2006, 6, pp. 66.
21. **Yamame, K., Wachino, J., Kimura, K. et al.:** Novel plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, Qep, identified in *Escherichia coli*. Abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 27 to 30 September 2006, San Francisco, California. Abstract C1-586 (p73).
22. **Srinivasan, V. B., Virk, R. K., Kaundal, A. et al.:** Mechanism of drug resistance in clonally related clinical isolates of *Vibrio fluvialis* isolated in Kolkata, India. *AAC*, 2006, 50, pp. 2428-2432.
23. **Quinn, T., O'Mahony, R., Baird, A. W. et al.:** Multi-drug resistance in *Salmonella enterica*: efflux mechanisms and their relationship with the development of chromosomal resistance gene clusters. *Current Drug Targets*, 2006, 7, pp. 849-860.
24. **Mahamoud, A., Chevalier, J., Davin-Regli, A. et al.:** Quinolone derivatives as promising inhibitors of antibiotic efflux pump in multidrug resistant *Enterobacter aerogenes* isolates. *Current Drug Targets*, 2006, 7, pp. 843-847.
25. **He, G. X., Varela, M. F.:** EmrF, a novel SMR family multidrug efflux pump in *Enterobacter cloacae*. Abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 27 to 30 September 2006, San Francisco, California. Abstract C1-1488 (p87).
26. **Bogdanovich, T., Bozdogan, B., Appelbaum, P. C.:** Effect of efflux on telithromycin and macrolide susceptibility in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, 50, pp. 893-898.
27. **Rouquette-Loughlin, C., Balthazar, J. T., Shafer, W. M.:** Characterization of the MacA-MacB efflux system in *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, 56, pp. 856-860.
28. **Jumbe, N. L., Louie, A., Miller, M. H. et al.:** Quinolone efflux pumps play a central role in emergence of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, 50, pp. 310-317.
29. **Pumbwe, L., Smith, R., Chang, A., Wexler, H. M.:** The RND transporter, *BmeRABC-5*, is a metronidazole efflux system in *Bacteroides fragilis*. Abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 27 to 30 September 2006, San Francisco, California. Abstract C1-1485 (p86).
30. **Livermore, D. M.:** Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 34, pp. 634-640.
31. **Aeschlimann, J. R.:** The role of multidrug resistance pumps in the antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative bacteria. *Pharmacotherapy*, 2003, 23, pp. 916-924.
32. **Gales, A. C., Jones, R. N., Turnidge, J. et al.:** Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, pp. S146-55.
33. **Rice, L. B.:** Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *CID*, 2006, 43, pp. S100-S105.

34. **King, P., Gentile, A., Saechao, B. et al.:** Impact of efflux pumps and target mutations on activity of multiple fluoroquinolones (FQs) against *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 27 to 30 September 2006, San Francisco, California. Abstract C1-44 (p67).
35. **Ochs, M. M., McCusker, M. P., Bains, M., Hancock, R. E.:** Negative regulation of the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane porin OprD selective for imipenem and basic amino acids. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, 43, pp. 1085-1090.
36. **Lister, P. D., Wolter, D. J.:** Levofloxacin-imipenem combination prevents the emergence of resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40, pp. S105-S114.
37. **Jones, R. N., Huynh, H. K., Biedenbach, D. J. et al.:** Doripenem (S-4461), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary *in vitro* methods evaluations. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, 54, pp. 144-154.
38. **Ge, Y., Wikler, M. A., Sahm, D. F. et al.:** *In vitro* antimicrobial activity of doripenem: a new carbapenem. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48, pp. 1384-1396.
39. **Bonomo, R. A., Szabo, D.:** Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43, pp. S49-S56.
40. **Magnet, S., Courvalin, P., Lambert, T.:** Resistant-nodulation-cell-division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45, pp. 3375-3380.
41. **Marchand, I., Damier-Piolle, L., Courvalin, P., Lambert, T.:** Expression of RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48, pp. 3298-3304.
42. **Agersø, Y., Guardabassi, L.:** Identification of Tet39, a novel class of tetracycline resistance determinant in *Acinetobacter* spp. of environmental and clinical origin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, 55, pp. 566-569.
43. **Guardabassi, L., Dijkshoom, L., Collard, J. M. et al.:** Distribution and *in vitro* transfer of tetracycline resistance determinants in clinical and aquatic *Acinetobacter* strains. *J. Med. Microbiol.*, 2000, 49, pp. 929-936.
44. **Olson, M. W., Ruzin, A., Feyfant, E. et al.:** Functional, biophysical, and structural bases for antibacterial activity of tigecycline. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, 50, pp. 2156-2166.
45. **Petersen, P. J., Jacobus, N. V., Weiss, W. J. et al.:** *In vitro* and *in vivo* anti-bacterial activities of a novel glycylcycline, the 9-*t*-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936). *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, 43, pp. 738-744.
46. **Stein, G. E., Craig, W. A.:** Tigecycline: a critical analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43, pp. 518-524.
47. **Gales, A. C., Jones, R. N.:** Antimicrobial activity and spectrum of the new glycylcycline GAR-936 tested against 1,203 recent clinical bacterial isolates. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000, 36, pp. 19-36.
48. **Betriu, C., Rodríguez-Avial, I., Sánchez, B. A. et al. and the Spanish Group of tigecycline.:** *In vitro* activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, 46, pp. 892-895.
49. **Henwood, C. J., Gatward, T., Warner, M. et al.:** Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and *in vitro* evaluation of tigecycline (GAR-936). *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, 49, pp. 479-487.
50. **Hoban, D. J., Bouchillon, S. K., Johnson, B. M. et al.:** *In vitro* activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005, 52, pp. 215-227.
51. **Pachón-Ibáñez, M. E., Jiménez-Mejías, M. E., Pichardo, C. et al.:** Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48, pp. 4479-4481.
52. **Thamlikitkul, V., Trakulsomboon, S.:** *In vitro* activity of tigecycline against *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia thailandensis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, 50, pp. 1555-1557.
53. **Dean, C. R., Visalli, M. A., Projan, S. J. et al.:** Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47, pp. 972-978.
54. **Visalli, M. A., Murphy, E., Projan, S. J., Bradford, P. A.:** AcrAB multidrug efflux pump is associated with reduced levels of susceptibility to tigecycline (GAR-936) in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47, pp. 665-669.
55. **Ruzin, A., Keeney, D., Bradford, P. A.:** AcrAB efflux pump plays a role in decreased susceptibility to tigecycline in *Morganella morganii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005a, 49, pp. 791-793.
56. **McAleese, F., Petersen, P., Ruzin, A. et al.:** A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, 49, pp. 1865-1871.
57. **Ruzin, A., Visalli, M. A., Keeney, D., Bradford, P. A.:** Influence of transcriptional activator RamA on expression of multidrug efflux pump AcrAB and tigecycline susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49, pp. 1017-1022.
58. **Keeney, D., Ruzin, A., Bradford, P. A.:** RamA, a transcriptional regulator, and AcrAB, a RND-type efflux pump, are associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Enterobacter cloacae* (2007, in press).

KOMENTÁŘ

K článku E. David G. McIntosh „New antibiotics, efflux and overcoming resistance“

David McIntosh, MD, MBBS, MPH, Ph.D. představuje významnou osobnost v infekčním lékařství, jehož hlavní oblast zájmu je soustředěna na aktuální otázky infekctologie včetně studia rezistence k antibiotikům, intrabdominálních infekcí a infekcí měkkých tkání, invazivních pneumokokových infekcí, chřipky a hledání a ověřování nových terapeutických přístupů. V současné době působí jako lékařský ředitel pro výzkum a vývoj antiinfekční terapie firmy Wyeth, a to pro Evropu, Střední Východ a Afriku, dále působí jako Honorary Clinical Senior Lecturer na Lékařské fakultě Imperial College v Londýně a je také hostujícím profesorem na III. klinice infekčních a tropických nemocí 1. LF UK v Praze.

Článek Davida McIntoshe se zabývá jedním z mechanismů rezistence bakterií k antibiotikům (ATB), a to bakteriálním effluxem. Po dlouhou dobu převládal názor, že efflux je typický pro gramnegativní (G-) bakterie, a to např. ve vztahu k tetracyklinům. Efflux se ovšem může uplatnit i u grampozitivních (G+) bakterií a s tímto mechanismem rezistence se lze setkat i u jiných ATB než tetracyklinových (tab. 1). Ve snaze překonat rezistenci, která vzniká na podkladě effluxu, jsou vyvíjeny inhibitory effluxové pumpy. V článku je představeno nové glycylycyklinové ATB tigecyklin (Tygacil™), strukturálně podob-

Tab. 1. Antimikrobiální účinek, cílová místa a mechanismy bakteriální rezistence u hlavních skupin ATB (dle 2)

Antibakteriální účinek	skupiny antibiotik	cílová místa antibiotik	mechanismus bakteriální rezistence
zásah do syntézy bakteriální stěny	peniciliny cefalosporiny monobaktamy karbapenemy glykopeptidy	PBPs, molekuly peptidoglykanu a jejich prekurzory	produkce β-laktamázy, změna PBPs, tvorba peptidoglykanových prekurzorů se sníženou afinitou ke glykopeptidům
zásah do replikace a transkripce DNA	fluorochinolony rifampicin	DNA gyráza, topoizomerázy, RNA polymerázy	změna cílových enzymů, bakteriální efflux
zásah do funkce ribosomální 30S subjednotky	aminoglykosidy tetracykliny	30S ribosomální subjednotka	změna 30S ribosomální subjednotky, produkce aminoglykosid-modifikujících enzymů, bakteriální efflux, snížená permeabilita bakteriální stěny
zásah do funkce ribosomální 50S subjednotky a translace proteinů	makrolidy linkosamidy chloramfenikol	50S ribosomální subjednotka	změna 50S ribosomální subjednotky, bakteriální efflux
kompetitivní inhibice	kotrimoxazol trimethoprim	soutěž o aktivní místo na enzymu, který katalyzuje reakci nutnou pro syntézu kyseliny listové	tvorba enzymů se sníženou aktivitou

né tetracyklinovým ATB, u kterého se ale nevyskytuje mechanismus bakteriální rezistence podmíněný effluxem a toto ATB má široké spektrum účinku na aerobní i anaerobní bakterie včetně methicilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA) a vankomycin-rezistentních enterokoků (VRE). Tygacil™ má být indikován k léčbě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání a komplikovaných intraabdominálních infekcí (1).

V současné době pozorujeme celosvětově zvyšující se rezistenci bakterií k ATB, což představuje velký problém jak při léčbě infekčních nemocí, tak i v epidemiologické praxi. Stoupající výskyt multirezistentních bakteriálních kmenů je vážným celospolečenským problémem, který třeba intenzivně řešit, a to již od lokálních regionů, přes národní úroveň, až po úroveň nadnárodní (celosvětovou). Objev penicilinu a posléze dalších ATB představoval nesporně důležitý zlom v medicíně, který dokonce vedl až k představám, že bakteriální onemocnění zcela vymizí. Ukázalo se ovšem, že široké, neuvážené a nekontrolované podávání ATB vedlo k vzestupu četnosti rezistentních bakteriálních kmenů. Při každé aplikaci ATB dochází k usmrcení citlivé bakteriální populace a v důsledku toho k pomnožení rezistentní bakteriální mikroflóry. Čím častěji je člověk vystavován působení ATB, tím více se objevují rezistentní bakteriální kmeny, které jsou součástí normální mikroflóry, a tyto kmeny se mohou nepříznivě uplatnit například u imunokompromitovaných pacientů, nebo tyto spíše kolonizující kmeny mohou být zdrojem genetické informace, vedoucí k rezistenci pro jiné, již vysoce patogenní bakterie (2).

prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc.
III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce
180 81 Praha 8, Budínova 2
fax: +420 266 082 717, e-mail: chalupap@fnb.cz

Bakteriální rezistenci lze definovat jako schopnost bakteriální populace přežít účinek inhibiční koncentrace příslušného ATB. Existuje přirozená rezistence, u které jsou například primárně neúčinná β -laktamová ATB (peniciliny nebo cefalosporiny) na mykoplazmata, z důvodu chybění PBPs (penicillin binding proteins), což je cílové místo pro β -laktamové ATB v bakteriální stěně. U získané rezistence jsou nejdůležitějším faktorem vzniku a šíření rezistence, změny bakteriálního genotypu. Rezistence může vzniknout jako následek spontánní mutace, která není závislá na kontaktu bakteriální buňky s ATB. Frekvence spontánních mutací je 10^{-12} až 10^{-7} . Následně použití ATB způsobí inhibici citlivé populace a vede k selekci rezistentních mutantů. Extrachromozomální rezistence se nejčastěji šíří přenosem genů na plasmidech a transpozomech. Plazmidy, které determinují rezistenci k jednomu nebo k více ATB (R-plazmidy) se v bakteriální populaci mohou rychle šířit (2).

Rezistence bakterií k ATB je způsobena řadou odlišných mechanismů:

1. Produkci bakteriálních enzymů, které rozrušují nebo modifikují strukturu ATB. Například produkce β -laktamázy je příčinou rezistence bakterií k β -laktamovým ATB (penicilinům, cefalosporinům, monobaktamům a karbapenemům).

2. Alterací bakteriální stěny, vedoucí ke snížení její permeability.

3. Modifikací cílových míst ATB.

4. Zvýšeným vylučováním ATB z bakteriálních buněk (bakteriální efflux) jako ochrana před intracelulární kumulací ATB.

V rozvoji bakteriální rezistence hraje významnou roli selekční tlak ATB. Příkladem je negativní vliv nadměrné spotřeby cefalosporinů III. generace na zvyšující se frekvenci G- bakterií, produkujících širokospektré β -laktamázy, které následně podmiňují bakteriální rezistenci k těmto ATB. V posledních 20 letech stoupá význam G+ bakterií jako důležitých patogenů. K tomu přispívá častá aplikace širokospektrých ATB, např. cefalosporinů III. generace nebo fluorochinolonů, jejichž primární zaměření je na G- bakterie. Jejich omezený účinek na stafylokoky, enterokoky a streptokoky měl za následek výrazný selekční tlak, který vedl ke zvýšení významu G+ bakterií jako problematických vyvolatelů bakteriálních onemocnění. V současné době kmeny *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negativní druhy stafylokoků způsobují více jak třetinu všech infekcí krevního řečiště. Velký problém ve světě představuje narůstající výskyt MRSA. Mezi izoláty *S. aureus* od hospitalizovaných pacientů je ve světě nejvyšší výskyt MRSA v USA (kolem 60 %) a v Japonsku (více jak 70 %). V Evropě jsou ve výskytu MRSA velké rozdíly, aktuální data a trendy ATB rezistence u hlavních původců nozokomiálních invazivních infekcí v jednotlivých zemích Evropy poskytuje EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) a jsou dostupná na webových stránkách www.earss.rivm.nl. Vysoký výskyt MRSA mezi invazivními izoláty *S. aureus* je v rozmezí 25–50 % ve Velké Británii, Irsku, Francii, Portugalsku, Chorvatsku, Itálii, Řecku, Rumunsku a Bulharsku, v rozmezí 10–25 % v zemích střední Evropy a Španělsku, nízký výskyt MRSA v Evropě je v severovýchodních zemích, přičemž nejpříznivější situace je v Nizozemí, Dánsku a Švédsku (<1 %). V České republice byl v letech 2000–2004 zaznamenán vzestupný trend výskytu MRSA (z necelých 4 % v roce 2000 na 9 % v roce 2004). Rychle se v České republice také zvyšuje počet nemocnic, kde byl zaznamenán výskyt invazivní infekce způsobené MRSA (z 11 v roce 2000 na 33 v roce 2004). Dalšími problémovými G+ kmeny ve zdravotnických zařízeních na celém světě jsou vankomycin-rezistentní enterokoky (VRE), u kterých je hlavním rizikovým faktorem pro jejich vznik nadměrná aplikace glykopeptidů. Dalším závažným celosvětovým problémem v komunitní oblasti je stoupající výskyt penicilin-rezistentních pneumokoků. V České republice se celková rezistence *Streptococcus pneumoniae* k penicilinu v období let 2000–2004 pohybovala kolem 5 %. Nebezpečná je také zvyšující se četnost erytromycin-rezistentních kmenů *Streptococcus pyogenes*. V České republice se tato rezistence pohybovala v roce 1997 kolem 3 % a v roce 2001 dosáhla 17 %! Za hlavní důvod lze považovat selekční tlak makrolidů, které jsou v řadě případů stále zbytečně aplikovány (3, 4). Velké obavy také vzbuzuje tuberkulóza rezistentní na antituberkulotika, především MDR-TB (Multidrug Resistant TB) a nově i XDR-TB (Extensive event. Extreme Drug Resistant TB).

V současné době řešíme hlavní problémy bakteriální rezistence u těchto bakterií:

- MRSA (methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*)
- GISA (*Staphylococcus aureus* se sníženou citlivostí ke glykopeptidům)
- GRSA (*Staphylococcus aureus* s rezistencí ke glykopeptidům)
- MRSCN (methicilin-rezistentní koaguláza-negativní stafylokoky)
- PRSP (penicilin-rezistentní *Streptococcus pneumoniae*)
- Erytromycin-rezistentní kmeny *Streptococcus pyogenes*
- VRE (vankomycin-rezistentní enterokoky)
- Enterokoky s vysokou rezistencí k aminoglykosidům
- G- bakterie s produkcí širokospektrých β -laktamáz plasmidově i chromozomálně kódovaných
- G- bakterie s rezistencí na karbapenemy
- G- bakterie s rezistencí na fluorochinolony
- G- bakterie s rezistencí na aminoglykosidy

LITERATURA

1. **Madison, N. J.:** Wyeth Pharmaceuticals' antibiotic Tygacil (tigecycline) receives „Positive Opinion“ from European Regulatory Authority. ESCMID NEWS 2006, 2, s. 36.
2. **Kolář, M., Látal, T., Čermák, P.:** Klinicko-mikrobiologické podklady racionální antibiotické léčby. Praha, TRIOS s.r.o., 2002, 110 s.
3. **Urbášková, P. et al.:** Trendy rezistence k penicilinu a erytromycinu u pneumokoků izolovaných od dětí s respirační nebo invazivní infekcí. Zprávy CEM, 2005, 14, s. 441-444.
4. **Urbášková, P., Jakubů, V. et al.:** Rezistence k makrolidům u druhu *Streptococcus pyogenes* v České republice v období 1996–2003. Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie, 2004, 53, s. 196-202.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Sepsis: infekce a systémová zánětová odpověď

Holub M.

III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

SOUHRN

Sepsis představuje velmi důležitý infekční proces se systémovými projevy. Incidence sepsise se kontinuálně zvyšuje. Nepříznivé epidemiologické trendy odrážejí stárnutí populace, zvyšující se počet chronicky nemocných i invazivitu moderní medicíny. Negativní vliv má rovněž rostoucí rezistence mikrobiálních původců sepsise. Pokroky v diagnostice a léčbě sepsise, ke kterým v nedávné době došlo, příznivě ovlivnily prognózu tohoto infekčního onemocnění pouze mírně. Tento fakt odráží zatím nedostatečnou znalost patogenese sepsise. Významnou roli v rozvoji sepsise hraje systémová zánětová odpověď, jež může mít autoagresivní projevy vedoucí k orgánovému selhání. Tuto reakci tlumí protizánětová odpověď, která však při nadměrné aktivaci způsobuje imunosupresi a vyšší vnímavost k sekundárním infekcím či zhoršuje likvidaci vyvolávajícího infekčního agens. Poznatky z experimentálních studií se zatím nepodařilo v léčbě sepsise ve větší míře uplatnit, zvláště z důvodu krátkého terapeutického okna nových imunoterapií. Příkladem může být neúspěch klinických studií s blokádou TNF- α . Hledání nových klinicky využitelných terapeutických cílů se proto v současné době soustřeďuje na patofyziologické mechanismy, které se aktivují až v delším časovém intervalu od primárního inzultu. Z doporučených léčiv, která ovlivňují známé imunopatofyziologické mechanismy, se v praxi částečně využívá imunomodulační účinek kortikoidů a aktivovaného proteinu C.

Klíčová slova: sepsis, epidemiologie, etiologie, patogenese.

SUMMARY

Holub M.: Sepsis: Infection and Systemic Inflammatory Response

Sepsis represents an important infectious process with systemic manifestation. The incidence of sepsis is continuously increasing. This epidemiologic trend reflects the aging population, increasing number of chronically ill patients and invasiveness of the modern medicine. An increasing resistance of infectious agents causing sepsis plays also a role. The progress in diagnosis and treatment of sepsis, which was achieved in last decades, influenced prognosis of the disease only slightly. This fact is due to our inadequate understanding of sepsis pathogenesis. An important role in the sepsis pathogenesis is played by systemic inflammatory response, which may cause tissue damage leading to the organ failure. This reaction is controlled by anti-inflammatory response, which may be exaggerated leading to increased susceptibility to secondary infections or reduced ability to combat primary infection. The knowledge obtained from experimental studies could not be utilized, because of short therapeutic window of new immunotherapies. As an example is a failure of clinical study with monoclonal antibody against TNF- α . Thus, the search for new clinically effective therapeutic agents is aimed at pathogenetic mechanisms activated in longer time frame after the primary insult. Currently, out of drugs modulating the already known immunopathophysiological mechanisms of sepsis corticosteroids and activated protein C are used.

Key words: sepsis, epidemiology, aetiology, pathogenesis.

Ho.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 109–114.

Sepsis nadále představuje významný problém současné medicíny. Ačkoliv v posledních letech došlo ke snížení smrtelnosti sepsise, její incidence se kontinuálně zvyšuje. Příčinou tohoto nepříznivého stavu je stárnutí populace, prodloužení délky života chronicky nemocných, vysoký výskyt sepsise u infekce HIV/AIDS i intravenózních narkomanů, používání imunosupresivních léčiv i různých katetrů a zavádění nových agresivních terapeutických postupů, které negativně ovlivňují obranyschopnost nemocných (trans-

plantace, chemoterapie, rozsáhlé chirurgické výkony, katetrizace apod.) (1). Nepříznivou roli v nárůstu počtu onemocnění rovněž hraje zvyšující se rezistence infekčních původců onemocnění, a to především v nemocnicích. Například při sledování výskytu infekcí krevního řečiště ve 49 nemocnicích v USA byla na konci 90. let minulého století zaznamenána 29% incidence tzv. methicilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA) ze všech izolátů *S. aureus* (2). V některých státech USA i zemích EU

byla na počátku nového milénia tato nepříznivá epidemiologická situace patrná již i u běžných tzv. komunitních infekcí (3).

HISTORIE

Termín sepse pochází z klasické řečtiny a označuje zkažené maso a hnilobu. Od prvního popisu bakterií Leeuwenhoekem v roce 1680 až v 19. století byl nalezen vztah mezi bakteriemi a infekčními chorobami. Někdy v té době se vžilo v našich zemích označovat sepsi jako tzv. otravu krve. V roce 1914 Schottmüller poprvé definoval sepsi jako přítomnost bakterií v krvi, které se uvolňují z infekčního ložiska a vyvolávají celkové příznaky onemocnění – tj. horečku, třesavku, tachykardii, pokles krevního tlaku a další (4). V polovině 40. let 20. století bylo upozorněno na roli endotoxinu při rozvoji klinického obrazu sepse (5). Brandtzaeg et al. v roce 1989 popsali přímý vztah mezi vysokou koncentrací endotoxinu v krvi a fatálním průběhem fulminantní meningokokémie (6). V dalších letech bylo posléze zjištěno, že podobného účinku je schopen peptidoglykan a lipoteichová kyselina gram pozitivních patogenů, manany plísňů či celá řada bakteriálních toxinů (7). Nové poznatky posléze vedly ke změně chápání patogeneze sepse.

DEFINICE SEPSE

Konsenzuální konference, jejíž závěry byly publikovány v roce 1992, definovala sepsi jako systémovou zánětovou odpověď na infekci (8). Této konferenci předcházel návrh tzv. septického syndromu, který v roce 1989 zveřejnil Roger C. Bone se spolupracovníky (9). V jeho definici byl poprvé užit termín syndrom systémové zánětové reakce (SIRS), jehož příznaky jsou uvedeny v tabulce 1. SIRS může být infekční i neinfekční povahy. Pro stanovení diagnózy sepse není vždy nutné prokázat infekční etiologii SIRS, za určitých okolností stačí i významné podezření na jeho infekční původ. Vzhledem k tomu, že pro diagnózu SIRS je dostatečná přítomnost jen dvou ze všech uvedených příznaků, byla tato definice podrobena kritice pro přílišnou senzitivitu a malou specifčnost (10). Proto bylo v roce 2001 doporučeno rozšířit diagnostická kritéria sepse (tab. 2). Současně byl navržen i staging sepse, resp. systémového zánětu podobný onkologické TNM klasifikaci, tzv. PIRO. Tato klasifikace by měla pomoci v lepším posouzení stavu a prognózy pacienta.

EPIDEMIOLOGIE SEPSE

Nepříznivá epidemiologická situace je charakterizována vysokým počtem nových případů sepse. V roce 2000 byla incidence sepse v USA odhadována podle údajů Centers for Disease Control and Prevention v Atlantě na 240 případů na 100 000 obyvatel (11). Dle autorů této studie v letech 1979 až 2000 došlo v průměru k meziročnímu nárůstu incidence sepse o 8,7 %. Celkový počet případů sepse byl v roce 2001 v USA odhadován na 750 000 s tím, že u 250 000 nemocných byla sepsi hlavní příčinou smrti (12). Situace v EU je zřejmě obdobná, avšak dostupná epidemiologická data vycházejí jen z národních statistických databází. Například

Tab. 1. Příznaky SIRS (volně podle 9)

Tělesná teplota	>38 °C nebo <36 °C
Tepová frekvence	>90/min
Hyperventilace s dechovou frekvencí	>20/min či PaCO ₂ <32 mmHg
Leukocytóza	>12 000/ μl nebo leukopenie <4000/ μl
či počet tyčič	>10 %

Tab. 2. Diagnostická kritéria sepse (volně podle 10)

Infekce (prokázaná nebo předpokládaná) a některý z následujících příznaků

Obecné příznaky

- horečka nebo hypotermie
- tachykardie
- tachypnoe
- porucha vědomí
- hyperglykémie bez vysvětlitelné příčiny

Zánětlivé ukazatele

- leukocytóza nebo leukopenie
- zvýšený C-reaktivní protein
- zvýšený prokalcitonin

Ukazatele tkáňové perfuze

- zvýšený laktát
- zhoršený kapilární návrat

Příznaky orgánové dysfunkce

- nevysvětlitelná hypoxie
- akutní oligurie
- koagulační poruchy
- ileus
- hyperbilirubinémie
- trombocytopenie

ve Francii byl při analýze 100 544 příčin hospitalizace na jednotkách intenzivní péče (JIP) v letech 1993 až 2000 zaznamenán vzestup výskytu septického šoku ze 7 případů na 9 případů ze 100 přijatých pacientů (13). Epidemiologické údaje o výskytu sepse v České republice nejsou dostatečné. Poslední publikovaná epidemiologická studie z roku 1993 naznačovala podobné trendy jako v USA, s tím rozdílem, že bylo poukázáno na vyšší výskyt dekubitální sepse (14). Černý et al. (15) provedli v roce 2003 jednodenní studii sledující výskyt sepse na JIP, ve které byl zjištěno, že 34,2 % kriticky nemocných bylo hospitalizováno se sepsi, což je údaj srovnatelný se situací v zemích EU.

INFEKČNÍ ETIOLOGIE A ZDROJE SEPSE

Jak vyplývá z definice, sepse je systémová zánětová odpověď vyvolaná jakýmkoliv mikroorganizmem. Tento dokonce ani nemusí proniknout do krevního řečiště – stačí, když se do něj dostanou jeho signální molekuly (např. endotoxin gramnegativních bakterií nebo peptidoglykan gram pozitivních koků), či případně septickou aktivací vyvolá únik nadměrného množství zánětlivých působků z ložiska infekce do cirkulace (16). Předpokládá se, že naprostá většina případů sepse je vyvolána bakteriemi, po kterých následují plísňe, původci mohou být vzácně viry i parazité (1). Přesnější odhad výskytu jednotlivých

Tab. 3. Vliv predispozice na mikrobiální etiologii sepse

Patogeny	predispozice
gramnegativní bakterie	diabetes mellitus, lymfoproliferativní choroby, invazivní zákroky, neutropénie, katetrové sepse
grampozitivní bakterie	katetrová sepse, popáleniny, neutropénie, i.v. toxikománie
plísňe	neutropénie, léčba širokospektrými antibiotiky

infekčních agens je komplikován faktem, že asi u třetiny případů sepse není původce onemocnění dostupnými laboratorními technikami detekován. Pozitivní záchyt bakterií v hemokultuře se liší i podle tíže klinického průběhu sepse: 20–40% pozitivita je prokázána u těžké sepse a 40–70% u septického šoku (17). V souvislosti s bakteriální infekcí je zajímavý trend výskytu jednotlivých patogenů. Zatímco v 80. letech minulého století v USA jako původci sepse převažovaly gramnegativní bakterie, v roce 2000 již 52,1 % případů tvořily grampozitivní koky (12). V 90. letech byl ve Francii pozorován podobný nárůst výskytu sepsí vyvolaných grampozitivními koky, a to zvláště vyvolaných MRSA (18). Zajímavá data přinesla epidemiologická studie, která proběhla v 16 nemocnicích v Lombardii. V této studii byla jako nejčastější etiologické agens zjištěna *Escherichia coli*, těsně následována *S. aureus* (19). Výskyt bakterií vyvolávajících sepsi je ovlivněn i určitými predispozičními faktory (tab. 3). Podobně se v posledních desetiletích změnil výskyt ložisek sepse. Na rozdíl od situace před rokem 1990, kdy převažovaly abdominální zdroje sepse, jsou v současné době na prvním místě plíce, které představují zdroj infekce přibližně ve 40 % případů. Intraabdominální infekce nyní způsobují asi 20 % všech sepsí, 15 % případů představují primární bakteriémie nebo katetrové sepse a u přibližně 10 % nemocných jsou zdrojem sepse močové cesty (20).

PATOGENEZE

Nadměrná prozáněťová odpověď

V patogenezi sepse se významně uplatňuje abnormální generalizovaná záněťová reakce, kterou vyvolá infekční agens, nebo jeho signální molekuly, a která postihuje i orgány vzdálené od primárního ložiska infekce (21, 22). V poslední době se výzkum patogeneze sepse soustředil na několik kritických mechanismů vedoucích k dysregulaci systémové záněťové odpovědi. Značná pozornost je věnována odpovědi na tzv. konzervované mikrobiální molekuly. Klasický příklad takové molekuly představuje endotoxin gramnegativních bakterií, který při proniknutí do krevního oběhu může vyvolat septický šok (23). Lipid A endotoxinu je po proniknutí do krevního oběhu navázán na lipopolysacharid vázající protein (LBP) a v tomto komplexu interaguje s molekulou CD14 a toll-like receptorem 4 (TLR-4), který se nachází na povrchu monocytů/makrofágů (Mo/Mφ), neutrofilů i endotelových buněk (24). V důsledku této stimulace dochází k produkci tumory nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) a interleukinu -1 β (IL-1 β), které jsou samy schopny vyvolat většinu symptomů těžké sepse a septického šoku

(25). Podobný mechanismus aktivace spouští peptidoglykan i lipoteichová kyselina grampozitivních koků stimulující Mo/Mφ přes TLR-2 (26).

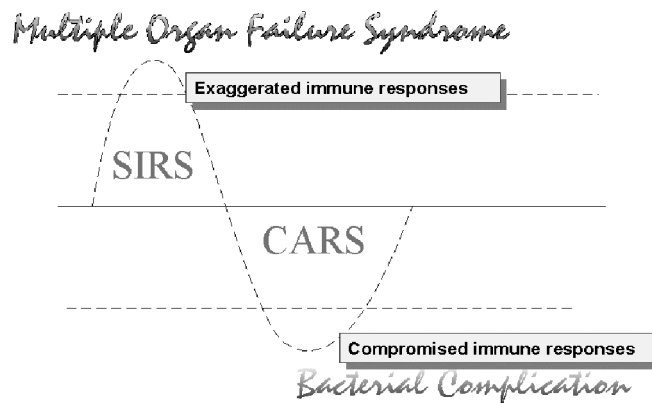
Po rozpoznání mikrobiálních molekul tkáňovými Mφ dochází k produkci a uvolnění četných prozáněťových molekul: cytokiny, chemokiny, prostaglandiny, leukotrieny a další. Tyto molekuly způsobují zvýšený krevní průtok v infikované tkáni, zvyšují permeabilitu cévní stěny a aktivují migraci neutrofilů do zánětlivého ložiska (27). Při průniku prozáněťových molekul do krevního řečiště se rozvine systémová prozáněťová odpověď, která může vést k orgánovému poškození nebo šoku (28). Největší význam v celkové záněťové aktivaci je přikládán TNF- α , který podaný ve vysokých dávkách experimentálním zvířatům spustí diseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC) a vyvolá šok (29). TNF- α i IL-1 β jsou tzv. proximální cytokiny, které stimulují produkci dalších cytokinů. Oba prozáněťové cytokiny rovněž značně ovlivňují i endotel, jenž stimulují k produkci cytokinů, tkáňového faktoru i ke zvýšené expresi adhezních molekul (25). Tato stimulace vede k aktivaci koagulačních faktorů a intravaskulární trombóze, která slouží k ohraničení invadujících mikrobů a brání tak progresi infekce z ložiska. Vzhledem k významu TNF- α a IL-1 β v patogenezi sepse a septického šoku byla vyvíjena snaha o jejich neutralizaci. Pokusy o klinické využití monoklonálních protilátek proti těmto cytokinům byly neúspěšné, a to zvláště z důvodů krátkého poločasu TNF- α i IL-1 β (29, 30). Například TNF- α je produkován časně po stimulaci Mo/Mφ endotoxinem, ale tato produkce poměrně rychle ustává (31). V experimentech na zvířatech byla monoklonální protilátka proti TNF- α účinná pouze, pokud byla aplikována současně nebo v krátkém intervalu po podání endotoxinu (32). Z hlediska klinického použití se jako zajímavější jeví některé další prozáněťové mediátory s delším biologickým poločasem. Jde především o faktor inhibující migraci Mφ (MIF), který stimuluje Mφ k produkci a uvolňování TNF- α , IL-1 β a oxidu dusnatého (33). Dalším zajímavým prozáněťovým mediátorem s delším biologickým poločasem je faktor nazývaný HMGB1, který je uvolňován z Mo/Mφ za 12–16 hodin po stimulaci endotoxinem, IL-1 β nebo TNF- β (34). HMGB1 má četné mediátorové aktivity včetně stimulace produkce cytokinů a zesílení záněťové reakce. HMGB1 má také přímý vliv na rozvoj tkáňového poškození při sepsi, jak bylo prokázáno u endotoxin-rezistentních myší, kterým byl HMGB1 aplikován do plic (35). Vzhledem k tomu, že tkáňová toxicita HMGB1 byla v této studii patrná u myší, kterým byl vyřazen gen pro TNF- α , je velmi pravděpodobné, že HMGB1 má přímý účinek. V experimentu u myší bylo rovněž prokázáno, že monoklonální protilátka proti HMGB1 může významně snížit letalitu polymikrobiální sepse i 24 hodin po jejím vyvolání (34).

Přes řadu znalostí, které se podařilo získat o mechanismu přestřelené systémové záněťové odpovědi u sepse, dosud nedošlo k zavedení účinné imunoterapie. V posledních doporučeních pro léčbu sepse se sice hovoří o některých postupech s imunomodulačním vlivem, nicméně jejich vývoj i zavedení do praxe vycházely z jiných principů. Příkladem může být doporučované podávání malých dávek kortikoidů (36). Ačkoliv kortikoidy mají imunosupresivní efekt, jejich doporučení v léčbě sepse bylo založeno především na zjištění vysokého výskytu relativní či absolutní insuficience kůry

nadledvin u septických nemocných (37). Podobný duální efekt má lidský rekombinantní aktivovaný protein C (XigrisTM), prvotně vyvíjený pro léčbu DIC při sepsi. Tento preparát má vedle schopnosti příznivě ovlivnit koagulační poruchu i četné imunomodulační vlastnosti, mezi nimiž dominuje snížení hladin důležitých cytokinů – zvláště IL-6 (38).

Kompenzační protizáněťová odpověď

Systémová aktivace při sepsi je fyziologicky kontrolována zpětnou vazbou zajištěnou kompenzační protizáněťovou odpovědí. Při jejím systémovém rozvoji se objevuje laboratorně i klinicky charakterizovaný syndrom systémové protizáněťové odpovědi (CARS; obr. 1) (39). CARS se pravidel-



Obr. 1. Dynamika záněťové odpovědi při sepsi (Holub, M.: 40th Annual Meeting of Infectious Disease Society of America, Chicago, 2002)

ně objevuje v důsledku systémové záněťové aktivace nebo po úniku některých prozáněťových mediátorů z ložiska infekce do cirkulace. Jednou z důležitých cest vzájemné regulace SIRS a CARS je aktivace osy hypothalamus – hypofýza – nadledviny (40). V důsledku aktivace této osy, kterou například zprostředkuje TNF- α , IL-1 β a IL-6, dochází ke zvýšené produkci a uvolňování kortizolu. Tento hormon, jak je všeobecně známo, má silné protizáněťivé účinky. Dalším z důležitých mediátorů CARS je protizáněťivý cytokin IL-10, k jehož zvýšené syntéze a uvolňování dochází po aktivaci Mo/M ϕ (41). IL-10 tak vlastně představuje zpětnovazebnou autokrinní smyčku tlumící nadměrnou aktivaci těchto potentních imunitních buněk. V průběhu sepse rovněž dochází k významné alteraci adaptivní imunitní odpovědi charakterizované snížením cirkulujících lymfocytárních subpopulací a deplecí lymfocytů ve tkáních (42, 43). Současně je při systémové aktivaci patrná převaha lymfocytů s tzv. Th2 fenotypem, které produkují protizáněťivé cytokiny IL-4, IL-5 a IL-10 (44). Snížení množství a změna fenotypu CD4⁺ T-lymfocytů (tzv. Th shift) provázející běžně sepsi jsou pokládány za integrální součást CARS.

Ačkoliv CARS má nepochybně ochrannou funkci bránící rozvoji autoagresivních projevů SIRS, často vede k nežádoucí imunopresi. Tato zvyšuje vnímavost k sekundárním infekcím nebo případně zhoršuje likvidaci prvotní infekce. Nicméně, experimentální terapeutické metody zaměřené na překonání sekundární imunoprese – například systémová aplikace interferonu- γ nebo granulocyto-makrofágového faktoru stimulujícího růst kolonií (GM-CSF) – neměly oče-

kávaný terapeutický efekt (45). V současné době tedy hlavním postupem zůstává důsledná prevence infekčních komplikací a v případě jejich výskytu rychlé nasazení vhodné antimikrobiální terapie.

ZÁVĚR

Základy diagnostiky a léčby sepse zůstávají stejné, tj. identifikace infekčního ložiska a jeho mikrobiálního původu, cílená antimikrobiální terapie a využití postupů intenzivní péče při těžké sepsi nebo septickém šoku. Změny v oblasti etiologie sepse, které ukazují na rostoucí problém rezistence, mají bezprostřední dopad na používanou antimikrobiální terapii, jejíž ekonomickou náročnost významně navyšují. Nepříznivý vývoj epidemiologie sepse pak naznačuje naše rezervy v časně antimikrobiální léčbě lokalizovaných infekcí, diagnostice sekundárních imunodeficiencí i nemocniční hygieně. Do budoucna se dá předpokládat, že bude docházet k dalšímu postupnému zlepšení našich diagnostických i terapeutických možností sepse, které budou vycházet z lepšího chápání patogeneze tohoto závažného infekčního onemocnění.

Zkratky

CARS	– syndrom kompenzační protizáněťové odpovědi (compensatory anti-inflammatory response syndrome)
CD	– diferenační znak (cluster of differentiation)
DIC	– diseminovaná intravaskulární koagulopatie (disseminated intravascular coagulopathy)
GM-CSF	– granulocyto-makrofágový faktor stimulující růst kolonií (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
HMGB1	– high mobility group box 1
IL	– interleukin
MIF	– faktor inhibující mikrořagy (macrophage inhibiting factor)
MRSA	– methicilin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>
LBP	– liposacharid vázající protein (lipopolysaccharide binding protein)
PIRO	– predispozice–inzult (infekce)–odpověď–orgánová dysfunkce (predisposing conditions–insult (infection)–response–organ dysfunction)
SIRS	– syndrom systémové záněťové odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)
Th lymfocyty	– pomocné T-lymfocyty (T helpers)
TLR	– toll like receptor
TNF	– faktor nekrotizující tumory (tumor necrosis factor)

LITERATURA

- Munford, R. S.: Sepsis and septic shock. In: Fauci, A. S., Braunwald, E., Isselbacher, K. J. et al.: Harrison's principles of internal medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1998, s. 776-780.
- Edmond, M. B., Wallace, S. E., McClish, D. K. et al.: Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin. Infect. Dis., 1999, 29, s. 239-244.

3. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). EARSS Annual Report 2001: Ongoing Surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*/*E. faecium*, 1 ed. Bilthoven, National Institute of Public Health and the Environment, 2002.
4. **Schottmueller, H.:** Wesen und Behandlung der Sepsis. *Inn. Med.*, 1914, 31, s. 257-280.
5. **Altschule, M. D., Freedberg, A. S., Macmanus, M. J.:** Circulation and respiration during an episode of chill and fever in man. *J. Clin. Invest.*, 1945, 24, s. 878-889.
6. **Brandtzaeg, P., Kierulf, P., Gaustad, P. et al.:** Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J. Infect. Dis.*, 1989, 159, s. 195-204.
7. **Wang, J. E., Dahle M. K., McDonald M. et al.:** Peptidoglycan and lipoteichoic acid in gram-positive bacterial sepsis: receptors, signal transduction, biological effects, and synergism. *Shock*, 2003, 20, s. 402-414.
8. ACCP-SCCM Consensus Conference: Definition of sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, 1992, 20, s. 864-874.
9. **Bone, R. C., Fischer, C. J., Clemmer, T. P.:** Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit. Care Med.*, 1989, 17, s. 389-393.
10. **Levy, M. M.:** 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, s. 1250-1256.
11. **Martin, G. S., Mannino, D. M., Baton, S. et al.:** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 17, s. 1546-1554.
12. **Argus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J. et al.:** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, s. 1303-1310.
13. **Alberti, C., Brun-Buisson, C., Burchardi, H. et al.:** Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.*, 2002, 28, s. 108-121.
14. **Šrámová, H.:** Výskyt sepse v České republice. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 1995, 4, s. 155-160.
15. **Černý, V., Novák, I., Šrámek, V.:** Prevalence těžké sepse v České republice – prospektivní multicentrická jednodenní studie. *Anest. Intenziv. Med.*, 2003, 14, s. 218-222.
16. **Casey, L. C., Balk, R. A., Bone, R. C.:** Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, s. 771-778.
17. **Brun-Buisson, C., Doyon, F., Carlet, C. et al.:** Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA*, 1995, 274, s. 968-974.
18. **Albertini, M. T., Bendit, C., Bernardi, L. et al.:** Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in Northern France: a five-year multicentre incidence study. *J. Hosp. Infect.*, 2002, 52, s. 107-113.
19. **Luzzaro, F., Gitano, E. F., Fossati, D. et al.:** Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2002, 21, s. 849-855.
20. **Vincent, J. L., Bihari, D. J., Suter, P. M. et al.:** The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*, 1995, 274, s. 639-644.
21. **Bone, R. C.:** The pathogenesis of sepsis. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 115, s. 457-469.
22. **Závada, J.:** Syndrom multiorgánové dysfunkce, 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 2001, 254 s.
23. **Banner, R. L., Elin, R. J., Hosseini, J. M. et al.:** Endotoxemia in human septic shock. *Chest*, 1991, 99, s. 169-175.
24. **Faure, E., Equils, O., Sieling, P. A. et al.:** Bacterial lipopolysaccharide activates NF-kappaB through toll-like receptor 4 (TLR-4) in cultured human dermal endothelial cells. Differential expression of TLR-4 and TLR-2 in endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, s. 11058-11063.
25. **Calandra, T., Koth, M.:** Cytokines and chemokines in infectious diseases. 1st ed., Totowa, Humana Press, 2003, s. 24-25.
26. **Koedel, U., Angele, B., Rupprecht, T. et al.:** Toll-like receptor 2 participates in mediation of immune response in experimental pneumococcal meningitis. *J. Immunol.*, 2003, 170, s. 438-444.
27. **Šterzl, J.:** Imunitní systém a jeho fyziologické funkce. 1 vyd., Praha, Česká imunologická společnost, 1993, s. 123-124.
28. **Pinsky, M. R., Vincent, J. L., Alegre, M. et al.:** Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*, 1993, 103, s. 565-575.
29. **Steinhauser, M. L., Kukel, S. L., Hogaboam, C. M.:** New frontiers in cytokine involvement during experimental sepsis. *ILAR J.*, 1999, 40, s. 142-150.
30. **Zeni, F., Freeman, B., Natanson, C.:** Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit. Care Med.*, 1997, 25, s. 1095-1100.
31. **De Groot, D., Zangerle, P. F., Gevaert Y. et al.:** Direct stimulation of cytokines (IL-1 beta, TNF-alpha, IL-6, IL-2, IFN-gamma and GM-CSF) in whole blood. I. Comparison with isolated PBMC stimulation. *Cytokine*, 1992, 4, s. 239-248.
32. **Beutler, B., Milsark, I. W., Cerami, A. C.:** Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science*, 1985, 229, s. 869-871.
33. **Nizza, F. A., Tomeš, R. N., Japiassu, A. M. et al.:** Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. *Shock*, 2004, 22, s. 309-313.
34. **Czura, C. J., Yang, H., Tracey, K. J.:** High mobility group box-1 as a therapeutic target downstream of tumor necrosis factor. *J. Infect. Dis.*, 2003, 187 (Suppl. 2), s. 391-396.
35. **Abraham, E., Arcaroli, J., Carmody, A. et al.:** HMG-1 as a mediator of acute lung inflammation. *J. Immunol.*, 2000, 165, s. 2950-2954.
36. The Surviving Sepsis Campaign (www.survivingsepsis.org).
37. **Annane, D., Seville, V., Troche, G. et al.:** A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*, 2000, 283, s. 1038-1045.
38. **Holub, M., Helcl, M., Beran, O. et al.:** Kinetics of immune parameters in a patient with sepsis caused by *Streptococcus pyogenes* treated with activated protein C. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2004, 36, s. 485-488.
39. **Munford, R. S., Pugin, J.:** Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, s. 316-321.
40. **Marik, P. E., Zaloga, G. P.:** Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest*, 2002, 122, s. 1784-1796.
41. **Sfeir, T., Saha, D. C., Astiz, M. et al.:** Role of interleukin-10 in monocyte hyporesponsiveness associated with septic shock. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, s. 129-133.

42. Holub, M., Klučková, Z., Beneda, B. et al.: Changes in lymphocyte subpopulations and CD3+/DR+ expression in sepsis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6, s. 657-660.
43. Hotchkiss, R. S., Swanson, P. E., Freeman, B. D. et al.: Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.*, 1999, 27, s. 1230-1251.
44. Ferguson, N. R., Galley, H. F., Webster, N. R.: T helper cell subset ratios in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.*, 1999, 25, s. 106-109.
45. Myrianthefs, P. M., Karabatsos, E. G., Karatzas, S. P.: Safety and efficacy of molgramostim as an adjunctive therapy in critically ill. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2003, 35, s. 175-179

DOPISY ČTENÁŘŮ

Poznámky k článku autorů Nekl, R., Mocková, A., Bierhanzlová, J., Kutilová, J. „Mekoniový ileus jako první příznak cystické fibrózy u novorozence“

(*Čas. Lék. čes.*, 2006, 145, s. 671-672.)

Článek je citován v Medline: Nekl R, Mockova A, Bierhanzlova J, Kutilova J. Meconium ileus as a first symptom of cystic fibrosis in a newborn. *Čas. Lék. čes.*, 2006;145(8):671-2. PMID: 16995426 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Název publikace a souhrn může v zahraničním čtenáři vzbudit dojem, že se v České republice do dnešního dne nevědělo o tom, že mekoniový ileus může být prvním příznakem cystické fibrózy. Při tom kazuistiky této manifestace jsou v naší literatuře publikovány od roku 1948 (1. byla práce V. Cížka v *Pediatrických listech*) a mekoniový ileus je zmiňován ve všech publikacích, shrnujících obraz cystické fibrózy.

Výskyt mekoniového ileu se běžně udává jako 10–15 %, údaj o výskytu 16–20 % je zcela ojedinělý.

Údaje o dalším vývoji dětí s mekoniovým ileem nejsou jednotné. Pražské centrum chystá k publikaci článek, ve kterém bude shrnut výskyt mekoniového ileu u našich pacientů a průběh u této skupiny nemocných do 5 let. V nedávno publikované práci Muncka et al. (Munck, A., Gerardin, M., Alberti, C., Ajzenman, C., Lebourgeois, M., Aigrain, Y., Navarro, J.: Clinical outcome of cystic fibrosis presenting with or without meconium ileus: a matched cohort study. *J. Pediatr. Surg.*, 2006, 41, s. 1556-1560.) nejsou v dalších letech mezi nemocnými, kteří mekoniový ileus měli, a těmi, kteří ho neměli, žádné rozdíly.

Údaj o tom, že potní test bývá z technických důvodů prováděn nejdříve v kojeneckém či batolecím období, je zavádějící. Potní test lze provést i u novorozenců, ale vzhledem k tomu, že novorozenci mívají poněkud vyšší hodnoty koncentrace chloridů v potu a navíc se potu v prvních týdnech života získává většinou jen malé množství, doporučuje se provádět jej až po skončení 1. měsíce života, aby nedocházelo k falešně pozitivnímu výsledku. Odklad potního testu do batolícího věku nemá však opodstatnění.

U nemocných s mekoniovým ileem provádíme molekulárně genetické vyšetření genu *CFTR* vždy co nejdříve po narození, tedy skutečně ještě dříve než potní test. Vyšetření 18 mutací, jak je autoři uvádějí, je však zcela nedostatečné a nemusí vést k zachycení cystické fibrózy. Na našem pracovišti provádíme kaskádový skrínink nejčastějších mutací genu *CFTR* (*Med. Genetik* 9:158; 1997 P4.319) u české populace. Vyšetřujeme nejprve mutaci F508del, dále 18 nejčastějších mutací, které reprezentují 87,5 % všech mutací zachycených u českých pacientů s cystickou fibrózou a pokud je nenajdeme, rozšiřujeme panel mutací na 38 mutací genu *CFTR* (90,8 % všech mutací zachycených u pacientů s CF). V indikovaných případech dále vyšetřujeme méně časté nebo neznámé mutace pomocí sekvenace event. MLPA metodou.

Ve zmínce o skríninku neuvádějí autoři citaci, ze které zjistili, že skrínink je běžný v některých evropských zemích (Německo,

Rakousko). Neuvádějí však další země, které mají v této problematice několikaleté opakovaně publikované zkušenosti (Itálie, Francie). Navíc je s podivem, že v době publikace článku nevěděli autoři, jakožto novorozenecké oddělení, o pilotní studii, jejíž formou byl skrínink cystické fibrózy prováděn od února 2005 do listopadu 2006 ve všech porodnicích v Čechách, tedy i v Plzni. Všechna neonatologická oddělení byla obeslána dopisem dr. Votavy, který na tuto akci upozorňoval.

Ve vlastní kazuistice postrádáme údaj o tom, zda nebyla popsána hyperechogenita. Dále nás udivuje, že autoři pokládají za zajímavou skutečnost, že pacient je složeným heterozygotem dvou mutací. Navíc tyto mutace uvádějí zcela špatně jako F508 a N103K. Zřejmě jde o F508del a N1303K. Autoři se zmiňují o vysokém výskytu mutace F508del. Mutace N1303K se nalézá ve 2,78 % v české populaci a patří mezi populačně a klinicky důležité alely genu *CFTR* stejně jako „dominantní“ mutace F508del. Není tedy překvapením, že může být u nemocného přítomna. Tzv. složení heterozygoti (tj. kombinace dvou rozdílných mutací na homologních chromozómech ve stejném genu *CFTR*) jsou mezi nemocnými cystickou fibrózou odkrývání zcela běžné. V souboru pražského centra je pacientů s CF a nálezem mutace v homozygotní konstituci pouze přibližně 47 %, ve zbylých případech se jedná buďto o tzv. složené heterozygoty, nebo o dosud neznámé mutace.

Závěrem bychom rádi vyjádřili podiv nad tím, že autoři uvádějí citace týkající se cystické fibrózy z roku 2000 a starší. Při tom necitují z této oblasti žádného domácího autora, i když i po roce 2000 vyšla i v českých časopisech řada publikací. Je škoda, že patrně nevědí o tom, že vše by souhrnně našli v monografii o CF, která vyšla na přelomu let 2005/2006. Tím vznikl článek, který uvádí čtenáře *Časopisu lékařů českých* v omyl, když jsou jim předkládány informace zastaralé, odpovídající úrovni poznání o cystické fibróze v období před 10 lety. Včasná diagnóza, stanovená buď na základě včas odhalených klinických příznaků, nebo ještě lépe na základě novorozeneckého skríninku, s okamžitě zahájenou komplexní terapií v souladu s nejnovějšími poznatky významně zlepšují prognózu, jak co do kvality života i tak i doby přežívání nemocných s CF. Lékařskou veřejnost je na to třeba upozorňovat, avšak na úrovni současných poznatků.

Za Centrum pro diagnostiku a léčbu cystické fibrózy FN Motol: doc. MUDr. Petr Pohunek, CSc., prof. MUDr. Milan Macek ml., DrSc., MUDr. Miroslava Balašáková, MUDr. Luděk Pelikán, MUDr. Kristýna Böhmová, MUDr. Veronika Skalická, MUDr. Jitka Brázová, doc. MUDr. Věra Vávrová, DrSc., MUDr. Tereza Fischerová a RNDr. Daniela Zemková, CSc.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Importované tropické infekce

Stejskal F.

Oddělení tropické medicíny, III. klinika infekčních a tropických nemocí I. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

SOUHRN

S narůstající počtem našich turistů trávících dovolené v tropických oblastech a přílivem migrantů ze zemí s nízkým hygienickým standardem vzrůstá riziko importu tropických infekcí. Mezi nejčastější patří průjmová onemocnění, mnohem závažnější jsou horečnaté stavy (malárie, břišní tyfus, rickettsiózy), které mohou být bez včasné léčby smrtelné. Jejich diagnostika je založena na důkladné anamnéze, fyzikálním, laboratorním a speciálním mikrobiologickým vyšetření. Mezi laboratorní metody první linie patří tenký nátěr a tlustá kapka, krevní obraz a diferencíál, odběry hemokultur a zánětlivých ukazatelů. V případě vysoké eozinofilie pomýšlíme na tkáňové helmintózy (schistosomózu, filariózu, cysticercózu, hydatidózu). Přestože se zlepšuje informovanost turistů o zdravotních rizicích pobytu v tropických oblastech, stále se setkáváme s řadou osob, které odjíždí i do vysoce rizikových oblastí bez řádného očkování a antimalarické profylaxe.

Klíčová slova: importované tropické infekce, malárie, průjmy cestovatelů.

SUMMARY

Stejskal F.: Imported Tropical Infections

The rising number of our tourists, who spend their holiday in tropical countries together with the rising immigration from the countries with low hygienic standard, increases the risk of import of some tropical infections. The most common are diarrhoeal diseases; to the more serious belong febrile infections (malaria, typhoid fever, rickettsioses), that without early treatment can be fatal. The diagnosis is based on the precise history, physical, laboratory and special microbiological examination. Among the laboratory methods of the first choice belong the thin smear, the thick blood film, blood count and differential counting, haemocultivation, and detection of inflammatory markers. Finding of the high eosinophilia suggests helminthiasis (schistosomiasis, filariosis, cysticercosis, hydatidosis). Though the tourists become better informed on the health risks during the stay in tropical countries, it is still possible to encounter persons living for high risk countries without proper vaccination and antimalarian prophylaxis.

Key words: imported tropical diseases, malaria, travellers' diarrhoea.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 115–121.

Infekční choroby se celosvětově významně podílí na nemocnosti obyvatel, a především v rozvojových zemích patří mezi nejčastější příčiny úmrtí (1). Díky zavedení očkovacích programů a objevu účinných chemoterapeutik a antibiotik došlo ve druhé polovině 20. století v ekonomicky vyspělých zemích k přechodnému ústupu infekčních nemocí. Nenaplnily se však předpoklady, že se jejich význam bude neustále snižovat. Řada závažných infekcí (malárie, schistosomóza, tuberkulóza, HIV) se hlavně v tropických oblastech nadále šíří. Je to způsobeno řadou faktorů, jako jsou změny přírodního prostředí a klimatu (2), zvýšená migrace obyvatel, válečné konflikty a nedostatek ekonomických prostředků na preventivní opatření. Narůstá rezistence původců infekčních chorob na antimikrobiální látky a jejich přenašečů na insekticidy. S přílivem uprchlíků a migrantů ze zemí s nízkým hygienickým standardem a narůstající oblibou exotických destinací u turistů vzrůstá riziko importu u nás vzác-

ných, či dříve eliminovaných onemocnění. V posledních letech přichází i nové nebezpečí, zneužití infekčních agens jako biologických zbraní při teroristických útocích (3). Je zřejmé, že se v budoucnosti s tropickými chorobami budou v klinické praxi stále častěji setkávat nejen specializovaná pracoviště, ale i praktičtí lékaři a širší lékařská veřejnost. Mezi nejčastější zdravotní problémy osob, jež se vrací z epidemiologicky rizikových oblastí, patří průjmová a horečnatá onemocnění, rozličné kožní léze, infekční hepatitidy a sexuálně přenosné choroby (obr. 1) (4).

VYŠETŘENÍ PACIENTŮ PO NÁVRATU Z TROPŮ

Vzhledem k široké škále infekčních i neinfekčních onemocnění, která mohou postihnout cestovatele, neexistuje jed-

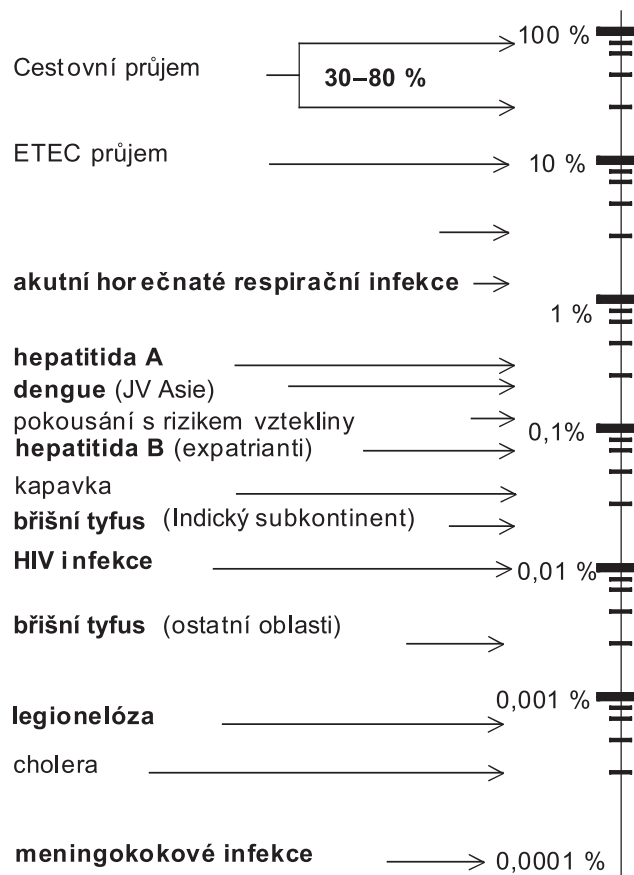
MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.
128 00 Praha 2, Studničkova 7
fax: +420 266 082 717, e-mail: frantisek.stejskal@lf1.cuni.cz

noduchý, univerzální postup při vyšetřování osob, které přicházejí se zdravotními problémy po pobytu v tropech a subtropích. U všech je základem důkladná **anamnéza** a zevrubné **fyzikální vyšetření**. Na jejich základě se volí laboratorní a zobrazovací vyšetření první linie, jež pomohou vybrat další speciální vyšetření k identifikaci etiologických agens (obr. 2) (5).

V anamnéze se ptáme na navštívené země v chronologickém pořadí, roční období (sezonní výskyt malárie), způsob a oblasti pobytu (turistické nebo venkovské), typ ubytování a nocování (hotely nebo stany). Pátráme po pobytu v rizikových oblastech daleko do minulosti, neboť inkubační doba některých onemocnění může být řadu měsíců i let (tab. 1). Důležitá jsou absolvovaná cestovní očkování, užívání antimalarik, používání moskytiér, repelentů a insekticidů. Ptáme se na poštípání členovci (komáři, mouchy, blechy), přisátá klíšťata, kousnutí živočichy (pavouci, hadi, psi, kočky, opice) nebo jiný kontakt s domácími i divokými zvířaty. Častý je dotaz na nutnost pokračovat v antimalarické profylaxi po opuštění malarické oblasti, jestliže turista nezaznamenal poštípání komáry. Anofelové sají především večer a v noci, cestovatel nemusí štípnutí zaznamenat, a proto je nutné v profylaxi pokračovat i po návratu po dobu doporučenou pro dané antimalarikum. Antimalarická profylaxe nemusí být zcela účinná. Je třeba mít na paměti, že užívání antimalarik a některých antibiotik s antimalarickými účinky (tetracykliny, makrolidy, kotrimoxazol, klindamycin) ztěžuje diagnostiku malárie.

Ptáme se na konzumovanou vodu a stravu (syrová zelenina, ovoce, plody moře, tepelně neupravené maso, ryby, krabi či jiné místní pochoutky). Zjišťujeme, zda došlo během pobytu ke kontaktu se sladkou vodou, půdou nebo pískem. Koupání, ale i mytí kontaminovanou vodou je rizikem schistosomózy, chození na boso ve vlhké půdě rizikem ankylostomózy, strongyloidózy či kožní larvy migrans (6). Podrobná anamnéza je důležitá u osob, které dlouhodobě pracovně pobývaly v zahraničí. Zjišťujeme zdravotní potíže během pobytu v tropech, jako je horečka (nástup, délka, charakter, doprovodné potíže), zažívací potíže, průjem, zvracení, vyrážka, úbytek hmotnosti apod. Zaznamenáme užívané léky (antibiotika, antimalarika, analgetika), aplikované injekce, infuze, popř. krevní transfuze a zjišťujeme rizikové sexuální chování či v zahraničí provedené tetování (riziko virové hepatitidy B).

Provedeme důkladné fyzikální vyšetření, při kterém pátráme po fokálních příznacích jako exantém, hemoragie, ikterus, lokální či generalizované zvětšení lymfatických uzlin, meningeální dráždění, poslechový nálezn na plicích a srdci, přítomnost hepato- či splenomegalie. Na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření volíme další laboratorní vyšetření a zobrazovací metody (RTG plic a srdce, UZ, CT) i speciální mikrobiologické techniky k identifikaci vyvolávajícího agens (mikroskopie, kultivace, sérologie, detekce antigenu, PCR apod.). Klinický stav konzultujeme se specialisty dalších oborů (dermatovenerologie, ORL, plicní, pediatrie apod.) (obr. 2). Rozsah vyšetřovacích metod volíme individuálně, podle závažnosti klinického stavu a zjištěných anamnestických údajů, nezatažujeme diagnostické laboratoře a zdravotní systém neindikovanými vyšetřeními.



Obr. 1. Relativní četnost zdravotních problémů během měsíčního pobytu v tropech (upraveno dle 4)

Tučně jsou vyznačeny infekce, jež se mohou projevit horečkou.
ETEC – enterotoxigenní *Escherichia coli*



Obr. 2. Schéma postupu vyšetření pacientů s horečkou po návratu z tropů a subtropů
PCT – prokalcitonin

IMPORTOVANÉ HOREČNATE INFEKCE

Mezi nejzávažnější stavy při pobytu v tropech a subtropích patří horečnatá onemocnění, jež se objeví u 2–12 % cestovatelů (7, 8). U všech pacientů s horečkou, kteří pobývali v malarických oblastech, se provádějí krevní nátěry: **tlustá kapka** a **tenký nátěr**. Vždy je nutné provádět neprodleně obě vyšetření, tlustá kapka představuje „koncentrační“ metodu a slouží k průkazu infekce, tenký nátěr usnadní identifikaci druhu plasmodia a přesné stanovení parazitémie. Na

Tab. 1. Inkubační doba některých importovaných infekcí

Inkubační doba krátká < 10 dnů	středně dlouhá 10–21 dnů	dlouhá > 21 dnů	Velmi dlouhá měsíce – léta
influenza	lassa	hepatitida A, E	AIDS
dengue	hantavirové infekce	akutní HIV infekce	hepatitida B, C
chikungunya	vzteklina	brucelóza	tuberkulóza
žlutá zimnice	Q horečka	malárie terciána, kvartána	relapsy malárie terciány
ricketsiózy	návratný tyfus	střevní amébóza,	extraintestinální amébóza
cholera	leptospiróza	giardióza	kožní a viscerální leishmanióza
bacilární dyzentérie (shigelóza)	břišní tyfus	akutní schistosomóza	chronická schistosomóza
virové a bakteriální gastroenteritidy	tropická malárie	loáza	lymfatické filariózy,
legionelóza	východoafrická trypanosomóza		onchocerkóza
meningokokové infekce			hydatidóza
			cysticerkóza

Tab. 2. Krevní obraz u akutních horečnatých infekcí včetně tropických

Polymorfonukleáry zvýšeny, posun doleva fokální symptomy	systémové infekce	PMF nezvýšeny, lymfocytóza
<ul style="list-style-type: none"> • bronchopneumonie • pyelonefritida • cholangiitida a pyogenní abscesy jaterní, intraabdominální • purulentní meningitidy • mesotitidy • difterie • bacilární dyzenterie • apendicitida • pyogenní artritidy • pyodermie, erysipel • lymfadenopatie (mor, brucelóza, tularémie) 	<ul style="list-style-type: none"> • septické stavy • bakteriální endokarditidy • leptospiróza • návratný tyfus • amébový absces <p>EOZINOFILIE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • filariózy • schistosomóza • toxokaróza • trichinelóza • cysticerkóza 	<p><i>Virové infekce:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • spalničky • virové hepatitidy • dengue, hemoragické horečky • HIV <p><i>Bakteriální infekce:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • rickettsiózy • břišní tyfus <p><i>Protozoární infekce:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • malárie • trypanosozomy • viscerální leishmaniózy • toxoplazmóza

rozdíl od hemokultur se krevní nátěry provádějí i v období afebrilie (záchvaty horečky se podle druhu plasmodia mohou opakovat každých 48–72 hodin), kdy je v případě malárie vysoká pravděpodobnost záchytu (9). Nátěry je třeba okamžitě dopravit do laboratoře, výsledek je k dispozici obvykle do dvou hodin. Malárie představuje nejčastěji importované, závažné onemocnění, které bez včasné léčby může vyústit ve smrtelné komplikace. K jejímu vyloučení je nutno opakovat vyšetření minimálně 3x v pravidelných intervalech

Krevní roztěry mohou být pozitivní i u dalších vzácnějších importovaných horečnatých infekcí, např. u africké a americké trypanosomiázy, babesiózy, lymfatické filariózy, loázy a bartonelózy (*Bartonella bacilliformis*). U návratného tyfu představují krevní nátěry u nás jedinou dostupnou vyšetřovací metodu. Mezi další vyšetření první linie patří **krevní obraz** s očmo provedeným diferenciálním rozpočtem bílých krvinek, jež umožňuje základní diferenciálně diagnostickou rozvahu (tab. 2) a nasměruje další vyšetření. V případě horečky s průjmem se vyšetřují renální funkce (urea, kreatinin), mineralogram, a provádí se kultivace stolice, pacient je poučen o karanténních opatřeních. Hodnoty zánětlivých parametrů (FW, CRP, prokalcitonin), krevní srážlivosti, krevních plynů, laktátu, popř. jaterních testů pomáhají zhodnotit závažnost onemocnění a nutnost hospitalizace. Ta je doporu-

čena vždy v případě těžké alterace klinického stavu, jež se může projevit tachykardií, tachypnoí (nejčasnější a zároveň podceňovaný projev počínajícího šokového stavu), hypotenzí, dušností, zmateností a poruchami vědomí. Před nasazením antibiotik se vždy nabírají minimálně 2–3 **hemokultury** s odstupem alespoň 30 minut.

Do diferenciální diagnózy horečnatých stavů se zahrnují i všechny běžné infekce, které se vyskytují autochtonně na našem území (např. klíšťová meningoencefalitida, tularémie), nebo mají kosmopolitní rozšíření (respirační infekce, EBV, CMV, bakteriální infekce močových a žlučových cest a pod.) (10). Následující text uvádí importované horečnaté infekce, s nimiž se u nás setkáváme. Jejich rozšíření, způsob přenosu a možnosti diagnostiky jsou shrnuty v tabulce 3. Podrobné informace je možné nalézt v řadě dostupných monografií (11–14).

Virové hepatitidy patří mezi vůbec nejčastější importované infekce. Především infekční žloutenka typu A se může projevit zvýšenou teplotou i horečkou doprovázenou žloutenkou (ikterem) a výraznou elevací jaterních transamináz. Mezi prodromální příznaky patří nevolnost, nechutenství, postupně narůstající únava, mírné bolesti kloubů a svalů. Později se objeví tmavá moč, světlá stolice, ikterus sklér. Inkubační doba je obvykle jeden měsíc, proto je v nutných

Tab. 3. Přehled významných tropických infekcí a možnosti jejich diagnostiky

Onemocnění	původce	přenos	rozšíření	diagnostika
Virová				
horečka dengue	flavivirus dengue 1-4	komáři (<i>Aedes</i> sp.)	tropy a subtropy	sérologie
infekční žloutenka typ A	picornavirus	kontaminovaná voda, potrava	kosmopolitní	sérologie
infekční žloutenka typ E	calicivirus	kontaminovaná voda, potrava	Asie, severní Afrika, Mexiko	sérologie (SZÚ)
HIV/AIDS	retrovirus HIV 1, 2	sexuálně, i.v. drogy, krev	kosmopolitní	sérologie
Bakteriální				
břišní tyfus	<i>Salmonella typhi</i>	kontaminovaná voda, potrava	kosmopolitní; zvl. tropy a subtropy	hemokultury, kultivace stolice, moči
ricketsiózy	<i>Rickettsia conorii</i> <i>Rickettsia typhi</i>	klíšťata blechy	tropy a subtropy	sérologie
návratný tyfus endemický	<i>Borrelia</i> sp.	klíšťata	tropy a subtropy	krevní nátěry
leptospiróza	<i>Leptospira</i> sp.	kontaminovaná voda	kosmopolitní	sérologie
brucelóza	<i>Brucella</i> sp.	kontakt se zvířaty, mléko	Mediterán, Asie, Střední a Jižní Amerika	sérologie, kultivace
Parazitární				
malárie	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P.vivax</i> , <i>P.ovale</i> , <i>P.malariae</i>	komáři rodu <i>Anopheles</i>	tropy a subtropy	krevní nátěry (tenký nátěr a tlustá kapka)
babesióza	<i>Babesia microti</i>	klíšťata	východ USA	krevní nátěry
amébová dyzenterie (střevní améboza)	<i>Entamoeba histolytica</i>	kontaminovaná voda, potrava	kosmopolitní	parazitologické vyšetření stolice, kultivace stolice, PCR
amébový absces (extraintestinální améboza)	<i>Entamoeba histolytica</i>	kontaminovaná voda, potrava	kosmopolitní	sérologie
viscerální leishmaniózy	<i>Leishmania infantum</i> , <i>L.donovani</i>	mušky rodu <i>Phlebotomus</i> , <i>Lutzomia</i> (Amerika)	Mediterán, tropická Afrika, Indie, Latinská Amerika	punkce kostní dřeni (kultivace a mikroskopie), sérologie
kožní leishmaniózy	<i>Leishmania tropica</i> , <i>L.major</i> <i>L.braziliensis</i>	mušky rodu <i>Phlebotomus</i> , <i>Lutzomia</i>	Mediterán, tropická Afrika, Indie, Latinská Amerika	biopsie z okraje vředu (kultivace, mikroskopie, histologie)
africká trypanosomóza	<i>Trypanosoma rhodesiense</i> , <i>T.gambiense</i>	<i>Glossina</i> sp. (moucha tse-tse)	tropická Afrika	krevní nátěry
americká trypanosomóza	<i>Trypanosoma cruzi</i>	krevsající pláštice (<i>Reduviidae</i>)	Latinská Amerika	krevní nátěry, sérologie
schistosomóza	<i>Schistosoma haematobium</i> , <i>S.mansoni</i> , <i>S.japonicum</i>	kontakt s kontaminovanou sladkou vodou	Afrika, Arabský poloostrov, Karibik, Jižní Amerika	vyšetření stolice, moči; sérologie
filariózy	<i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i>	komáři	Jihovýchodní Asie tropy a subtropy	tlustá kapka, sérologie, detekce Ag
onchocerkóza	<i>Onchocerca volvulus</i>	muchničky <i>Simulium</i> sp.	tropická Afrika, Jižní Amerika	histologie kůže, mikroskopie
loáza	<i>Loa loa</i>	mouchy (ovádi) <i>Tabanidae</i>	tropická západní Afrika	tlustá kapka

případech možné očkování aplikovat i bezprostředně před cestou. Preventivní podávání lidského imunoglobulinu se vzhledem k dostupnosti spolehlivé a bezpečné vakcíny nedoporučuje pro jeho nízkou účinnost a možné nežádoucí účinky. Riziko infekce představují i kvalitní hotely v turistických centrech (Egypt, Turecko, Thajsko apod.), přesto stále značný počet turistů cestuje bez očkování (15). **Diferenciální diagnóza ikteru** po návratu z tropů zahrnuje kromě virových hepatitid (nutno vyloučit hepatitidu E a sérum zaslat do národní referenční laboratoře ve Státním zdravotním ústavu, Šrobárova 48, Praha 10) akutní EBV a CMV infekci, leptospirózu, malárii.

Arboviróvé infekce zahrnují onemocnění virové etiologie, která spojuje přenos členovci. Mezi nejrozšířenější a nejzávažnější arbovirózy patří **horečka dengue**, která je po hepa-

titidě A druhou nejčastější virovou infekcí importovanou do Evropy (16). Klinicky se projevuje náhlou a vysokou horečkou doprovázenou zimnicí, výraznou bolestí hlavy v oblasti čela a za očima, bolestí svalů a kloubů. U části postižených se objeví lymfadenopatie, hepatosplenomegalie a makulopapulózní vyrážka; charakteristické je svědění dlaní, popř. i plosek nohou. V krevním obrazu je leukopénie a trombocytopenie, CRP bývá v normě, jaterní transaminázy jsou mírně zvýšeny. Závažné krvácivé komplikace jsou vzácné, ale po řadu týdnů může přetrvávat výrazná únava, snížená výkonnost, poruchy koncentrace i přechodné deprese vyžadující nasazení antidepresiv (17). V letech 2005–2006 proběhla na ostrovech Indického oceánu (Reunion, Mauritius, Seychelly) epidemie horečky **chikungunya** (18). Čtyři pacientky byly na naší klinice s tímto onemocněním po návratu z dovolené

na Mauritiu hospitalizovány. U jedné z nich přetrvávají art-ralgie déle než půl roku. Diagnostika je sérologická, při podezření na exotickou arbovirózu se posílá materiál na virologické oddělení Zdravotního ústavu se sídlem v Ostravě, Partizánské nám. 7. **Virové hemoragické horečky** jsou importovány do Evropy velmi vzácně. Při podezření na vysoce nebezpečnou nákazu je nutné na základě klinického stavu a epidemiologické situace v místě pobytu zodpovědně zvážit reálné riziko. Pacient by měl být izolován na Infekční klinice FN Na Bulovce, kde jsou izolační boxy s vybavením na úrovni BSL-3.

V diferenciální diagnóze nesmíme opominout **HIV infekci**, jež může napodobit řadu tropických infekcí, jako dengue, EBV, břišní tyfus, viscerální leishmaniózu. Anamnéza rizikového sexuálního chování je důležitá, ale bývá často zamlčena. Časná diagnostika je důležitá z hlediska prevence přenosu infekce na další osoby. Včasně nasazení antiretrovirální léčby (HAART) a specifické profylaxe chrání pacienty před rozvojem závažných komplikací (19).

Z **bakteriálních původců** vyvolávajících závažná horečnatá onemocnění se nejčastěji setkáváme s břišními tyfy a paratyfy, rickettsiázami, v roce 2004 byl na naší klinice diagnostikován případ endemického návratného tyfu u turistky, jež pobývala dva týdny v Alžírsku a Senegal. Brucelóza je k nám importována velmi vzácně.

Pro **břišní tyfus** (původce *Salmonella typhi*) je charakteristický postupný nástup horečky a schvácenosti doprovázené bolestí hlavy, někdy i břicha. Inkubační doba je obvykle 2–3 týdny. Setkáváme se i s atypickými průběhy s náhle vzniklou vysokou horečkou se zimnicí, či lehkými průběhy ovlivněnými předchozími očkováními, jež chrání pouze ze 60–80 % a není účinné proti paratyfům. Základem diagnostiky je hemokultivace, stolice a moč nemusí být kultivačně pozitivní. Sérologie není spolehlivá, pozitivita Widalovy reakce nastupuje opožděně. Vzhledem k narůstající rezistenci salmonel jsou lékem volby fluorochinolony, popř. cefalosporiny III. generace (20). **Rickettsiázy** jsou k nám importovány poměrně často, setkáváme se nejčastěji s klíšťovými tyfy (původce *R. conorii*, *R. africae*) po pobytu v Mediteránu, přední Asii a v Africe (21). Onemocnění začíná náhle, obvykle po týdenní inkubační době, horečkou, zimnicí, bolestmi hlavy a svalů. Charakteristická je eschara a regionální lymfadenitida v místě přisání klíšťe, bývá přítomna vyrážka. Diagnostika je sérologická, Weil-Felixova reakce je nespecifická, u nás je dostupná ELISA (Oddělení imunologie, Zdravotní ústav, Dittrichova 17, Praha 2) nebo nepřímá imunofluorescence (KlinLab, U Vojenské nemocnice 1200, Praha 10), jež umožní odlišení v rámci jednotlivých skupin rickettsiáz. Lékem volby je doxycyklin, u dětí makrolidová antibiotika, úmrtnost bez léčby se pohybuje mezi 1–5 %.

Z **parazitárních infekcí** je nejvýznamnější malárie (9). Akutní horečnaté fázi, jež se projevuje **malarickými paroxyzmy**, předchází několik dnů trvající nespecifické prodromální příznaky připomínající chřipkové onemocnění. Klinické příznaky jsou podobné u infekcí způsobených všemi čtyřmi druhy lidských plasmodií. Nástup horečky při tropické malárii (*P. falciparum*) však bývá pozvolný s každodenními maximy, která nemusí mít charakter typických malarických záchvatů. Ke smrtelným komplikacím může dojít již 48 hodin od prvních klinických příznaků, proto je nutná časná

diagnóza založená na průkazu plasmodií na krevních nátěrech. Inkubační doba závisí na druhu plasmodia, u tropické malárie může být velmi krátká, minimálně však 8 dnů. K pozdním relapsům benigní terciány (*P. vivax* a *P. ovale*) dochází i řadu měsíců po opuštění malarické oblasti (tab. 1). V krevním obraze bývá neutropenie, relativní lymfocytóza a charakteristická je trombocytopenie. Anémie se rozvíjí až v průběhu infekce, splenomegalie patří mezi časná příznaky, ikterus je většinou mírný, elevace jaterních transamináz bývá pravidlem při infekci *P. falciparum*. Malárie není doprovázena zvětšením lymfatických uzlin ani vyrážkou. Léčba závisí na druhu plasmodia a oblasti infekce (rezistence *P. falciparum*), parazitémii a klinickém stavu pacienta (9).

Extraintestinální améboza, jež se nejčastěji manifestuje jako solitární nebo mnohočetné jaterní abscesy, je doprovázená vysokými horečkami septického charakteru, schváceností a neutrofilní leukocytózou. Diagnostika je založena na zobrazovacích vyšetření a pozitivní sérologii (viz příspěvek v tomto čísle). Léčba je konzervativní, 5-nitroimidazolovými preparáty (metronidazol, ornidazol), punkce, či drenáž amébových abscesů je kontraindikována (22). Extrémně vzácně jsou do Evropy importovány **trypanosomózy**, africká (spavá nemoc) ani americká (Chagasova choroba) u nás dosud diagnostikovány nebyly. Při dlouhotrvající horečce doprovázené anémií je nutno vyloučit **babesiózu**. Jeden případ této infekce byl do České republiky importován v roce 2002 ze státu Connecticut na východě USA (23). Při protrahované horečce je nutno vyloučit plicní i mimoplicní **tuberkulózu**. Výrazná splenomegalie a lymfadenopatie je charakteristická pro **viscerální leishmaniózu** (24). V posledních letech byly importovány případy u dětí i dospělých ze Středomoří, hlavně Chorvatska. Inkubační doba může být řadu měsíců i několik let. Diagnostika je založena na průkazu amastigotů leishmanií v punktátu kostní dřevě nebo biopsii jater, popř. sleziny. Velmi specifické je i sérologické vyšetření. Při horečce s eozinofilií je nutno pomýšlet na možnou nákazu **tkáňovými helminty** (25, 26). Často se setkáváme se schistosomózou (27), vzácněji s cysticerkózou, trichinelózou, hydatidózou a filariózami (28). Horečka a eozinofilie může být přítomna u systémových mykóz (histoplazmóza, kokcidiodomykóza, kryptokokóza).

PRŮJMOVÁ ONEMOCNĚNÍ

Průjmy cestovatelů patří k nejčastějším zdravotním potížím turistů při cestách do oblastí s nízkým hygienickým standardem (obr. 1) (4). Obvykle jsou vyvolány infekčními agens, přičemž převládají příčiny bakteriální (80–85 %), především enterotoxigenní kmeny *E. coli* (50–75 %). Virového či parazitárního původu je 5–10 % cestovních průjmů. Mezi oblastí s vysokým rizikem (postiženo je 20–80 % turistů) patří Latinská Amerika, Afrika, Střední Východ, Indický subkontinent a jihovýchodní Asie. Jižní a východní Evropa, Karibik, jih amerického kontinentu a jižní Afrika představují oblastí se středním rizikem (8–20 %), nízké riziko (< 8 %) vzniku cestovních průjmů je v Severní Americe, západní a severní Evropě, Japonsku a Austrálii (29). Asi jedna třetina průjmů cestovatelů se projeví během prvních dvou týdnů pobytu. U dospělých osob se jedná o klinicky nezávažné infekce, které spontánně odezní. Léčba je symptomatická,

sestává z diety, rehydratace, tlumení průjmů střevními adsorbencii a křečí spazmolytiky. Antibiotika se nasazují pouze při těžkých stavech vyvolaných invazivními bakteriemi (shigelóza, salmonelóza, kampylobakterií), při průjmech s krví, hlenem a s vysokou horečkou. Při podezření na cholera, jejíž dva poslední případy k nám byly importovány v roce 2002 (30), je nutné upozornit diagnostickou laboratoř a infekci hlásit Světové zdravotnické organizaci (WHO). Základem prevence cestovních průjmů je konzumace nezávadné stravy a vody, čehož nelze u turistů vždy dosáhnout. Antibiotika se k prevenci průjmů cestovatelů rutinně nedoporučují (31). V případě protrahovaných průjmů (více než 2–3 týdny) vždy provádíme parazitologické vyšetření stolice. Parazitární agens jsou příčinou 5–10 % cestovních průjmů a jsou častější při dlouhodobých pobytech. Nejčastější je giardióza, závažnější amébová dyzentérie je v posledních letech poměrně vzácná. Ročně je diagnostikováno pouze několik, většinou importovaných případů. Na amébozu je třeba myslet i u osob, které nevycestovaly, neboť onemocnění má kosmopolitní rozšíření (22). Na rozdíl od virových a bakteriálních průjmů, při infekci giardiemi a entamébami infekce spontánně neodezní, může přetrvávat i řadu měsíců a je nutná specifická léčba, nejčastěji 5-nitroimidazolovými deriváty. U infekcí způsobených entamébami musíme odlišit nepatogenní *Entamoeba dispar* od morfologicky identické, patogenní *Entamoeba histolytica*. Vyšetření využívající molekulárně-biologické metody se provádí na Oddělení tropické medicíny, Studničkova 7, Praha 2. Vyšetřuje se čerstvá stolice pomocí PCR. Průjmy vyvolané kokciemi (*Isoospora belli*, *Cyclospora cayentanensis* a *Cryptosporidium* sp.) trvají u zdravých osob obvykle 2–4 týdny a po té spontánně odezní. Závažné jsou u imunokompromitovaných jedinců, u nichž mohou způsobit chronické infekce, které špatně odpovídají na léčbu chemoterapeutiky. Střevní helminti (škrkavky, ankylostomy, trichuris aj.) mohou též způsobit zažívací potíže (nauzeu, nadýmání, bolesti břicha), ale průjmy jsou vzácné (32).

TROPICKÉ KOŽNÍ LÉZE

Kožní afekce patří k častým obtížím, s nimiž se setkáváme u osob po pobytu v oblastech tropů a subtropů. Nejčastěji to bývají makulopapulózní léze následkem poštipání hmyzem, či rozličné toxo-alerpické reakce na exotické potraviny či kontakt s jedovatými rostlinami a živočichy. Vlivem vlhkého a horkého klimatu, při rozškrábání primární léze nebo při drobném poranění může dojít k rozvoji rozsáhlé pyodermie nebo rozsevu kožní mykózy (dermatomykózy). Závažnější jsou exantémy doprovázející systémová horečnatá onemocnění jako např. břišní tyfus, rickettsiózy, horečku dengue a další arbovirózy (33).

V případě chronických kožních vředů je nutné konzultovat s dermatologem, provést kožní biopsii, a odeslat materiál na histologické a kulturační vyšetření (bakteriální, mykotické a mykobakteriální). U kožních leishmanióz se vředy objevují jeden i více měsíců po návratu z endemické oblasti (nejčastěji jižní Evropy, severní Afriky, Středního Východu, Latinské Ameriky). Vyšetřují se otisky z okraje vředu barvené dle Giemsa-Romanovski a vzorky se odesílají na speciální kultivaci na Oddělení tropické medicíny, Studničkova 7,

Praha 2. Sérologie je u kožních leishmanióz negativní. Léčba závisí na druhu leishmanií, *L. tropica* a jihoamerické mukokutánní leishmaniózy (*L. braziliensis*), jež mohou diseminovat a visceralizovat, vyžadují parenterální léčbu preparáty antimonu nebo amfotericinem B (34).

Velice specifické jsou chodbičkovité eflorescence vyvolané intradermální migrací larválních stadií parazitických nematodů nazývané larva migrans cutanea („creeping eruption“). Jsou vyvolány larválními stadii zvířecích měchovců, nejčastěji *Ancylostoma brasiliense* a *A. caninum* především po pobytu v teplých a vlhkých oblastech jihovýchodní Asie, Latinské Ameriky či Afriky (6). K léčbě se používá albendazol (Zentel) podaný perorálně v dávce 200–400 mg 2x denně po dobu 3–5 dnů. Podobné projevy mohou vyvolat i lidští měchovci *Ancylostoma duodenale* a *Necator americanus*. Dermatitidu vyvolanou měchovci je nutné odlišit od cercariové dermatitidy způsobené larválními stadii (cercáriemi) schistosom (bilharzií). Cercariová dermatitida vzniká již několik hodin, maximálně několik dnů po kontaktu s kontaminovanou vodou. Výraznější vyrážku působí cercarie ptáčích schistosom, které se vyskytují kosmopolitně, zdravotnicky závažné jsou však lidské schistosomózy, které jsou omezené na tropy a léčí se praziquantem (26). Vzácněji jsou k nám importovány léze vyvolané písečnými blechami (tungóza) a podkožní myáze způsobené larvami much rodu *Dermatobia* (Latinská Amerika) nebo *Cordylobia* (Afrika).

VYŠETŘENÍ CESTOVATELŮ BEZ PŘÍZNAKŮ ONEMOCNĚNÍ

Často se setkáváme s požadavkem vyšetření po návratu z tropů u turistů bez zjevných klinických příznaků. U krátkodobých pobytů, kdy turista neprodělal závažnější onemocnění, obvykle speciální vyšetření není nutné. Výjimkou jsou případy, kdy uvádí rizikový sexuální styk. V tom případě vyšetřujeme HIV, hepatitidu B a další sexuálně přenosné choroby (STD). Při koupání v rizikových sladkovodních jezerech a řekách v Africe, jihovýchodní Asii a některých oblastech Jižní Ameriky provádíme sérologické vyšetření na schistosomózu. U osob, které v tropech pobývaly delší dobu (několik měsíců) nebo během pobytu prodělali závažnější horečnaté či průjmové onemocnění, ale již jsou bez potíží, se obvykle vyšetřuje stolice na parazity, krevní obraz a jaterní testy. Krevní nátěry na malárii i další speciální vyšetření jsou u pacientů bez příznaků onemocnění (horečky) negativní a nelze jimi latentní infekci prokázat. K jejímu vzplanutí může dojít i měsíce až léta po návratu (tab. 1), proto je nutné cestovatele upozornit, aby při prvních příznacích onemocnění lékaře o pobytu v tropech informoval.

Závěrem je třeba zdůraznit, aby každý turista, který plánuje cestu do epidemiologicky rizikové oblasti, včas kontaktoval a konzultoval příslušné pracoviště cestovní medicíny. Při zdravotních problémech po návratu je nutné neprodleně navštívit ošetřujícího lékaře nebo konzultovat stav s příslušným centrem cestovní medicíny či infekční klinikou. Přestože se zlepšuje informovanost turistů o zdravotních rizicích pobytu v tropických oblastech, stále se setkáváme s řadou osob, které odjíždí i do vysoce rizikových oblastí bez příslušných očkování a bez antimalariké profylaxe.

Zkratky

BSL-3	– úroveň izolace pacienta (biosafety level 3)
CT	– počítačová tomografie
CMV	– cytomegalovirus
CRP	– C-reaktivní protein
EBV	– virus Epsteina-Barrové
FW	– sedimentace erytrocytů
HIV	– virus lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus)
PCR	– polymerázová řetězová reakce
RTG	– rentgenové vyšetření
STD	– sexuálně přenosné choroby
UZ	– ultrazvukové (sonografické) vyšetření
WHO	– Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

LITERATURA

- Lopez, A. D., Mathers, C. D.:** Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2006, 100, s. 481-499.
- Haines, A., Kovats, R. S., Campbell-Lendrum, D. et al.:** Climate change and human health: impacts, vulnerability, and mitigation. *Lancet*, 2006, 367, s. 2101-2109.
- Kyriacou, D. N., Adamski, A., Khardori, N.:** Anthrax: from antiquity and obscurity to a front-runner in bioterrorism. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 2006, 20, s. 227-251.
- Steffen, R., Ericsson, C. D.:** Travel Medicine. Introduction. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 30, s. 809-810.
- Rutsch, J.:** Tropická a cestovní medicína. *Sanquis*, 2003, 29, s. 18-19.
- Nevalová Z.:** Larva migrans cutanea. *Čas. Lék. čes.*, 2006, 145, s. 325-326.
- Looke, D. F. M., Robson, J. M. B.:** Infections in the returned traveller. *M. J. A.*, 2002, 177, s. 212-219.
- Bottiau, E., Clerinx, J., Schrooten, W. et al.:** Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, s. 1642-1648.
- Nohýnková, E., Stejskal, F.:** Malárie. *Interní medicína pro praxi*, 2005, 7, s. 256-261.
- Vaništa, J.:** Horečka po návratu z tropů. *Trendy v medicíně*, 2001, 3(2), s. 36-39.
- Cook, G. C., Zumla, A. eds.:** *Manson's Tropical Diseases*, 21st edition, London, W. B. Saunders, 2003, 1816 s.
- Guerrant, R. L., Walker, D. H., Weller, P. F. (eds.):** *Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens and Practice*, 1st edition. Philadelphia, Churchill Livingstone, 1999, 1644 s.
- Kasper, D. L., Braunwald, E., Fauci, A. S. et al. (eds.):** *Harrison's Principles of Internal Medicine. Part 6: Infectious Diseases*, 16th edition. New York, McGraw-Hill, 2005, s. 695-1277.
- Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R. (eds.):** *Mandell, Douglas, and Bennett's of Infectious Diseases*, 6th edition. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, 3661 s.
- Ward, M., Borgen, K., Mazick, A. et al.:** Hepatitis A vaccination policy for travellers to Egypt in eight European countries, 2004. *Euro. Surveill.*, 2006, 11, s. 37-39.
- Jelinek, T., Mühlberger, N., Harms, G. et al.:** Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: Sentinel Surveillance Data from TropNetEurop. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 35, s. 1047-1052.
- Hejlová, A., Kubek, J., Chalupa, P. et al.:** Naše první zkušenosti s horečkou dengue. *Klin. mikrobiol. inf. lek.*, 1999, 5, s. 264-266.
- Bodenmann, P., Genton, B.:** Chikungunya: an epidemic in real time. *Lancet*, 2006, 368, s. 258.
- Rozsypal, H., Staňková, M.:** Úskalí antiretrovirové terapie. *Klin. mikrobiol. inf. lek.*, 2000, 6, s. 242-249.
- Bhan, M. K., Bahl, R., Bhatnagar, S.:** Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet*, 2005, 366, s. 749-762.
- Vaništa, J., Mandáková, Z., Skokanová, V.:** Africký klíšťový tyf. *Klin. mikrobiol. inf. lek.*, 2003, 9, s. 88-90.
- Stejskal, F., Nohýnková, E.:** Améboza. *Sanquis*, 2003, 29, s. 20-25.
- Nohýnková, E., Kubek, J., Měšťánková, O. et al.:** Příklad infekce *Babesia microti* importované do České republiky z USA. *Čas. Lék. čes.*, 2003, 142, s. 377-381.
- Vaništa, J., Hejlová, A., Kubek, J. et al.:** Febrilní splenomegalie – možnost leishmaniózy. *Klin. mikrobiol. inf. lek.*, 2000, 6, s. 52-53.
- Kolářová, L.:** Tkáňové helmintózy. *Klin. mikrobiol. inf. lek.*, 2006, 12, s. 131-134.
- Stejskal, F.:** Současná léčba helmintóz. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2005, 5, s. 41-45.
- Němečková, V., Kolářová, L., Kožnerová, J. et al.:** Případy schistosomózy ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady. *Klin. mikrobiol. inf. lek.*, 2006, 12, s. 165-168.
- Šváb, J., Feyerleis, J., Růžička, P. et al.:** Hydatidové cysty – echinococcosis. *Čas. Lék. čes.*, 2006, 145, s. 55-58.
- Steffen, R.:** Epidemiology of traveler's diarrhea. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 41, s. S536-S540.
- Petráš, P.:** Cholera v roce 2002. *Zprávy CEM. Praha, SZÚ*, 2002, 11, s. 216-219.
- Dupot, H. L.:** Travelers' diarrhea: antimicrobial therapy and chemoprevention. *Nature Clin. Practice*, 2005, 2, s. 191-198.
- Stejskal, F.:** Cestovní průjmy. *Practicus*, 2006, 5, s. 208-210.
- Tyring, S. K., Lupi, O., Hengge, U. R. (eds.):** *Tropical dermatology*. 1st edition, Philadelphia, Elsevier, 2006, 515 s.
- Vaništa, J., Mandáková, Z., Nohýnková, E.:** Kožní leishmanióza. *Klin. mikrobiol. inf. lek.*, 2001, 7, s. 39-42.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Onemocnění jater infekční etiologie

Chalupa P.

III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

SOUHRN

Přehledový článek se zabývá problematikou postižení jater infekční etiologie. Pozornost je věnována základním infekčním agens, ikteru při infekčních chorobách a ložiskovým infekcím jater. Konkrétní infekce jater doplňuje stručná patologickoanatomická charakteristika.

Klíčová slova: infekční hepatologie, infekce jater.

SUMMARY

Chalupa P.: Liver Diseases of the Infectious Aetiology

Review article is dealing with the problems of infectious diseases of the liver. Attention is paid to the basic infectious agents, jaundice accompanying infectious diseases and focal infections of the liver. Specific infections of the liver are supplemented by brief pathological and anatomical characteristics.

Key words: infectious hepatology, liver infections.

Cha.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 122–127.

VIROVÉ HEPATITIDY

Do skupiny virových hepatitid (VH) v užším slova smyslu řadíme 6 samostatných nozologických jednotek: VH A, VH B, VH C, VH D, VH E a VH G. Těchto 6 typů VH je vyvoláno primárně hepatotropními viry, které se replikují především v jaterní tkáni, kde také vyvolávají charakteristické zánětlivě-degenerativní změny. VH F není uznána jako nozologická jednotka, neboť původní popis onemocnění a jejího původce se později nepotvrdil. Proto se toto označení také neužívá a písmeno F v řadě VH chybí. VH mají stále značný celospolečenský význam, neboť se vyskytují ve všech světadílech, mohou být příčinou rozsáhlých epidemií a v případě přechodu do chronicity dochází k trvalé invalidizaci nemocných. Základní charakteristika jednotlivých typů VH je uvedena v tabulce 1.

U akutní VH jsou játra mírně zduřená, sytě červenohnědé barvy, povrch je hladký. Histologicky zjišťujeme dystrofické změny a disperzně rozložené nekrózy jednotlivých hepatocytů, dále smíšený zánětlivý infiltrát v portobiliárních prostorách (portobiliích). Tato obecná charakteristika morfologie s malými odchylkami platí pro všechny typy VH (1, 2).

VIROVÁ AGENS POSTIHUJÍCÍ JÁTRA

Vzhledem k tomu, že jsou již popsány případy akutních VH, u kterých nelze prokázat virologické markery VH A až VH G, je taková VH zatím označena jako VH non A–G a předpokládá se, že se v budoucnu podaří prokázat další

hepatotropní viry, které by se označovaly dalšími písmeny abecedy. Mezi takovéto viry, které byly za tímto účelem v posledních letech intenzivně studovány, patří **TT virus** (TTV) a **SEN virus** (SENV). TTV má jednovláknovou DNA a byl popsán v Japonsku v roce 1977. Podkladem k pojmenování tohoto viru byly iniciály pacienta T. T., u kterého se poprvé TTV prokázal, i když byly snahy interpretovat název viru jako „transfusion–transmitted virus“, neboť zvláště častá je tato infekce mezi osobami s opakovanými parenterálními zákroky v anamnéze. Jelikož TTV DNA se podařilo prokázat nejen v séru, ale i ve stolici, byl vysloven předpoklad o možnosti šíření TTV nejen parenterální, ale i enterální cestou. Častá je koinfekce TTV s virem hepatitidy C (HCV), ale TTV neovlivňuje průběh onemocnění ani výsledek léčby chronické VH C interferonem alfa. SENV byl prokázán v krvi i.v. narkomana s iniciály S. E. N. a jedná se o DNA virus. Infekce tímto virem je častá u příjemců krevních transfuzí (asi 30 %), jaterních transplantátů (až 52 %) a i.v. narkomanů (až 38 %), což ukazuje na možnost parenterálního přenosu infekce.

Žlutá zimnice je akutní infekce, způsobená arbovirem, který přenáší na člověka infikovaní komáři *Aedes aegypti*. Endemickou oblastí žluté zimnice je Jižní Amerika a rovníková Afrika. Histologickým vyšetřením jater prokazujeme ztukovatění a splývavé nekrózy, postihující výrazně střední zóny jaterních lalůček. Některé hepatocyty se mění v acidofilní kulaté útvary (Councilman hyalin acidophilic coagulation necrosis), vzácně jsou přítomny acidofilní intranukleární inkluze (Torres bodies). V případě úzdravy dochází ke kompletní regeneraci jater bez přechodu do chronicity.

Tab. 1. Základní charakteristika jednotlivých typů VH

	HA	HB	HC	HD	HE	HG
původce	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV	HGV
čeleď	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	<i>Deltaviridae</i>	neklasifikován dříve <i>Caliciviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>
rod	hepatovirus		hepacivirus	samostatný rod		
velikost	27–28 nm	42 nm	30–60 nm	35–37 nm	27–34 nm	?
genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA
počet genotypů		8 (A až H)	6 (1 až 6),	více než 50 subtypů	3 (I až III)	4 (I až IV)
inkubační doba (dny)	15–55	30–180	15–150	asi 30–50	14–50	asi jako HCV
přenos:						
– enterálně	ano	ne	ne	ne	ano	ne
– krví	vzácně	ano	ano	ano	ne	ano
– sexuálně	vzácně	ano	vzácně	ano	vzácně	vzácně
– vertikálně	ne	ano	vzácně	ano	ano	vzácně
přechod do chronicity	ne	novorozenci 90 %, kojenci 50 %, děti 20 %, dospělí 5–10 %	>85 %	koinfekce HBV/HDV 5 %, superinfekce HBV/HDV 70–80 %	ne	ano?
základní sérologické markery	anti-HAV IgM	HBsAg, anti-HBc IgM, HBeAg	anti-HCV, HCV RNA	anti-HDV IgM, HBsAg	anti-HEV IgM	anti-HGV, HGV RNA
fulminantní průběh	0,1 %	1 %	0,1 %	U superinfekce HBV/HDV 10–20 %	1–2 %, 21 % ve 3. trimestru gravidity	?
vakcína	ano	ano	ne	proti HB	ne	ne
imunoglobulin	ano	ano	ne	proti HB	ne	ne

HA–HG – hepatitida A až hepatitida G, HAV–HGV – virus hepatitidy A až virus hepatitidy G, DNA – deoxyribonukleová kyselina, RNA – ribonukleová kyselina, HBsAg – povrchový antigen viru hepatitidy B, HBeAg – časný „early“ antigen HBV, anti-HBc IgM – protilátka třídy IgM proti kapsidovému antigenu HBV

U **infekční mononukleózy** způsobené virem Epstein–Barrové (EBV) je velmi časté poškození jater a asi u 5 % nemocných nacházíme hyperbilirubinémii. Histologické změny v játrech jsou patrné po 5 dnech a vrcholu dosahují mezi 10. a 30. dnem onemocnění. Sinusoidy a portální prostory jsou infiltrovány velkými mononukleárními buňkami. Polymorfonukleárních leukocytů a lymfocytů přibývá a Kupfferovy buňky proliferují. Nálezů mohou připomínat i leukémii. Po klinickém uzdravení abnormální buňky vymizí, což však může trvat až 8 měsíců. Onemocnění nepřechází do chronické hepatitidy ani cirhózy.

Virus herpes simplex (HSV) může u dětí způsobit herpesvirovou hepatitidu jako součást generalizovaného herpetického onemocnění. U dospělých dochází k diseminaci HSV zřídka, především je to u pacientů s ulcerózní kolitidou, AIDS, při imunosupresivní léčbě nebo u pacientů s trans-

plantovanými orgány. Začátek je s horečkou, prostrací, elevací aminotransferáz a leukopenií. Ikterus chybí. Může se vyvinout fulminantní jaterní selhání s fatální koagulopatií. Histologicky jsou v játrech nepravidelně rozložené koagulační nekrózy, na periferii nekroz lze v některých hepatocytech prokázat eozinofilní virové inkluze, některé hepatocyty jsou mnohojaderné.

Hepatitidu mohou způsobit také *Coxsackie viry* skupiny B u dospělých, dále infekce virem varicella-zoster (VZV) může být komplikovaná hepatitidou u zdravých, i imunologicky kompromitovaných jedinců. V průběhu spalniček lze v 80 % zjistit jaterní postižení a u 5 % se vyvine ikterus. Se zvýšením sérových aminotransferáz může být spojena i rubeola. U hepatitid způsobených paramyxoviry vznikají mnohojaderné hepatocyty označované jako syncytiální „obrovské“ jaterní buňky.

EXOTICKÉ VIRY ZPŮSOBUJÍCÍ HEPATITIDU

V západní Africe se vyskytuje horečka lassa, způsobená arenavirem, který se na člověka přenáší buď z hlodavců, nebo se jedná o mezilidský přenos. V játrech nacházíme nekrózy bez zánětlivé reakce a nápadně acidofilní cytoplazmu hepatocytů. Dále je to marburská nemoc, způsobená RNA virem, který přenáší opice. První onemocnění byla pozorována v roce 1967 v Marburgu, Frankfurtu a v Bělehradě u laboratorních pracovníků, kteří se nakazili krví při práci s orgány opic (*Cercopithecus aethiops*) dovezených z Ugandy. Histopatologické změny v játrech jsou podobné jako u horečky lassa. Klinickým průběhem, jaterní histologií a elektronmikroskopickým obrazem je marburské nemoci podobná horečka ebola. Toto onemocnění se dosud vyskytlo v Zairu, Súdánu a dalších státech Afriky.

BAKTERIÁLNÍ ETIOLOGIE POSTIŽENÍ JATER

K postižení jater dochází u infekcí vyvolaných spirochetami – u leptospiróz obecně, dále u lymeské borreliózy, návratné horečky a syfilis. U Weilovy choroby, kterou způsobuje *Leptospira icterohaemorrhagiae*, jsou mírné histopatologické změny v porovnání s těžkým omezením funkce ledvin a jater. Hepatocelulární dysfunkce se odehrává na subcelulární úrovni. Hlavní histologickou změnou u autopticky vyšetřených případů je poškození jednotlivých hepatocytů, regenerace, kanalikulární cholestáza a mírná lymfocytární infiltrace portobilí i sinusů. V Kupfferových buňkách lze najít impregnačními metodami spirochety. Nekrózy jsou minimální a fokální. Ikterus je vyvolán dysfunkcí hepatocytů a akcentován renálním selháním, které snižuje exkreci bilirubinu močí. Krvácení do tkání a hemolýza zvyšují zátěž jater bilirubinem. Důležitým faktorem je také hypotenze provázená poklesem krevního průtoku játry. U jiných typů leptospiróz je obecně mírnější průběh onemocnění než u Weilovy choroby, k ikteru dochází pouze u 18 % nemocných. Hepatitida byla popsána také u lymeské borreliózy, způsobené *Borrelia burgdorferi*. V časně fázi erythema migrans bývají často mírné abnormality jaterních testů, což se po antibiotické léčbě upravuje. Lymeská borrelióza nezanechává trvalé jaterní poškození. U návratného tyfu, vyvolaného spirochetami druhu *Borrelia recurrentis* se borelie množí v játrech a dochází k hepatitidě s ložisky nekrotických krvácením, v Kupfferových buňkách jsou fagocytovány erythrocyty. V sinusech lze prokázat impregnační spirochety. U těžkých atak je bolestivá hepatosplenomegalie, ikterus a dochází ke krvácení do kůže a sliznic.

Nespecifickou akutní hepatitidu může způsobit i infekce kamylobakterem v průběhu kamylobakterové kolitidy.

Klinický obraz horečky Skalístých hor, způsobený *Rickettsia rickettsii*, může být někdy provázen ikterem a vzestupem sérových aminotransferáz. Primární cílovou buňkou rickettsií jsou endotelie. Portobilia jsou prostoupena mononukleáry a neutrofilů, na portálních cévách jsou vaskulitidy, v lumenech cév fibrinové tromby, v Kupfferových buňkách erythrocytofagocytóza. Změny na hepatocytech jsou minimální. V endoteliích lze imunofluorescenční mikroskopii prokázat rickettsie.

PROTOZOÁRNÍ ETIOLOGIE POSTIŽENÍ JATER

Malárie – v preerythrocytárním (exoerythrocytárním) stadiu se v hepatocytu vyvíjí schizont, obsahující tisíce merozoitů. Jakmile schizont praskne, merozoity jsou vypuzeny do sinusoidů a invadují erythrocyty. U terciány (*Plasmodium vivax* a *P. ovale*) se malé množství merozoitů vrací do jaterních buněk, čímž začíná relapsový cyklus. Tato klidová forma se nazývá hypnozoit, je schopna přežít v hepatocytech několik měsíců a je příčinou relapsů terciány. U tropické malárie (*P. falciparum*) hypnozoiti nejsou známi, erythrocytární schizogonie probíhá v kapilárách vnitřních orgánů. Z perzistujících erythrocytárních forem vznikají recidivy (rekrudescence). Reakce jater na infekci malarickými parazity je retikuloendoteliální, játra vykazují retikuloendoteliální proliferaci s malými důsledky pro jaterní buňky. U tropické malárie vyvolané *P. falciparum* mohou sinusoidy obsahovat shluky erythrocytů, které jsou napadeny parazity. V Kupfferových buňkách je pigment (malarický melanin), hepatocyty jsou poškozeny minimálně, vykazují mírnou steatózu. Laboratorně dochází k mírnému vzestupu aminotransferáz a hodnota sérového bilirubinu zřídka přesahuje hodnotu 50 $\mu\text{mol/l}$.

Viscerální leishmanióza (kala-azar) – v popředí klinického obrazu vidíme horečku, hepatosplenomegalii, tuhá bolestivá játra, anémii a pancytopenii. Leishmanióza je onemocněním retikuloendotelu. Játra jsou zvětšená, je přítomna hyperplazie Kupfferových buněk, které obsahují četné leishmanie, patrně i ve standardním barvení. Méně časté jsou granulomy s přítomností parazitů nebo parazitů v hepatocytech. Nekrózy jsou vzácné, u chronických případů se vyvíjí jaterní fibróza.

IKTERUS PŘI INFEKČNÍCH CHOROBÁCH (3–7)

Bakteriální pneumonie – její neobvyklou komplikací je ikterus, který je častý u Afričanů, kde může být částečně důsledkem hemolýzy u osob s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Tento ikterus je současně prehepatální a hepatocelulární. U bakteriálních pneumonií mohou být v játrech nespecifické dystrofické změny hepatocytů a reakce Kupfferových buněk. U těžkých forem jsou i známky toxického jaterního poškození.

Sepse a septický šok – u nemocných s těžkými infekcemi nejsou neobvyklé poruchy jaterních funkcí, jako mírný vzestup S-ALP a aminotransferáz. U dvou třetin nemocných vzniká ikterus a jeho přetrvávání je známkou špatné prognózy. Jaterní změny závisí na etiologii a na celkové závažnosti sepse. V histologii zjišťujeme nespecifickou septickou hepatitidu s přítomností neutrofilů v sinusech, může být výrazná kanalikulární cholestáza, steatóza, perivenulární ischemické nekrózy, případně mikroabscesy. U cholangiogenní sepse jsou zánětlivé změny na žlučových vývodech, znaky cholestázy a cholangiogenní abscesy. Syndrom ikteru při extrahepatálních infekcích je funkční a po zvládnutí infekce reverzibilní.

LOŽISKOVÉ INFEKCE JATER (3-7)

Pyogenní jaterní absces. Nejčastější příčinou abscesů v játrech je porušená střevní bariéra (nádor, divertikulitida, invazivní střevní infekce atd.) – střevo je plné mikrobů a portální žíla směřuje do jater. Kryptogenní abscesy, kterých je většina, vznikají nejspíše tímto mechanismem. Další příčinou je onemocnění žlučových. Septická cholangitida může zkomplikovat biliární obstrukci, zejména neúplnou. Řada případů je způsobena chirurgickou nebo invazivní nechirurgickou léčbou hepatobiliárních chorob, a to i přes profylaktické podávání antibiotik. Častou příčinou je také zavádění biliárních stentů při biliární či pankreatické malignitě. Absces může také komplikovat sklerotizující cholangitidu a kongenitální anomálie žlučových. Novorozenecká umbilikální sepse se může rozšířit do portální žíly s následným vznikem jaterních abscesů. Jaterní abscesy mohou být i důsledkem poškození jaterních tepen, k čemuž může dojít například při cholecystectomii. Jaterní abscesy mohou také vzniknout po lokální léčbě jaterních nádorů transhepatální chemoembolizací nebo perkutánními injekcemi, dále i po katetrizaci jaterní tepny prováděné v rámci léčby metastáz kolorektálního karcinomu. S počtem imunosuprimovaných nemocných dochází ke zvýšenému výskytu jaterních abscesů. Jsou to především nemocní po transplantaci, s HIV infekcí, nebo leukémií léčenou chemoterapií. Mezi traumatické příčiny abscesu jater patří penetrující poranění a tupá traumata z dopravních nehod. Solitární jaterní absces může být i důsledkem přímého přestupu ze sousedního septického ložiska, např. perirenálního abscesu. Zhruba polovina abscesů je kryptogenních, a to především u starších osob. Z etiologických agens jsou nejčastější *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Serratia* sp., *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris* a *Staphylococcus aureus*. Častým a běžným původcem bývá *Streptococcus milleri* a obvykle jsou přítomny i anaeroby (*Bacteroides* sp., anaerobní streptokoky, ostatní střevní anaeroby). Jaterní abscesy může vyvolávat i *Listeria monocytogenes*. Často nalézáme smíšené infekce a rezistenci vůči antibiotikům. Jaterní abscesy, které vzniknou v souvislosti s biliárními stenty, jsou často způsobeny rezistentními klebsielami, enterokokem a pseudomonádami. Makroskopicky jsou abscesy různé velikosti, od průměru 1 mm do několika centimetrů. Velké abscesy se vyklenují na povrch jater. Jsou mnohočetné nebo solitární, často obklopené vazivovou pseudokapsulou. Častější jsou v pravém laloku, protože krev z ileocékální oblasti, která se chová jako locus minoris resistentiae, směřuje právě sem. U pyleflebitidy obsahuje v. portae a její větve hnis a krevní sraženiny. Pacient s jaterním abscesem má často diabetes mellitus, onemocnění žlučových, malignitu, nebo je imunosuprimován. Většinu abscesů lze vyléčit antibiotiky a aspirací. Je vhodná punkce prováděná pod sono či CT kontrolou a následná drenáž s využitím podtlaku (Redon), kterou je někdy třeba opakovat. Punktát se vždy posílá na aerobní a anaerobní kultivaci. Lékem první volby jsou cefalosporiny 2.–3. generace, případně v kombinaci s nitroimidazoly. Samotné i.v. podávání antibiotika zřídka postačí k vyléčení. V případě mnohočetných abscesů se provádí aspirace toho největšího a menší obvykle vymizí po léčbě antibiotiky. Pokud je podezření na amébový absces, podává se před aspirací metronidazol.

Jaterní amebiáza je onemocnění tropů a subtropů. Ende-

mickou oblastí je Afrika, jihovýchodní Asie, Mexiko, Venezuela a Kolumbie. Původce *Entamoeba histolytica* se dostává do jater portální krví. Jaterní amebiáza byla zjištěna i za 30 let od primoinfekce. Améby se pomnožují a uzavírají malé intrahepatální větve v. portae. Obsahují proteolytický enzym, který ničí jaterní parenchym, v jejich cytoplazmě jsou fagocytované neutrofilů. Vzniklá ložiska jsou buď solitární, nebo mnohočetná o různé velikosti. Mnohočetné abscesy jsou časté u pacientů v Mexiku nebo na Tchaj-wanu. Obvykle má amébový absces velikost několik centimetrů a typickou lokalizaci je pravý jaterní lalok, nejčastěji kraniálně těsně pod bránicí. Centrum abscesu je tvořeno velkou nekrotickou oblastí. Klinický obraz je obvykle subakutní s příznaky trvajících až 6 měsíců. Méně často bývá průběh akutní se zimnicí, pocením a trváním kratším než 10 dnů. Ikterus nebývá obvyklý a pokud se vyvine, je jen mírný. Bolest v oblasti jater začíná jako tupá, později se stává ostrou a bodavou. Při lokalizaci abscesu u bránice se objevuje bolest v rameni zhoršovaná hlubokým dýcháním nebo kašlem. Typické je zaujímání polohy na levém boku a větší bolest v noci. V epigastriu můžeme pozorovat otok, nebo je patrné vyklenutí mezižeberních prostor. Bolestivost jater je prakticky trvalá. Bolest můžeme vyvolat pohmatem jaterního okraje nebo poklepem hrudní stěny vpravo dole. Parazitologické vyšetření stolice vzácně prokáže cysty nebo vegetativní formy *E. histolytica*. Důležitý je průkaz protilátek v séru, kdy pozitivita přetrvává ještě roky po klinickém zhojení. Komplikací amébového abscesu jater je provalení do plic nebo do pleurální dutiny, hepatobronchiální píštěl nebo plicní absces. Amébový absces lokalizovaný v levém laloku se může provalit do perikardu, provalením do peritonea vzniká akutní peritonitida. V léčbě se užívá metronidazol 750 mg 3x denně po dobu 5–10 dnů a jeho úspěšnost je 95%. Metronidazol lze podat i i.v. Punkce abscesu se provádí zřídka, a to i u abscesů velkých rozměrů. Aspirace se provádí u tenzního abscesu v levém laloku, kdy hrozí provalení do peritonea.

Jaterní postižení způsobené *Actinomyces israeli* bývá v důsledku aktinomykózy céka a appendixu. Infekce se šíří přímým přestupem nebo častěji portální žilou, ale může být i primární. V játrech se tvoří velké šedavě bílé hmoty, připomínající jaterní metastázy, které měknou a vytvářejí nahromadění hnisu, oddělená pruhy vazivové tkáně, což připomíná včelí plástev. Aktinomycety jsou většinou rozlišitelné i v běžném barvení. Nemocný je febrilní, v těžkém stavu, potí se, je vyhublý a anemický. Naléhající kůže může mít nahnědlý odstín nad tenzním abscesem, který hrozí provalením.

JATERNÍ GRANULOMY INFEKČNÍ ETIOLOGIE (3-7)

Jaterní granulomy jsou vždy součástí celkového onemocnění, na němž se podílejí i játra. Granulomy představují reakci na antigenní stimuly. Sklon jater k tvorbě granulomů je dán početnou buněčnou populací histiocytů a Kupfferových buněk. Velikost jaterních granulomů je mezi 50 a 300 μ m v průměru. Granulomy mohou být kdekoli v játrech, nejčastěji však poblíž portálních prostor, jsou ostře ohraničené a nenarušují normální jaterní architekturu. Jsou složeny z epitelioidních buněk a z různého množství lymfocytů. Splý-

váním epiteloidních buněk mohou vznikat mnohojaderné (langhansoidní) obrovské buňky, může být přítomná kazeifikace. Starší léze se mohou jizvit. Definování jemných rozdílů v morfologii granulomů, případně průkaz etiologického agens, pomáhá určit diagnózu.

Tabulka 2 uvádí přehled jaterních granulomů u infekčních chorob.

Infekce cytomegalovirem (CMV) získaná horizontálním přenosem probíhá u imunokompetentních osob zpravidla asymptomaticky. Vzácně projevuje jako CMV hepatitida. CMV hepatitida může vzniknout po transfuzi většího množství krve nebo u jedinců s poruchou imunity a zpravidla ji provází provleklá horečka. Histologicky nacházíme granulomatózní hepatitidu. Při masivních nekrózách jater může dojít i k fatálnímu průběhu. U pacientů s AIDS mohou CMV infekci doprovázet cholangitida, stenóza Vaterské papily nebo sklerotizující cholangitida. CMV hepatitida je velkým problémem u dospělých i dětí, kteří jsou příjemci ledvin a zejména jaterních transplantátů.

Základní lézí u **jaterní tbc** je granulom s kazeifikací a s Langhansovými buňkami. Obvykle se vyhojí bez jizvení, někdy však s fokální fibrózou a zvápenatěním. Jaterní tbc může vzácně vyvolat akutní jaterní selhání. Na tbc třeba myslet především u pacientů z rozvojových zemí a u nemocných s AIDS. Granulomatózní hepatitidu mohou vyvolat také atypická mykobakteria (např. *Mycobacterium scrofulaceum*, nebo *M. avium intracellulare*) jako oportunní infekce u pacientů s AIDS. Dnes již jsou vzácné pseudotumorózní jaterní tuberkulózy, mohou existovat i bez mimojaterní tuberkulózy. Mohou být mnohočetné a obsahují bílý, kazeózní obsah, často ohraničený vazivovým pouzdrem. Jaterní granulomy lze také prokázat u 62 % nemocných s lepra lepromatosa. Játra mohou být postižena také infekcí *Treponema pallidum*. V případě vrozené **jaterní syfilis** se zpočátku jedná o difuzní hepatitidu, s velkou fibroprodukcí (pazourkovitá játra). Často se narodí mrtvé dítě, nebo děti umírají krátce po narození. Pokud dítě přežije, manifestují se kromě hepatosplenomegalie a mírného ikteru i další projevy vrozené syfilidy. Diagnózu potvrzujeme sérologickým vyšetřením. U sekundární jaterní syfilis vytváří *T. pallidum* v sekundárním septikemickém stadiu v játrech fokální nekrózy hepatocytů, portální infiltráty s četnými neutrofily, někdy granulomy a vaskulitidy portálních cév. Padesát procent nemocných má zvýšené hladiny aminotransferáz, někdy nacházíme obraz těžké cholestatické žloutenky. Někdy se podaří v jaterní biopsii nalézt spirochety. V případě terciální jaterní syfilis jsou v játrech gumata velikosti od několika milimetrů do několika centimetrů. Hojením vznikají hluboké vazivové vklesliny (hepar lobatum). Jaterní gumata lze nalézt náhodně při sonografii, CT vyšetření, při operaci nebo pitvě. Sérologické vyšetření je pozitivní a léčba antibiotiky úspěšná. Bangova nemoc vyvolaná *Brucella abortus* může být komplikována také jaterními granulomy, které nelze odlišit od granulomů u sarkoidózy – u brucelózy bývají menší a méně ostře ohraničené. Původce nemoci z kočičího škrábnutí *Bartonella* (dříve *Rochalimaea*) *henselae* způsobuje tvorbu nepravidelných uzlíků s centrálními nekazefikujícími nekrózami a s palisádovitě uspořádanými histiocyty na periferii. Na periferii nekróz lze někdy prokázat gramnegativní tyčky. CT vyšetření prokáže ložiska v játrech a mediastinální a periportální lymfadenopatii. *Bartonella henselae* je také

Tab. 2. Jaterní granulomy u infekčních chorob

Viry	cytomegalovirus
mykobakterie	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. avium-intracellulare</i> <i>M. leprae</i>
spirochety	<i>Treponema pallidum</i>
bakterie	<i>Brucella</i> sp. <i>Bartonella henselae</i> <i>Tropheryma whipplei</i>
rickettsie	<i>Coxiella burnetii</i>
protozoa	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Giardia intestinalis</i>
houby	<i>Candida</i> sp. <i>Aspergillus</i> sp. <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
helminti	<i>Schistosoma mansoni</i> <i>S. japonicum</i> <i>S. haematobium</i> <i>Toxocara canis</i> <i>Fasciola hepatica</i> <i>Ascaris lumbricoides</i>

původcem bacilární (jaterní) peliózy, postihující játra a někdy i slezinu, a to nejen u HIV pozitivních, ale i v případech jiné imunoprese. V postižených orgánech nalézáme četné cystické struktury vyplněné krví, jejichž velikost je buď mikroskopická, nebo i několik milimetrů v průměru.

Whippleova choroba (intestinální lipodystrofie) je zřídka se vyskytující systémové onemocnění lymfatických uzlin a serózních blan s predilekčním postižením tenkého střeva a mezenterických uzlin. Whippleova choroba může být také provázena jaterními granulomy s PAS pozitivními prohnutými tyčinkami v cytoplazmě. V současné době se hovoří o významném podílu infekce grampozitivní aktinomycetou *Tropheryma whipplei*, což podporuje skutečnost, že u onemocnění dobře zabírají antibiotika.

Q-horečka, kterou způsobuje *Coxiella burnetii*, má převážně plicní projevy, ale příležitostně může v klinickém obraze dominovat hepatitida s klinickými rysy simulujícími anikterickou VH. V játrech zjišťujeme granulomatózní hepatitidu. Granulomy mají centrální tukovou vakuolu, intermediální fibrinový prstenec a periferní lem makrofágů.

Z **protozoárních infekcí** vede k tvorbě granulomů v játrech nejčastěji infekce *Toxoplasma gondii*. Infekce *Giardia intestinalis* může vést vzácně k tvorbě jaterních granulomů a k cholangitidě.

Z helmintózy je významná **jaterní granulomatózní reakce** na vajíčka schistosom, která je typu reakce pozdní hypersenzitivity a je vyvolána antigenem uvolněných z vajíček. Důležitou roli při tvorbě granulomu zde hrají pomocné lymfocyty typu Th2. Jaterní schistosomiáza je obvykle kompli-

kací střevního onemocnění, neboť vajíčka se do jater dostávají cestou mezenterických žil. Játra napadají *Schistosoma mansoni* a *S. japonicum*. Příležitostně jaterní poškození může vyvolat i *S. haematobium*. V klinickém obrazu jsou játra a slezina zpočátku tuhá, hladká a dobře hmatná. Následuje jaterní fibróza, později se rozvíjí portální hypertenze, která se může objevit až po letech od původní infekce. Vyvíjejí se jícnové varixy, velikost jater se zmenšuje a slezina se výrazně zvětšuje. Může se vyvinout také ascites a otoky. V krvi nacházíme leukopenii a anémii. Granulomy v játrech může způsobit i infekce *Toxocara canis*, u které lze také zjistit hepatomegalii, recidivující pneumonie, eozinofilii a hypergamaglobulinemii. CT vyšetření může u této infekce prokázat v játrech četné hypodenzní modulární léze různé velikosti. Příležitostně lze v játrech nalézt granulomy a vajíčka u infekce motolicí jaterní *Fasciola hepatica*, u které v akutním stadiu odpovídá klinický obraz cholangitidě s horečkou, bolestí v pravém podžebří a hepatomegalii. U infekce *Ascaris lumbricoides*, která je zvláště častá na Dálném Východě, v Indii a jižní Africe, se vajíčka tohoto červa dostávají do jater retrográdně žlučovými cestami a vyvolávají imunologickou reakci. Vajíčka, obrovské buňky a granulomy jsou obklopeny hustým eozinofilním infiltrátem.

MYKOTICKÉ INFEKCE JATER (3-7)

Tyto infekce postihují obvykle imunokompromitované nemocné, včetně pacientů s AIDS, s akutní leukémií, s karcinomy a po transplantaci jater. Játra bývají postižena spolu s dalšími orgány, jako jsou ledviny, slezina, srdce, plíce a mozek. V diagnostice nám pomáhá sonografie, kdy zjišťujeme mnohočetná hypochogetní ložiska v játrech a slezině, dále CT jater. V jaterní biopsii jsou obvykle patrné granulomy, vyvolávající agens můžeme identifikovat odpovídajícím barvením a kultivací a následně použít patřičnou antimykotickou léčbu. Nejčastěji se jedná o diseminovanou kandidózu, aspergilózu, kryptokokózu, histoplazmózu, kokcidioidomykózu nebo parakokcidioidomykózu.

CYSTY JATER INFEKČNÍ ETIOLOGIE (3-7)

Echinokokóza – onemocnění je vyvoláno larválním či cystickým stadiem tasemnice *Echinococcus granulosus*, jejímž definitivním hostitelem je pes a mezihostitelem člověk, ovce a hovězí dobytek. Z vajíčka se uvolňuje larva, která prochází střevní sliznicí a je zanesena portální krví k játrům, kde se vyvine cysta. V játrech vzniká 70 % hydatidových cyst, zbytek se vyvíjí v plicích, slezině, mozku nebo kostech. Tekutina v cystách obsahuje bílkoviny a je antigenní. Je-li uvolněna do cirkulace, může vzniknout eozinofilie a anafylaktický šok. Nekomplikovaná cysta může být němá a k jejímu objevení může dojít náhodně. Podezření na hydatidovou cystu by měl vyvolat nález zaobleného hladké-

ho útvaru, vycházejícího z jater u nemocného bez jiných klinických příznaků. Jedinou potíží může být tupá bolest v pravém podžebří a někdy pocit rozpínání břicha. Častá je ruptura cysty do dutiny břišní, která má za následek vznik mnohočetných cyst v peritoneální dutině. Cysta se může také provalit do žlučovodů, což může mít za následek vyléčení nebo cholestatický ikterus s recidivující cholangitidou. Provalení do tlustého střeva vede k eliminaci per rectum a sekundární infekci cysty. Cysta se může také provalit do plic s následným vykašláváním dceřiných cyst. Provalení do jaterních žil vede k Buddově–Chiariho syndromu. Základní vyšetřovací metodou je sonografie a CT, které prokáží solitární nebo mnohočetné cysty, které mohou být uni- nebo multilokulární a tenko- či tlustostěnné.

U **alveolokokózy**, způsobené larválním stadiem tasemnice *Echinococcus multilocularis*, jsou mezihostitelem hlodavci a definitivním hostitelem lišky. Růst larev v játrech vyvolává jaterní nekrózu a silnou granulomatózní reakci. Hydatidová cysta se chová jako lokálně rostoucí nádor. V léčbě kombinujeme chemoterapii s resekci postižené části jater. V některých případech je nutná i transplantace jater.

Zkratky

CMV	– cytomegalovirus
CT	– počítačová tomografie
EBV	– virus Epstein-Barr
HCV	– virus hepatitidy C
HSV	– virus herpes simplex
PAS	– histo-chemické barvení (periodic acid-Schiff)
TTV	– TT virus
SENV	– SEN virus
S-ALP	– alkalická fosfatáza v séru
VH	– virová hepatitida
VZV	– virus varicella-zoster

LITERATURA

1. **Husa, P.:** Virové hepatitidy. 1. vyd. Praha, Galén, 2005, 247 s.
2. **Krekulová, L., Řehák, V.:** Virové hepatitidy. Prevence, diagnostika a léčba. 2. vyd. Praha, Triton, 2002, 167 s.
3. **Kuntz, E., Kuntz, H. D. (eds.):** Hepatology. Principles and Practice. 2nd ed. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 2006, 906 s.
4. **Herman, R. B., Koziel, M. J.:** Miscellaneous Infections of the Liver, s. 249-261. In: Bacon, B. R., O'Grady, J. G., DiBisceglie, A. M., Lake, J. R.: Comprehensive Clinical Hepatology. 2nd ed., Elsevier, 2006, 723 s.
5. **Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R. (eds.):** Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, 3661 s.
6. **Infections of the Liver, s. 191-214.** In: Bannister, B. A., Begg, N. T., Gillespie, S. H. (eds.): Infectious diseases, 2nd ed. Oxford, Blackwell Science, 2000, 506 s.
7. **Boyer, T. D., Wright, T. L., Manus, M. P.:** Zakim and Boyer's Hepatology. 5th ed. Canada, Elsevier-Saunders, 2006, 1516 s.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Genetická variabilita cytokinů ve vztahu k riziku pooperačních komplikací

Maruna P.

Ústav patologické fyziologie 1. LF UK, Praha

SOUHRN

Genový polymorfismus hlavních pro- a protizánětlivých cytokinů, zejména faktoru nekrotizujícího tumory- α , interleukinu (IL)-1 β , IL-6, IL-8 a IL-10, ovlivňuje průběh fyziologické tkáňové reakce na operační trauma. Klinické studie posledních let se snaží prokázat, že genotyp pacienta významně určuje intenzitu pooperační tkáňové odpovědi a výskyt pooperačních komplikací, a je tak nezávislým prognostickým faktorem pooperačního průběhu. Ukazuje se rovněž, že dopad jednotlivých genetických variant může být rozdílný ve vztahu k závažnosti potraumatického SIRS a ve vztahu k tíži a prognóze sepse. Takovéto zjištění může být pro klinika brzy transformováno do stanovení perioperačního rizika – zahrnutí genomového profilu markerů důležitých v zánětlivé, trombotické, cévní a neurologické odpovědi na perioperační stres.

Klíčová slova: faktor nekrotizující tumory- α , genový polymorfismus, interleukin-6, pooperační sepsis.

SUMMARY

Maruna P.: Genetic Variability of Cytokines in Relation to the Risk of Post-surgical Complications

Gene polymorphism of the principal pro- and anti-inflammatory cytokines, namely that of tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 a IL-10, can influence the course of the physiological tissue reaction to operation trauma. Recent clinical studies try to confirm that the patient's phenotype significantly determines both the intensity of post-surgical tissue response and the incidence of post-surgical complications and therefore it represents an independent prognostic factor of the postsurgical development. It appears that the impact of individual genetic variants can differ in the relation to the seriousness of the posttraumatic SIRS and in the relation to the danger and prognosis of the sepsis. For clinicians, such findings can be soon transformed into the estimation of perisurgical risks – including genome profile of markers critical for the inflammatory, thrombotic, vascular and neurological response to post-surgical stress.

Key words: tumor necrotising factor- α , gene polymorphism, interleukin 6, postoperative sepsis.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 128–131.

Traumatem indukovaná aseptická zánětlivá reakce s uvolněním prozánětlivých cytokinů je reakcí fyziologickou, primárně obrannou. Intenzivní a prolongovaná systémová odpověď charakteru SIRS (systemic inflammatory response syndrome), ale současně představuje významný predisponující faktor rozvoje závažných pooperačních komplikací. Je známou skutečností, že operační zákrok srovnatelně závažnosti a lokalizaci indukuje u různých pacientů výrazně rozdílnou zánětlivou reakci. Intenzita této pooperační obranné odpovědi výrazně kolísá v závislosti na věku, pohlaví, interní komorbiditě, nutričním stavu a dalších faktorech, které jsou zahrnuty do hodnocení operačního rizika.

PERIOPERACNÍ GENOMIKA

Ke značnému pokroku v pochopení patofyziologie pooperační stresové odpovědi přispěla tzv. perioperační genomika, zaměřená na hledání genetických a molekulárních determinant, které predisponují ke zvýšenému riziku pooperačních komplikací. Perioperační genomika znamená aplikaci genetického přístupu k odhalení fyziologického důvodu, proč se podobní pacienti za podobných podmínek dramaticky liší v pooperačním průběhu.

Experimentální i první klinické studie z posledních let potvrzují, že individuální rozdíly určující intenzitu zánětlivé odpovědi na inzult různé povahy (infekce, operace, polytrau-

ma) lze skutečně hledat na genetické úrovni. Zejména na úrovni regulace genové exprese časných pro- i protizánětlivých cytokinů, které hrají klíčovou úlohu v iniciaci a delokalizaci zánětu – zejména faktoru nekrotizujícího tumory- α (TNF α), interleukinu (IL)-1 β , IL-6, IL-8 a IL-10. Mezi jinými se právě tyto cytokiny uplatňují v potraumatickém zánětlivém procesu v rovině lokální i systémové a jejich neadekvátní exprese může ovlivnit prognózu pacienta (1).

Plazmatické koncentrace zejména IL-6, TNF α a IL-8 korelují se závažností poranění a jsou využitelné jako prognostické faktory po polytraumatu, nebo po rozsáhlém chirurgickém výkonu. Zejména IL-6 je pokládán mezi zánětlivými parametry za jeden z nejužitečnějších markerů k identifikaci vysoce rizikových pacientů v perioperačním období. Existuje korelace mezi časným vzestupem IL-6, závažností potraumatické SIRS a výskytem metabolických a orgánových komplikací. Na druhou stranu Giannoudis (2) neprokázal, že by byl IL-6 prediktorem septických komplikací po polytraumatu. Podle jiné studie také u pacientů v sepsi hladina IL-6 nekorelovala s prognózou.

Dlouho známá skutečnost, že stimulace lidských leukocytů zánětlivým podnětem *in vitro* (např. endotoxinem, bakteriálním lipopolysacharidem) vykazuje velké individuální rozdíly v sekreci řady cytokinů, naznačuje, že genetická komponenta zde hraje rozhodující roli.

V posledních několika letech byl u řady lidských cytokinů prokázán výrazný genový polymorfismus v regulačních regionech, který ovlivňuje bazální i stimulovanou transkripční aktivitu genu. Polymorfismus promotového úseku genu je nejčastěji dán záměnou 1 nukleotidu – single nucleotide polymorphism (SNP). Většina těchto variant je zřejmě zcela asymptomatická, některé z nich ale vedou k vystupňované nebo naopak potlačené produkci cytokinu, a to jak spontánní, tak i indukované zánětlivým podnětem. Specifické polymorfismy jsou tedy spojeny se zvýšenou nebo sníženou syntézou některých cytokinů *in vitro* i *in vivo*.

INTERLEUKIN-6

IL-6 je ústředním cytokinem zánětlivé odpovědi. Jeho hlavním zdrojem v zánětlivém období jsou monocyto/makrofágy, v menší míře pak endotel, polymorfonukleární leukocyty a řada dalších buněčných typů. IL-6 je hlavním stimulatorem tvorby proteinů akutní fáze v játrech (3, 4). Mezi prozánětlivými cytokiny představuje právě IL-6 jeden z nejvýznamnějších mediátorů časné odpovědi na trauma. IL-6 je jedním z nejlepších prognostických markerů u polytraumat. Permanentně zvýšený IL-6 je spojen se špatnou prognózou po traumatu, zatímco signifikantně nižší hladiny IL-6 jsou nacházeny u pacientů, kteří přežívají komplikace v posttraumatickém období.

Nejlépe je dokumentován vliv nejčastějšího polymorfismu genu pro IL-6 (-174C/G), jeho dopad na transkripční aktivitu, na plazmatické hladiny IL-6 i klinické důsledky tohoto fenoménu. Nově bylo zjištěno, že homozygoti IL-6-174G/G mají vyšší plazmatické hladiny IL-6 než nosiči alely C (5), vyšší riziko rozvoje SIRS po polytraumatu (6), vyšší riziko komplikací po appendicitidě (perforace, gangréna, nekróza) a signifikantně delší dobu hospitalizace po koronární revaskularizaci (7). Pro zajímavost

uvedme, že nosiči G alely v pozici -174 mají vyšší energetický výdej než nosiči C alely, a tak mohou mít i nižší body mass index (BMI).

Nutno zmínit, že IL-6 je ve značné míře produkován i v klidovém období, zejména v tukové tkáni, proto se zájem soustřeďuje i na možnou úlohu jeho genového polymorfismu v patogenezi chronických onemocnění. Zmíněný polymorfismus IL-6-174C/G například ovlivňuje inzulínovou rezistenci, což je v souladu s teorií chronické zánětlivé aktivity v patogenezi inzulínové rezistence a vzniku diabetes mellitus 2. typu.

FAKTOR NEKROTIZUJÍCÍ TUMORY- α

První cytokin v kaskádě zánětlivé odpovědi je TNF α . Jeho gen je lokalizován na chromozómu 6p21.3 uvnitř MHC regionu. Jedná se o vysoce polymorfní region a gen pro TNF α sám se vyskytuje ve velkém množství variant. Některé z těchto polymorfismů zasahují do alel HLA I. a II. třídy. Existuje již řada studií ukazujících vliv různých alel na funkci TNF genu, na hladinu tohoto cytokinu *in vitro* i *in vivo*. Například TNF α -Nco1 polymorfismus a polymorfismus v pozici -308 koreluje se zvýšenou sekrecí TNF α . Elsasser (8) ve své studii použil geneticky modifikovaná teleta, reagující na zánětlivý podnět (endotoxin) excesivní produkcí TNF α . Ve srovnání s normálními jedinci se experimentálně navozený zánět u těchto zvířat vyznačoval excesivním a protrahovaným průběhem a horší prognózou. Nicméně klinický dopad polymorfismu TNF je hodnocen především u onemocnění, která jsou ve vztahu k HLA antigenům, např. u diabetes mellitus 1. typu, nebo u revmatoidní artritidy. Novou oblastí výzkumu je zřejmě stejně významný polymorfismus receptorů pro TNF (9).

DALŠÍ CYTOKINY

Nejen polymorfismus genů pro IL-6 a TNF α , ale i výrazná genetická variabilita dalších cytokinů, zejména IL-1 β , IL-8 a IL-10 je spojena s predispozicí pro řadu zánětlivých onemocnění včetně artritidy, pneumonie a sepse (10). Tyto genetické dispozice jsou prokazatelně zprostředkovány právě individuálními rozdíly v produkci a plazmatických koncentracích cytokinů (11).

Genetická rodina IL-1 sestává z 10 členů, z nichž 3 geny kódují plazmatické proteiny IL-1 α , IL-1 β a IL-1ra. Genový polymorfismus je spojen s variabilní produkcí těchto cytokinů a podle dosavadních poznatků se uplatní ve vnímavosti k zánětům (dokumentováno ve vztahu k riziku reakce štetu proti hostiteli po transplantaci) (12). Naše znalosti jsou ale velmi limitované vzhledem ke komplexnímu působení IL-1 během zánětu.

IL-8 je významným chemotaktickým a aktivačním faktorem neutrofilů a uplatňuje se významně například v rozvoji syndromu akutní dechové tísně (ARDS). V Hildebrandově studii (6) se ukázalo, že polymorfismus IL-8-251, resp. přítomnost alely A je statisticky významně spojena s vyšším stupněm potraumatického SIRS i s vyšším rizikem potraumatického ARDS. Potvrzení tohoto fenoménu ale vyžaduje další studie.

Na základě recentních experimentálních studií i prvních

klinických poznatků tak lze předpokládat, že nejenom monitorování plazmatických koncentrací cytokinů v perioperačním období, ale i předoperační genetický skrínink nejvýznamnějších polymorfizmů může poskytnout důležitý diagnostický nástroj pro predikci potraumatických komplikací. Takovéto zjištění může brzy pro klinika být transformováno do stanovení perioperačního rizika – zahrnutí genomového profilu markerů důležitých v zánětlivé, trombotické, cévní a neurologické odpovědi na perioperační stres.

VÝZNAM POLYMORFIZMU CYTOKINŮ V CHIRURGII

Pro průkazné výsledky experimentů *in vitro* zatím ve většině případů chybí korelace s klinickými studiemi. V některých případech jsou klinické výsledky dokonce v rozporu s experimentálními poznatky. Dobře to dokládají časté polymorfizmy TNF α -NCo1 a IL-1 β -Taq1, které *in vitro* významně ovlivňují stimulovanou produkci těchto spouštěcích prozánětlivých cytokinů, ale jejich klinický význam je zřejmě minimální. Klinická situace je o poznání komplikovanější než experiment *in vitro* a je třeba zohlednit i další rizikové faktory. Především se ale nejedná o reakci jediného cytokinu, ale o souhrn řady vzájemně synergických i antagonistických faktorů cytokinové sítě. Příkladem může být jeden z výsledků studie PEGASUS (Perioperative Genetics and Safety outcomes Study), dokládající, že teprve kombinace polymorfizmu 2 minoritních alel IL-6 (-174G/C) a C-reaktivního proteinu (3'UTR 1846C/T) je spojena s trojnásobným zvýšením rizika cévní mozkové příhody po kardiokirurgickém výkonu, zatímco izolovaný SNP se nijak neprojevuje (13).

Podobně bylo prokázáno, že polymorfizmus TNF-308G/A a IL-1 β -511C/T se u kriticky nemocných pacientů promítá výrazněji do systémové produkce IL-6 než do vlastní tvorby TNF α , resp. IL-1 β . Tento vztah se ukáže jasnější, když si uvědomíme, že TNF α a IL-1 β jsou hlavními stimulatory tvorby IL-6 v době zánětu. Reakce cytokinů se navíc odehrává především na lokální úrovni, kterou plazmatické koncentrace nedokáží vždy reflektovat.

Studií u chirurgických pacientů je zatím málo a soustřeďují se téměř výhradně na výkony kardiokirurgické a na orgánové transplantace (hledání genetických determinant rejekce štěpu) (14–16). Dosud největší výzkumný projekt, studie PEGASUS pokrýval soubor 1635 kardiokirurgických pacientů s revaskularizačními výkony a kromě dalších kandidátních genů (angiotensinogenu, apolipoprotein E ad.) vyhodnotil 10 polymorfizmů TNF α , IL-6 a CRP. Potvrdil pozitivní vztah mezi polymorfizmem IL-6-174G/C a pooperační renální dysfunkcí 17. Další studie GENDER (GENetic DEterminants of Restenosis) obdobně prokázala vztah polymorfizmu TNF α k restenóze po perkutánní koronární intervenci (18).

Nelze přehlédnout často rozporné výsledky dosavadních studií hodnotících vztah genomového polymorfizmu cytokinů a posttraumatických komplikací. Hlavním problémem těchto studií je nehomogenita a nedostatečná velikost vyšetřovaného souboru, která by zohledňovala i další rizikové faktory – pohlaví, věk, základní onemocnění, stejně jako obtížně hodnotitelný vliv alterace transkripční regulace cytokinové exprese traumatem a kritickým onemocněním.

Ukazuje se rovněž, že dopad jednotlivých genetických variant může být rozdílný ve vztahu k závažnosti potraumatického SIRS a ve vztahu k tíži a prognóze sepse. To by například mohlo vysvětlit rozporné výsledky studií ukazujících, že vysoká hladina IL-6 nedokáže predikovat septické komplikace u polytraumatických pacientů, ale dokáže odlišit pacienty, kteří rozvinou těžší SIRS.

Dosud nevyřešenou otázkou komplikující srovnání jednotlivých studií jsou i etnické rozdíly v zastoupení nejčastějších polymorfizmů, nejnápadnější mezi bílou a afroamerickou populací (studie PEGASUS), ale i v rámci Evropy (13, 17). Ze dvou srovnatelných studií například vyplývají rozdíly běžného polymorfizmu IL-6 -174C/G. G alela se vyskytuje u 72 % italské populace, ale jen u 48 % Finů.

ZÁVĚR

Přes rychle přibývající poznatky o vlivu genomového polymorfizmu cytokinů v patogenezi akutních i chronických onemocnění tak zůstává jeho význam v chirurgii, zejména u rozsáhlých nitrobřišních výkonů, nevyjasněný. Potvrzení významu genetického polymorfizmu pro průběh pooperačního SIRS je předpokladem pro jeho začlenění mezi rutinní vyšetřovací metody u plánovaných výkonů u rizikových pacientů.

Je třeba zodpovědět některé základní otázky. Pokud genotyp modifikuje stresovou odpověď na operační trauma, pak jakým způsobem? Moduluje maximální dosažené hladiny většiny vyplavených cytokinů, nebo posouvá rovnováhu ve prospěch prozánětlivých či protizánětlivých mediátorů? Je tímto posunem možné vysvětlit vyšší incidenci pooperačních komplikací?

A dále, je předoperační genetická analýza nejvýznamnějších rizikových polymorfizmů zánětlivých faktorů ekonomicky zdůvodnitelná? Pokud ano – pak u kterých pacientů a u jakých typů výkonů? Teprve po zodpovězení těchto otázek je možné zohlednit případně genetické riziko chirurgického pacienta v předoperační přípravě, volbě techniky operace (miniinvazivní technika) a v perioperačním monitoringu.

Zkratky

ARDS	– syndrom akutní dechové tísně
BMI	– body mass index
SIRS	– systemic inflammatory response syndrome
SNP	– single nucleotide polymorphism

LITERATURA

1. **Gürlich, R., Maruna, P.:** Cytokines in pathogenesis of serious post-surgical conditions. Praha, Acta Universitatis Carolinae, 2002, 58 s.
2. **Giannoudis, P. V., Smith, M. R., Evans, R. T. et al.:** Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients. Acta Orthop. Scand., 1998, 69, s. 184-188.
3. **Maruna, P., Gürlich, G.:** Acute phase proteins in model situations. Praha, Acta Universitatis Carolinae, 2003, 110 s.
4. **Maruna, P.:** Proteiny akutní fáze. Praha, Maxdorf, 2004, 282 s.

5. **Cardellini, M., Perego, L., D'Adamo, M. et al.:** C-174G polymorphism in the promoter of the interleukin-6 gene is associated with insulin resistance. *Diabetes Care*, 2005, 28, s. 2007-2012.
6. **Hildebrand, F., Pape, H. C., Griensven, M. et al.:** Genetic predisposition for a compromised immune system after multiple trauma. *Shock*, 2005, 24, s. 518-522.
7. **Bittar, M. N., Carey, J. A., Barnard, J. et al.:** Interleukin 6 G-174C polymorphism influences outcome following coronary revascularization surgery. *Heart Surg. Forum*, 2005, 8, s. E140-E145.
8. **Elsasser, T. H., Blum, J. W., Kahl, S.:** Characterization of calves exhibiting a novel inheritable TNF-alpha hyperresponsiveness to endotoxin: associations with increased pathophysiological complications. *J. Appl. Physiol.*, 2005, 98, s. 2045-2055.
9. **Hajeer, A. H., Hutchinson, I. V.:** TNF-alpha gene polymorphism: clinical and biological implications. *Microsc. Res. Tech.*, 2000, 50, s. 216-228.
10. **Stuber, F., Klaschik, S., Lehmann, L. E. et al.:** Cytokine promoter polymorphisms in severe sepsis. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 41, s. S416-S420.
11. **Chimienti, G., Aquilino, F., Rotelli, M. T. et al.:** Lipoprotein(a), lipids and proinflammatory cytokines in patients undergoing major abdominal surgery. *Br. J. Surg.*, 2006, 93, s. 347-353.
12. **Cullup, H., Stark, G.:** Interleukin-1 polymorphisms and graft-vs-host disease. *Leuk. Lymphoma*, 2005, 46, s. 517-523.
13. **Grocott, H. P., White, W. D., Morris, R. W. et al.:** Perioperative Genetics and Safety Outcomes Study (PEGASUS) Investigative Team: Genetic polymorphisms and the risk of stroke after cardiac surgery. *Stroke*, 2005, 36, s. 1854-1858.
14. **Lehmann, L. E., Schroeder, S., Hartmann, W. et al.:** A single nucleotide polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is related to inflammatory response in coronary bypass surgery using cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2006, 30, s. 59-63.
15. **Marder, B., Schroppel, B., Murphy, B.:** Genetic variability and transplantation. *Curr. Opin. Urol.*, 2003, 13, s. 81-89.
16. **Ryan, T., Balding, J., McGovern, E. M. et al.:** Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with polymorphisms in TNF and IL-10 genes. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, 73, s. 1905-1909.
17. **Stafford-Smith, M., Podgoreanu, M., Swaminathan, M. et al.:** Perioperative Genetics and Safety Outcomes Study (PEGASUS) Investigative Team: Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005, 45, s. 519-530.
18. **Monraats, P. S., Pires, N. M., Schepers, A. et al.:** Tumor necrosis factor-alpha plays an important role in restenosis development. *FASEB J.*, 2005, 19, s. 1998-2004.

Práce je součástí grantového úkolu IGA MZ NR 9223-3.

KNIHY

Lochmann, O.: ANTIMIKROBNÍ TERAPIE V PRAXI

Praha, Triton, 2006, 204 s., první vydání, formát 145x205 mm, váz., čb, cena 290 Kč. ISBN 80-7254-826-3.

Po dvou úspěšných monografiích „Základy antimikrobiální terapie“ a „Vademecum antiinfekční terapie“ (obě Triton 1999, resp. 2005) přichází doc. MUDr. O. Lochmann, CSc. s malou monografií „Antimikrobiální terapie v praxi“. Zatímco obě předchozí byly určeny spíše pro pregraduální studium (i když se uplatnily také v postgraduálním studiu – v přípravě na atestace především z vnitřního lékařství, pediatrie a všeobecného lékařství), je tato určená především praktikujícím lékařům. Důvodem k jejímu napsání byla snaha informovat především praktikující lékaře o nových antimikrobiálních léčivech, jejich vlastnostech a účincích. Opakovaně se totiž ukázalo, že nedostatečná nebo jen částečná

informovanost vede k chybám ve výběru, dávkování a dokonce může mít i významné nežádoucí důsledky. Důkazem pro toto tvrzení je objektivně potvrzený, stále vzrůstající a velmi nebezpečný růst bakteriální rezistence.

Obsah knihy je rozdělen do 19 kapitol, pro informaci výjimám: Základní údaje (30 s.), Přehled nejdůležitějších antiinfekčních látek (70 s.), Hlavní kontraindikace a nežádoucí účinky antiinfekčních léčiv (7 s.), Antimikrobiální terapie infekčních onemocnění (5 s.), Návrh iniciální léčby u hlavních infekčních onemocnění (31 s., s kapitolou „Přehled nejdůležitějších antiinfekčních látek“ nejen nejrozsáhlejší, ale i nejdůležitější kapitola knihy), Nejčastěji používaná antimikrobiální profylaxe, a kratší kapitoly o cílené léčbě některých infekčních onemocnění (meningitidy, infekční endokarditida, pohlavní choroby, AIDS), Zásady léčby antibiotiky v ordinaci praktického lékaře (8 s.) a Antibiotická politika v České republice (2 s.).

Text je psán velmi dobrou češtinou, je úsporný, informačně hodnotný. Spektrum antimikrobiálních léků je kompletní, zahrnuje antimikrobiální léčiva, antibakteriální chemoterapeutika, anti-tuberkulotika, antimykotika, antivirotika i antiparazitika. Je doplněn řadou pěkných, přehledných tabulek (proč jsou číslovány jen do tab. 14?) často používajících zkratky (jejich přehled je v tab. 7(?), ale je, bohužel, neúplný). Literatura i rejstřík – v němž se dobře hledá – jsou přiměřeného rozsahu.

Co napsat závěrem? Shodně s recenzentem (prof. MUDr. M. Kolář, PhD.) mohu konstatovat, že autor předložil praktikujícím lékařům velmi kvalitní dílo a učinil tak s jeho pečlivostí i důkladností. Knihu mohu doporučit (nejen) praktikujícím lékařům: I specialisté jiných oborů v ní totiž mohou najít vodítko pro každodenní práci.

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

PŮVODNÍ PRÁCE

Patogenní *Entamoeba histolytica* – vzácný výskyt u osob s mikroskopickým nálezem cyst ve stolici

Nohýnková E., Pyšová I., Tůmová P., ¹Tolarová V.

Oddělení tropické medicíny, III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce, Praha
¹Zdravotní ústav, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Na základě mikroskopického průkazu cyst ve stolici je ročně v České republice zachyceno 40–50 případů infekce *Entamoeba histolytica/dispar*. Skutečný počet pacientů s nákazou patogenní *Entamoeba histolytica*, původcem střevní a mimostřevní amébozy, ale není znám, protože mikroskopickým vyšetřením nelze odlišit patogenní druh *E. histolytica* od morfologicky identického, ale nepatogenního druhu *E. dispar*. Cílem studie bylo 1. zjistit pomocí metody multiplex nested PCR zastoupení patogenního a nepatogenního druhu améb mezi pacienty, kteří vylučují cysty, 2. ověřit specifitu PCR pro průkaz obou druhů.

Metody a výsledky. Pomocí PCR jsme vyšetřili vzorky stolice 68 osob s mikroskopickým nálezem cyst *E. histolytica/dispar*. Analýza prokázala, že 65 osob (95,6 %) vylučovalo *E. dispar*, zatímco jen tři pacienti (4,4 %) byli nakaženi *E. histolytica*.

Závěry. Výsledky jasně ukazují, že počet osob infikovaných patogenní *E. histolytica* je v České republice velmi nízký a současně poukazují na potřebu specifického druhového určení před zahájením léčby střevní amébozy.

Klíčová slova: *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, nested PCR, střevní améboza.

ABSTRACT

Nohýnková E., Pyšová I., Tůmová P., Tolarová V.: Pathogenic *Entamoeba histolytica* – A Rare Incidence in Persons Microscopically Positive for Cysts in Faeces

Background. In the Czech Republic, 40 to 50 cases of *Entamoeba histolytica/dispar* infections are reported annually to the National Reference Laboratory for diagnostics of intestinal parasitoses. However, the actual number of patients with *Entamoeba histolytica* infection is unknown as diagnosis relies on cyst detection in faecal samples by microscopy, the method which cannot differentiate between pathogenic *E. histolytica* and nonpathogenic *E. dispar*. The aim of this study was 1. to evaluate the proportions between *E. histolytica* and *E. dispar* in patients, mainly travellers, using multiplex nested PCR technique, 2. to evaluate specificity of the technique for detection of these species.

Methods and Results. Faecal samples from 68 patients microscopically positive for cysts of *E. histolytica/dispar* were tested by PCR. Of these, 65 persons (95.6 %) were positive for *E. dispar*, whereas only 3 patients (4.4 %) were positive for *E. histolytica*.

Conclusions. This study shows that the number of patients infected with pathogenic *E. histolytica* is very low in the Czech Republic and points to the necessity of differentiation of *Entamoeba* species for physician's decision in treatment of *E. histolytica*- or *E. dispar*-infected persons.

Key words: *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, nested PCR, intestinal amoebiasis. No.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 132–136.

V lumen tlustého střeva člověka lze nalézt 6 druhů améb: *Entamoeba dispar*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana* a *Iodamoeba bütschlii*. Pět z nich představuje nepatogenní střevní parazity, neschopné vyvolat onemocnění. Při jejich záchytu tudíž není nutná kauzální léčba. Pouze jediný druh, *Entamoeba histolytica*, je primárně patogenní a může být původcem onemocnění, amébozy (1). Díky schopnosti napadat a pronikat střevní stě-

nou a díky odolnosti vůči komplementu vyvolává *E. histolytica* jak střevní, tak mimostřevní nákazy. Zejména mimostřevní forma amébozy, která se ve více než 95 % případů manifestuje jako jaterní absces, může, není-li včas rozpoznána a léčena, ohrozit život. Aktuální rozšíření *Entamoeba histolytica* ve světě ale není známo přesto, že tento významný lidský patogen byl objeven a popsán již v roce 1875 (2). Hlavní důvod tkví v tom, že tlusté střevo člověka kolonizují dva morfologicky

identické druhy améb, z nichž jeden je patogenní (*E. histolytica*) a druhý nepatogenní (*E. dispar*). Existence dvou mikroskopicky nerozlišitelných druhů však byla prokázána teprve začátkem 90. let 20. století, kdy byly v genomu améb považovaných za „nepatogenní“ kmeny *Entamoeba histolytica* zjištěny takové rozdíly (3–5), které umožnily uznat nepatogenní *Entamoeba dispar* jako validní samostatný druh (6). Do té doby převažoval mezi odbornou veřejností názor, že střevo kolonizuje pouze patogenní druh *Entamoeba histolytica* s různým stupněm virulence (7–9). Tím byla vysvětlována převaha náhodných nálezů cyst améb u asymptomatických osob (a to i přesto, že již v roce 1925 francouzský parazitolog E. Brumpt vyslovil hypotézu o osídlení lidského střeva dvěma morfologicky identickými druhy améb, které se liší patogenitou. Brumpt vycházel z pozorování, že ke klinické manifestaci nákazy dochází pouze u 10 % infikovaných osob. Na základě své hypotézy popsal již roku 1925 pod jménem *Entamoeba dispar* nový, nepatogenní druh lidské střevní améby (10). Jeho hypotéza však nebyla přijata.). Protože v průběhu 20. století byly všechny epidemiologické studie zaměřené na rozšíření *E. histolytica* (11, 12) založeny na mikroskopickém záchytu cyst ve stolici, tedy na metodě, která nedovoluje rozlišit patogenní a nepatogenní druh, jejich závěry logicky směřují výskyt obou druhů, a tudíž nemají pro posouzení rozšíření *E. histolytica* žádnou hodnotu. Vzhledem k závažnosti infekcí působených *E. histolytica*, na které ročně umírá odhadem 100 000 osob (12), je proto jedním z hlavních cílů současného výzkumu amébozy poznání skutečného rozšíření původce ve světě (1). Česká republika není endemickou oblastí výskytu těchto améb, což však neznamená, že se zde nemohou případy autochtonní amébozy, tj. nákazy *E. histolytica* získané na našem území, sporadicky vyskytnout (2, 13, 14). Naopak jako typická střevoevropská země se standardní turistikou často zaměřenou právě na endemické oblasti výskytu *E. histolytica* (indický subkontinent, jihovýchodní Asie, Nepál) může díky neimunním cestovatelům sloužit jako indikátor zastoupení patogenního a nepatogenního druhu ve světě.

Rozlišení *E. histolytica* a *E. dispar* lze provést řadou experimentálních metod, z nichž dvě doznaly uplatnění i v laboratorní praxi: izoenzymová analýza založená na průkazu tzv. diagnostických enzymů (7) a polymerázová řetězová reakce (PCR) detekující specifické fragmenty amébové DNA (9, 15). Zatímco první metoda, která byla ještě donedávna považována za „zlatý standard“, vyžaduje izolaci a pomnožení améb *in vitro* v kultivačním médiu, při druhé metodě lze jako výchozí materiál použít DNA izolovanou přímo ze stolice. V této studii jsme pro rozlišení obou druhů použili metodu multiplex nested PCR (16) v modifikaci vhodné pro rutinní diagnostické vyšetření. Rovněž jsme ověřili specifitu zvoleného postupu a způsoby uchovávání vzorků pro izolaci a následnou amplifikaci DNA *Entamoeba histolytica* a *E. dispar*.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Izolace DNA

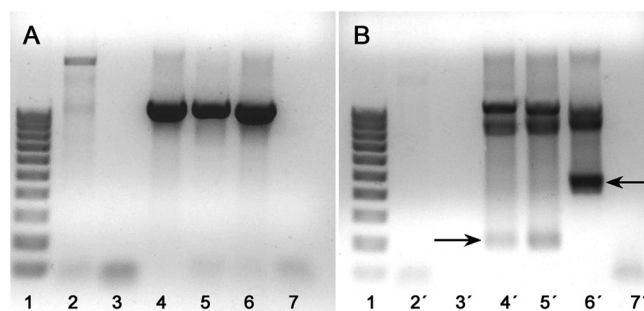
Materiál

DNA byla izolována ze vzorků stolice s mikroskopicky (nativní preparát, Faustova koncentrační metoda, trvalý barvený preparát) prokázanými cystami, vzácně trofozoity forma minuta, *E. histolyti-*

caldispar. V některých případech byla izolována rovněž z xenických kultur améb zachycených *in vitro* při kultivačním vyšetření stolice. Ke kultivaci bylo použito monofázové nebo dvoufázové médium Robinson se škrobem (17). Ze stolice byla DNA izolována pomocí komerční soupravy QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen), k izolaci DNA z xenických kultur byl použit QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen). V obou případech postup odpovídal doporučení výrobce. Při izolaci DNA ze stolice byl použit postup doporučený pro izolaci kvasinkové DNA. Izolovaná DNA byla skladována při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Polymerázová řetězová reakce (PCR)

K rozlišení druhů *E. histolytica* a *E. dispar* byla použita modifikace dvoukrokové PCR (multiplex nested PCR) (16), ve které byl v první reakci pomocí vnějších primerů E1 a E2 amplifikován úsek genu pro SSU rRNA o velikosti 1076 bp (společný oběma druhům), v následující reakci byly pomocí párů vnitřních primerů (Eh-L, Eh-R a Ed-L, Ed-R) z produktu první reakce souběžně amplifikovány dva kratší, druhově specifické úseky o velikosti 427 bp (*E. histolytica*) a 195 bp (*E. dispar*) (obr. 1). Primery byly syntetizovány firmou Generi Biotech.



Obr. 1. Multiplex nested PCR pro rozlišení druhů *Entamoeba histolytica* a *E. dispar* založená na detekci genu pro SSU rRNA. DNA byla izolovaná ze stolice 3 pacientů (vzorky 2, 3, a 4). A. Elektroforetogram produktů první reakce: Amplifikace fragmentu společného oběma druhům. B. Elektroforetogram produktů druhé reakce: Amplifikace druhově specifických fragmentů. 1 – standard, 2, 2' – negativní vzorek, 3, 3' – negativní vzorek, 4, 4' – průkaz *E. dispar* (šipka v B. směřuje ke specifickému fragmentu *E. dispar* o velikosti 195 bp), 5, 5' – kontrola pro *E. dispar*, 6, 6' – kontrola pro *E. histolytica* (šipka označuje specifický fragment *E. histolytica* o velikosti 427 bp), 7, 7' – negativní kontrola

Amplifikační směs (v 0,2 ml zkumavce) pro 1. reakci byla míchána v pořadí: 36,8 μl biH_2O , 5 μl 10x PCR pufru (obsahuje 15 mM MgCl_2), 1 μl dNTP mix (10 mM každého) (vše Qiagen), 1 μl E1 a 1 μl E2 (0,5 μM), 5 μl vyšetřované DNA a 0,2 μl Taq polymerázy. Po krátkém promíchání Vortexem byla směs krátce zcentrifugována a převrstvena 50 μl minerálního oleje. Amplifikační směs pro 2. reakci byla připravena obdobně s tím rozdílem, že vnější primery byly nahrazeny primery specifickými pro oba druhy améb a produkt první reakce byl použit jako templát reakce druhé. Amplifikační podmínky (cykler Progene Techne).

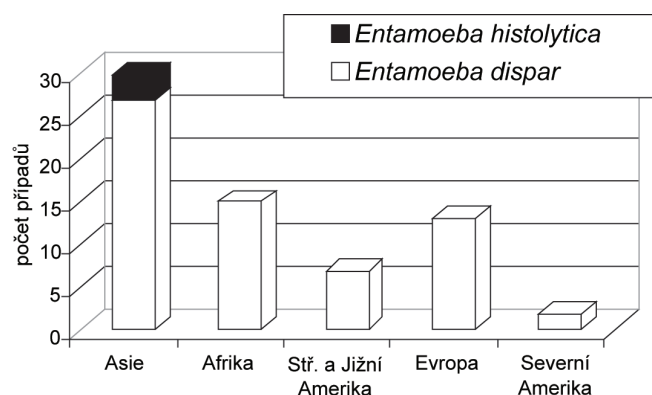
1. reakce: 5 minut při $94\text{ }^{\circ}\text{C}$, poté 45 cyklů (60 sek při $94\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90 sek při $47\text{ }^{\circ}\text{C}$, 150 sek při $72\text{ }^{\circ}\text{C}$), 10 minut při $72\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2. reakce: 5 minut při $94\text{ }^{\circ}\text{C}$, poté 45 cyklů (60 sek při $94\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90 sek při $62\text{ }^{\circ}\text{C}$, 150 sek při $72\text{ }^{\circ}\text{C}$), 10 minut při $72\text{ }^{\circ}\text{C}$. Jako pozitivní kontrola druhu *E. histolytica* byla použita DNA izolovaná z primokultury získané při kultivačním vyšetření stolice pacientky s amébovou dyzenterii.

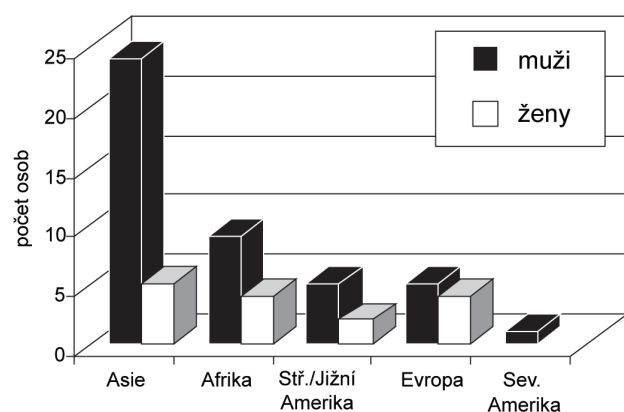
Produkty PCR byly separovány elektroforetický (2% agarozový gel s ethidium bromidem), gely byly snímány pomocí dokumentačního systému KODAK EDAS 290 a snímky dále upraveny v programu Adobe Photoshop.

VÝSLEDKY

Od srpna 2002 do srpna 2006 jsme metodou multiplex nested PCR vyšetřili vzorky stolice 68 pacientů s mikroskopickým nálezem cyst (ve čtyřech případech i trofozoitů forma minuta) *Entamoeba histolytica/dispar*. Charakteristika vyšetřených osob je uvedena v grafech 1 až 3. Ve stolici tří pacientů, což odpovídá 4,4 % (3/68) z celkového počtu vyšetřených a 7,5 % (3/40) z celkového počtu turistů, kteří cestovali do rozvojových zemí, jsme prokázali infekci patogenním druhem *E. histolytica*. Naopak u 65 osob (95,6 %),

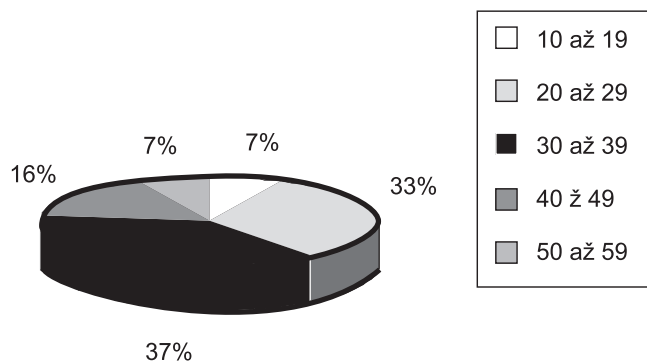


Graf 1. Geografické oblasti, v nichž došlo k nákaze *E. histolytica/dispar*

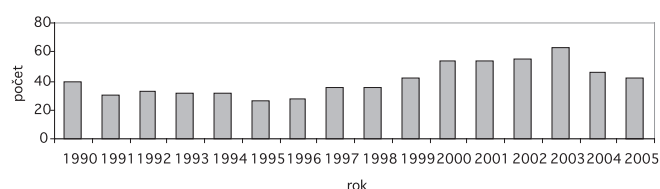


Graf 2. Rozdělení souboru vyšetřovaných osob podle pohlaví a oblasti původu nákazy

resp. 37 turistů byl prokázán nepatogenní druh *E. dispar*. Ani v jednom případě nebyla pomocí PCR zachycena smíšená infekce oběma druhy. Všichni tři pacienti, u nichž byla zjištěna nákaza *E. histolytica*, byli čeští cestovatelé, kteří jako individuální turisté pobývali ve střední a jihovýchodní Asii, a to buď v Indii a Nepálu (23letý muž a 26letá žena) nebo



Graf 3. Rozdělení souboru vyšetřovaných osob podle věku



Graf 4. Mikroskopický záchyt *Entamoeba histolytica/dispar* v letech 1990-2005: počty případů zachycených v jednotlivých letech podle údajů NRL pro diagnostiku střevních parazitóz

v Indonésii a na Filipínách (39letá žena). Minimální délka pobytu byla 3 měsíce. U obou cestovatelů, kteří nezávisle na sobě v rozmezí dvou let navštívili Indii, byla mikroskopicky prokázána souběžná nákaza *Giardia intestinalis*, která byla s největší pravděpodobností příčinou akutního průjmu. Soubor osob s průkazem nepatogenní *E. dispar* tvořilo 49 mužů (z toho 13 cizinců) a 16 žen. Z této skupiny navštívilo nebo přijelo ze zemí s hyperendemickým výskytem amébozy (Indie, Vietnam, Egypt, Mexiko) 25 osob (38,5 %), z toho 19 mužů včetně 4 cizinců, ze zemí řazených díky nižšímu hygienickému standardu mezi endemické oblasti výskytu nákazy přijelo 27 osob (41,5 %), z nichž bylo 22 mužů včetně 8 cizinců, pouze po Evropě cestovalo 6 osob (9,2 %), 5 mužů a 1 žena, zatímco 4 lidé (6,2 %) (3 ženy, 1 muž) nevycestovali mimo Českou republiku. Tři muži s nálezem *E. dispar* byli HIV pozitivní. Minimální délka pobytu mimo území České republiky byla v této skupině 1 týden, maximální 7 let.

U 33 (48,5 %) vyšetřovaných osob byla mikroskopicky prokázána koinfekce jinými střevními parazity: *Blastocystis hominis* (14/68), *Giardia intestinalis* (12/68), *Entamoeba coli* (12/68), *Endolimax nana* (7/68), *Entamoeba hartmanni* (4/68), *Iodamoeba bütschlii* (3/68), *Enteromonas hominis* (2/68), *Dientamoeba fragilis* (1/68), *Chilomastix mesnili* (1/68), *Hymenolepis nana* (1/68) a *Enterobius vermicularis* (1/68). Ověřili jsme, že v použité modifikaci je multiplex nested PCR specifická pro průkaz *Entamoeba histolytica* a *E. dispar*. Za daných podmínek nedošlo k amplifikaci DNA žádného jiného druhu střevních protozoí ani bičíkovců (*G. intestinalis*, *D. fragilis*, *E. hominis*, *Ch. mesnili*) ani améb (*E. nana*, *I. bütschlii*) včetně dalších druhů rodu *Entamoeba* (*E. coli*, *E. hartmanni*, *Entamoeba* spp.).

K izolaci DNA byla použita pouze nefixovaná stolice, a to čerstvá (21,7 %), skladovaná v lednici při 4 °C (73,5 %) nebo zmražená v -20 °C (4,8 %). Zjistili jsme, že nefixované

vzorky stolice lze pro specifický průkaz uchovávat při 4 °C až 5 dnů, aniž by došlo ke znehodnocení DNA pro PCR analýzu.

DISKUZE

V České republice je mikroskopickým vyšetřením stolice každoročně prokázáno vylučování cyst *Entamoeba histolytica/dispar* u 40 až 50 osob (graf 4). Většina z nich je na základě výsledku tohoto vyšetření léčena pro „amébózu“ (často pro neúspěch opakovaně), aniž by léčení bylo ve všech případech nutné. Od roku 1997 totiž Světová zdravotnická organizace (WHO) nedoporučuje léčit ty osoby, které prokazatelně vylučují *E. dispar* a které nejsou ve styku s nikým, kdo je prokazatelně nakažen *E. histolytica* (1). Tuto podmínku lze stěží dodržet u osob, které v endemické oblasti výskytu amébózy trvale žijí. U českých cestovatelů nebo u osob, které vylučují cysty, aniž by cestovaly mimo Českou republiku, to však možné je. Doporučení vydané WHO respektuje existenci *Entamoeba dispar* jako nepatogenní střevní améby. Předpokládá však specifický průkaz, tj. identifikaci druhu améby, která tlusté střevo osidluje. Protože mikroskopické vyšetření stolice nemůže takový průkaz poskytnout (nález cyst ve stolici musí být interpretován dle doporučení WHO jako nález *Entamoeba histolytica/dispar*), měla by být léčba osoby, která vylučuje cysty bez klinických známek mimostřevní nákazy, zahájena teprve po průkazu *E. histolytica* některou ze specifických metod. Navíc *Entamoeba dispar* je v podmínkách *in vitro* signifikantně odolnější k metronidazolu než *E. histolytica* (18). Proto lidé, kteří jsou léčeni metronidazolem (Entizolem) pouze na základě mikroskopického nálezu cyst ve stolici a ve skutečnosti jsou nositeli *E. dispar*, mohou po ukončení „léčby“ opakovaně vylučovat cysty (19).

Naše studie potvrdila, že metoda multiplex nested PCR je pro rozlišení obou druhů améb v klinickém materiálu velmi vhodná a představuje maximálně 48hodinové zdržení před vydáním specifického výsledku. Specifitu metody jsme ověřili na vzorcích obsahujících jak *Giardia intestinalis* a *Entamoeba coli*, střevní parazity, kteří jsou v našich podmínkách nejčastěji diagnostikováni (údaj NRL pro diagnostiku střevních parazitóz), tak ostatní méně časté střevní prvoky. Ke stejnému výsledku došli ve své studii Evangelopoulos et al. (20), kteří prokázali specifitu reakce i v přítomnosti *Cryptosporidium parvum*. Citlivost námi použité metody byla autory Acuna-Soto et al. (9) stanovena experimentálně – limitním ředěním – na pouhé 3 cysty. Ve smíšených vzorcích bylo touto metodou v 50 mg stolice detekováno 10 trofozoitů *E. dispar* v přítomnosti 1000 trofozoitů *E. histolytica* a naopak (16). Potvrdili jsme také, že fragmenty DNA *Entamoeba histolytica/dispar*, které jsou amplifikovány v první PCR reakci, mohou být izolovány i ze starších nefixovaných vzorků stolice uchovávané v lednici (4 °C), aniž by došlo k jejich znehodnocení. To má význam především pro transport vzorků do laboratoře, která druhovou identifikaci provádí. Rovněž Verweij et al. (15) používali pro amplifikaci DNA izolovanou z nefixovaných vzorků uchovávaných do 1 týdne v lednici. Rovněž jsme prokázali, byť na relativně malém souboru, že u osob, které vylučují cysty, je zastoupení *E. histolytica* velice nízké, a to jak mezi cestova-

teli po zemích, které jsou díky častému výskytu mimostřevní amébózy považovány za endemické pro výskyt původce, tak mezi cizinci, kteří z nejrůznějších důvodů z těchto zemí přijíždějí. Naopak je zřejmé, že i cestovatelé, kteří pobývají v endemických či dokonce hyperendemických oblastech hostiteli nepatogenní *E. dispar*. A to i tehdy, přicházejí-li s akutním průjmovým onemocněním. Tento výsledek je v souladu s několika recentními studiemi ze zemí, ve kterých rovněž není výskyt *E. histolytica* endemický. Ve Švédsku, kde je ročně na základě mikroskopického vyšetření stolice hlášeno 400–500 případů amébózy, byla pomocí PCR zjištěna infekce *E. histolytica* pouze u 4 % (10/175) pacientů, zatímco 96 % (165/175) vylučovalo *E. dispar* (21). V Kanadě byli z 68 vyšetřených s pozitivním nálezem cyst *E. histolytica/dispar* pouze 2 pacienti (2,9 %) infikováni *E. histolytica* (22). V Holandsku bylo zachyceno 6,7 % (19/283) nosičství *E. histolytica* vs. 91,2 % (258/283) *E. dispar* (23). Jak naše, tak publikované práce tudíž potvrzují velmi malý podíl asymptomatických střevních nákaz *E. histolytica* mezi cestovateli.

Jak vyplývá z výsledků epidemiologických studií, které sledovaly prevalenci *E. histolytica* v endemických oblastech a které byly založeny na druhovém rozlišení améb (24–28), koexistují v těchto oblastech oba druhy, patogenní i nepatogenní, souběžně. S výjimkou prací z Mexika (9, 26, 28) a Palestiny (25), ve kterých je u místního obyvatelstva zaznamenán vyšší výskyt *E. histolytica* než *E. dispar*, ostatní autoři z Iránu (29), Jihoafrické republiky (27), Filipín (24), Brazílie (30) uvádějí u místní populace vyšší záchyt *E. dispar*, často výrazně (29). Přestože vyšetřované soubory osob byly velmi heterogenní (pokud se týká velikosti, věku (dětí vs. dospělí), způsobu života (městské vs. vesnické obyvatelstvo)) a závěry těchto studií lze proto považovat spíše za orientační, zdá se, že patogenní *Entamoeba histolytica* není ani v endemických oblastech příliš rozšířená. To by mohlo vysvětlovat nízké procento záchytu *E. histolytica* i u neimunních cestovatelů. Epidemiologické studie založené na sledování genetického polymorfismu izolátů *E. histolytica* a *E. dispar* a jejich distribuce v populaci naznačují, že v endemických oblastech je nákaza amébami mnohem častější mezi rodinnými příslušníky, příbuznými či blízkými sousedy (24, 28) a že úzký kontakt mezi lidmi je hlavní způsob přenosu améb nezávisle na socioekonomických poměrech, na zdrojích vody a způsobu bydlení (31). Tento závěr by naopak mohl vysvětlovat, proč k nákaze *E. histolytica* dochází spíše u individuálních cestovatelů, kteří pobývají v endemické oblasti v kontaktu s místními obyvateli delší dobu. Do této kategorie patřili všichni 3 pacienti, u nichž jsme prokázali střevní nákaz *E. histolytica*. Za autochtonní lze považovat záchyty u čtyř osob, které popřely pobyt mimo území České republiky. U všech byla metodou multiplex nested PCR prokázána nepatogenní *E. dispar*.

V této studii jsme se pokusili zmapovat podíl patogenních a nepatogenních střevních améb na případech mikroskopicky prokazaného nosičství cyst, které byly zachyceny v České republice v letech 2002–2006, a tím informovat především ty lékaře, kteří pečují o cestovatele, o významu diferenciací *Entamoeba histolytica/dispar* pro rutinní diagnostickou praxi.

Zkratky

- DNA – deoxyribonukleová kyselina
 PCR – polymerázová řetězová reakce
 WHO – Světová zdravotnická organizace
 (World Health Organization)

LITERATURA

- Anonymous:** Amoebiasis. WHO Weekly Epidemiol. Rec, 1997, 14, s. 97-99.
- Stejskal, F., Nohýnková, E.:** Améboza. Sanguis, 2003, 29, s. 20-24.
- Tannich, E., Horstman, R. D., Knobloch, J., Arnold, H. H.:** Genomic DNA differences between pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, s. 5118-5122.
- Clark, C. G., Diamond, L. S.:** Ribosomal RNA genes of „pathogenic“ „nonpathogenic“ *Entamoeba histolytica* are distinct. Mol. Biochem. Parasitol., 1991, 49, s. 297-302.
- Clark, C. G., Diamond, L. S.:** *Entamoeba histolytica*: an explanation for the reported conversion of „nonpathogenic“ amebae to the „pathogenic“ form. Exp. Parasitol., 1993, 77, s. 456-460.
- Diamond, L. S., Clark, C. G.:** A redescription of *Entamoeba histolytica* Schaudinn, 1903 (Emended Walker, 1911) separating it from *Entamoeba dispar* Brumpt, 1925. J. Eukaryot. Microbiol., 1993, 40, s. 340-344.
- Sargeant, P. G., Williams, J. E.:** The differentiation of invasive and non-invasive *Entamoeba histolytica* by isoenzyme electrophoresis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1978, 72, s. 519-521.
- Mirelman, D., Bracha, R., Chayen, A. et al.:** *Entamoeba histolytica*: Effect of growth conditions and bacterial associates on isoenzyme patterns and virulence. Exp. Parasitol., 1986, 62, s. 142-148.
- Acuna-Soto, R., Samuelson, J., De Girolami, P. et al.:** Application of the polymerase chain reaction to the epidemiology of pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 1993, 48, s. 58-70.
- Brumpt, E.:** Étude sommaire de l' „Entamoeba dispar“ n.sp. Amibe à kystes quadrinucléées, parasite de l'homme. Bull. Acad. Méd. (Paris), 1925, 94, s. 943-952.
- Walsh, J. A.:** Problems in recognition and diagnosis of amoebiasis: estimation of the global magnitude of morbidity and mortality. Rev. Infect. Dis., 1986, 8, s. 228-238.
- Walsh, J. A.:** Prevalence of *Entamoeba histolytica* infection. In: Ravdin, J. I. Ed. Amebiasis: Human infection by *Entamoeba histolytica*. New York, John Wiley and Sons, 1988, s. 93-105.
- Lukáš, M., Živný, J., Bortlík, M., Mandys, V.:** Amébová kolitida. Seminář SEM ČLS JEP, SIL ČLS JEP a ČPS „Riziko importu a introdukce tropických parazitóz II. Améboza“. Lékařský dům, Praha, 5. 3. 1996. Sborník referátů, s. 19-21.
- Slavík, V.:** Případ fatální autochtonní amébozy z pohledu patologa. Seminář SEM ČLS JEP, SIL ČLS JEP a ČPS „Riziko importu a introdukce tropických parazitóz II. Améboza“. Lékařský dům, Praha, 5. 3. 1996. Sborník referátů, s. 25.
- Verweij, J. J., Blangé, R. A., Templeton, K. et al.:** Simultaneous detection of *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, and *Cryptosporidium parvum* in fecal samples by using multiplex real-time PCR. J. Clin. Microbiol., 2004, 42, s. 1220-1223.
- Evangelopoulos, A., Spanakos, G., Patsoula, E., Vakalis, N.:** A nested, multiplex, PCR assay for the simultaneous detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in faeces. Ann. Trop. Med. Parasitol., 2002, 94, s. 233-240.
- Clark, C. G., Diamond, L. S.:** Methods for cultivation of luminal parasitic protists of clinical importance. Clin. Microbiol. Rev., 2002, 15, s. 329-341.
- Bansal, D., Sehgal, R., Chawla, Y. et al.:** *In vitro* activity of antiamebic drugs against clinical isolates of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar*. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob., 2004, 3, s. 27-31.
- Tolarová, V., Jemelková, L., Bílková, A.:** Zkušenosti s léčbou asymptomatické amébozy. Prakt. Lék., 1987, 67, s. 644-646.
- Evangelopoulos, A., Legakis, N., Vakalis, N.:** Microscopy, PCR and ELISA applied to the epidemiology of amoebiasis in Greece Parasitol. International, 2001, 50, s. 185-189.
- Lebbad, M., Svärd, S.:** PCR differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* from patients with amoeba infection initially diagnosed by microscopy. Scand. J. Infect. Dis., 2005, 37, s. 680-685.
- Gonin, P., Trudel, L.:** Detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* isolates in clinical samples by PCR and enzyme-linked immunosorbent assay. J. Clin. Microbiol., 2003, 41, s. 237-241.
- Visser, L. G., Verweij, J. J., van Esbroeck, M. et al.:** Diagnostic methods for differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in carriers: performance and clinical implications in a non-endemic setting. Int. J. Med. Microbiol., 2006, 296, s. 397-403.
- Rivera, W. L., Tachibana, H., Kanbara, H.:** Field study on the distribution of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in the northern Philippines as detected by the polymerase chain reaction. Am. J. Trop. Med. Hyg., 1998, 59, s. 916-921.
- Al-Hindi, A., Shubair, M. E., Marshall, I. et al.:** *Entamoeba histolytica* or *Entamoeba dispar* among children in Gaza, Gaza Strip? J. Egypt. Soc. Parasitol., 2005, 35, s. 59-68.
- Ramos, F., Morán, P., Gonzáles, E. et al.:** High prevalence rate of *Entamoeba histolytica* asymptomatic infection in a rural Mexican community. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2005, 73, s. 87-91.
- Samie, A., Obi, L. C., Bessong, P. O. et al.:** Prevalence and species distribution of *E. histolytica* and *E. dispar* in the Venda region, Limpopo, South Africa. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2006, 75, s. 565-571.
- Ximénez, C.:** Epidemiology of amoebiasis in Mexico: A molecular approach. Arch. Med. Res., 2006, 37, s. 263-265.
- Solaymani-Mohammadi, S., Rezaian, M., Babaei, Z. et al.:** Comparison of a stool antigen detection kit and PCR for diagnosis of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* infections in asymptomatic cyst passers in Iran. J. Clin. Microbiol., 2006, 44, s. 2258-2261.
- Pinheiro, S. M., Carneiro, R. M., Aca, I. S. et al.:** Determination of the prevalence of *Entamoeba histolytica* and *E. dispar* in the Pernambuco State of northeastern Brazil by a polymerase chain reaction. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2004, 70, s. 221-224.
- Zaki, M., Reddy, S. G., Jackson, T. F. H. G. et al.:** Genotyping of *Entamoeba* species in South Africa: Diversity, stability, and transmission patterns within families. J. Infect. Dis., 2003, 187, s. 1860-1869.

Děkujeme všem kolegům z laboratoří, kteří se na studii podíleli zasíláním vzorků.

Studie vznikla díky finanční podpoře IGA MZ ČR grantem č. 8413-3.

PŮVODNÍ PRÁCE

Infekční komplikace uživatelů drog v České republice

Hobstová, J., Vitouš, A.

Infekční oddělení FNM, Praha

III. klinika infekčních a tropických nemocí I. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

ABSTRAKT

Východisko. V České republice je v posledních letech stabilní počet uživatelů drog, odhad prevalence se pohybuje od 22 000–38 000. Dvě třetiny uživatelů si aplikují drogu intravenózně, což je nejrizikovější způsob aplikace. To je také důvod, proč se zatím výrazně nesnižuje počet infekčních onemocnění v této komunitě.

Metody a výsledky. Od roku 2002 do roku 2005 bylo v Infekčním centru pro drogově závislé ve FN Motol hospitalizováno 436 uživatelů drog. Většinou nemocných byl proveden skrínink na virové hepatitidy a HIV bez ohledu na diagnózu, se kterou byli u nás hospitalizováni. Důvodem k hospitalizaci byla ve 44 % (191/436) akutní virová hepatitida, v 15 % (67/436) infekce kůže a měkkých tkání, v 15 % (65/436) chronická hepatitida, v 7 % (31/436) respirační infekce, v 6 % (24/436) urogenitální infekce a ve 4 % (19/436) sepse. Ostatních 9 % (39/436) diagnóz tvořily již méně časté infekce. Z analýzy souboru vyplynulo, že 44 % pacientů prodělalo hepatitidu B a 50 % z nich je infikováno virem hepatitidy C. Ve sledovaném období jsme v analyzovaném souboru nedetekovali HIV pozitivitu. Infekce měkkých tkání, sepse a infekční endokarditidy jsou především vyvolány citlivými kmeny *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes* ze skupiny A.

Závěry. Virové hepatitidy jsou nejčastější krví přenosnou infekcí intravenózních toxikomanů v České republice. Díky zavedení plošné vakcinace proti hepatitidě B se dá v nejbližších letech očekávat snížení incidence.

Klíčová slova: hepatitida B, hepatitida C, HIV, intravenózní uživatelé drog, bakteriální infekce, infekční endokarditida.

ABSTRACT

Hobstová J., Vitouš A.: *Infectious Diseases of Drug Users in the Czech Republic*

Backgrounds. Prevalence of drug users in Czech Republic remains stable in the last years (about 22 to 38 thousands). Two thirds of drug users administer the drug intravenously, what is the most risky way of application. It is also why the number of infectious diseases in that community has not decreased.

Methods and Results. 435 of drug users were hospitalised between 2002 and 2005 at the Infectious Centre for Drug Users of the Teaching Hospital Motol. Most patients were screened for viral hepatitis and HIV infections, regardless the diagnose during hospitalisation. Patients were hospitalized with the diagnose acute viral hepatitis in 44% (191/436), skin and soft tissue infection in 15% (67/436), chronic hepatitis in 15% (65/436), respiratory infections in 7% (31/436), urogenital infections in 4% (19/436), and sepsis in 4%. Remaining 9% (39/436) of diagnoses represented the less frequent infections. Analysis has shown that 44% of patients acquired hepatitis B and 50% of them are infected with hepatitis C virus. Soft tissue infections, sepsis and infectious endocarditis were caused by sensitive strains of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* from the group A.

Conclusions. Viral hepatitis is the most frequent infectious disease of drug users practising intravenous application in the Czech Republic. Thanks to the extensive vaccination against hepatitis B, the decreased incidence can be expected in the coming years.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, HIV, drug users practising intravenous application, bacterial infections, infectious endocarditis. Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 137–141.

Úroveň prevalence problémového užívání je v posledních 6 letech v České republice stabilní – odhady se pohybují v intervalu 22–38 tisíc v závislosti na použité metodě (1). K lokalitám s největším počtem toxikomanů patří Ústecký kraj, Karlovarský kraj a Praha. Z celkového počtu uživatelů si 2/3 aplikují drogu intravenózně, což je nejrizikovější způsob aplikace s ohledem na vznik infekčních komplikací (2). V zásadě lze rozdělit infekční nemoci, které drogově závislé jedince ohrožují, na dvě skupiny: 1. virové infekce přenosné krví a sexuálním kontaktem; 2. bakteriální a jiná onemocnění vyplývající z nízkého hygienického standardu a nesterilní aplikace drogy i.v. Sexuální promiskuita v této komunitě vede také ke zvýšenému výskytu sexuálně přenosných chorob, často dlouho neléčených diagnostikovaných až v chronickém stadiu.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Od roku 2002 do roku 2005 bylo v Infekčním centru pro drogově závislé ve FN Motol hospitalizováno 436 uživatelů drog. Většinou nemocných byl proveden skrínink na virové hepatitidy a HIV (pokud neměli provedeno bezprostředně před hospitalizací u nás), bez ohledu na diagnózu, se kterou byli u nás hospitalizováni. Všem febrilním pacientům je odebrána hemokultivace před zahájením antibiotické léčby. S přestávkami měli všichni hospitalizovaní uživatelé k dispozici psychiatrickou konzultaci dle potřeby i denně a uživatelé opiátů krátkodobou detoxifikaci Subutexem, v poslední době jsou substituováni po celou dobu hospitalizace.

VÝSLEDKY

Důvodem k hospitalizaci byla ve 44 % (191/436) akutní virová hepatitida, v 15 % (67/436) infekce kůže a měkkých tkání, v 15 % (65/436) chronická hepatitida, v 7 % (31/436) respirační infekce, v 6 % (24/436) urogenitální infekce a ve 4 % (19/436) sepse. Ostatních 9 % (39/436) diagnóz tvořily již méně časté infekce (tab. 1). Nejčastěji izolovaným agens

u infekcí měkkých tkání, sepsí a infekčních endokarditid je *Staphylococcus aureus* (methicilin senzitivní) a v menší míře *Streptococcus pyogenes* ze skupiny A. Citlivost těchto komunitních bakterií je zpravidla velmi dobrá. Padesát procent problémových uživatelů v našem souboru má protilátky proti hepatitidě C, 44 % proti hepatitidě B a 26 % proti hepatitidě A (tab. 1). Průměrná doba užívání byla 6 let, ale promořenost hepatitidami přímo úměrně stoupá s délkou drogové kariéry (3). Nejdelší dobu škodlivého užívání drogy jsme zaznamenali ve skupině nemocných s bakteriálními infekcemi kůže a měkkých tkání, sepsí včetně infekčních endokarditid (7–9 let).

DISKUZE

Největším rizikem intravenózního užívání drogy je používání společných potřeb k intravenózní aplikaci, především jehel nebo stříkaček. Tento způsob chování je především rizikový pro onemocnění virovými hepatitidami a HIV infekcí. Ve skupině HIV pozitivních osob v České republice jsou intravenózní toxikomani zastoupeni pouze necelými šesti procenty (4), což je ve srovnání s okolními státy velmi příznivý stav, a tomu odpovídá také skutečnost, že jsme v našem souboru nezaznamenali prvozáchyt HIV infekce. V roce 2005 bylo hlášeno z České republiky 361 případů akutní hepatitidy typu B (5) a incidence se v posledních 5 letech významně nemění (graf 1). Dvě třetiny nemocných virovou hepatitidou B jsou ve věkové skupině 10–34 let (2). Užití drogy připouští přibližně polovina z nich a u ostatních předpokládáme nákazu sexuálním kontaktem, i když anamnéza nemusí být validní, především co se týče užití ilegální drogy. Toto riziko se snaží minimalizovat řada zařízení, ve kterých je možná výměna použitých injekčních stříkaček a jehel za sterilní sety. Podle údajů HS HMP bylo v roce 2004 v rámci výše zmíněných výměnných programů vyměněno 1 800 000 injekčních setů, v roce 2005 dokonce téměř 3 miliony (2). Další injekční sety si mohou uživatelé koupit v lékárnách. Rizika vyplývající z intravenózního užívání drogy, bohužel, nevyřešilo ani uvolnění preskripce buprenorfinu, neboť ač určen k sublingválnímu podání, je často aplikován intrave-

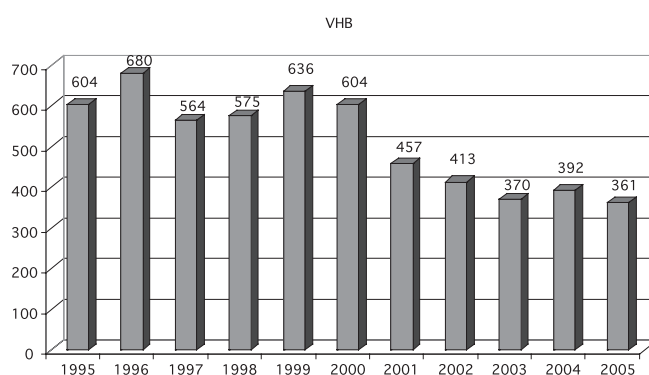
Tab. 1. Promořenost virovými hepatitidami v souboru 436 toxikomanů hospitalizovaných v Infekčním centru pro drogově závislé v roce 2002–2005

	Akutní VHB	akutní VHC	kůže a měkké tkáně	sepse	ostatní	soubor celkem
počet pacientů	125	62	67	19	163	436
průměrný věk	24	24	29	27	25	25
hlavní droga	heroin/BPN	pervitin	heroin/BPN	heroin/BPN	heroin/BPN	heroin/BPN
% uživatelů	62 %	65 %	75 %	89 %	55 %	58 %
Délka užívání	5	5	9	6	7	6
hlavní drogy (roky)						
zastoupení žen (%)	25 %	27 %	28 %	26 %	38 %	30 %
anti HCV pozitivní	36 %		71 %	63 %	73 %	50 %
(% z vyšetřených)	(43/118)		(40/56)	(12/19)	(93/130)	(133/267)
anti HBcTotal pozitivní		24 %	57 %	37 %	43 %	44 %
(% z vyšetřených)		(11/45)	(25/44)	(7/19)	(42/98)	(94/213)
anti HAV Total	18 %	22 %	32 %	21 %	36 %	26 %
pozitivní	(18/98)	(10/45)	(12/38)	(3/14)	(31/86)	(74/285)
(% z vyšetřených)						

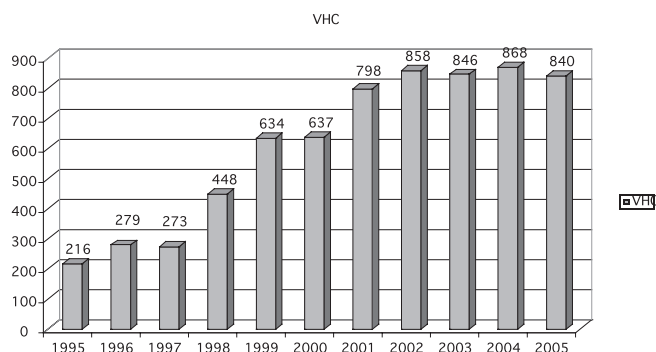
nózně, a to i při řízené substituci. Navíc se stal nejprodávanejší drogou na černém trhu. Rizikovou ve smyslu přenosu hepatitid může být i tetováž prováděná mimo profesionální centra.

Vzhledem k zahájení plošné vakcinace dvanáctiletých dětí proti hepatitidě B v roce 2001 bude i v rizikové komunitě toxikomanů zcela jistě hepatitida B na ústupu. Zatím se v Infekčním centru pro drogově závislé v Motole snažíme zdarma nabízet očkování proti hepatitidě B těm toxikomanům, kteří ji ještě neprodělali (finanční podpora MZ ČR v rámci protidrogové politiky). Česká republika je řazena mezi rozvinuté země s nízkou prevalencí (pod 2 %) infekce virem hepatitidy B (HBV). Je to v důsledku vyšetřování dárců krve, očkování rizikových skupin obyvatelstva a používání jednorázové injekční techniky. Relativně proto tedy vzrůstá počet infekcí HBV přenesených sexuálním stykem (ve vyšší míře homosexuálním), společným používáním injekčních jehel a stříkaček mezi intravenózními uživateli drog, popř. tetováním mimo profesionální centra.

Incidence virové hepatitidy C se také významně nemění (graf 2). Z počtu hlášených hepatitid C jsou toxikomani v naprosté většině. V roce 2005 bylo hlášeno celkem 844 virových hepatitid C. Z nich 162 případů bylo akutních a 641 chronických hepatitid (5). Osmdesát dva procent jedinců, u kterých byla diagnostikována akutní hepatitida C, bylo ve věkové skupině 10–34 let, 84 % z nich přiznalo rizikové chování a 81 % z nich užití drogy. To odpovídá tomu, že v přenosu hepatitidy C hraje sexuální kontakt podstatně menší roli než u hepatitidy B (2). Před zavedením rutinního testování anti-HCV protilátky u dárců krve v roce 1992 se většina osob infikovala virem hepatitidy C (HCV) transfuzí krve či krevního derivátu. V České republice a ostatních vyspělých státech světa tato cesta přenosu ztratila na významu a jednoznačně nejohroženější skupinou pro získání HCV infekce se stali intravenózní toxikomani. Jak již bylo zmíněno rizikovou aktivitou může být i non lege artis prováděná tetováž. Dosud uspokojivě nevyřešený problém představuje rozhodnutí o specifické antivirové léčbě u problémových uživatelů drog. Kombinovaná antivirová léčba představuje 6–12 měsíční léčbu injekčním interferonem a perorálním virostatikem, provázenou poměrně častými nežádoucími účinky, vyžadující dobrou spolupráci nejenom pacienta, ale i těsnou spolupráci psychiatra. Kromě neutropenie, trombocytopenie, hemolytické anémie a dalších patologických změn v krevním obrazu, které pouze ve výjimečných případech mají klinický korelát, pozorujeme u antivirově léčených abstinujících toxikomanů zhoršení depresí, které mohou vyústit v sebevražedný pokus či dokonce dokonanou sebevraždu. Dysforie až těžké deprese jsou pozorovány ale i pacientů, kteří nikdy drogy nebrali. Flu like syndrom s chřipkovými příznaky může připomínat syndrom z odnětí drogy a stejně tak samotná aplikace a manipulace s injekcí interferonu může indukovat craving, a tudíž přispět k relapsu drogové závislosti. Pouze úzká spolupráce s psychiatrem a včasná psychiatrická medikace pomůže tyto vážné nežádoucí účinky antivirové léčby minimalizovat. Vzhledem k absolutní nespolehlivosti aktivních toxikomanů je jejich léčba kontraindikovaná. Léčíme nemocné, kteří alespoň 6 měsíců abstinují od všech návykových látek, po psychiatrické stránce jsou kompenzováni a nemají žádnou jinou kontraindikaci léčby. Antivirová léčba chronické hepatitidy B nevyžaduje vždy podávání interfero-



Graf 1. Incidence hepatitidy B 1995–2005 (zdroj SZÚ – Epidat)



Graf 2. Incidence hepatitidy C 1995–2005 (zdroj SZÚ – Epidat)

nu a je možno i aktivní uživatele léčit perorálními virostatiky bez závažných nežádoucích účinků. Zde je největší překážkou špatná adherence k léčbě, nedostavování se ke kontrolám, a tudíž další šíření infekce většinou pohlavním stykem. Vzhledem k poměrně nízkému počtu chronických hepatitid B mezi toxikomany nestojí tento problém v popředí.

Následkem častých nesterilních vstupů do krevního řečiště je injekční toxikoman vystaven nejenom nákaze virovými hepatitidami a HIV, ale četným, byť krátkodobým bakteriemiím, které mohou rezultovat v metastatický hnisavý proces kdekoliv v těle. Pravděpodobnost nákazy se zvyšuje s délkou drogové kariéry, čemuž odpovídá i naše pozorování, neboť u bakteriálních infekcí byla délka škodlivého užívání drog 7–9 let, na rozdíl od 5 let u hepatitid. Hnisavá onemocnění kůže a podkoží patří k nejčastějším důvodům návštěvy lékaře. V závislosti na zvyšující se dávce drogy, a tudíž i počtu vstupů do cévního řečiště vzrůstá riziko poškození cévní stěny a následné bakteriální kontaminace. Přístup do periferních žil bývá při letité anamnéze užívání drog obtížný a často nemožný a droga bývá aplikována do velkých žil na krku (v. jugularis) nebo v tříšle (v. femoralis). Navíc látky, kterými se drogy ředí, mohou vyvolat uvolnění norepinefrinu s následným vazospazmem, popř. s lokálním poškozením intimy. Toto vše vede ke snadnějšímu vytvoření trombu s prohloubením hypoxie, nekrózy, poškozením okolní tkáně a následnou infekcí. Časté jsou povrchní tromboflebitidy, méně časté, ale o to závažnější hluboké flebotrombózy a tromboflebitidy. Riziko infekce měkkých tkání a tvorba abscesu zvyšují také určité praktiky toxikomanů, např. tzv. booting, což znamená, že nejdříve je do injekční stříkačky krev odebrána, po té smíchána



Obr. 1. Infikované arteriovenózní aneuryzma po aplikaci do femorální žíly, případně arterie řešené by passem

s drogou a aplikována zpět do žíly. Abscesy se mohou šířit do okolní tkáně a při lokalizaci na krku mohou vést k mediastinitidě, popř. k narušení stěny karotid a masivnímu krvácení. Z hlubokých krčních abscesů může vzniknout trombóza v. jugularis. Vzácně se zánět z této oblasti rozšíří na hlasivkové vazy a vede nejenom k akutní paréze těchto vazů, ale i k akutní neprůchodnosti dýchacích cest vyžadující tracheostomii. Aplikace do v. femoralis vedou k obdobným komplikacím, to je narušení cévní stěny, s vytvořením pseudoaneuryzmatu, arteriovenózní píštěle, případně nekrózou stěny a. femoralis. Tyto stavy vyžadují urgentní provedení bypassu, zejména je-li provedena incize bolestivé rezistence v třísele v mylné představě, že se jedná o abscedující inguinální lymfadenitidu. Často ani zkušený lékař není schopen pomocí vyšetření ultrazvukem stanovit správnou diagnózu (obr. 1).

Jednou z nejzávažnějších bakteriálních infekcí toxikomanů je infekční endokarditida. Postihuje zpravidla trikuspidální chlopeč a je nejčastěji vyvolána zlatým stafylokokem nebo pyogenním streptokokem, popř. v kombinaci. V literatuře je pravostranná endokarditida popisována jako onemocnění relativně lehké (6), naši pacienti mají těžký průběh, často s nutností plastiky trikuspidální chlopeč, umělé plicní ventilace a drenáže plicních výpotků a abscesů. Důvod vidíme v relativně pozdě stanovené diagnóze, neboť první návštěva u lékaře se obvykle uskuteční až při plně rozvinutém klinickém obrazu, zpravidla s masivní embolizací do plic, která se projeví nejenom velkými bolestmi, ale často i dušností s hyposaturací. Časté odmítnutí transezofageální echokardiografie mnohokrát ještě stanovení správné diagnózy oddálí, takže zprvu podaná antibiotika nejsou správně dávkovaná. Nepříznivý průběh bývá navíc potencován odmítnutím léčby, předčasným propuštěním, relapsy endokarditidy a vůbec nedodržováním léčebného režimu. Bohužel, i správně léčená a vyléčená endokarditida může relabovat. Vzhledem k těžkým a komplikovaným průběhům u našich pacientů se nám nikdy nepodařilo zkrátit podávání antibiotik pod 6 týdnů. Bohužel, ani toto život ohrožující onemocnění nedokáže vždy našim pacientům získat náhled na drogovou závislost a motivovat je k řádné léčbě drogové závislosti. Po propuštění berou drogy dál, přestože jsou plně informováni o sub-

stitučních programech. Je jim nabízen překlad do psychiatrických léčeben z lůžka na lůžko či vyřízena komunita. Většina se ztratí z naší dispenzarizace a zprávy o nich jsou kusé, ba často žádné. Podobné zkušenosti mají i jiná pracoviště (7).

ZÁVĚR

Závěrem lze konstatovat, že virové hepatitidy jsou v našem souboru nejčastější krví přenosnou infekcí u intravenózních toxikomanů v České republice (2, 4, 8, 9). Tato zjištění jsou v souladu s literárními údaji, které obdobně dokumentují, že mezi injekčními uživateli drog v současné době v rozvinutých zemích světa se nejčastěji objevuje hepatitida C.

Plošná vakcinace proti hepatitidě B u dvanáctiletých dětí zavedená v České republice v roce 2001 neměla zatím efekt ve snížení incidence VHB, ale v nejbližších letech se tento trend dá téměř s jistotou očekávat. Přesto zatím zůstává hepatitida B život ohrožující komplikací. Problémem zůstává chronická VHC u dospělých, ale do budoucna i vertikálně přenesené VHC, kterým dnes nemůžeme profylakticky zabránit. V našem souboru došlo k vertikálnímu přenosu v 11 %, což jistě není zanedbatelné číslo (9). Na rozdíl od zahraničních údajů je v komunitě toxikomanů pouze malý počet HIV pozitivních jedinců, což je jistě skutečnost, která se rychle může změnit, a je to třeba mít na paměti.

Velmi vážným ohrožením na životě zůstávají invazivní bakteriální infekce, především infekční endokarditidy.

Prevalence infekcí u drogově závislých se měnit nebude, pokud se nezmění rizikové faktory, především intravenózní aplikace drogy. Bohužel, změnu nepřinesly ani substituční programy se Subutexem, který se non lege artis užívá intravenózně. Incidence infekcí je tedy přímo závislá na incidenci intravenózních uživatelů drog a bude se měnit přímo úměrně s jejich počtem. Jistě bude klesat incidence hepatitidy B, neboť doroste očkovaná populace. Nelepší se situace v bakteriálních infekcích, naopak náklady spojené s jejich léčbou se prudce zvýší, pokud se i v České republice začnou u komunitních infekcí uplatňovat methicilin rezistentní stafylokoky. A vzhledem k tomu, že *Staphylococcus aureus* je jedním z nejčastějších etiologických agens, které vyvolávají invazivní infekce v komunitě uživatelů drog, tak je dost pravděpodobné, že se této situace dočkáme. Bohužel, základním atributem aktivních uživatelů drog je nespolehlivost, takže sledování těchto nemocných i doporučování určitých hygienických opatření je velmi problematické, a tím je šíření infekčních chorob mezi nimi usnadněno.

Zkratky

- Flu like-syndrom – podobný chřipce s bolestmi ve svalech, kloubech a někdy i horečkou pozorovaný zejména po prvních dávkách interferonu
- HCV – virus hepatitidy C
- HBV – virus hepatitidy B
- HS HMP – Hygienická stanice hlavního města Prahy
- VHC – virová hepatitida C
- VHB – virová hepatitida B

LITERATURA

1. **Hobstová, J., Rožnovský, L., Čapová, I. et al.:** Vertical Transmission of Hepatitis C Virus in the Czech Republic. *Clinical Microbiology and Infection*, 2004, 10 (Suppl. 3), s. 652, abstract.
2. HS hl.m.Prahy, centrální pracoviště drogové problematiky: Výroční zpráva ČR – 2005.
3. **Mravčík, V., Zábranský, T.:** Určení prevalence problémových uživatelů nelegálních drog 1998–2000. *Adiktologie*, 2001, ROČNÍK (Suppl. 1), s. 22-43.
4. **Klusoňová, H., Štěpánková, V., Čížek, J., Plíšková, L.:** Virové hepatitidy u problémových uživatelů návykových látek v ČR. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 2004, 53, s. 47-54.
5. **Kabelková, M., Beneš, J., Helcl, M. et al.:** Infekční endokarditidy u nitrožilních narkomanů. Pacienti hospitalizovaní na Infekční klinice FN Na Bulovce v letech 1981–2002. *Cor Vasa*, 2002, 46, s. 274-280.
6. Zprávy centra Epidemiologie a mikrobiologie. 2006, 15, s. 346, ISSN 1211-7358.
7. Zprávy centra Epidemiologie a mikrobiologie. 2006, 15, s. 110, ISSN 1211-7358.
8. **Vitouš, A., Hobstová, J.:** Infekční onemocnění problémových uživatelů drog hospitalizovaných na infekčním oddělení FN Motol v období 2002–2005. *Klin. Mikro. Inf. Lék.* (v tisku).
9. **Levine, D., Brown, P. D.:** *Infections in Injection Drug Users in Mandell, Douglas, and Bennet's: Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Edition.* Publishing Churchill, Livingstone, 2000, 2, s. 3112-3126.

KOMENTÁŘ

K článku autorů J. Hobstové a A. Vitouše „Infekční komplikace uživatelů drog v České republice“ *Některé souvislosti mezi faktory ovlivňujícími šíření infekčních onemocnění u problémových uživatelů drog a efektivitou léčby těchto onemocnění*

Článek nabízí zajímavý úhel pohledu na současný stav v oblasti šíření infekčních onemocnění mezi problémovými uživateli návykových látek. Jedná se o sdělení autorů, přicházejících do permanentního kontaktu s jednou z vůbec nejvíce obtížných skupin uživatelů. Přestože je naše země dnes zřejmě teprve před vzestupem počtu infekčně nakažených ilegálních imigrantů z řad uživatelů nelegálních návykových látek (což bude znamenat příliv ještě obtížnějších pacientů), je z hlediska naší domácí drogové scény tato skupina pro jakoukoli terapeutickou práci nesmírně náročná. Ve svém komentáři se proto chci zaměřit pouze na tři témata, která v jeho kontextu vnímám jako sporná nebo nepřesně zpracovaná.

Jak bylo autory zmíněno, úroveň prevalence a incidence problémového užívání je v posledních 6 letech v České republice relativně příznivá (1). Vysoké procento injekční aplikace u této skupiny uživatelů je současně jedním z hlavních zdrojů rizik přenosu infekčních onemocnění. Poněkud překvapený však jsem ze způsobu popisu strategií, jimiž dnes umíme toto riziko efektivně snižovat. Autoři toto téma v článku řeší několika čísly týkajícími se výměny a nákupu injekčního materiálu a zcela se vyhýbají zhodnocení a role programů minimalizace rizik a škod právě z infekcologického pohledu. Velmi komplexně pojatý přehled zpracovaný například Jagerem et al. (2) popisuje zdroje rizik i naše možnosti s nimi dnes pracovat – mj. i z hlediska nákladů budoucí léčby, jak je autory v textu zmíněno. Pokud je možné, aby v minulosti byly tak dobré zkušenosti s každodenní injekční aplikací inzulínu u milionů pacientů s diabetes mellitus, pak je možné zlepšit také rizika spojená s injekční aplikací nelegálních drog. Autoři zde chybně spojují kauzalitu mezi samotnou injekční aplikací a rizikem nákazy – ta existuje pouze na úrovni statistické analýzy těchto proměnných. Zdrojem rizika je však stav těchto aplikačních nástrojů (tedy jejich nesterilita), způsob a místo, jakým k aplikaci dochází, dále nezkoušenost uživatelů a konečně (což není zmíněno) parafernálie, tedy např. i lžička, ze které si natahuje drogu více uživatelů nebo filtrační materiál sdílený více uživateli. To vše jsou ale ovlivnitelné faktory, pro které existují (ač ve stále bohužel spíše omezené míře) účinné preventivní strategie. Účinnost programů minimalizace rizik prokázaly dnes již stovky studií jak na otevřené drogové scéně (3) včetně poměrně metodologicky náročných studií (4), a stejně tak je tento efekt přesvědčivě prokázán i v rámci programů ve věznicích (5), o kterých se autoři příliš nezmiňují – přestože se z hlediska uvažovaných infekcí jedná o vysoce rizikové prostředí (a u nás je zatím toto téma velmi zanedbané (6)). Není tedy tak úplně pravdou to, že uvedená skupina i těch nejtěžších uživatelů je vůči preventivním programům zcela rezistentní. Z veřejně-zdra-

doc. PhDr. Michal Miovský, Ph.D.
Centrum adiktologie, Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
121 28 Praha 2, Ke Karlovu 11
e-mail: mmiovsky@adiktologie.cz

votní perspektivy jsou dnes například ve fázi ověřování nové typy preventivních programů dosahujících obdivuhodných výsledků i u těch vůbec nejtěžších uživatelů bez jakékoli motivace ke změně chování, natož pak léčbě (7). Česká republika patří v EU mezi země s rozvinutými preventivními programy tohoto typu a zcela neprávem je celá tato oblast adiktologických služeb opakovaně přehlížena a bohužel právě z infektologického hlediska podceňována – což vnímám jako paradox právě již jen z pohledu krátkého výběru ze stovek citovaných prací uveřejněných v renomovaných světových časopisech.

Komentář autorů k substituční terapii není přesný. O mnoho let dříve byla v České republice zavedena substituce metadonem a tato velmi efektivní léčebná modalita tedy u nás již před tím existovala. Buprenorfin však po svém vstupu na trh samozřejmě způsobil zvrát ve vývoji substitučních programů, ale poněkud v jiných souvislostech. Samozřejmě, že volnější pravidla v jeho preskribování znamenala zásadní zvýhodnění oproti metadonu a jeho rychlé rozšíření. Souhlasím s autory v tom, že současný výrazný nárůst nelegální distribuce a užívání buprenorfinu (Subutex) je nebezpečný zejména ve své strmosti a v konsekvencích v oblasti injekčního užívání. Tento trend má však mj. původ ve stále nedostatečné dostupnosti této léčebné modalitě ve všech regionech České republiky včetně Prahy. Jinými slovy – nelegální šíření, distribuce a užívání tohoto substitučního preparátu je do značné míry odrazem nedostatečně rozvinuté substituce u nás obecně. Za tento neuspokojivý stav (podrobně viz 1 a 8) je naše země také opakovaně kritizována a počet pacientů v této léčebné modalitě je u nás výrazně nižší, než je průměr EU. Buprenorfin však v žádném případě není nejprodávanější nelegální drogou na černém trhu – těmi nadále zůstávají konopné drogy (1), heroin a metamfetamin.

Poněkud znepokojivě vnímám formulaci autorů, že: „Vzhledem k absolutní nespolehlivosti aktivních toxikomanů je jejich léčba kontraindikovaná. Léčíme nemocné, kteří alespoň 6 měsíců abstinují od všech návykových látek, po psychiatrické stránce jsou kompenzováni a nemají žádnou jinou kontraindikaci léčby ...“ Infekcemi nakažených uživatelů nesplňujících takový požadavek je ale většina a v článku se i na dalších místech objevují z tohoto pohledu problematická hodnocení – jakkoli mohu rozumět tomu, že i lékař musí být motivován a jedním ze zdrojů jeho motivace je nastavení pacienta k léčbě. Každá skupina pacientů je něčím charakteristická a jiná než skupiny jiné; to mohu pouze přijmout a pracovat s tím, těžko to však ale změním. Chování těchto pacientů je v naprosté většině případů důsledkem těžkých a rozsáhlých komorbidit – nikoli nevěle. To, že uvedení pacienti nezískají na svůj problém náhled ani po drastických zážitcích a zdravotních komplikacích, není dáno jejich hloupostí nebo záměrem, ale prostě mírou jejich většinou chronických závažných psychiatrických potíží. Na v České republice dlouhodobě podceňovaný problém komorbidit jsme již upozornili jinde (9) a tento fenomén patří do základů dnešní moderní adiktologie (10). U problémových uživatelů je výskyt dalších závažných psychiatrických i somatických komplikací extrémně vysoký. Jednou z nejběžnějších komorbidit přitom u nich jsou například těžké formy poruch osobnosti, jejichž výskyt je právě u této populace některými autory odhadován i na více než 70 %. Zlobím se tedy na pacienta, který se chová sociálně i zdravotně nepřijatelně, i přesto, že jeho chování je důsledkem problémů, jimiž trpí? Tito pacienti si reálně velmi výrazně ubližují a ohrožují nejen sebe, ale samozřejmě i své okolí. Nicméně lidé s nadvahou mají také genetickou predispozici, také jejich chování ovlivňuje výchova v rodině, sociální a psychologické faktory a také na ně společnost doplácí formou obrovských nákladů na léčbu komplikací, které si do značné míry způsobují nedodržením léčebných postupů a neschopností udržet své stravovací návyky pod kontrolou (oproti uživatelům drog se ale jinak většinou chovají sociálně přijatelně). Některé z výroků v textu mi proto poněkud připomínají stav v psychiatrii před 100 a více lety, kdy byli psychiatrickými pacienty de facto za své poruchy a onemocnění společensky odsuzováni nebo dokonce persekuováni. Prof. Szasz (11) myslím vtipně vystihl tuto paralelu s dnešními uživateli návykových látek.

LITERATURA

1. **Mravčík, V. et al.:** Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v ČR v r. 2002–2005. Úřad vlády ČR, Praha, 2003–2006 (jednotlivé zprávy za uvedené roky).
2. **Jager, J., Limurg, W., Kretschmar, W. et al. (eds.):** Hepatitis C and Injecting Drug Use: Impact, Costs and Policy Options. (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) Monographs). Luxemburg, 2004.
3. Krátký výběr např.:
MacDonald, M., Law, M., Kaldor, J. et al.: Effectiveness of needle and syringe programmes for preventing HIV transmission. *International Journal of Drug Policy*, 2003, 14, s. 353–357.
Broadhead, R. S., Kerr, T. H., Grund, J. P., Altice, F. L.: Safer injection facilities in North America: Their place in public policy and health initiatives. *Journal of Drug Issues*, 2001, 0022-0426/02/001, s. 329–356.
Bluthenthal, R. N., Kral, A. H., Gee, L. et al.: The effect of syringe exchange use on high-risk injection drug users: A cohort study. *AIDS*, 2000, 14, s. 605–611.
Des Jarlais, D. C., Marmor, M., Paone, D. et al.: HIV incidence among injecting drug users in New York City syringe-exchange programmes. *Lancet*, 1996, 348, s. 987–991.
Lurie, P., Drucker, E.: An opportunity lost: HIV infections associated with lack of a national needle-exchange programme in the USA. *Lancet*, 1997, 349, s. 604–608.
4. Např. **Wood, E., Kerr, T., Tyndall, M. W. et al.:** The potential public health and community impacts of safer injecting facilities: Evidence from a cohort of injection drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 32, s. 2–8.
5. **Stöver, H., Neolez, J.:** Ten years of experience with needle and syringe exchange programmes in European prisons. *International Journal of Drug Policy*, 2003, 14, s. 437–444.
6. **Miovský, M., Gajdošíková, H.:** The prison system in the Czech Republic: Analysis of the current state of illicit drug use and prevention and treatment measures. *International Journal of Drug Policy*, 2005, 16(4), s. 262–266.

7. **Fry, C.:** Injecting drug user attitudes towards rules for supervised injecting rooms: Implications for uptake. *International Journal of Drug Policy*, 2002, 13, s. 471–476.
- Hagan, H., McGough, J. P., Thiede, H. et al.:** Reduced injection frequency and increased entry and retention in drug treatment associated with needle-exchange participation in Seattle drug injectors. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2000, 19, s. 247–252.
- Green, T. C., Hankins, C. A., Palmer, D. et al.:** My place, your place, or a safer place: the intention among Montreal injecting drug users to use supervised injecting facilities. *Canadian Journal of Public Health*, 2004, 95, s. 110–114.
- Hagan, H.:** Supervised injection rooms – prospects and limitations. *International Journal of Drug Policy*, 2002, 13, s. 449–451.
- Hall, W., Kimber, J.:** Being realistic about benefits of supervised injecting facilities. *Lancet*, 2005, March 18. Available at.
8. EMCDDA: Annual report on the state of the drugs problems in the European Union. Luxemburg and Lisboa, EMCDDA, 2000–2005.
9. **Miovská, L., Miovský, M., Mravčík, V.:** Psychiatrická komorbidita pacientů léčených v souvislosti s užíváním drog. *Psychiatrie*, 2006, 10, s. 150–156.
10. **Klingemann, H., Hunt, G.:** Drug treatment system in an international perspective: Drugs, demons and delinquents. Thousand Oaks, London – New Delhi, Sage Publications, 1998.
11. **Szascz, T.:** Drogy: historie jedné historie. Olomouc, Votobia, 1997.

Tekutá droga

Za 2005 vypil průměrný obyvatel této země v průměru 163,5 litrů piva. V tomto množství piva bylo 5,2 litru 100% lihu, což bylo je více lihu, než se za stejný rok vypilo ve vínu a destilátech dohromady. Do průměrné spotřeby se přirozeně započítají například i osoby, které vzhledem k nízkému věku pijí pouze mléko. Pití piva se stalo nejlevnějším způsobem, jak si obstarat alkoholickou demenci nebo delirium.

Před listopadem 1989 v rozhovoru pro německý časopis prohlásil komunistický funkcionář Vasil Bilák, že pivo je tekutý chléb. Tehdy to vzbudilo rozruch a pohoršení. Dnes se o pivu tvrdí daleko větší nehoráznosti a nikdo se nad tím moc nepozastavuje. Například kdosi v médiích hrdě proklašoval, že alkohol v pivu není

droga, ačkoliv alkohol v mezinárodní klasifikaci najdeme mezi psychoaktivními látkami hned vedle opiátů. Navíc alkohol působí v mozku mimo jiné i na opiátové receptory, tedy stejná místa jako heroin. V půl litru 12° piva je přibližně stejně 100 % alkoholu jako ve velkém panáku čili půldeci destilátu. Na tom nezmění nic ani četní lobbyisté ve službách alkoholového průmyslu.

Při své honbě za ziskem se v této branži neberou ohledy ani na děti a dospívající. Sdružení Kontext upozorňuje na to, že výrobci piva lákají na pivní slavnosti i děti a dospívající (např. děti pod 140 cm měly na jednu takovou taškařici vstup zdarma). Jedná o aktivity s cílem zvýšit spotřebu alkoholu a vychovat si doživotní na alkoholu závislé zákazníky. Co na tom, že tyto děti se pak třeba zmrzačí při úrazu v opilosti,

vytvoří si závislost nebo se opilé dopustí zločinu? Tato zákazonosná mašinérie pracuje s děsivou efektivitou.

Zisk nemusí škodit

Existuje způsob, jak sladit nenasytnou touhu pivovarníků po zisku a veřejné zdraví? Kupodivu ano. Zdravotním problémem totiž není pivo, ale alkohol v něm. Cena piva s nepatrným obsahem alkoholu by se mohla snížit. Tím by vzrostla jeho spotřeba. Naopak piva s vysokým obsahem alkoholu, či spíše alkohol v nich, by měly mnohem více zdanit. To by jejich spotřebu snížilo, jak se u nás nedávno stalo po zvýšení daně na destiláty. Pokud snad někomu jde o chuť piva, nemusí si k ní ještě pořizovat cirhózu.

K. Nešpor

KNIHY

Topinková, E.: **OBRAZOVÝ ATLAS** **CHOROBNÝCH STAVŮ.** **DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA**

Praha, Grada, 2006, 1. vydání, 348 s., cena neuvedena. ISBN 80-247-1670-4.

Autorka, přednostka Geriatrické kliniky 1. LF UK v Praze, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc. je nejen zkušený klinik, ale nepochybně i zkušený pedagog. Jen autor s takovými znalostmi a zaujetím mohl obohatit jinak novinkami přesycený knižní trh lékařské literatury dílem navýsost originálním a v kontextu našeho odborného písemnictví výlučným. V době, pro níž je příznačný despekt ke

„klasickým“ vyšetřovacím postupům vymezeným interní propedeutikou, v době, která systematicky degraduje elementární normy vztahu pacient–lékař, v době, kdy je empatie kompenzována přetechnizovanými diagnostickými i léčebnými postupy, přichází autorka s premisou renesance a kultivace klinického fyzikálního vyšetření.

Atlas o přibližně 350 stranách má dvě části: obrazovou (s 213 barevnými fotografiemi) a textovou, která je umocňuje pečlivě zpracovanými popisky zpravidla se stručnou charakteristikou klinického kontextu.

Po knížce vztáhne ruku nejen medik, mladý lékař, ale i zkušený praktik, neboť využije příležitosti seznámit se s nálezy,

kteří mu dosud unikaly. Pro studenty má pak zvolená forma kvízu nedocenitelnou hodnotu self-controllingu. Zdařilé dílo, které je vskutku didaktickým počinem mimořádné vypovídací hodnoty, má v závěru vyčerpávající rejstřík, který umožní rychlou orientaci především při prvním „čtení“.

Atlas by se měl stát samozřejmou součástí odborné knihovny nejen posluchačů lékařství, ale každého lékaře, který se pro ponor do vybrané subspecializace ocitl v určité izolaci a bez možnosti inovace znalostí, se kterými se setkával jako medik, pokud vůbec.

Petr Bartůněk
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2

PŮVODNÍ PRÁCE

Chronická apendicitis – mizející či běžná diagnóza?

Krška Z., Šváb J.

I. chirurgická klinika I. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Zhodnocení literárních poznatků a klinických zkušeností v souvislosti s diagnózou chronická apendicitis (CHA).

Metody a výsledky. Analýza literárních údajů a vlastního souboru nemocných operovaných pro CHA v letech 2002–2004. Vlastní soubor čítá 146 pacientů (nebyly hodnoceny operace mimo kliniku a doplňkové výkony). Pohlaví: 81 % ženy, 19 % muži, věkové rozložení 14–72 roků, průměr 34 let, průměrný věk mužů 46 let, žen 29 let. Klesající trend počtu výkonů, ročně o 10 %. Operační nálezy muži – 90 % srůsty, poruchy polohy, nález koprolitů. Ženy – jen ve 40 % makroskopický „nález“. Anamnéza u nevysvětlených nálezů (hodnotitelná jen u 50 %) – dlouhodobá hormonální antikoncepce (HAK) u 20 %, 1–2 měsíce po nasazení HAK-u 30 %, nitroděložní tělíčko (IUD) u 10 %, naprosto negativní u 40 %. Efekt operace ve skupině nevysvětlených operačních nálezů byl prakticky vždy nedostatečný. Uvedeny jsou základní kontroverze v diagnostice a jejím rozsahu a místu vstupu chirurga do řešení problému. Ten se zapojuje i do diagnostické stránky, protože pro diagnózu CHA indikuje operaci řada zcela odlišných lékařských oborů a kvalita indikace je velmi rozdílná. Dále proto, že laparoskopické metody představují i diagnostický přínos.

Závěry. Nález chronických zánětlivých změn ve stěně appendixu je morfologický. Klinický korelát existuje jen v souvislosti s významnými změnami po zánětech appendixu – například fixace, srůsty. Proto chronická apendicitis jako klinická entita výrazně ustupuje. Problémem zůstává omezený stupeň, rozsah a úroveň vyšetření s limitními možnostmi objasnění etiologie symptomatologie pravé jámy. Existuje i určitý nejednotný vztah jednotlivých oborů v diagnostice a léčbě této symptomatologie, s praktickou nemožností prosazení algoritmů vyšetřovacích metod při multidisciplinárních indikačních zdrojích. Zásadní zůstává stále racionalita v indikacích k vyšetřením a k operaci.

Klíčová slova: chronická apendicitis, apendektomie.

ABSTRACT

Krška Z., Šváb J.: Chronic Appendicitis – Vanishing or Current Diagnosis?

Background. Analysis of the literary findings and the clinical experiences of chronic appendicitis (CA) is presented.

Method and Results. Analysis of the literary findings and study of our group of patients who were operated between years 2002 and 2004 is presented. The cohort includes 146 patients; 81 % women, 19 % men, aged between 14 to 72 years, average age 34 years, average age of men 46 years, women 29 years. The trend in the number of surgeries is decreasing in about 10 % per year. Surgery findings: men – 90 % adhesions, atypical positions, findings of coprolites. Women – only 40 % had macroscopical „findings“. Medical history in the obscure cases (evaluable only in 50 %), long-term hormonal contraception in 20 %, 1–2 months after setting of hormonal contraception in 30 %, intrauterine corpuscle in 10 %, total negative in 40 %. Effects of surgery in the group obscure surgery findings were practically always incomplete. Basic controversy in the diagnostic, in the range and in the appropriate time of surgical intervention is discussed. Surgeon also participates in the diagnostics, because the diagnosis of chronic appendicitis can come from some other medical specialists and the accuracy of indications can vary. Another aspect of the role of surgeon is the high evidence of laparoscopic methods for the diagnosis. Our results correspond with the literary sources.

Conclusions. Chronic inflammation changes in the wall of the appendix bring about structural changes in the abdominal cavity. Clinical correlate exists only in the relation to the serious changes resulting from the inflammation of appendix for example: fixations, adhesions. That is why the chronic appendicitis as a clinical entity markedly receded. Problem is the restricted possibility, the range and level of investigation of right iliac region. From this point of view the rationality and professional opinion are essential in the indication to surgery.

Key words: chronic appendicitis, appendectomy.

Kr.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 144–147.

Chronická apendicitis (CHA) představuje stále diagnosticky svízelnou problematiku bolestí pravé jámy kyčelní. V souladu s klinickými zkušenostmi je CHA označována v literatuře například jako „konečný stav po akutních zánětlivých procesech“ (1), či „problematická nemoc v důsledku opakovaných zánětů (jizvení, sklerotizace, obliterace)“ a „pseudoapendicitis“ (2). Současně však CHA není zdaleka vždy akceptována jako nezávislá klinická entita (3), v některých pracích se o této diagnóze zásadně pochybuje, v některých angloamerických prakticky chybí (4, 5). Jiné práce naopak – po vyloučení jiné etiologie bolestí pravé jámy – plně podporují diagnózu CHA a následně i apendektomii (6). Rozborem vlastní sestavy a porovnáním získaných výsledků s literárními zkušenostmi se snaží autoři přispět k řešení otázky této diskutované problematické diagnózy.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Byla provedena analýza vlastního souboru nemocných z období 3 let (2002–2004), operovaných pro dg CHA:

- Počet: 146 pacientů (nehodnoceny operace mimo kliniku a doplňkové výkony)
- Pohlaví: 81 % ženy, 19 % muži
- Věkové rozložení: 14–72 roků, průměr 34 roků
- Průměrný věk mužů: 46 roků, průměrný věk žen: 29 roků

V uvedeném období byl zaznamenán klesající trend počtu výkonů pro CHA, a to ročně o 10 %.

Ve všech případech byla k indikaci k operaci vyžadována tato vyšetření: sonografie, apendikografie, gynekologické vyšetření (u žen) – jen základní, běžná laboratoř.

Vlastní operace byla v 96 % provedena laparoskopickou technikou.

Soustředíme-li se na makroskopické nálezy při operaci, pak lze sumarizovat nálezy takto:

- muži – 90% srůsty, poruchy polohy, nález koprolitů;
- ženy – jen ve 40 % „nález“ (srůsty, koprolity, změny polohy, fixace apod.).

Je tedy evidentní vysoký podíl makroskopicky nevysvětlitelných obtíží především u žen.

VÝSLEDKY

Retrospektivní analýzou anamnézy, kterou lze ale provést pro její plošnější podcenění jen u 50 % pacientů (jinde jsou údaje nekompletní), lze dojít k některým poznatkům:

Dlouhodobá hormonální antikoncepce (HAK) byla u 20 % těchto patientek.

30 % patientek bylo v období 1–2 měsíce po nasazení HAK.

Nitroděložní tělíčko bylo u 10 % patientek

Naprostě negativní (a relativně kompletní) anamnéza byla u téměř 40 % patientek z této skupiny bez peroperačního makroskopického nálezu.

Pacientkami ze skupiny bez makroskopického operačního nálezu byl při pooperačních kontrolách efekt operace hodnocen ve většině případů (78 %) jako nedostatečný, či udávaly přetrvávání obdobných (často polymorfních) obtíží.

Zcela minimální počet informací o efektu operace byl vyzískán od skupiny pacientů – mužů, kde peroperační makroskopický nález nevysvětloval možnou příčinu obtíží. Jen dva z nich se dostavili ke kontrole a oba udávali jen jisté zlepšení.

I vzhledem k pesimistickým výsledkům a především nízkému počtu dat v odložených kontrolách (což je ostatně typické i pro další práce) lze ale přesto uvést, že i u skupiny pacientů s negativním makroskopickým nálezem došlo celkově u 8 pacientů, tj. v 6 % operovaných k zlepšení, či vymizení obtíží.

Všichni pacienti měli popsán histologický průkaz chronických zánětlivých změn v apendixu bez akutních změn.

DISKUZE

V případě CHA zůstává stále diskutovaným problémem, zda se jedná o samostatnou klinickou jednotku, či o soubor příznaků v souvislosti s řadou možných etiologických faktorů.

CHA není obecně chápána jako independentní klinická entita, na rozdíl od akutní apendicity je její verifikace i při multiorborovém zapojení velmi obtížná (7).

Více než 25 % pacientů udává bolestivý syndrom pravého podbříšku, nejsou však nacházeny vůbec žádné změny makroskopické, jen změny histologické, diagnóza je tedy velmi často jen „histologická“ (5).

Ovšem na druhé straně někteří autoři popisují až u 25 % pacientů s delší dobou bolestí v pravé jámě i akutní změny (5, 8). Zde je tedy střetný bod mezi „typickou“, – a v tomto článku diskutovanou CHA – a tzv. rekurentní apendicitidou či „perzistující“ apendicitidou, kdy bolest trvající déle než 7 dní (bez tradiční lokální a klinické symptomatologie typické pro akutní zánět – vynucující si rychlejší intervenci!!!), je zjevným důvodem k elektivní operaci. Logicky lze zde – na rozdíl od CHA – očekávat jiný pohyb zánětlivých markerů a pravděpodobnější nález zobrazovacích vyšetřovacích metod (7, 8). Incidence rekurentní apendicitidy je udávána okolo 10 %, chronické pak okolo 1 %, jedná se jednoznačně o samostatné klinické jednotky (9, 10).

Histologickými nálezy ve stěně apendixu jsou nejčastěji fibróza až fibroplastické změny, kulatobuněčná infiltrace, obliterace, mukokela (1, 2, 11). Mikroskopické chronické zánětlivé změny jsou nalézány u 100 % apendixů, fibróza u 100 %, lymfoplazmocytní infiltráty v 60 % s vysokou převahou T-lymfocytů nad B-lymfocyty (6). Příčinami těchto histologických změn mohou být stavy po akutním či akutním recidivujícím zánětu, náhrada lymfocytární tkáně ve stěně apendixu, záněty v okolí, intraluminální příčiny eventuálně i ischemické změny. Stejně nálezy jsou však histologicky popisovány na apendixu i u jiných elektivních operací, kde byla apendektomie (APE) výkonem doplňkovým.

Adekvátní nálezy se vyskytovaly ve vlastním hodnoceném souboru.

Nejčastějšími indikacemi k APE jsou bolestivá symptomatologie pravého podbříšku, zhoršování gynekologických obtíží, tlaky, dyspesie, poruchy pasáže (1, 2, 12, 13).

V diferenciální diagnóze jsou nejčastěji zvažovány gynekologické záněty, dráždivý tračník, ostatní záněty a patologie břicha a pánve, vertebrogenní a úžínové syndromy, chronický algický pánevní syndrom u žen, psychosomatický syndrom, stavy po APE s ponechanou jeho částí. Vzácněji je zvažován možný vliv HAK či jiné antikoncepce (AK), změny váhových parametrů, onemocnění kyčelního či kolenního kloubu, urologická symptomatologie (bloudivá ledvina,

mikrolitiáza, záněty, poruchy mikce). Pokud je popsán v případech CHA makroskopický operační nález, pak nejčastěji ve smyslu deformace appendixu, poruch jeho polohy či srůstů k okolí. Dále jsou pak popisovány adherence orgánů k appendixu, atypické polohy appendixu s jeho fixací a změnou anatomie v oblasti céka, vzácněji cekum mobile. Perioperačně verifikovatelná apendikolitiáza je též popisována jako možný zdroj obtíží s dobrým efektem operace (14). Často však makroskopický nález nevysvětluje symptomatologii a je v podstatě negativní. K výraznému posunu v diagnostice makroskopické apendikulární či periapendikulární léze došlo v souvislosti s nástupem laparoskopické operativy (15–17).

Při všech pozitivěch je nutno přiznat, že v případě CHA je laparoskopickou (LS) exploračí možno rozpoznat či přesněji nalézt a potvrdit jen 70 % případných možných patologických změn, ostatní zůstávají i pro laparoskopii skryty (18). Shodou okolností je udáváno, že 70 % pacientů je po LS zlepšeno či vyřešeno (follow-up 6 měsíců), když tato je schopna řešit i další možné etiologické faktory (kýly, adheze, cholelitiázu, gynekologickou etiologii) svými miniinvasivními přednostmi (13, 17). Naše výsledky jsou v tomto směru ještě pesimističtější.

Významné využití laparoskopie je uváděno – a my sami toto plně stvrzujeme – na rozhraní diferenciativní diagnostiky chirurgické a gynekologické etiologie symptomatologie pravé jámy. Právě u žen jsme našli řadu možných „gynekologických příčin“, i když tyto jsou často diskutabilní a nejsou gynekology plně přijímány (např. HAK). Nálezy na adnexech a srůstů jsou však oběma obory jako etiologické faktory obtíží přijímány (5), nejčastěji pak adheze. Pod 30 let věku pacientky je relativně nejčastější příčinou pelviální gynekology udávána endometrióza, nad 30 let srůsty. Nejčastějším výkonem je pak u chronických pelviálních udávána adheziolýza – v 62 % operací, když velmi efektivní metodou diagnózy a léčby včetně u fertálních žen se prokazuje laparoskopie (19–21).

U makroskopicky nevysvětlitelných nálezů je však možno uvažovat i o viscerální hypersenzitivitě jako možném etiologickém faktoru obtíží (18). Pokud by bylo ložisko či zdroj této hypersenzitivitě v appendixu samém, pak by jeho odstranění skutečně mohlo odstranit i obtíže, a vysvětlit tak zmenšení, či vymizení obtíží u malého procenta pacientů.

Tyto zkušenosti plně podporují i vlastní výsledky.

I když apendektomie jak otevřenou, tak laparoskopickou cestou, patří k méně rizikovým výkonům, přesto jistá rizika přináší, a to především vytvořením pooperačních srůstů a jejich komplikacemi, a to i v dlouhém odstupu od operace (16). Další rizika představují nevhodné indikace k APE – jako indikace u dráždivého tračnicku – vedoucí nezdědky spíše ke zhoršení stavu. Dále však při nevhodné indikaci dochází k odkladu řešení reálných obtíží (patologie) a konečně i to, že operace nevyřeší vůbec nic (4).

Ve velkých souborech je s rozvojem diagnostických metod a možností i včasějšího záhytu některých chorob (např. Crohnova choroba či ulcerózní kolitida) udávána tendence k poklesu operací pro CHA (22), s čímž korespondují i naše zkušenosti.

K hlavním kontroverzím v otázkách případné CHA a APE pro tuto diagnózu tedy dle našich i metaanalitických literárních zkušeností patří:

- CHA – běžná, prognosticky (komplikacemi) příznivá

diagnóza, malá spotřeba materiálu, krátký operační čas, one day surgery, oblíbená v malých či privátních zařízeních. Výuková diagnóza pro otevřenou a LS operativu.

- většinou malý počet a rozsah předoperačních vyšetření
- tlak mladých pacientek na operaci – obavy o fertilitu
- riziko zcela jiného gynekologického podkladu obtíží a riziko srůstů právě pro fertilitu následně po operaci
- tlak pacientů s dráždivým tračnickem či psychosomatickými podklady na operaci
- úniková sociální diagnóza
- HAK obecně gynekology uznávána jako příznivý faktor pro léčbu pelviálních
- u řady mladých pacientek ale stačilo vysazení 1–2 měsíce k úplnému vymizení obtíží i bez operace
- vysazení HAK odmítají jak pacientky, tak gynekologové
- limitní možnosti vyšetřovacích metod pro vlastní diagnózu CHA
- riziko zátěže kontrastních metod pro mladé pacienty
- rozhodnutí indikující lékaře a pacienta kontra specialista a chirurg požadující doplnění vyšetření
- velmi často u takovýchto stavů se pro pacienta stává chirurg nepřítelem, který místo rychlé operace vyžaduje další vyšetření. Pacient pak odchází jinam, na benevolentnější pracoviště.

Konsenzus všech literárních zdrojů – potvrzený i našimi zkušenostmi – je v nutné existenci klinicko–patologických podmínek pro diagnózu CHA. Ti pacienti, kteří toto nesplnili, měli vysoký reliéf obtíží po apendektomii (23).

ZÁVĚR

CHA je stále více v literatuře – a naše zkušenosti jsou obdobné – řazena spíše mezi příznakové soubory se zcela nespecifickým, respektive pro vlastní kliniku málo přínosným histologickým nálezem. Zcela odlišná situace je u rekurentní apendicitidy, či méně často udávané chronicky aktivní apendicitidy, kde je jednoznačný klinicko–patologický korelát.

Zcela odlišný, podstatně radikálnější přístup, je nutno rovněž tak zaujmout k řešení tzv. chronické apendicitidy v důsledku změn po evidentně proběhlém zánětu s periinflammatorním infiltrátem či abscesem, který v první době byl řešen konzervativně či semikonzervativně (drenáž). Zde se jedná o zcela jinou problematiku s primárně jasnou diagnózou a řešeny jsou v podstatě konsekvence.

Literaturou i námi je však typicky udávaná CHA chápána jako spíše příznakový soubor, který po více či méně dokonalém vyloučení ostatní možné etiologie obrací pozornost klinika k poslední možné eventualitě – chronických změn stěny appendixu či jeho okolí a případně dosud jednoznačně neverifikovatelné neurogenní složky související s appendixem či jeho okolím.

Aktuální situace v otázce diagnostiky a léčby takto chápané CHA je typická těmito trendy:

- pokles indikací k APE pro chronickou apendicitidu na velkých pracovištích – zlepšení diagnostické složky, přesun ad privátní chirurgie
- významný pokles indikací především z větších gynekologických pracovišť
- obdobný pokles z gastroenterologických center

- přetrvávající malý rozsah vyšetření u pacientů indikovaných praktickými a odbornými lékaři

Obecný problémem stále u CHA zůstává, zda pacienta operovat či „uvyšetřovat“, a to v době, kdy je široce akceptováno, že miniinvazivní přístupy – v tomto případě laparoskopie – představuje i diagnostický přínos. Avšak i tato představa je na straně druhé operační výkon s možnými riziky.

Je nutné zdůraznit, že:

- Nález chronických zánětlivých změn ve stěně apendixu je morfologický.
- Klinický korelát existuje jen v souvislosti s významnými změnami po zánětech apendixu – např. fixace, srůsty, koprolity.
- Pojem chronická apendicitis jako samostatné entity v klinice výrazně ustupuje.

Problémem zůstává omezený stupeň, rozsah a úroveň vyšetření s limitními možnostmi objasnění etiologie symptomatologie pravé jámy. Existuje i určitý nejednotný vztah jednotlivých oborů v diagnostice a léčbě symptomatologie pravé jámy, s praktickou nemožností prosazení algoritmů vyšetřovacích metod při multidisciplinárních indikačních zdrojích.

Zásadní zůstává stále zkušenost, racionalita a zodpovědnost v indikacích k vyšetřením a k operaci.

Chronickou apenicitidu lze tedy stále hodnotit jako nedovyjasněný a někdy i podceňovaný klinický problém.

Zkratky

- AK – antikoncepce
 APE – apendektomie
 HAK – dlouhodobá hormonální antikoncepce
 CHA – chronická apendicitis
 LS – laparoskopie

LITERATURA

1. **Heberer, G., Kóle, W., Tscherne, H.:** Chirurgie. Berlin, Springer-Verlag, 1980, 718 s.
2. **Mařatka, Z.:** Gastroenterologie. Praha, Karolinum, 1999, 490 s.
3. **Mussack, T. et al.:** Chronic apendicitis as an independent clinical entity. Chirur., 2002, 73, s. 710-715.
4. **Chander, B. et al.:** To leave or not to leave? A retrospective review of appendectomy during diagnostic laparoscopy for chronic pelvic pain. Mo Med., 2002, 9, s. 502-504.
5. **van Winter, J. T. et al.:** Chronic apendicitis: does it exist? J. Farm. Pract., 1998, 46, s. 507-509.
6. **Paredes, E. R. M. et al.:** Indication of appendectomy in the recurrent abdominal pain. Cir. Pediatr., 2004, 17, s. 65-69.
7. **Wide, J. M., Lamont, G., Boothroyd, A.:** Ultrasound appearances in chronic apendicitis. J. Royal. Soc. Med., 1999, 92, s. 251-253.
8. **Chang, S. K. Y., Chan, P.:** Recurrent apendicitis as a cause of recurrent right iliac fossa pain. Singapore Med. J., 2004, 45, s. 6-8.
9. **Hares, A. S., Whalen, G. F.:** Recurrent and chronic apendicitis: the other inflammatory conditions of the appendix. Am. Surg., 1994, 60, s. 217-219.
10. **Mattei, P., Sola, J. E., Yeo, C. J.:** Chronic and recurrent apendicitis are uncommon entities often misdiagnosed. J. Am. Coll. Surg., 1994, 178, s. 385-389.
11. **Bednář, B.:** Patologická anatomie. Praha, Avicenum, 1982, 682 s.
12. **Carter, J. E.:** Surgical treatment for chronic pelvic pain. JSLS, 1998, 2, s. 129-139.
13. **Onders, R. P., Mittendorf, E. A.:** Utility of laparoscopy in chronic abdominal pain. Surgery, 2003, 134, s. 549-552.
14. **Giuliano, V., Giuliano, C., Pinto, F., Scaglione, M.:** Chronic apendicitis „syndrome“ manifested by an appendicolith and thickened appendix presenting as chronic right lower abdominal pain in adults. Emerg. Radiol., 2006, 12, s. 96-98.
15. **Šubrt, Z., Ferko, A., Oberreiter, M.:** Elective apendectomy versus elective laparoscopic apendectomy in woman. A retrospective study. Rozhl. Chir., 2005, 84, s. 233-237.
16. **Vokurka, J.:** Iatrogenic Perforation During an Endoscopic Examination of the Gastrointestinal Tract. Bratisl. Lek. Listy, 2004, 105, s. 387-389.
17. **Paajanen, H., Julkunen, K., Waris, H.:** Laparoscopy in chronic abdominal pain: a prospective nonrandomized long-term follow-up study. J. Clin. Gastroenterol., 2005, 39, s. 110-114.
18. **Mára, M., Fučíková, Z., Kurel, D. et al.:** Laparoscopy in chronic pelvic pain—a retrospective clinical study. Ces. Gynkol., 2002, 67, s. 38-46.
19. **Popovic, D., Kovjanic, J., Milostic, D et al.:** Long-term benefits of laparoscopic apendectomy for chronic abdominal pain in fertile woman. Croat. Med. J., 2004, 45, s. 171-175.
20. **Peitz, U., Malferttheiner, P.:** Chronic apendicitis. Recurrent pain in the right lower quadrant from the viewpoint of the internist. Zentralbl. Chir., 1999, 124, s. 1103-1108.
21. **Chao, K., Farrell, S., Kerdemelidis, P., Tulloh, B.:** Diagnostic laparoscopy for chronic right fossa pain: a pilot study. Aust. NZJ Surg., 1997, 67, s. 789-791.
22. **Antal, A., Kocsis, B.:** Significant change in the number of apendectomies performed in Hungary during the last four decades. Magy Seb., 2001, 54, s. 227-229.
23. **Leardi, S. et al.:** Recurrent abdominal pain and „chronic apendicitis“ Minerva Chir., 2000, 55, s. 39-44.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ č. 8830-4.

PŮVODNÍ PRÁCE

Incidenca zhubných nádorov štítnej žľazy v Slovenskej republike: viacročné skúsenosti z jedného pracoviska v kontexte celoslovenských údajov

Vaňuga P., Pura M., ¹Pleško I., ^{1,2}Ondrušová M.

Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lubochňa, Slovensko

¹*Oddelenie epidemiológie nádorov, Ústav experimentálnej onkológie, Bratislava, Slovensko*

²*Národný onkologický register Slovenskej republiky, Národný onkologický ústav, Bratislava, Slovensko*

ABSTRAKT

Východisko. V práci autori podávajú súhrn údajov o incidencii primárnych nádorov štítnej žľazy (p.m.n. š.ž.) zo svojho pracoviska z rokov 1984–2005, výsledky zároveň interpretujú v kontexte dostupných údajov o incidencii p.m.n. š.ž. z celoslovenského onkologického registra z rokov 1996–2002.

Metódy a výsledky. V rokoch 1984–2005 bolo na pracovisku autorov indikovaných 6434 operácií š.ž., pri ktorých sa histologicky potvrdilo 365 p.m.n. š.ž., čo predstavuje 5,7 % všetkých histologických náleзов. V 295 prípadoch boli p.m.n. š.ž. zaznamenané u žien (80,8 %), v 70 prípadoch u mužov (19,2 %), s najčastejším výskytom v 5. dekáde a posunom výskytu k mladším vekovým skupinám v poslednom období. Zatiaľ čo v rokoch 1984–1989 prevažoval histologicky folikulárny karcinóm š.ž. (24 prípadov, t.j. 66,7 %), v rokoch 1990–1997 a 1998–2005 už dominuje papilárny karcinóm – 70 (61,4 %), resp. 160 (74,4 %) prípadov. Pri hodnotení celoslovenského výskytu p.m.n. š.ž. je zrejmé, že pracovisko autorov sa podieľa na diagnostike p.m.n. š.ž. na Slovensku stúpajúcim percentom (8,9 % v roku 1996 vs. 13,9 % v roku 2002). Zlepšenie diagnostických metódik a rozšírenie kapacity vyšetrovaných pacientov každopádne nevyšvetľuje globálne stúpajúcu incidenciu p.m.n. š.ž. (3,9/10⁶ v roku 1996 vs. 5,6/10⁶ v roku 2002 u žien, resp. 1,3/10⁶ v roku 1996 vs. 1,7/10⁶ v roku 2002 u mužov).

Závery. Úplne nezodpovedanou otázkou, vyžadujúcou ďalšie (rádio)epidemiologické, geografické a genetické zhodnotenie, sú výrazné rozdiely v incidencii p.m.n. š.ž. medzi jednotlivými krajinami (u mužov 0,6/10⁶ v roku 1996 a 1,5/10⁶ v roku 2002 v Trnavskom kraji vs. 1,2/10⁶ v roku 1996 a 2,4/10⁶ v roku 2002 v Prešovskom kraji, resp. u žien 3,6/10⁶ v roku 1996 a 5,6/10⁶ v roku 2002 v Trnavskom kraji vs. 5,4/10⁶ v roku 1996 a 8,4/10⁶ v roku 2002 v Prešovskom kraji), resp. okresmi Slovenska – u mužov nulová v 42 zo 79 okresov vs. najvyššia (15,9/10⁶) incidenciu v roku 2002 v okrese Svidník, u žien nulová v 15 okresoch vs. najvyššia (26,5/10⁶) incidenciu v roku 2002 v okrese Stropkov.

Kľúčové slová: primárny zhubný nádor štítnej žľazy, karcinóm štítnej žľazy, histologický typ, incidenciu, onkologický register, sekularizačný trend.

ABSTRACT

Vaňuga P., Pura M., Pleško I., Ondrušová M.: Incidence of Thyroid Cancer in Slovakia: Extensive Evidence from One Centre in the Context of National Data

Background. In this paper the authors summarise the primary malignant thyroid tumors (p.m.t.t.) incidence data from their centre over the period 1984–2005. The results are explained in the context of the p.m.t.t. incidence data from the National Cancer Register (1996–2002).

Methods and Results. Overall, 6434 thyroid operations were indicated and carried out during the sampling period at the authors' institution, of which 365 cases were histologically confirmed p.m.t.t. (5,7 % of all histological findings). Specifically, p.m.t.t. were diagnosed in 295 women (80,8 %) and 70 men (19,2 %), with the most frequent occurrence in the 5th decade and a higher recent incidence in younger age groups. Whereas follicular thyroid carcinomas predominated in the 1984–1989 period (24 cases or 66,7 %), the papillary thyroid carcinoma was the most frequent type in 1990–1997 and 1998–2005: 70 (61,4 %) and 160 (74,4 %) cases respectively. In the context of the national incidence, the authors' institution increasingly contributes to the diagnosis of p.m.t.t. in Slovakia (8,9 % in 1996 vs. 13,9 % in 2002). However, neither the progress in diagnostic methods nor the capacity expansion for patient examination can explain the increasing incidence of the p.m.t.t. (3,9/10⁶ in 1996 vs. 5,6/10⁶ in 2002 in women and 1,3/10⁶ in 1996 vs. 1,7/10⁶ in 2002 in men, respectively).

Conclusions: It remains to be explained why there are significant differences in p.m.t.t. incidence among individual counties. For example, in county Trnava 0,6/10⁶ in men in 1996 vs. 1,5/10⁶ in 2002; in county Prešov 1,2/10⁶ in 1996 vs. 2,4/10⁶ in 2002. Similarly, in women in county Trnava 3,6/10⁶ in 1996 vs. 5,6/10⁶ in 2002 and in county Prešov 5,4/10⁶ in 1996 vs. 8,4/10⁶ in 2002. As far as the districts of

Slovakia are concerned, data relative to the male population in 2002 indicate zero incidence in 42 out of 79 districts, with the highest incidence (15,9/10⁶) recorded in Svidník. Likewise, data relative to the female population in 2002 indicate zero incidence in 15 out of 79 districts, with the highest incidence (26,5/10⁶) in Stropkov. These differences call for further (radio)epidemiological, geographical and genetic evaluation.

Key words: primary malignant thyroid tumor, thyroid cancer, histological type, incidence, cancer register, secular trend. *Pu.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 148–152.

Najčastejšou príčinou vyšetrení v endokrinologickej ambulancii sú ochorenia štítnej žľazy (š.ž.). Popri frekvenciou dominujúcich autoimunitných ochoreniach (Hashimotova tyreoiditída, Gravesova choroba) závažnú skupinu predstavujú nádorové ochorenia š.ž.. Principiálne najjednoduchším je delenie nádorov š.ž. na primárne a sekundárne, resp. benígne a malígne. Skupinu nádorov s najväčším klinickým významom, t.j. primárne malígne epitelové nádory, predstavujú nádory vychádzajúce z folikulárnych buniek š.ž. – papilárny karcinóm (PTC), folikulárny karcinóm (FTC), anaplastický karcinóm (ATC) a nádory vychádzajúce z parafolikulárnych buniek š.ž. – medulárny karcinóm (MTC).

Napriek svojej vzácnosti (0,5–1 % všetkých karcinómov), s incidenciou 32(36)–60(64)/10⁶/rok (1, 2), primárne malígne nádory (p.m.n.) š.ž. sú najčastejšou endokrinologickou malignitou vôbec (92 % všetkých diagnostikovaných nádorov) (3).

Vzhľadom na to, že v posledných dekádach sa všeobecne pozoruje sekularizačný trend incidencie zhubných nádorov š.ž. u oboch pohlaví (4, 5), hodnotili sme trend novodiagnostikovaných p.m.n. š.ž. v slovenskej populácii. V predkladanej práci je podaný prehľad výskytu novodiagnostikovaných prípadov p.m.n. š.ž. v Národnom endokrinologickom a diabetologickom ústave – NEDÚ v rokoch 1984–2005 a analýza údajov v kontexte dostupných údajov z Národného onkologického registra Slovenskej republiky (NOR SR) z rokov 1996–2002 (od nového členenia územnosprávnych jednotiek na Slovensku po posledné spracované celoslovenské údaje).

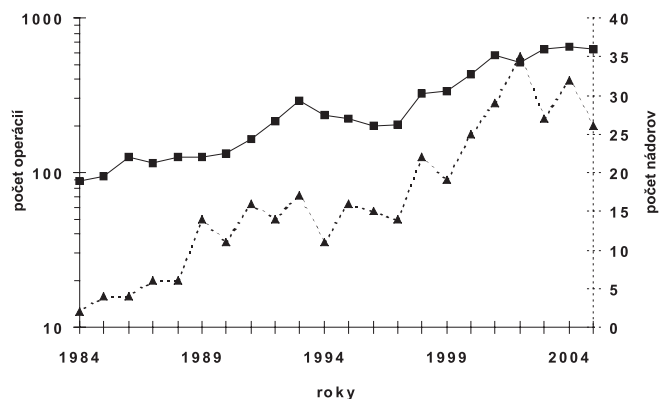
SÚBOR PACIENTOV A POUŽITÉ METÓDY

Retrospektívne sme hodnotili celkový výskyt histologicky potvrdených p.m.n. š.ž. u pacientov NEDÚ indikovaných na operáciu v priebehu rokov 1984–2005, ako aj percentuálne zastúpenie jednotlivých typov nádorov. Sledované obdobie sme rozdelili na tri časové úseky – 1984–1989 (6 rokov), 1990–1997 (8 rokov), 1998–2005 (8 rokov). Dôvodom na vyššie uvedené rozdelenie boli významné zmeny organizačnej štruktúry NEDÚ – zavedenie ultrasonografie (USG) š.ž. do rutínnej praxe v roku 1990 a rozšírenie ambulantnej činnosti v roku 1998.

Údaje o celoslovenskom výskyt p.m.n. š.ž. sme získali z NOR SR. Vzhľadom na nové členenie územnosprávnych jednotiek na Slovensku v roku 1996 bolo porovnanie trendu incidencie v rámci populácie jednotlivých krajoch p.m.n. š.ž. možné iba od roku 1996. Posledné dostupné spracované celoslovenské údaje z NOR SR sú z roku 2002, analyzovali sme preto roky 1996–2002 (7 rokov).

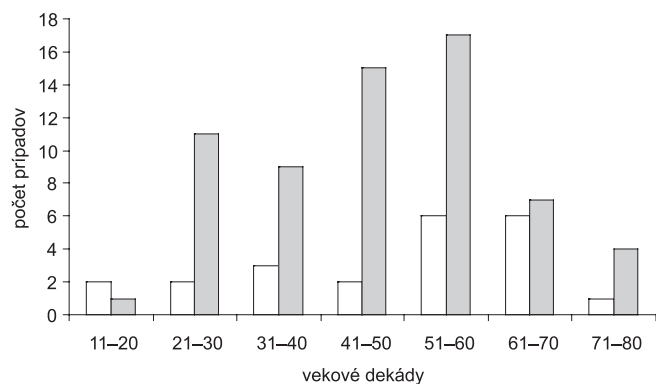
VÝSLEDKY

Počas sledovaného obdobia rokov 1984–2005 bolo v NEDÚ na operačnú liečbu indikovaných spolu 6434 pacientov. Z tohto počtu bol v 365 prípadoch histologicky potvrdený nález p.m.n. š.ž., čo predstavuje 5,7 % všetkých operácii š.ž., v 295 prípadoch boli p.m.n. š.ž. zaznamenané



Graf 1. Absolútne počty operačných výkonov a primárnych malígnych nádorov štítnej žľazy v u pacientov NEDÚ v priebehu rokov 1984–2005

— celkové počty operačných výkonov
 - - - - - počty prípadov primárnych malígnych nádorov štítnej žľazy

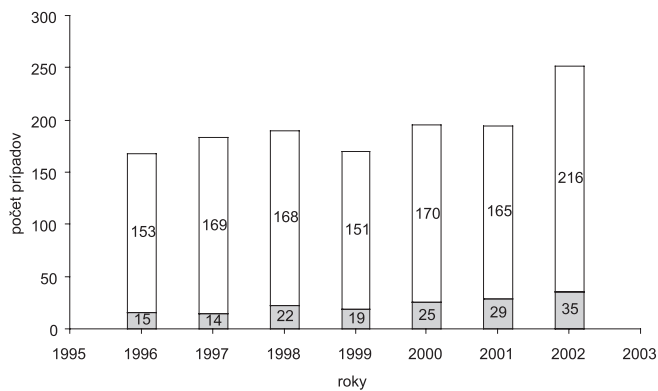


Graf 2. Vekové rozloženie pacientov s malígnymi nádormi štítnej žľazy diagnostikovanými v NEDÚ v priebehu rokov 2003–2005

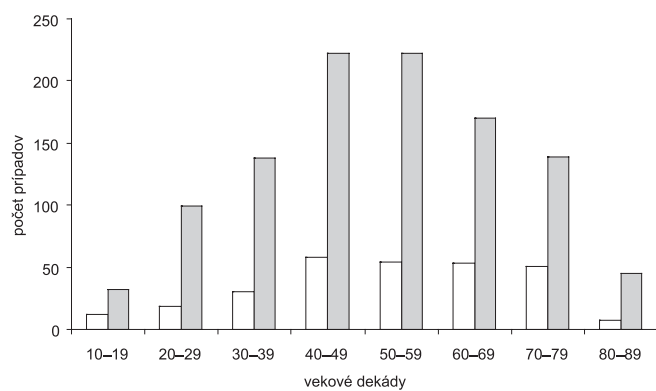
□ – muži
 ■ – ženy

Tab. 1. Zastúpenie jednotlivých histologických typov primárnych malígných nádorov štítnej žľazy v hodnotených časových intervaloch

Histologický typ	1984–1989		1990–1997		1998–2005		spolu	
	n	%	n	%	n	%	n	%
papilárny karcinóm	7	19,4	70	61,4	160	74,4	237	64,9
folikulárny karcinóm	24	66,6	27	23,7	26	12,1	77	21,1
medulárny karcinóm	2	5,6	4	3,5	19	8,8	25	6,9
anaplastický karcinóm	2	5,6	7	6,1	3	1,4	12	3,3
iné	1	2,8	6	5,3	7	3,3	14	3,8
spolu	36	100,0	114	100,0	215	100,0	365	100,0

**Graf 3.** Absolútne počty prípadov primárnych malígných nádorov štítnej žľazy u pacientov NEDÚ a ostatných prípadov zaznamenaných v NOR SR v priebehu rokov 1996–2002

- ostatní pacienti v NOR SR
- pacienti diagnostikovaní v NEDÚ

**Graf 4.** Vekové rozloženie pacientov s primárnymi malígnymi nádormi štítnej žľazy diagnostikovaných na Slovensku v priebehu rokov 1996–2002

- muži
- ženy

u žien (80,8 %), v 70 prípadoch u mužov (19,2 %). Absolútne počty p.m.n. š.ž. v priebehu rokov 1984–2005 vyjadruje graf 1, percentuálny výskyt p.m.n. š.ž. z celkového počtu histologických nálezov v hodnotenom období sa prakticky nemení (4,3 % v roku 1985 vs. 4,9% v roku 2004, resp. 5,3% v období rokov 1984–1989, 6,8 % v rokoch 1990–1997 a 5,2 % v rokoch 1998–2005). Zaznamenali sme dva vzostupy výskytu p.m.n. š.ž. – v rokoch 1989 (14 z 127 operovaných, t.j. 11,0 % a 1998 (22 z 326 operovaných, t.j. 6,8 %) oproti predchádzajúcim rokom 1988 (6 z 126; 4,8 %), resp. 1997 (14 z 203; 6,9 %). P.m.n. š.ž. boli zistené vo všetkých dekádach života, vekovú skladbu pacientov s p.m.n. š.ž. z aktuálneho obdobia rokov 2003–2005 zachytáva graf 2. Celkové priemerné pomerné zastúpenie histologických typov p.m.n. š.ž. bolo nasledovné: PTC 64,9 %, FTC 21,1 %, MTC 6,9 %, ATC 3,3 %, ostatné p.m.n. 3,8 %, pričom percentuálne zastúpenie histologických typov v jednotlivých časových úsekoch sa výrazne menilo (tab. 1). V kontexte údajov z NOR SR z rokov 1996–2002 je možné konštatovať, že pracovisko autorov sa podieľa na diagnostike p.m.n. š.ž. na Slovensku stúpajúcim percentom (8,9 % v roku 1996 vs. 13,9 % v roku 2002) (graf 3).

Na hodnotenie aktuálneho trendu incidencie p.m.n. š.ž. v celoslovenskom meradle sme použili údaje z NOR SR z rokov 1996–2002. V tomto období bolo na Slovensku novodiagnostikovaných celkovo 1350 p.m.n. š.ž., z toho 1067 prípadov u žien (79,0 %) a 283 prípadov u mužov (21,0 %), so stúpajúcou incidenciou u žien ($3,9/10^6$ v roku 1996, vs. $5,6/10^6$ v roku 2002) aj u mužov ($1,3/10^6$ v roku 1996, vs. $1,7/10^6$ v roku 2002). Vekovú skladbu pacientov zobrazuje graf 4, výskyt v jednotlivých krajoch Slovenska v absolútnom a relatívnom vyjadrení je uvedený v tabuľke 2, z ktorej sú evidentné rozdiely v incidencii p.m.n. š.ž. u oboch pohlaví medzi jednotlivými krajoch (u mužov $0,6/10^6$ v roku 1996 a $1,5/10^6$ v roku 2002 v Trnavskom kraji vs. $1,2/10^6$ v roku 1996 a $2,4/10^6$ v roku 2002 v Prešovskom kraji, resp. u žien $3,6/10^6$ v roku 1996 a $5,6/10^6$ v roku 2002 v Trnavskom kraji vs. $5,4/10^6$ v roku 1996 a $8,4/10^6$ v roku 2002 v Prešovskom kraji). Podobné rozdiely sa zistili aj pri hodnotení incidencie v rámci okresov Slovenska, keď napríklad v roku 2002 bola u mužov najvyššia incidencia v okrese Svidník ($15,9/10^6$) a nulová v 42 zo 79 okresov, zatiaľ čo v tom istom roku bola u žien najvyššia incidencia v okrese Stropkov ($26,5/10^6$) a p.m.n. š.ž. sa nevyskytli v 15 okresoch (dáta neuvedené).

Tab. 2. Výskyt primárných malígných nádorov štítnej žľazy v rokoch 1996–2002 v jednotlivých krajoch Slovenska

rok	MUŽI													
	1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002	
kraj	Abs	WSR	Abs	WSR	Abs	WSR	Abs	WSR	Abs	WSR	Abs	WSR	Abs	WSR
BA	–	–	5	1,3	4	1,3	4	1,1	3	0,7	5	1,3	7	1,8
TT	–	–	2	0,6	4	1,2	1	0,4	8	2,2	5	1,5	5	1,5
TN	–	–	4	1,2	7	1,7	5	1,4	4	1,1	3	0,8	6	1,7
NT	–	–	3	0,9	3	0,7	5	1,2	4	0,9	4	0,9	5	1,2
ZA	–	–	3	0,8	8	2,1	4	1,1	10	2,8	3	0,8	5	1,2
BB	–	–	2	0,7	4	1,1	3	0,7	2	0,5	3	0,8	8	2,1
PO	–	–	5	1,2	6	1,5	8	1,8	7	1,8	3	0,7	9	2,4
KE	–	–	8	1,9	4	0,9	7	1,6	7	1,7	9	2,3	8	1,7
spolu	39	1,3	32	1,1	40	1,2	37	1,2	45	1,4	37	1,2	53	1,7
	ŽENY													
kraj	Abs	WSR	Abs	WSR	Abs	WSR	Abs	WSR	Abs	WSR	Abs	WSR	Abs	WSR
BA	–	–	20	4,7	16	3,8	14	2,7	20	4,6	14	2,8	17	3,7
TT	–	–	14	3,6	15	3,9	10	2,7	23	5,5	13	3,8	21	5,6
TN	–	–	24	6,2	20	4,9	18	4,4	19	4,6	20	5,0	28	7,0
NT	–	–	16	3,5	14	2,9	14	2,7	9	2,0	9	2,0	21	4,4
ZA	–	–	16	3,7	18	4,4	17	3,6	19	4,1	16	3,3	15	3,5
BB	–	–	13	3,2	21	4,6	11	2,7	8	1,6	14	2,9	8	1,5
PO	–	–	25	5,4	20	4,5	25	5,5	28	5,9	33	7,0	39	8,4
KE	–	–	23	5,3	26	5,2	24	5,2	24	4,9	32	6,7	49	10,1
spolu	129	3,9	151	4,4	150	4,3	133	3,7	150	4,1	156	4,3	198	5,6
	spolu													
spolu	168	–	183	–	190	–	170	–	195	–	194	–	251	–

Abs – absolútny počet, WSR – world standardized ratio (hodnoty incidencie prepočítané na svetový štandard), BA – Bratislavský kraj, BB – Banskobystrický kraj, KE – Košický kraj, NT – Nitriansky kraj, TN – Trenčiansky kraj, TT – Trnavský kraj, PO – Prešovský kraj, ZA – Žilinský kraj

DISKUSIA

Pomerným zastúpením mužov a žien (1:4,2) a vekovou skladbou (medián 45–50 rokov) sa náš súbor nelíši od literárnych údajov, resp. publikovaných zostáv (2, 4, 6, 7). Percentuálne zastúpenie p.m.n. š.ž. v zostave operovaných pacientov sa v priebehu sledovaného obdobia výraznejšie nemenilo, aj keď sme zaznamenali prechodné zvýšenie v druhom sledovanom období (roky 1990–1997, 6,8 %). Vzostup absolútného výskytu ako aj percentuálneho zastúpenia zhubných nádorov v tomto období si vysvetľujeme zavedením USG š.ž. do rutínnej praxe, so všetkými jej známymi prínosmi (odhalenie menších ložiskových zmien oproti nešpecifickému nálezu pri dovtedy vykonávanom scintigrafickom vyšetrení, realizácia punkčnej aspiračnej biopsie a operácie v prípade nálezov uzlov s nepriaznivými USG a cytologickými charakteristikami). Druhý vzostup absolútného počtu p.m.n. š.ž. v roku 1998 bol spôsobený zmenou systému a štruktúry nášho pracoviska, keď rozširovanie ambulantnej činnosti, a tým zvýšený obrát vyšetrených pacientov spôsobili stúpanie počtu strumektomovaných pacientov. V tomto období nedochádza k percentuálnemu nárastu výskytu p.m.n. š.ž., naopak zaznamenali sme mierny pokles do úrovne obdobia rokov 1984–1989. Pokles relatívneho zastúpenia p.m.n. š.ž. v období 1998–2005 pri stúpajúcom počte indikovaných operačných výkonov na š.ž. na našom pracovisku možno vysvetliť aj radikálnejším prístupom k definitívnej liečbe benígnych ochorení š.ž. (autoimunitná tyreoiditída s hyperfunkciou – M. Graves, eufunkčná multi-

nodózna struma) a samotným zvyšujúcim sa počtom pacientov s týmito ochoreniami dispenzarizovaných v NEDÚ.

Proporcionálne zastúpenie jednotlivých histologických typov p.m.n. š.ž. sa vo vyhodnocovaných časových obdobiach pomerne významne líši. V rokoch 1984–1989, v ére pred zavedením USG ako vyšetrovacej metódy v NEDÚ, mal najvyššie percentuálne zastúpenie FTC, v 2. a 3. období už jednoznačne dominuje výskyt PTC, ktorý s rokmi zvyšuje svoje percentuálne zastúpenie. Vysvetlenie spočíva už v spomínanom zavedení USG š.ž. do klinickej praxe. Pred týmto obdobím bolo podozrenie na malignitu vyslovené pri náleze tzv. „studeného“ uzla pri scintigrafickom vyšetrení, ktoré vyžaduje určitú veľkosť uzla a pri lokálne rozsiahlejšom náleze. Tento je pravdepodobnejší pri prognosticky nepriaznivejšom a agresívnejšom type nádore, ktorým je práve FTC. Pri USG vyšetrení sú zachytené už niekoľkomilimetrové drobné uzly, ktoré možno pri nepriaznivých USG charakteristikách podrobiť aspiračnej biopsii. Ďalším významným faktorom je jodidová profylaxia, ktorá viedla postupne k zmenám pomeru medzi pôvodne vysokým výskytom FTC a ATC a nižším zastúpením PTC. Ustálenie vzostupu výskytu FTC a trvalý nárast PTC v posledných 25 rokoch konštatujú aj českí autori (7, 8). V súlade s tým je aj výrazná predominancia PTC v krajinách s nadmerným príjmom jódu (9, 10).

Relatívny vzostup MTC v 3. sledovanom období bol zapríčinený zahájením genetickej diagnostiky a aktívnym vyhľadávaním rodinných príslušníkov so syndrómom MEN.

Aj v rámci celoslovenského meradla sa pomerné zastúpenie mužov a žien (1:3,8) a veková skladba (medián 4.–6. dekáda) pacientov s p.m.n. š.ž. z recentných rokov 1996–2002 nelíši od literárnych údajov (2, 4, 6, 7). Na rozdiel od incidencie u mužov ($1,3/10^6$ v roku 1996 vs. $1,7/10^6$ v roku 2002), ktorá sa nelíši od údajov celosvetových registrov ($1,2$ – $2,6/10^6$) (2), stúpajúca incidencia zhubných nádorov š.ž. u žien ($3,9/10^6$ v roku 1996 vs. $5,6/10^6$ v roku 2002) na Slovensku výrazne prevyšuje celosvetovú incidenciu, ktorá sa udáva od 2,0 do $3,8/10^6$ (2). Vysvetlenie uvedeného závažného faktu zatiaľ nemáme. Napriek tomu, že karcinóm š.ž. je zriedkavý u detí <16 rokov, u ktorých sa ročná incidencia udáva na 0,02 až $0,3/10^6$ a iba výnimočne sa diagnostikuje u detí <10 rokov (6), v NOR SR pribúdajú pacienti, u ktorých bol p.m.n. š.ž. diagnostikovaný v detstve, resp. adolescencii, čo je v súlade s trendom posunu výskytu p.m.n. š.ž. do nižších vekových kategórií popisovaným v literatúre (11–13). Úplne nezodpovedanou otázkou sú výrazné rozdiely v incidencii p.m.n. š.ž. medzi jednotlivými krajinami. Faktormi, ktoré by vysvetľovali rozdielnu incidenciu, pravdepodobne nebude efektívnejšia a včasnejšia detekcia nádorov, efektívnejší skrining a použitie USG s vyššou diagnostickou presnosťou PAB cytológie a histológie v rámci jednotlivých spádových endokrinologických ambulancií, resp. patologických pracovísk. Ani dôkladnejšie histologické vyšetrenie sériovými rezmi po 100 μm , ktoré vedie k častejšiemu záchytu mikrokarcinómov totiž nevysvetľuje vzostupný trend karcinómov š.ž. Preto sa uvažuje o vplyvoch ionizujúceho žiarenia (z atómových pokusov, nehôd), geografických rozdielov, obsahu jódu v potrave, hormonálnych vplyvoch, koincidencii s inými chorobami a genetických vplyvoch (7), ktoré by objasnili sekularizačný trend najmä PTC u dospelých nad 50 rokov. V tejto súvislosti sa objavujú práce z okolitých krajín, ktoré upozorňujú na zvýšený výskyt p.m.n. š.ž. v krajinách, resp. oblastiach, ktoré neboli evidentne zasiahnuté nadmerným radiačným spádom po nehode jadrovej elektrárne v Černobyle, ale existujú predpoklady, že napriek tomu práve radiačná záťaž zohrala alebo stále zohráva úlohu v narastajúcej incidencii p.m.n. š.ž. u žien bez ohľadu na vek (14).

ZÁVER

Na základe rozboru súboru pacientov NEDÚ z rokov 1984–2005 možno konštatovať, že výskyt p.m.n. š.ž. je porovnateľný s literárnymi údajmi. V priebehu viac než 20 rokov sledovania p.m.n. š.ž. v NEDÚ došlo na základe rozvoja diagnostiky a objemu vyšetřovaných pacientov k vzostupu absolútneho počtu pacientov s p.m.n. š.ž., pričom percentuálne zastúpenie p.m.n. š.ž. v histologických nálezoch v narastajúcej operatívnej je pomerne stabilizované. V súlade s literárnymi údajmi sa v priebehu rokov zmenilo percentuálne zastúpenie jednotlivých histologických typov nádorov v prospech prognosticky najpriaznivejšieho PTC.

Incidencia p.m.n. š.ž. na Slovensku v priebehu posledných rokov u oboch pohlaví stúpa, objasnenie tohto globálneho konštatovania, ako aj regionálnych rozdielov v incidencii si vyžaduje ďalšie (rádio)epidemiologické, geografické a genetické zhodnotenie. Záverom tak môžeme konštatovať, že problematika p.m.n. š.ž. všeobecne spolu s konkrétnymi prezentovanými epidemiologickými výsledkami si zasluhujú adekvátnu pozornosť na klinickej, ako aj výskumnej úrovni.

Skratky

p.m.n.	– primárne maligne nádory
š.ž.	– štítna žľaza
ATC	– anaplastický karcinóm štítnej žľazy
FTC	– folikulárny karcinóm štítnej žľazy
MEN	– multiendokrinná neoplázia
MTC	– medulárny karcinóm štítnej žľazy
NEDÚ	– Národný endokrinologický a diabetologický ústav
NOR SR	– Národný onkologický register Slovenskej republiky
PTC	– papilárny karcinóm štítnej žľazy
USG	– ultrasonografia

LITERATÚRA

1. **Dvořák, J.:** Rakovina štítné žľazy. Praha, Libri, 1997.
2. **Parkin, D. M., Whelan, S. I., Ferlay, J.:** Cancer incidence in five continents, Vol. 7, IARC Scientific Publication 143. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1997.
3. **Correa, P., Chen, V. W.:** Endocrine gland cancer. Cancer, 1995, 75, s. 338–352.
4. **Colonna, M., Grosclaude, P., Remontet, L. et al.:** Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries. Eur. J. Cancer, 2002, 38, s. 1762–1768.
5. **Pleško, I., Macfarlane, G. J., Obšitníková, A. et al.:** Thyroid cancer in Slovakia, 1968–1990: incidence, mortality and histological types. Eur. J. Cancer Prev., 1994, 3, s. 345–349.
6. **Schlumberger, M., Pacini, F.:** Epidemiology. In: Thyroid tumors. Paris, Nucléon, 2003, s. 51–62.
7. **Vlček, P., Neumann, J.:** Karcinóm štítné žľazy, pooperační sledování nemocných. Praha, Maxdorf, 2002, 218 s.
8. **Němec, J., Zamrazil, V., Dvořák, J., Zeman, V.:** Časový průběh změn v zastoupení papilárního a folikulárního karcinomu ve vlastním souboru 3271 osob. Bratisl. Lek. Listy, 1995, 96, s. 619–621.
9. **Belfiore, A., La Rosa, G. L., La Porta, G. A. et al.:** Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. Am. J. Med., 1992, 93, s. 363–369.
10. **Williams, E. D., Doniach, I., Bjarnason, O., Michie, W.:** Thyroid cancer in an iodine rich area. A histopathological study. Cancer, 1977, 39, s. 215–222.
11. **Němec, J., Zamrazil, V.:** Karcinóm štítné žľazy u dětí a mladistvých. Čas. Lék. čes., 1994, 133, s. 525.
12. **Steliarova-Foucher, E., Stiller, C. A., Pukkala, E. et al.:** Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1970–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur. J. Cancer, 2006, 42, s. 2150–2169.
13. **Kowalczyk, J. R., Dudkiewicz, E., Balwierz, W. et al.:** Incidence of childhood cancers in Poland in 1995–1999. Med. Sci. Monit., 2002, 8, s. CR587–CR590.
14. **Mürbeth, S., Rousarová, M., Scherb, H., Lengfelder, E.:** Thyroid cancer has increased in the adult populations of countries moderately affected by Chernobyl fallout. Med. Sci. Monit., 2004, 10, s. CR300–CR306.

Autori ďakujú Ing. Igorovi Fričovi za technickú pomoc pri spracovaní dát z archívu NEDÚ a Ing. Veronike Altanerovej, DrSc. za pomoc pri získaní dát z NOR SR.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Vaňuga P., Pura M., Pleško I., Ondrušová M. „Incidencia zhubných nádorov štítnej žľazy v Slovenskej republike: viaceročné skúsenosti z jedného pracoviska v kontexte celoslovenských údajov“

Práce je cenným příspěvkem do celosvětové diskuze, která v posledních letech probíhá o různých aspektech prevalence, diagnostiky a léčby karcinomu štítné žlázy. Zpracovává soubor vlastních pacientů z let 1984–2005 a údaje z celoslovenského onkologického registru v roce 1996–2002. Jak vyplývá z uvedených údajů, primární nádory štítné žlázy tvořily 5,7 % z celkového počtu 6434 operací štítné žlázy v uvedeném období. Práce analyzuje časové změny ve výskytu karcinomu štítné žlázy u operovaných nemocných a všímá si také regionálních změn výskytu. Uvádí tedy konkrétní, dobře ověřená data, získaná během poměrně dlouhého časového úseku. Proto je nutno přínos práce hodnotit vysoce pozitivně i přes poměrně malý počet (ve srovnání s dosud publikovanými epidemiologickými studiemi) za vysoce relevantní.

Problematika karcinomu štítné žlázy se dostává, jak již bylo uvedeno, do popředí zájmu endokrinologů a onkologů na celém světě, přestože incidence a prevalence tohoto maligního onemocnění je v porovnání s ostatními maligními chorobami poměrně vzácná. Důvodů pro tento vzrůstající zájem je několik:

VÝRAZNÉ ZDOKONALENÍ DIAGNOSTICKÉHO ALGORITMU

Zavedení ultrasonografického vyšetření štítné žlázy do široké klinické praxe umožňuje kromě posouzení lokálního nálezu i výběr reprezentativního vzorku změněné štítné žlázy (v případě karcinomu nodulizace) pro cytologické vyšetření. Význam cytologie pro diagnostiku maligních onemocnění štítné žlázy byl původně patalogickými anatomy zpochybnován, v současné době je to jediná spolehlivá metoda v jejich diagnostice. Je ale nutno zdůraznit, že pozitivní nebo suspektní cytologický nálezn neznamená definitivní průkaz malignity.

ZDOKONALOVÁNÍ SYSTÉMU MONITOROVÁNÍ NEMOCNÝCH S TYREOIDÁLNÍ MALIGNITOU

Kromě již uvedeného sonografického vyšetřování je základem pro monitorování pečlivé klinické vyšetření a stanovování tyreoglobulinu. Radionuklidové metody (scintigrafie po aplikaci různých radionuklidů – převážně ¹³¹I) tvoří stále důležitou složku monitorovacích programů, indikace těchto vyšetření závisí kromě klinického stadia nemoci zejména na výsledcích získaných sledování hladiny tyreoglobulinu a sonografického nálezu na krku. Výrazně se zkvalitnila diagnostika a monitorování medulárního karcinomu štítné žlázy.

POKROKY V LÉČBĚ NÁDORŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Pokroky jsou ve srovnání se zdokonalováním diagnostiky v současné době méně výrazné. Zpřesňují se schémata podávání radioaktivního jodu ¹³¹I eventuálně dalších radionuklidů. Ve fázi výzkumu a počínajícího klinického zkoušení jsou snahy vyvolat nebo zvýšit akumulaci radiojodu u dediferencovaných forem karcinomu štítné žlázy.

Problematice diagnostiky a léčby se věnují skupiny expertů v Evropě (1), v USA (2) a odborníků pro sonografické vyšetření štítné žlázy (3).

EPIDEMIOLOGICKÉ ÚDAJE O ZMĚNÁCH INCIDENCE A PREVALENCE A O ZMĚNÁCH ROZLOŽENÍ JEDNOTLIVÝCH HISTOLOGICKÝCH TYPŮ MALIGNÍCH NÁDORŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Na toto téma je zaměřena publikace Vaňugy a spol.

Je zřejmé, že sledované změny jsou ovlivněny určitými specifickými rysy tyreoidální biologie a patologie štítné žlázy. V současné době se věnuje pozornost následujícím faktorům (z nich některé jsou obecné pro onkologická onemocnění, jiná jsou specifická pro štítnou žlázu)

- genetické faktory: Jsou bezpečně prokázány pro medulární karcinom štítné žlázy, v současné době se zkoumá i familiární výskyt papilárního karcinomu štítné žlázy. Pro význam genetických faktorů může svědčit i vztah mezi karcinomem mammy a nádory štítné žlázy.

- vliv věku a pohlaví: Nádory štítné žlázy jeví podle všech literárních dat i podle vlastních zkušeností nárůst s věkem (věk mění i prognózu – ta se ve vyšším věku zhoršuje). Pokud jde o vliv pohlaví údaje nejsou již zcela jednotné. Obvykle se uvádí častější výskyt u žen (a horší prognóza u mužů).

- vliv záření: Kromě obecného vlivu celkového radiačního pozadí se u štítné žlázy výrazně uplatňuje vnitřní ozáření radionuklidy jodu (převážně ¹³¹I). Tento radionuklid se uvolňuje do atmosféry při nukleárních zkouškách a nukleárních katastrofách, jak o tom svědčí údaje o zvýšeném výskytu karcinomu štítné žlázy u dětí v okolí Černobylu. Je však zřejmé, že ke zvýšenému spadu radionuklidů docházelo již od padesátých let 20. století vlivem nukleárních zkoušek. Údaje o radiační zátěži populace bývalé Československé republiky nejsou bohužel zcela systematické, ale je zřejmé, že radiační zátěž se výrazně lišila v jednotlivých regionech. Zda to může vysvětlit nálezy autorů o významných rozdílech v nárůstu výskytu karcinomu štítné žlázy na Slovensku, zůstává otázkou, kterou nebude asi možno ani v budoucnosti zcela bezpečně zodpovědět.

- stav zásobení jodem: Saturace jodem je jedním ze základních faktorů, které ovlivňují štítnou žlázu. Proto byla a je vztahu jodopenie respektive změnám přívodu jodu a nádorů štítné žlázy věnována značná pozornost. V současné době převládá názor, že saturace jodem neovlivňuje výskyt karcinomu štítné žlázy vcelku, ale výrazně ovlivňuje poměr jednotlivých typů nádorů. To jsme zaznamenali v České republice a existují podobné práce například i z Tasmánie (4). V podstatě při dostatečné saturaci jodem stoupá procento papilárního karcinomu na úkor karcinomu folikulárního a anaplastického, protože papilární karcinom je obecně biologicky méně maligní, jde o příznivou změnu, která se může spolupodílet na vysvětlení zlepšující se prognózy u pacientů s maligním onemocněním štítné žlázy.

ZMĚNY VE VÝSKYTU MALIGNÍCH NÁDORŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Většina nově publikovaných studií uvádí nárůst incidence maligních nádorů štítné žlázy. Plynulý vzestup pozorujeme i v počtu pacientů léčených pro diferencovaný karcinom na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie FN Motol. Cenný je údaj o vzrůstající incidenci ve Spojených státech amerických v letech 1973–2002 (5). Za uvedené období vzrostla incidence 2,4x. Na tomto nárůstu se podílel převážně papilární karcinom. Celková mortalita se přitom nezměnila (0,5 úmrtí na 100 000 obyvatel za rok).

Vysvětlení pozorovaného nárůstu incidence karcinomu štítné žlázy není zcela jasné, kromě zlepšení diagnostiky se může uplatňovat vliv radiace, stárnutí populace atd.

ZÁVĚR

Práce autorů P. Vaňugy a spol. představuje cenný přínos ve sledování výskytu karcinomu štítné žlázy na Slovensku, protože se opírá o kvalifikovaný rozbor solidně získaných dat. Výsledky a závěry jsou v podstatě v soulasu s literárními údaji a s nálezy v České republice. Je zřejmé, že tyto informace mohou sloužit i pro sledování a hodnocení situace u nás.

LITERATURA

1. **Pacini, F. et al.:** European consensus for management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, 154, s. 787-803.
2. **Cooper, D. S. et al.:** Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2006, 16, s. 109-139.
3. **Shapiro, R. S.:** Management of thyroid nodules detected at sonography: society of radiologists in ultrasound consensus conference. *Thyroid*, 2006, 16, s. 209-216.
4. **Burges, J. H. et al.:** The changing incidence and spectrum of thyroid carcinoma in Tasmania (1978-1998) during a transition from iodine sufficiency to iodine deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, s. 1513-1517.
5. **Davies, L., Welch, H. G.:** Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*, 2006, 295, s. 2164-2167.

PŮVODNÍ PRÁCE

Artrioskopie zápěstí

Čižmář I., ¹Jindra M., Sedlák P., Dráč P., Fialová J.*Traumatologické oddělení FN, Olomouc**¹Ortopedické oddělení, Krajská nemocnice Pardubice*

ABSTRAKT

Východisko. Bolesti v oblasti zápěstí jsou poměrně častým poškozením. Pokud nejsou včas léčena, vedou k rozvoji špatně léčitelných degenerativních změn. Určení diagnózy je složité, neboť pomocí radiologických metod jsou často špatně diagnostikovatelná. Artrioskopie zápěstí je metoda umožňující zhodnocení obtíží a velmi často i operační řešení.

Metody a výsledky. Autoři hodnotí 93 artrioskopií zápěstí provedených na jejich pracovištích v letech 2004–2005. Pro akutní poškození bylo provedeno 28 artrioskopií a pro chronické obtíže 65. Během operace bylo provedeno 59 artrioskopických kurativních výkonů a na základě artrioskopického vyšetření bylo indikováno 64 otevřených výkonů.

Závěry. K akutní artrioskopii zápěstí by měla být indikována všechna poranění zápěstí, kde je podezření na poškození vazivových struktur což se projeví otokem a hematomem, i když není žádný nález na rentgenových snímcích. Další skupinou pacientů indikovanou k akutní artrioskopii zápěstí jsou mladí pacienti se zlomeninami v oblasti zápěstí, kde je časté sdružené poranění vazů a u pacientů kde přetrvávají obtíže i po rentgenologickém zhojení zlomeniny a očekáváme nitrokloubní patologii. K artrioskopii jsou vhodné všichni pacienti s bolestí v oblasti zápěstí, kde není jasná příčina i pacienti, u kterých jsou známky artrózy v zápěstí, neboť je možné zhodnotit další postup při terapii.

Klíčová slova: artrioskopie zápěstí, nestability zápěstí, poškození TFCC.

ABSTRACT

Čižmář I., Jindra M., Sedlák P., Dráč P., Fialová J.: Wrist Arthroscopy

Background. Pain in the wrist area is quite a frequent lesion. If it is not treated soon enough, it leads to development of degenerative changes which are curable with difficulty. Diagnosing is complicated because it is often difficult to diagnose them by means of radiological methods. Wrist arthroscopy is a method which enables to assess the problem and very often it also helps to solve it with an operation.

Methods and Results. Authors evaluated 93 wrist arthroscopies performed in their departments during 2004–2005. There were 28 arthroscopies performed due to an acute lesion and 65 arthroscopies due to chronic problems. There were 59 arthroscopic curative interventions performed during the operation and 64 open interventions were indicated on the basis of an arthroscopic examination.

Conclusions. All wrist lesions where the lesion of connective tissues structures is suspected, accompanied with edema and hematoma, should be indicated for acute wrist arthroscopy, even though there is no finding on radiographs. Another group of patients indicated for the acute wrist arthroscopy are young patients with wrist fractures where there is a frequent ligament lesion associated, and patients with persisting ailments, even after radiologically confirmed healing of the fracture when intra-articular pathology can be expected. All patients with pain in the wrist area are indicated for arthroscopy, including those with not obvious cause of pain and with symptoms of arthrosis, because it is possible to evaluate further procedure of the therapy.

Key words: wrist arthroscopy, wrist instabilities, TFCC lesions.

Či.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 155–158.

Zápěstí je kloubem s nejsložitější anatomickou stavbou v lidském těle. Karpus se skládá ze sedmi kostí, které jsou uspořádány do dvou řad a os pisiforme, která je kostí sezamskou ve šlaše musculus flexor carpi ulnaris. Jednotlivé řady s distálním radiem a distální ulnou jsou spojeny palmarními a dorzálními kapsulárními vazy, které jsou četnější na palmární straně. Je třeba si uvědomit, že jednotlivé kosti

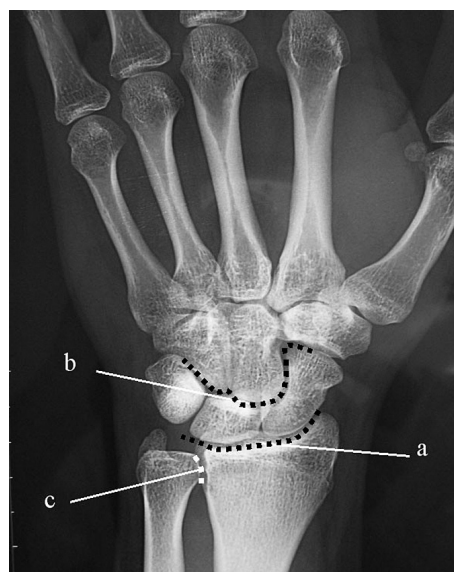
v karpálních řadách mezi sebou tvoří samostatné klouby se samostatnými (interosseálními) vazy. Distální radius a ulna tvoří s proximální karpální řadou radiokarpální kloub a obě karpální řady mezi sebou tvoří kloub mediokarpální (obr. 1). Do oblasti zápěstí je možno zahrnout i distální radioulnární kloub, tvořený distálním radiem, hlavičkou ulny a chrupavčito-vazivovou strukturou nazývanou triangulární fibrokarti-

laginosní komplex (TFCC) (1). Všechny tyto vazivové struktury mohou být poškozeny samostatně, ale bývají také často poškozeny při zlomeninách distálního radia (2, 3). Pokud nejsou poranění včas diagnostikovány a léčeny, vedou v krátké době k rozvoji artritických změn, které invalidizují pacienta a jejichž řešení je velmi složité. Při standardně používaných rentgenologických vyšetřeních není možné poškození měkkých tkání odhalit, a ani moderní metody jako je NMR (4, 5) nepřinášejí uspokojivé výsledky. Jedinou metodou, která je spolehlivou k ozřejmění poškození vazivových struktur zápěstí, je artroskopie zápěstí.

První zmínka o artroskopii zápěstí je ve světové literatuře v roce 1931, kdy Američan Michael Burmann průkopník mezi artroskopisty v USA, sestrojil artroskop o průměru 3 mm a otevřela se mu možnost vyšetření i menších kloubů (1). Burmann provedl 5 artroskopií zápěstí, přesněji radiokarpálního kloubu. Další, kdo se po dlouhých 35 letech opět vrátil k myšlence artroskopií zápěstí, byl v roce 1967 Watanabe (1), který začal používat k vyšetření zápěstí optiku 2 mm. Určitým průlomem pak byla studie, kterou publikoval v roce 1979 Chen, kde již byla propracována metodika s použitím distrakce (6). V 80. letech minulého století se může mluvit o rozvoji této metody, kdy se artroskopie nepoužívá jen jako diagnostické metody, ale rozpracovávají se i artroskopické operace. Naše pracoviště provádějí artroskopie zápěstí od roku 2001 s velmi dobrými výsledky.

Anatomická stavba zápěstí umožňuje provést artroskopii radiokarpálního kloubu, mediokarpálního a distálního radiokarpálního kloubu. Umožňuje pod kontrolou zraku prohlédnout kloubní struktury, pomocí palpačního háčku „osahat“ jednotlivé struktury, určit jejich pevnost, což jinou metodou nelze. Další výhodou artroskopického vyšetření je tzv. funkční vyšetření, kde jednotlivé struktury můžeme zhodnotit při pohybu nebo při speciálních testech na jednotlivé struktury. Během artroskopie je možné některé struktury ošetřit takže odpadá otevřený výkon na zápěstí a hojení struktur je výrazně rychlejší a pro pacienta příjemnější. V některých případech není nutná fixace zápěstí sádrou či jinými materiály (7). Aby se bylo možné dostat artroskopem i nástroji do jednotlivých částí kloubů k přehlednému vyšetření, provádí se výkon v distrakci kloubu. Distrakce je možné při použití tzv. trakční věže (obr. 2), kdy se používá tah za prsty pomocí sterilizovatelných čínských prstů, které se aplikují na 2 až 3 prsty nebo pomocí speciálních zařízení (fixačního vějíře). Tento způsob uchycení umožňuje jednoduchý přístup k celému zápěstí a uvolnění trakce umožní další vyšetření – např. stress test během artroskopie k odhalení dynamických nestabilit. Síla používaná k distrakci je dle gracility skeletu od 4 do 5 kg.

Instrumentarium určené pro malé klouby je nezbytností pro ošetření zápěstí. Jen minimálně se hodí nástroje užívané pro velké klouby, jako je koleno či rameno. Samozřejmostí je malý artroskop o průměru optiky maximálně do 2,7 mm a úhlem pohledu 30° nebo 70°. K artroskopickému vyšetření drobnějších žen a dětí je lepší optika 1,9 mm. Pro artroskopické operační výkony je dobré mít malý shaver o průměru 2,7 nebo 2,9 mm s variabilními nastaveními pro debridement poškozených struktur nebo odtržených tkání. K ošetření kostěných struktur jsou vhodné kostní frézy o průměru do 3 mm.



Obr. 1. Klouby vyšetřované artroskopii zápěstí
a) radiokarpální kloub; b) mediokarpální kloub; c) distální radioulnární kloub

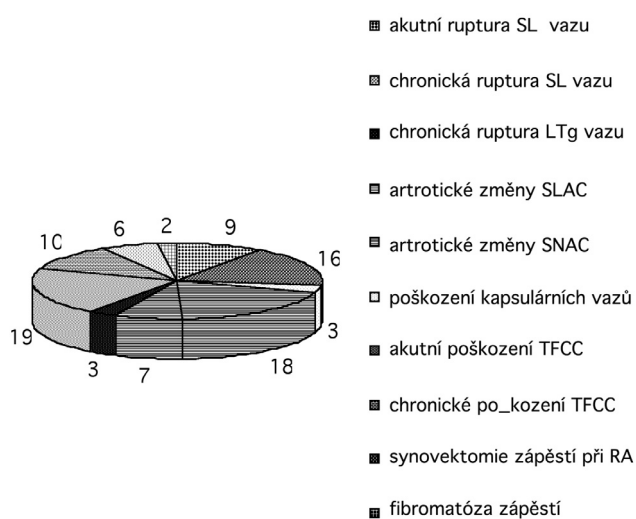


Obr. 2. Dispozice na operačním sále při artroskopii zápěstí – trakční věž

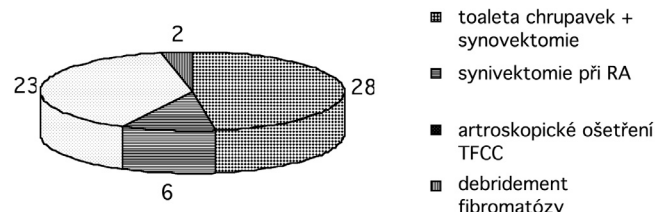
Pro obdobné ošetření měkkých tkání se osvědčilo použití systému VAPR (bipolární nitrokloubní elektrokoagulace na odstraňování měkkých tkání), který se používá na ošetření větších ploch – např. TFCC sondy používané na velké klouby a na drobné výkony sondy malé, kterými je možné se dostat i do míst, kam se shaver nedostane.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V období let 2004–2005 bylo na našich odděleních provedeno celkem 93 artroskopií zápěstí. V souboru bylo 56 mužů a 37 žen průměrného věku 37 roků. Dominantní končetina byla poškozena v 64 případech. Pro akutní poškození bylo provedeno celkem 28 artroskopií, pro chronické obtíže 65 operačních výkonů (graf 1). Během artroskopie jsme provedli 59 artroskopických kurativních výkonů (graf 2) a ve druhé době bylo provedeno celkem 64 otevřených operací (graf 3).

**Graf 1.** Artroskopické diagnózy

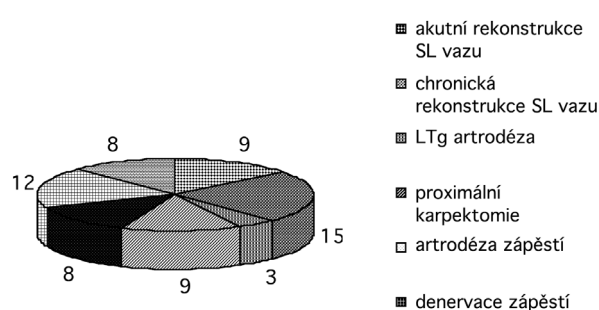
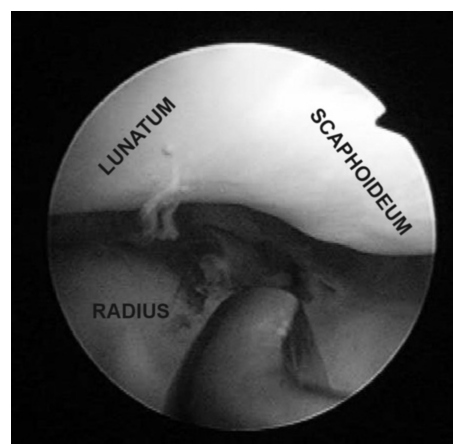
SL – skafolunární, LTq – lunotriquetrální, SLAC – scapholunate advanced collapse, SNAC – scaphoid nonunion advanced collapse, TFCC – triangulární fibrokartilaginózní komplex, RA – revmatoidní artritida

**Graf 2.** Artroskopické operace

RA – revmatoidní artritida, TFCC – triangulární fibrokartilaginózní komplex

DISKUZE

Artroskopie zápěstí je výkon, který se pomalu stává standardním na řadě pracovišť. V případě obtíží by měl být pacient odeslán na pracoviště, které se danou problematikou zabývá. Pokud nejsou obtíže včas řešeny, dochází k rozvoji artrotických změn zápěstí, které se dají jen velmi těžko řešit a vždy jsou spojeny s omezením pohybů (8–12). Při poškození skafolunárního vazů dochází k rozvoji artrotických změn typu SLAC (scapholunate advanced collapse) a u pakloubu skafoidea SNAC (scaphoid nonunion advanced collapse). Pokud je výkon diagnostikován včas jsou funkční výsledky vždy lepší (obr. 3). Nejlepší výsledky mají ošetření akutních výkonů, které se mnohdy dají řešit artroskopicky bez otevřeného výkonu. Naše zkušenosti ukazují, že artroskopie je metoda, jež nám ukáže, které kloubní plochy nejsou poškozeny a je možné je použít při rekonstrukčních výkonech, a tak zachovat třeba i minimální, ale nebolestivý pohyb zápěstí. Rovněž s výhodou lze využít artroskopii zápěstí pro artroskopickou synovektomii zápěstí, která je pro revmatika jistě výkonem šetrnějším než otevřená synovektomie, neboť hojení při extenzivním přístupu je vždy horší.

**Graf 3.** Následné operace SL – skafolunární, LTq – lunotriquetrální**Obr. 3.** Artroskopický pohled na nepoškozený skafolunární vaz z radiokarpálního kloubu

ZÁVĚR

Jistě důležitou otázkou je, kdy indikovat artroskopické vyšetření zápěstí.

U akutních poškození zápěstí, kde jsou známky vazivových poškození, k ověření stupně poškození. Při známkách ligamentózního poškození na RTG je velmi často poškozena i další vazivová struktura, která na RTG není patrná.

U dislokovaných zlomenin distálního radia u jedinců v aktivním věku, kdy pevnost kosti ještě není poškozena osteoporózou. U těchto jedinců se dá předpokládat, že pevnost kosti je větší než pevnost vazů a působícím násilím dochází většinou dříve k poškození vazivových struktur než kosti. Určité typy zlomenin je možné řešit i pod artroskopickou kontrolou.

U zlomenin karpálních kostí, zvláště dislokovaných, kde dochází často k poškození měkkých tkání.

U pacientů s omezením pohybů, po úrazu, kdy ani po rehabilitaci není uspokojivý výsledek. Při artroskopickém vyšetření je možné odhalit a ošetřit poškození měkkých tkání, které brání pohybu. Typickým příkladem je poškození TFCC. Dobrému rozcvičení brání i fibromatóza kloubní, kterou lze artroskopicky ošetřit.

U chronických bolestí zápěstí i bez úrazové anamnézy, kde není možné stanovit diagnózu.

U chronických poúrazových stavů, kde jsou rentgenové známky rozvoje artrózy a plánujeme operační řešení obtíží. Je třeba si uvědomit, že rentgenový nález „pokulhává“ za

skutečným nálezem a indikace pouze z RTG snímků může vést ke špatné indikaci dalšího ošetření.

U revmatických onemocnění, kdy je možné provést arthroscopickou synovektomii zápěstí, ošetřit revmaticky změněné další tkáně (TFCC) a případně odhalit další poškození zápěstí a řešit je. Není výjimkou, že pacient léčený pro seronegativní revmatoidní artritidu zápěstí byl po odhalení a ošetření nestability zápěstí bez obtíží.

Arthroscopicky lze řešit i ganglia zápěstí, zvláště recidivující, kde příčina bývá většinou z chronického poškození vazivových struktur kloubu.

Zkratky

NMR – magnetická rezonance
SLAC – scapholunate advanced collapse
SNAC – scaphoid nonunion advanced collapse
TFCC – triangulární fibrokartilaginózní komplex

LITERATURA

1. **Pilný, J., Čížmář, I. et al.:** Chirurgie zápěstí. Praha, Galén, s. 40-42.
2. **Geissler, W. B., Freeland, A. E., Savoie, F. H. et al.:** Intra-carpal soft-tissue lesions associated with an intra-articular fracture of the distal end of the radius. *J. Bone and Joint Surg.*, 1996, 78-A, s. 357-362.
3. **Čížmář, I., Pilný, J., Buček, P. et al.:** Zlomeniny distálního radia v koincidenci s karpální nestabilitou na klinickém souboru. *Úrazová chirurgie*, 2005, 2, s. 117.
4. **Pederzini, L., Luchetti, R., Soragni, O. et al.:** Evaluation of the triangular fibrocartilage complex tears by arthroscopy, arthrography, and magnetic resonance imaging. *Arthroscopy*, 1992, 8, s. 191-197.
5. **Johnstone, D. J., Thorogood, S., Smith, W. H., Scott, T. D.:** A comparison of magnetic resonance imaging and arthroscopy in the investigation of chronic wrist pain. *J. Hand Surg.*, 1997, 22-B, s. 714-718.
6. **Chen, Y. C.:** Arthroscopy of the wrist and finger joints. *Orthop. Clin. North Am.*, 1979, 10, s. 723-733.
7. **Pilný, J.:** Nové možnosti fixace zlomenin u sportovců. *Med. Sport. Boh. Slov.*, 2003, 12, s. 64-66.
8. **Cooney, W. P.:** Evaluation of chronic wrist pain by arthrography, arthroscopy, and arthrotomy. *J. Hand Surg.*, 1993, 18A, s. 815-822.
9. **Pilný, J., Kubeš, J., Čížmář, I., Višňa, P.:** Naše zkušenosti s reinzercí skafolunárního vazy použitím kostních kotviček MITEK. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Čechosl.*, 2005, 6, s. 381-386.
10. **Pilný, J.:** Přínos arthroscopie k diagnostice a terapii obtíží v oblasti zápěstí. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Čechosl.* 2004, 71, s. 106-109.
11. **Osterman, A. L.:** Arthroscopic debridement of triangular fibrocartilage complex tears. *Arthroscopy*, 1990, 6, s. 120-124.
12. **Corso, S. J., Savoie, F. H., Geissler, W. B. et al.:** Arthroscopic repair of peripheral avulsions of the triangular fibrocartilage complex of the wrist: a multicenter study. *Arthroscopy*, 1997, 13, s. 78-84.
13. **Hart, R., Janeček, M., Višňa, P., Čížmář, I.:** Pouřazová periskafoidní artróza a možnosti jejího řešení. *Slov. chirurg*, 2002, III, s. 19-23.

Nejen biochemické, ale také mechanické vlastnosti epidermální bariéry jsou významné

Mechanická síla hraje roli při vývoji a ve funkci epidermální permeabilní bariéry zdravé kůže. V pokusu byly posuzovány hlavně dva faktory: transepidermální vodní ztráty TEWL

a kožní kapacitance. Poškození bylo simulováno sacím balónkem v rozmezí 200–400 mbar (práh se pohyboval kolem 400 mbar). Intaktní bariéra má TEWL nízké, kapacitanci naopak vysokou. Při ruptuře bariéry TEWL stoupá a kapacitance klesá. Také v atopické dermatitidě je TEWL vysoká a kapacitance nízká. Epidermis se ve srovnání s dermis jeví jako velmi rigidní struktura.

Ukazuje se, že zánětlivou reakcí v kůži lze navodit i pouhým poškozením epidermální bariéry.

Literatura:

Pedersen, L., Jemec, G.: Mechanical properties and barrier function of healthy human skin. *Acta Derm. Venereol.*, 2006, 86, s. 308-311.

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Detekce volných lehkých řetězců („free light chains“) – nová metoda diagnostiky hematologických onemocnění

Mecl J., ¹Benáková H., ²Nohejlová A., ²Straub J., ¹Zima T., ²Špička I.

Nemocnice Na Homolce, Praha

¹*Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF a VFN, Praha*

²*I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF a VFN, Praha*

ABSTRAKT

Východisko. Při diagnostice monoklonálních gamapatií – jedním z nejčastějších hematologických onemocnění – se využívá imunochemických testů, kdy v biologickém materiálu pátráme po produkci paraproteinu.

Metody a výsledky. Běžně používanými laboratorními testy jsou elektroforéza sérových bílkovin (SPE – serum protein electrophoresis) a imunofixační elektroforézou (IFE). Novou metodou je detekce volných lehkých řetězců v séru. Ve studii porovnáujeme tyto tři metody z hlediska citlivosti záchytu paraproteinu. Ke stanovení detekce volných lehkých řetězců byl použit analyzátor využívající systému Free-lite (Immunotech Beckman Coulter). Vyšetřeno bylo 51 pacientů s mnohočetným myelomem, níže maligními ne-hodgkinskými lymfomy, primární amyloidózou a monoklonální gamapatií nejasného významu.

Závěry. Detekce FLC může sloužit jako cenná diagnostická metoda, která zpřesňuje diagnostiku i hodnocení odpovědi na léčbu v indikovaných případech.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, detekce paraproteinu, volné lehké řetězce.

ABSTRACT

Mecl J., Benáková H., Nohejlová A. et al.: Detection of free light chains – A New Method of Diagnostics of Haematological Diseases

Background. To diagnose monoclonal gammopathy, one of the most frequent haematological diseases, we use immunochemical assays, which are based on the detection of paraprotein in serum and/or urine.

Methods and Results. The most common laboratory assays we use are SPE (serum protein electrophoresis) and IFE (immunofixation electrophoresis). New method represents the detection of free light chain (FLC) in serum. In our study we compared those three methods (SPE, IFE and FLC) from the point of sensitivity of paraprotein detection. For FLC detection was used Free-lite system analyzer (Immunotech Beckman Coulter). We examined 51 patients with diagnosis of multiple myeloma, nonHodgkin's lymphoma, primary amyloidosis and monoclonal gammopathy of undetermined significance.

Conclusions. Detection of FLC is a valuable method which sometimes could specify diagnosis of MG and make the treatment more accurate.

Key words: multiple myeloma, detection of paraprotein, free light chains.

Me.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 159–162.

Monoklonální gamapatie (MG) jsou charakterizovány proliferací klonu plazmatických buněk a tvorbou monoklonálního proteinu (MIg, paraproteinu-pp). Nejvýznamnějším zástupcem je mnohočetný myelom (MM) – jedna z nejčastějších hematologických malignit (1, 2). Při diagnostice se využívá mj. imunochemických metod, kdy v biologickém materiálu pátráme po přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu. Standardní, kvantitativní metodou při detekci MIg je elektroforéza bílkovin séra (ELFO). Jinou, komplementární a kvalitativní metodou je imunofixační elektroforéza (I-elfo), která slouží k určení typu monoklo-

nálního proteinu (2, 4). Uvedené postupy jsou však v některých případech, zvláště při produkci tzv. Bencevova-Jonesova proteinu, relativně málo přesné a citlivé, většinou také neumožňují rychlé hodnocení produkce paraproteinu v čase. Příkladem je například myelom s produkcí MIg typu lehkých řetězců, nesekreční myelom (NSM) či primární amyloidóza (AL). Paraprotein typu lehkých řetězců (B-J protein) lze lépe detekovat v zahuštěném vzorku moči. Tato metoda je však ovlivněna stavem renálních funkcí (jak glomerulární filtrací, tak tubulární resorpcí a katabolizmem v proximálních či sekrecí v distálních tubulech), které jsou u myelomu často

alterovány. V iničiálních stádiích onemocnění mohou tubulární procesy vést k falešně negativním výsledkům i v případě značného množství Mlg v moči (kapacita resorpčních mechanismů je až 10–30 g/den) a naopak, při pokročilém postižení je stanovená koncentrace paraproteinu vyšší, než by odpovídalo produkci hodnocené v séru (5). Při renálním selhání a anurii je tato možnost stanovení prakticky nulová. Hodnocení Mlg v moči může ovlivnit i příměs dalších bílkovin (častá u myelinové neuropatie) nebo chyby metodické (sběr moči). I v případě MG s produkcí kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu mají současně používané metody významná omezení. V případě SPE je to nižší citlivost (0,5–2 g/l) a možnost překrytí paraproteinu jinými bílkoviny. SPE je negativní u všech pacientů s NSM, řady pacientů s AL a některých pacientů s MM. Částečnou nevýhodou imunofixační elektroforézy je to, že se nedá použít ke kvantifikaci monoklonálního imunoglobulinu pro přítomnost srážející se protilátky (3). Její senzitivita je sice vyšší (100–300 mg/l), ale jedná se o časově, a tím i ekonomicky

náročné vyšetření. Zcela novou metodou je stanovení volných lehkých řetězců v séru (FLC – free light chain) nefelometricky systémem „Freelite“. Ve studii se zabýváme porovnáním výše uvedených klinických laboratorních testů pro detekci monoklonálního proteinu či jeho částí z hlediska citlivosti a efektivity, resp. přínosu pro nemocné.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Vyšetření jsme provedli u souboru 51 hematologických pacientů sledovaných a léčených na I. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Hodnotili jsme vzorky 51 pacientů, 22 mužů a 29 žen, s monoklonálními gamapatiemi, resp. lymfoproliferativními chorobami ve věku 44–86 let (medián 65 let). Z hlediska základní diagnózy bylo vyšetřeno 36 pacientů s MM, 5 s AL, 6 s nehodgkinským lymfomem (NHL) a 4 s monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance).

Tab. 1. Výsledky biochemického vyšetření paraproteinu v séru u pacientů s MM

pacient	SPE	MM			
		sérum IFE	kappa mg/l	freelite –výsledek lambda mg/l	ratio
1	49,13	IgG – L	<5,90	660	0,01
2	neg.	IgG – K	14,4	22,1	0,65
3	neg.	IgG – L	<5,90	42,1	0,14
4	neg.	IgG – L	14,1	89,7	0,16
5	neg.	neg.	14,2	41,7	0,34
5 (po 3 měsících)	neg.	neg.	12,4	52,0	0,24
6	neg.	neg.	12,8	30,7	0,42
7	neg.	neg.	12,5	18,8	0,66
8	neg.	IgA – L	8,4	29,6	0,28
9	13,0	LC – L	10,3	221,0	0,05
10	neg.	LC – K	613	8,70	70,46
11	neg.	IgG – K	<5,9	19,8	0,3
12	4,53	LC – L	29,9	827,0	0,04
13 +	9,92	IgG – L	8,4	552,0	0,02
14	neg.	IgA – L	5,90	19,8	0,3
15	23,3	IgA – K	106,0	8,70	12,18
15 (po měsíci)	23,34	IgA – K	142,0	12,8	11,1
15 (po měsíci)	12,02	IgA – K	49,4	12,2	4,05
16	1,86	LC – L	19,0	569,0	0,03
17	35,95	IgA – K biclon.	37,4	14,0	2,67
18	22,88	IgG – L	6,1	934	0,01
18 (po 4 měsících)	4,72	IgG – L	5,90	24,0	0,25
19	5,98	IgG – K	8,7	16,2	0,54
20	4,54	IgG – K	7,6	13,4	0,57
21	3,98	IgG – K	15,5	14,7	1,05
22	15,24	IgG – K	1010,0	10,3	98,06
23	15,24	LC – L biclon	5,90	281,0	0,02
24	21,65	IgG – K	10,6	22,8	0,46
25	78,93	IgA – K	738,0	18,0	41
26	1,47	IgG – K+L	5,90	20,8	0,28
26 (po 2 měsících)	neg.	IgG – K+L	5,90	15,6	0,38
27	10,27	IgA – L + bicl. IgG – K	5,90	3080	0,001
28 +	1,62	IgG – L	23,2	65,3	0,36
29	neg.	neg.	11,9	23,2	0,51
30	neg.	neg.	11,7	27,1	0,53
31	4,62	LC – L	5,90	29400	0,0002

MM – mnohočetný myelom, SPE – serum protein elektroforéza, IFE – imunofixační elektroforéza, Ig – imunoglobulin, LC – light chain. V tabulkách jsou tučně vyznačeny pozitivní hodnoty paraproteinu a volných lehkých řetězců v séru.

Tab. 2. Výsledky biochemického vyšetření paraproteinu u pacientů s AL

pacient	SPE	sérum IFE	AL		ratio
			kappa (mg/l)	freelite – výsledky lambda (mg/l)	
1	1,63	IgG - L	24,1	39,7	0,61
2	neg.	neg.	12,5	18,8	0,66
3	1,86	LC - L	19,0	569,0	0,03
4	22,88	IgG - L	6,1	934,0	0,01
5	4,72	IgG - L	5,90	24,0	0,25

AL – amyloidóza, SPE – serum protein elektroforesis, IFE – imunofixation elektroforesis

Tab. 3. Výsledky biochemického vyšetření paraproteinu u pacientů s MGUS

pacient	SPE	sérum IFE	MGUS		ratio
			kappa (mg/l)	freelite – výsledky lambda (mg/l)	
1	8,95	IgA - K	5,90	10,9	0,54
2	neg.	IgG - L	5,90	12,4	0,48
3	4,25	IgG - L	13,2	19,4	0,68
4	neg.	neg.	75,9	53,3	1,42

MGUS – monoklonální gamopatie nejasného významu, SPE – serum protein elektroforesis, IFE – imunofixation elektroforesis

Tab. 4. Výsledky biochemického vyšetření paraproteinu u pacientů s NHL

pacient	SPE	sérum IFE	NHL		ratio
			kappa (mg/l)	freelite – výsledky lambda (mg/l)	
1	neg.	IgG - K	5,90	61,5	0,1
2	neg.	neg.	32,1	11,7	2,53
3	1,99	neg.	5,90	8,7	0,68
4	neg.	neg.	26,9	27,7	0,97
5	1,7	IgA - K	61,6	13,5	4,56
6	6,47	neg.	552,0	168,0	3,29

NHL – ne Hodgkinův lymfom, SPE – serum protein elektroforesis, IFE – imunofixation elektroforesis

Ke stanovení FLC bylo použito metody nyní komerčně vyráběného systému Freelite (Immunotech, Beckman Coulter). Principem této metody je nefelometrické měření precipitátu imunokomplexů antigen – protilátka. Pro FLC lambda jsou fyziologické hodnoty v rozmezí 5,71–26,3 mg/l, pro kappa řetězce 3,3–19,4 mg/l, v případě K/L indexu 0,26–1,65). SPE a IFE bylo provedeno standardním postupem (3).

VÝSLEDKY

Mezi 51 vzorků bylo 23 FLC lambda a 17 FLC kappa pozitivních, 5 nemocných mělo oba typy FLC – kappa i lambda, celkově je tedy 35 pozitivních výsledků s použitím FLC (68,6 %).

S použitím elektroforézy byl prokázán paraprotein u 31 pacientů (60,7 %), u 7 pacientů s negativním výsledkem byla

prokázána vysoká hladina volných lehkých řetězců FLC v séru. Metoda FLC je ve zkoumané skupině o 8 % citlivější než SPE. S použitím imunoelektroforézy byla prokázána pozitivní hladina Mlg u 39 nemocných, tj. u 76,5 %. Z hlediska celkového počtu pozitivních výsledků se tak v tomto souboru jeví vyšetření FLC méně citlivou metodou než IFE. Toto tvrzení však nemusí být jednoznačné. Například u 7 nemocných s negativním výsledkem IFE bylo vyšetření FLC pozitivní.

Při srovnání všech postupů u jednotlivých diagnóz byl u nemocných s mnohočetným myelomem ve 22 případech detekován paraprotein (pp) pomocí SPE, ve 30 dle IFE a ve 25 dle FLC. SPE tedy zachytila paraprotein u 61,1 % nemocných s mnohočetným myelomem, pomocí citlivější IFE bylo zachyceno 83,3 % a dle FLC 69,4 % nemocných (tab. 1). Z 5 nemocných s AL byly u 4 z nich výsledky pozitivní s použitím jak SPE, IFE, tak FLC v séru. U zbylého pacienta nebyl

prokázán pp žádnou z těchto metod (tab. 2). U dvou nemocných s MGUS byl s použitím imunoelektroforézy v séru zjištěn IgG – lambda, u jednoho IgA – kappa. Tito tři nemocní mají však negativní FLC. U čtvrtého nemocného je naopak při negativní SPE i IFE prokázána komponenta FLC – kappa i lambda (tab. 3). V rámci získání prvních zkušeností jsme vyšetřili také 6 pacientů s nízké maligním NHL (mimo Waldenstromovy makroglobulinémie), ačkoli v tomto případě bývá produkce pp relativně méně častá. Ve 2 případech jsme prokázali MIg pomocí IFE, 3x pomocí SPE a 5x metodou FLC. Jeden pacient měl pozitivní SPE při negativním FLC (tab. 4).

DISKUZE

Monoklonální volné lehké řetězce, v moči tradičně označované jako Benceova-Jonesova bílkovina, jsou molekuly lehkých řetězců imunoglobulinu kappa nebo lambda produkovány klonálními plazmocytami a B-lymfocyty. Principem stanovení FLC v séru je detekce protilátkou proti vnitřnímu epitopu molekul lehkých řetězců paraproteinu, který v kompletní molekule paraproteinu zůstává pro detekci nepřístupný. Uváděná citlivost metody nyní komerčně vyráběného systému Freelite (Immunotech, Beckman Coulter) pro free kappa je 3,6 mg/l a pro free lambda 5,6 mg/l. Při srovnání s používanými postupy byla metoda 50x citlivější než SPE a 30x citlivější než IFE (5). Významně vyšší citlivost znamená, že například až u 75 % NSM (tj. případů, ve kterých nelze MIg prokázat a hodnocení aktivity nemoci je nutno provádět náročnými a pro pacienta zatěžujícími postupy – vyšetřením kostní dřeně, RTG skeletu aj.) lze paraprotein detekovat. Stejně tak u nemocných s AL (kdy je SPE i IFE také často negativní) byl metodou FLC prokázán paraprotein u 97 % případů. Dalším přínosem citlivější metody je přesnější hodnocení efektu léčby, resp. kompletní remise a časná detekce progresu/relapsu. Při zpětné analýze vzorků 244 nemocných léčených v rámci studií MRC V-VII („Medical Research Council Working Party for Leukaemia in Adults“) bylo kompletní remise dosaženo u 32 % pacientů dle výsledků imunoelektroforézy, ale jen u 11 % dle stanovení FLC. Správné hodnocení efektu léčby má prognostický význam a podle většiny autorů ovlivňuje další terapeutický postup. Stejně tak monitorace FLC u nemocných s AL prokázala pokles koncentrace FLC u 47–99,5 % pacientů s příznivou terapeutickou odpovědí a vzestup hladin při relapsu. To znamená, že v případech NSM, AL či LCDD (light chain deposition disease) ze skupiny monoklonálních gamapatií by metoda Freelite mohla být jednodušší a přesnější při hodnocení efektu léčby, resp. diagnostice relapsu (5, 6).

ZÁVĚR

V našem souboru jsme potvrdili vyšší citlivost metody FLC ve srovnání s SPE, nikoli však s IFE. V některých pří-

pádech však byly výsledky FLC pozitivní i přes negativitu IFE, která je také pouze kvalitativní metodou a neumožňuje (sama o sobě) kvantifikaci pp, a tím hodnocení odpovědi na léčbu, resp. míru aktivity choroby. Z našich výsledků vyplývá, že v indikovaných případech jsou vyšetření IFE a FLC komplementární. Kromě samotného stanovení FLC je již v praxi využíván i poměr obou tříd lehkých řetězců (index K/L), který odráží nejen nadprodukcí patologického proteinu, ale i míru suprese tvorby řetězců fyziologických. V blízké budoucnosti bude také zřejmě jasnější, zda rychlé hodnocení odpovědi pomocí FLC (při krátkém poločasu proti kompletním molekulám Ig) bude mít význam při stanovení léčebné strategie (7, 8).

Zkratky

AL	– primární amyloidóza
B-J protein	– paraprotein typu lehkých řetězců
ELFO	– elektroforéza bílkovin séra
FLC	– detekce volných lehkých řetězců (free light chains)
I-elfo	– imunofixační elektroforéza
IFE	– imunofixační elektroforéza
Ig	– imunoglobulin
MG	– monoklonální gamapatie
MGUS	– monoklonální gamapatie nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance)
MIg	– monoklonálního proteinu (paraprotein-pp)
MM	– mnohočetný myelom
NHL	– ne Hodgkinův lymfom
NSM	– nesekreční myelom (nonsecretory myeloma)
pp	– paraprotein
SPE	– serum protein electrophoresis

LITERATURA

1. **Petruželka, L., Konopásek, B.:** Klinická onkologie. Praha, Karolinum, 2003.
2. **Špička, I., Klener, P.:** Mnohočetný myelom – klinické projevy, diagnostika, prognóza, léčba. In: Hachová, L., Jarolímková, E., Zima T. Laboratorní diagnostika paraproteinu. Praha, Galén, 2005.
3. **Hachová, L., Jarolímková, E., Zima T.:** Laboratorní diagnostika paraproteinu. Praha, Galén, 2005.
4. **Durie, B. G. M., Salmon, S. E.:** A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*, 1975, 36, s. 824-854.
5. **Bradwell, A. R., Carr-Smith, H. D., Mead, G. P., Drayson, M. T.:** Serum free light chain immunoassays and their clinical application. *Clinical and Applied Immunology Reviews*, 2002, 3.
6. **Bradwell, A. R.:** Serum Free Light Chain Analysis. Birmingham, The Binding Site Ltd., 2004.
7. **Ščudla, V., Vytřasová, M., Minařík, J.:** Klinický význam hodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu u monoklonálních gamapatií. *Trans. Hemat. Dnes*, 2005, 11, S. 47-53.
8. **Doležalová, V. et al.:** Laboratorní technika v klinické biochemii a toxikologii. Brno, IPZV, 1995.

KAZUISTIKA

Infekce bakterií *Rhodococcus equi* u osob infikovaných virem lidské imunodeficience (HIV)

Rozsypal H., Aster V., Staňková M., ¹Horová B.
 III. klinika infekčních a tropických nemocí I. LF UK a FN Na Bulovce, Praha
¹Oddělení klinické mikrobiologie FN Na Bulovce, Praha

SOUHRN

Onemocnění vyvolané *Rhodococcus equi* je vzácná komplikace HIV infekce vázaná na hluboký buněčný imunodeficit. Původce je grampozitivní tyčinka uváděná ve skupině nedifterických korynebakterií. Rod *Rhodococcus* patří do čeledi Nocardiaceae a řádu Actinomycetales. Podstatou patogenity je přežívání v makrofázích. Charakteristickým rysem je tvorba nekrotizujících granulomů. Svěrázným cytologickým nálezem může být malakoplakie. Příznaky onemocnění zahrnují produktivní kašel, horečku a bolest na hrudi. Obtíže trvají i řadu týdnů před přijetím do nemocnice. Na skiagramu a CT plic se zobrazí rozpadová pneumonie. Původce se prokáže nejen ve sputu, ale i ve vzorcích získaných bronchoskopicky. V 50 % případů je zachycen v hemokultuře. Prognóza je špatná, více než 30 % nemocných umírá. Lepší prognózu mají pacienti s úspěšně zavedenou antiretrovirovou léčbou. V terapii rhodokokové pneumonie se používají zejména vankomycin, amikacin, rifampicin, imipenem, ciprofloxacin a erytromycin. Infekci *Rhodococcus equi* u HIV infikovaných dokládá kazuistika 52letého muže s AIDS s abscedující pneumonií a indukovanou perikarditidou, u něhož byl původce prokázán v hemokultuře. Tato rhodokoková pneumonie je první popsáný a patrně zatím jediný případ rhodokokové infekce u HIV infikovaného pacienta v České republice.

Klíčová slova: virus lidské imunodeficience (HIV), HIV infekce, imunodeficience, pneumonie, *Rhodococcus equi*.

SUMMARY

Rozsypal H., Aster V., Staňková M., Horová B.: *Rhodococcus equi* Infection in Subjects Infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Disease caused by *Rhodococcus equi* is a rare complication in subjects infected with human immunodeficiency virus (HIV) and it is associated with severe cellular immunodeficiency. The agent is gram-positive rod of the group non-diphtheric corynebacteria. The genus *Rhodococcus* belongs to the family Nocardiaceae and order Actinomycetales. The principle of pathogenicity is the survival inside macrophages. Formation of necrotising granulomas is a characteristic feature. Malacoplakia can be a specific cytological finding. Symptoms of disease include wet cough, fever and pleuritic chest pain. Problems persist many weeks before admission to the hospital. Chest X-ray and CT scan of the lungs show cavitory pulmonary lesions. Agents grow not only from the sputum specimen and also from samples received by bronchoscopy. In 50 % of cases it can be revealed in hemoculture. Outcome is poor; mortality rate is reported to be over 30 %. Better survival can be found in subjects who managed efficient antiretroviral therapy. Recommended treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia includes particularly vancomycin, amikacin, rifampicin, imipenem, ciprofloxacin and erythromycin. *Rhodococcus equi* infection in an HIV positive subject is reported in case study of 52-year old man with AIDS with cavitory necrotising pneumonia and induced pericarditis, where the agent grew in hemoculture. This *Rhodococcus equi* pneumonia is the first case and till now the only one *Rhodococcus* infection in HIV patients described in the Czech Republic.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), HIV infection, immunodeficiency, pneumonia, *Rhodococcus equi*.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 163–167.

HIV pozitivní pacienti s hlubokým buněčným imunodeficiencím jsou ohroženi řadou nebezpečí. Jedním z orgánů nejvíce postižených oportunními infekcemi jsou plíce. Pneumocystová pneumonie a plicní tuberkulóza již zakořenily v povědomí lékařské veřejnosti jako nejdůležitější indikativní onemocnění pro AIDS, rozhodně však na lékaře číhá řada diagnostických úskalí. Mezi nimi je to i rhodokoková pneumonie, která může imitovat nádorový rozsev na plicích nebo plicní tuberkulózu a její opožděná diagnóza zhoršuje již tak špatnou prognózu onemocnění.

CHARAKTERISTIKA A VÝSKYT RHODOKOKA

Rhodococcus equi (dříve *Corynebacterium equi*) byl poprvé izolován v roce 1923 z plic nemocného hříběte (1). Od té doby byl izolován z mnoha domácích i divokých zvířat. O první lidské infekci bylo referováno až za 44 let. Byla popsána kazuistika 29letého ošetřovatele dobytka s autoimunní hepatitidou léčeného prednisolonem a 6-merkaptopurinem, který onemocněl rozpadovou pneumonií a ve vzorcích z abscesů byl izolován *Rhodococcus equi*. Pacient byl léčen erytromycinem, po 8týdenní kúře došlo za 6 týdnů k exacerbaci infekce – vzniku podkožního abscesu. Infekce byla definitivně zvládnuta dodatečnou 6týdenní léčbou erytromycinem (2). Během dalších 15 let bylo referováno jen o 12 případech. Incidence se zvýšila až v posledních dvou dekádách 20. století v souvislosti s transplantacemi, agresivní protinádorovou terapií a zejména HIV infekcí. Úspěchy vysoce aktivní antiretrovirové terapie (HAART – highly active antiretroviral therapy) se odráží i do snížení incidence v posledních několika letech. V České republice byl rhodokok izolován u pacienta s Whippleovou chorobou (3). Přehled publikovaných případů vypracoval před 9 lety prof. M. Votava se spolupracovníky (4).

ETIOLOGIE

Rhodococcus equi patří do skupiny nedifterických korynebakterií, čeledi Nocardiaceae, řádu Actinomycetales. Je to nesporeující, nepohyblivá, grampozitivní, obligátně aerobní krátká tyčinka. Zkvašuje řadu organických substrátů, roste na běžných půdách a tvoří mukózní, hladké, lesklé a pigmentované kolonie. Typicky (lososově) růžová barva kolonií, podle které dostal rhodokok jméno (řecky rhodeos = růžový), se objevuje za 4–7 dnů. Vzhled bakteriálních buněk závisí na růstových podmínkách, ale vedle tyčinek může tvořit vlákna až větvená mycelia, jejichž fragmentací vznikají kokovité formy. Vlákenné formy rostou spíše v tekutých médiích. Mikrob je charakterizován produkcí katalázy, ureázy, lipázy a fosfatázy, naopak chybí oxidáza, DNAáza, elastáza, lecitináza a proteáza. Buněčná stěna obsahuje kyselinu mykolovou. Bylo identifikováno nejméně 27 sérotypů. Výsledek barvení na acidorezistenci je variabilní. Morfologickými charakteristikami se podobá bakteriím rodu *Corynebacterium*, *Bacillus* a *Micrococcus* (5). Rhodokok má jedinečnou vlastnost. Na krevním agaru s beraní krví zvyrazňuje zónu hemolýzy mj.

současně rostoucí *Staphylococcus aureus*. Cholesteroloxidáza v přítomnosti D nebo C-sfingomyelinázy hemolyzuje hovězí nebo beraní erythrocyty („equi faktor“) (6). Jinou zajímavostí je antagonismus mezi imipenemem a jinými beta-laktamovými antibiotiky (7). Sérologické testy se v diagnostice neuplatňují. Naopak nadějně se jeví ribotypizace a délkový polymorfismus restrikčních fragmentů (RFLP – restriction fragment length polymorphism).

EPIDEMIOLOGIE

Rhodokok se vyskytuje v půdě. Může být inhalován s prachem, může vniknout kontaminovanou ranou nebo sliznicí a zřejmě může infikovat alimentární cestou. U mnoha pacientů hrál důležitou roli kontakt s domácími zvířaty, zejména koňmi a prasaty. Rhodokok se často nachází v půdě farem a často je izolován z koňského trusu (8).

Není vyloučen ani interhumánní přenos. Jednak byl rhodokok izolován z výtěru z nosu zdravých osob, jednak byla popsána i nozokomiální pneumonie získaná od jiného pacienta (9). Mimoto je referováno o infekci ventrikulárního shuntu vedoucí k hydrocefalu a rhodokokové sepsi (10). V jednom případě došlo k rozvoji rhodokokové pneumonie u imunokompetentního laboratorního pracovníka (11).

PATOGENEZE

R. equi je fakultativní intracelulární patogen. Infikuje makrofágy a je schopen přežít v lyzozómech. Faktory virulence identifikované u onemocnění zvířat se zřejmě u lidských onemocnění neuplatňují. Onemocnění hříbat je obvykle způsobeno rhodokoky obdařenými povrchovým antigenem VapA, jehož gen je lokalizován v plazmidu. Podobně onemocnění prasat způsobují rhodokoky s povrchovými antigeny, kódovanými plazmidy (12, 13).

Naopak u lidí, kde hlavní roli pro vznik infekce hraje porucha buněčné imunity, izoláty nevykazují znaky virulence jako u onemocnění zvířat, VapA-pozitivní izoláty jsou zastoupeny ve 20–25 % (14). Faktorem virulence může být mykolová kyselina, která má význam pro intracelulární přežívání bakterie, produkci interleukinu 4 (IL-4) a tvorbu granulomů (14).

V obraně proti infekci rhodokokem se uplatňují mechanismy buněčné i humorální imunity. Podání plazmy imunizovaných dospělých zvířat hříbatům infikovaným rhodokokem vedlo ke zlepšení opsonizace a eliminace bakterie z organismu (15). Zatímco u normálních myší a myší s deficiencí CD8+ T-lymfocytů dochází k eliminaci bakterie, u myší s těžkým kombinovaným imunodeficiencím (SCID – severe combined immunodeficiency) vzniká perzistující infekce bez tvorby granulomů. U „nude“ myší, kterým jsou podány CD4+ Th1 buňky od imunních myší a kterým se tvoří IFN-gama, se infekce rhodokokem vyhojí, naopak myším, kterým jsou podány CD4+ Th2 buňky a u kterých dochází k expresi IL-4, se vytvářejí rozsáhlé granulomatózní infiltráty s eozinofily v plicích a selhává likvidace bakterie (16, 17). Z toho vyplývá, že pro imunitu proti rhodokokové infekci je Th1 odpověď protektivní.

PATOLOGICKÁ ANATOMIE

Navzdory rozmanitému anatomickému postižení je histologický obraz poměrně uniformní. Vzorky jsou obvykle nekrotické, obsahují husté histiocytární infiltráty, s četnými eozinofily a intracelulárně (intrahistiocytárně) uloženými grampozitivními kokobacily. Mohou být přítomny mikroabscesy obsahující neutrofile. V některých případech jsou nápadně koncentricky vrstvené bazofilní inkluze v makrofázích – tzv. Michelisova–Guttmanova tělíška. Patrně se jedná o morfologický korelát neefektivní lysozomální fúze při intracelulárním usmrcování fagocytovaného mikroba. Ložiskovitá ztluštění sliznice s velkými buňkami charakteru makrofágů spolu s Michaelise-Guttmanovými tělísky se označují jako malakoplakie (z řečtiny malakos = měkký, plax = plocha). Jde o vzácný chorobný projev, který se ale vyskytuje i u jiných bakteriálních chorob (např. chronické cystitidy) (18, 19). Zánětlivé změny u infekce rhodokokem mohou histologicky imitovat lymfosarkom nebo Kaposiho sarkom (20).

KLINICKÝ OBRAZ

Prospektivní studie neexistují, ale z publikovaných případů vyplývá, že 85–90 % onemocnění tvoří imunodeficientní osoby, zejména HIV infikovaní a pacienti s imunosupresivní léčbou, zejména po transplantaci.

Klinické manifestace jsou variabilní, ale asi v 80 % případů jsou postiženy plicce. Bakteriémie provází asi 80 % onemocnění. Pneumonie se typicky projevuje pozvolným začátkem. Horečka je pravidlem, kašel může být produktivní i neproduktivní. Narůstá únava. Častá je pleurální bolest. Hemoptýza je referována v 15 % případů. Pneumonie může být komplikována pleurálním výpotkem, empyémem hrudníku, pneumotoraxem, perikarditidou se srdeční tamponádou a mediastinitidou. Skiagram hrudníku ukáže obraz ložiskové a rozpadové pneumonie: oboustranně nestejně velká, uzlovitá ložiska s rozpadovými dutinami, často i s pleurálním výpotkem. U HIV infikovaných je rhodokoková pneumonie pátou nejčastější prokázanou příčinou rozpadové pneumonie po tuberkulóze, pneumocystové pneumonii, pneumonii vyvolané *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus aureus*. Tím tvoří 9% podíl na rozpadových pneumoniích (21). Rhodokoková pneumonie připomíná plicní tuberkulózu, ale na rozdíl od tuberkulózy jsou ložiska lokalizovaná nejen v horních, ale i dolních lalocích a oproti tuberkulóze bývá přítomen hydroaerický fenomén (hladinka tekutiny s plynem).

Extrapulmonální rhodokokové infekce postihují nejvíce mozek a podkoží: Jsou popisovány mozkové a podkožní abscesy, popř. exsudativní perikarditida. Mohou se vyvinout i v důsledku progresu plicní infekce. Naopak bez souvislosti s plicní infekcí vstupní bránu infekce představují poranění, intravenózní katétr nebo trávicí trakt. Do první skupiny patří ranné infekce, posttraumatická septická artritida a endoftalmie po poranění oka. Druhou skupinu tvoří febrilní pacienti s izolovanou bakteriémií. Nejčastěji jde o onkologické pacienty s protinádorovou chemoterapií nebo pacienty s neutropenií. K inokulaci infekce dochází nejspíše cestou centrálního žilního katétru. Třetí skupina pacientů, u nichž

původce vnikne do těla z trávicího traktu a invaduje lymfatické uzliny, onemocní peritonitidou, zánětlivým onemocněním pánve či mezenterální lymfadenitidou (22). Vzácnými projevy rhodokokové infekce jsou osteomyelitida obratle, dlouhých kostí nebo mandibuly (23).

DIAGNÓZA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

Na diagnózu rhodokokové pneumonie se musí pomýšlet u HIV pozitivního pacienta, jehož počet CD4+ lymfocytů je nižší než 100 buněk/mm³. Onemocnění začíná pozvolna nespecifickými příznaky, hubnutím, zvýšenými teplotami, důležitý je nález rozpadové pneumonie, zejména s mnohočetnými ložisky. Rozhodující pro diagnózu je záchyt původce ze sputa, bronchoalveolární laváže (BAL) nebo hemokultury, která bývá pozitivní až v 50 % případů rhodokokových pneumonií (24). Obraz ložiskové a rozpadové pneumonie poskytují mj. stafylokoková a pseudomonádová pneumonie, tuberkulóza, nokardióza, histoplazmóza i jiné systémové mykózy a rovněž plicní nádory a metastázy zhoubných nádorů do plic (25).

PROGNÓZA

Prognóza rhodokokové infekce je špatná. Mezi nepříznivé prognostické faktory se počítá HIV pozitivita, záchyt rhodokoka v hemokultuře, extrapulmonální lokalizace infekce a simultánní oportunní infekce. Úhrnná letalita je asi 30 %. U HIV infikovaných je referována 58% letalita (21, 24). Naproti tomu u imunokompetentních je uváděna letalita 11 %, u imunokompromitovaných non-HIV pacientů se odhaduje na 20 % (26). U HIV infikovaných byly zaznamenány i relapsy po zvládnutí první ataky nemoci, a to i v jiných anatomických lokalizacích.

TERAPIE

Vzhledem k nízkému počtu onemocnění a špatným výsledkům léčby není stanoven standard léčby. *Rhodococcus equi* je *in vitro* dobře citlivý na řadu antibiotik, zejména vankomycin, imipenem, aminoglykosidy, ciprofloxacín, rifampicin, erytromycin, linezolid. Citlivost ke klindamycinu, teracyklinu, chloramfenikolu, cotrimoxazolu a cefalosporinům je variabilní (27, 28). Na zvířecích modelech se ukázala nejlepší účinnost vankomycinu, imipenemu a rifampicinu (29). Nicméně byly zachyceny i kmeny rezistentní k rifampicinu (30). Ač citlivost k penicilinu bývá dobrá, léčba penicilinem se nedoporučuje pro rychlý nástup rezistence ještě během léčby (23). Má se za to, že léčba by měla být vedena kombinací dvou antibiotik: Přichází v úvahu vankomycin, imipenem, aminoglykosidy, ciprofloxacín, rifampicin, erytromycin. Antibiotika je vhodné podávat intravenózně a po dobu minimálně dvou až tří týdnů a u imunosuprimovaných 2–6 měsíců! (26). Užitečné může být ošetření abscesů a empyemů drenáží. Při špatné odpovědi na konzervativní léčbu není vyloučena plicní lobektomie. Vzhledem k možným relapsům u HIV infikovaných je doporučována i dlouhodobá supresivní chemoterapie makrolidem s rifampicinem nebo chinolonem, popř. doxycyklinem s rifampicinem.

V této sekundární profylaxi se pokračuje přinejmenším do dosažení rekonstituce imunitních funkcí.

KAZUISTIKA

Onemocnění jsme diagnostikovali u 52letého muže, jehož HIV infekce byla zjištěna 8 let před nynějším onemocněním. Tehdy prodělal pneumocystovou pneumonii, na základě níž byla i odkryta HIV pozitivita. Infikoval se patrně v jihovýchodní Asii heterosexuálním stykem, tomu odpovídalo dodatečné určení subtypu C-viru. Kromě toho měl hypertenzi a chronickou hepatitidu C. Před osmi lety, v době odhalení HIV positivity, vykazoval laboratorní známky významného imunodeficitu s počtem CD4+ lymfocytů 150 buněk/mm³. Od začátku měl nasazenu antiretrovirovou terapii, celkový stav se zlepšil, imunologické parametry se významně upravily. Za 4 roky, tj. 4 roky před nynějším onemocněním, začal pro pracovní zatížení vynechávat pravidelné kontroly, zhoršila se adherence léčby. To vyústilo rok před nynějším onemocněním v absolutní ignorování léčebných doporučení, antiretrovirotika přestal užívat, ale tehdy byl ještě počet CD4+ lymfocytů 250 buněk/mm³. V tu dobu se objevily otoky dolních končetin, pro nespoupráci nemohl být podrobněji vyšetřován, předpokládala se cirhóza jater, mj. alespoň dílem alkoholická.

Pro nynější onemocnění se pacient dostavil až s dva měsíce narůstající dušností, únavou a subfebriliemi do 37,8 °C. Kašel měl minimální, za uvedené období zhubnul 12 kg. Při fyzikálním vyšetření byl subfebrilní 37,2 °C, hypertenze byla dekapitovaná dehydratací, měl hraniční tachypnoe 24/min, saturace S_pO₂ 96%, poslechově ojedinělé chrůpky bazální, játra zvětšená na dlaň pod žeberní oblouk.

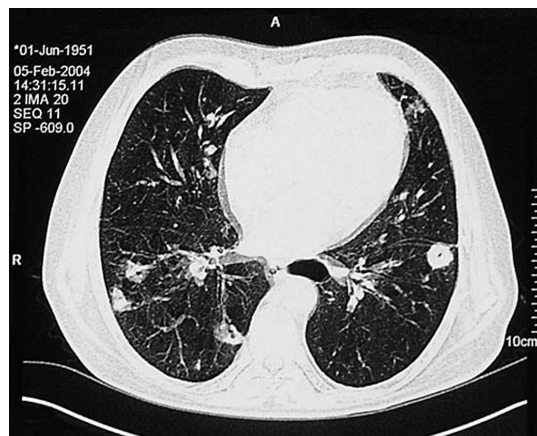
Laboratorní testy odkryly těžkou anémii a mírnou trombocytopenii: leuko 10,4x10⁹/l, ery 1,77x10¹²/l, Hb 54 g/l, htk 0,154, tr 66x10⁹/l. V diferenciálu leukocytů byla převaha neutrofilních granulocytů: seg 0,86, tyč 0,03, eo 0,01, mo 0,02, ly 0,08. Hemokoagulační vyšetření vykazovala lehké prodloužení hemokoagulačních parametrů: Q-INR 1,26, aPTT-R 1,3.

Biochemické vyšetření séra poskytlo nespecifické nálezy: Na 136 mmol/l, K 6,9 mmol/l (!), Cl 113 mmol/l, glykémie 4,4 mmol/l, urea 24 mmol/l, kreatinin 274 μmol/l, CRP 33,8 mg/l, hladiny AST a ALT byly v mezích normy, ALP 4,2 μkat/l (norma do 2,13 μkat/l), GMT 4,3 μkat/l (norma do 1,1 μkat/l), hladina amylázy normální, celková bílkovina CB 64 g/l a hypalbuminémie 17 g/l.

Z ostatních vyšetření na EKG křivce bylo zachyceno P pulmonale, echokardiografie poskytla obraz koncentrické hypertrofie levé komory, byla zjištěna porucha diastolické funkce levé komory, ejekční frakce 63 %, lehčí přetlak v plicnici a plášťový perikardiální výpotek. Ultrazvukové vyšetření břicha potvrdilo hepatosplenomegálii, difúzní jaterní léze byla hodnocena jako steatóza. Na skiagramu plic se zobrazila kulovitá ložiska v obou křídlech – hodnocená jako metastázy či abscedující pneumonie (obr. 1). Rovněž CT plic poskytlo obraz mnohočetných objemných hyperdenzních ložisek s rozpady (obr. 2). Vzhledem k suspekci na bronchogenní karcinom s metastázami do obou plicních křídel, ale připouštějící přítomnost abscedující pneumonie, byla zahájena léčba oxacilinem a cefotaximem. Mimoto byla poskytnuta komplexní infuzní léčba, podány transfuze, furosemid. Byla zno-



Obr. 1. Skiagram hrudníku: mnohočetná kulovitá ložiska v obou křídlech spíše charakteru nádorových metastáz než abscedující pneumonie s hilovou adenopatií (Radiodiagnostická klinika FN Na Bulovce)



Obr. 2. CT hrudníku: v plicním parenchymu mnohočetná objemná hyperdenzní ložiska s rozpady (Radiodiagnostická klinika FN Na Bulovce)

vu nasazena a doplněna profylaxe oportunních infekcí cotrimoxazolem a flukonazolem, reinitializována antiretrovirová trojkombinace stavudin + lamivudin + lopinavir/tritonavir. Vyšetření tumorových markerů ovlivnilo názor na povahu ložiskového procesu ve prospěch tumoru: CA 125 44,5 U/ml (norma <35 U/ml) a CEA byl normální. Teprve pozitivní hemokultura, v níž vyrostl *Rhodococcus equi*, objasnila těžký stav. Vykultivovaný mikrob vykazoval širokou citlivost *in vitro*, i doplněné testy kvantitativní citlivosti potvrdily dobrou citlivost mikroba. Čtvrtý den hospitalizace byl nasazen klindamycin s vizi ovlivnit případnou stafylokokovou abscedující pneumonii. Týž den mohlo být reagoováno na výsledek hemokultury, ale stav pacienta se progresivně horšil a vyústil 12. den v exitus letalis. Pitva prokázala abscedující pneumonii, byla shledána septická aktivace sleziny (360 g) a v játrech velkokapěnková steatóza a těžká fibróza.

ZÁVĚR

Uvedené sdělení a kazuistika mají upozornit na existenci poměrně vzácné, ale typické zdravotní komplikace pacientů s buněčným imunodeficitem. V případě mnohočetného ložis-

kového procesu s kavitacemi musí být zvažována i rozpadová pneumonie a do diferenciálně diagnostické úvahy je v tomto případě nutno zavzít nejen tuberkulózu, ale i rhodokokovou pneumonii. Její prognóza je vážná, ale včasná diagnóza dává i pacientům ve špatném zdravotním stavu a se závažným základním onemocněním šanci na uzdravení.

Zkratky

BAL	– bronchoalveolární laváž
CT	– počítačová tomografie
HAART	– vysoce aktivní antiretroviróvé terapie (highly active antiretroviral therapy)
RFLP	– délkový polymorfismus restrikčních fragmentů (restriction fragment length polymorphism)
SCID	– těžkým kombinovaným imunodeficitem (severe combined immunodeficiency)

LITERATURA

- Magnusson, H.:** Spezifische infektiöse Pneumonie beim Fohlen: ein neuer Eitererreger beim Pferd. Arch. Wiss. Prakt. Tierheilkd., 1923, 50, s. 22-38.
- Golub, B., Falk, G., Spink, W. W.:** Lung abscess due to *Corynebacterium equi*: report of first human infection. Ann. Intern. Med., 1967, 66, s. 1174-1177.
- Lochmannová, J. Jr., Keil, R., Hanka, J. et al.:** Nález *Rhodococcus equi* u Whippleovy choroby. Remedia Klin. Mikrobiol., 1997, 1(1), s.13-15.
- Votava, M., Skalka, B., Hrstková, H. et al.:** Přehled 105 případů izolace *Rhodococcus equi* u člověka. Čas. Lék. čes., 1997, 136, s. 51-53.
- Prescott, J. F.:** *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. Clin. Microbiol. Rev., 1991, 4, s. 20-34.
- Souček, A.:** Nepravdělné nesporeující aerobní bakterie. In: Bednář, M, Souček, A, Vávra, J. Lékařská speciální mikrobiologie a parazitologie. Praha, Triton, 1994, s. 121-127.
- Nordmann, P., Nicolas, M. H., Gutmann, L.:** Pencillin-binding proteins of *Rhodococcus equi*: potential role in resistance to imipenem. Antimicrob. Agents. Chemother., 1993, 37, s. 1406-1409.
- Takai, S., Ohbushi, S., Koike, K. et al.:** Prevalence of virulent *Rhodococcus equi* in isolates from soil and feces of horses from horse-breeding farms with and without endemic infections. J. Clin. Microbiol., 1991, 29, s. 2887-2889.
- Arlotti, M., Zoboli, G., Moscatelli, G. L. et al.:** *Rhodococcus equi* infection in HIV-positive subjects: a retrospective analysis of 24 cases. Scand. J. Infect. Dis., 1996, 28, s. 463-467.
- Scotton, P. G., Tonon, E., Giobbia, M. et al.:** *Rhodococcus equi* nosocomial meningitis cured by levofloxacin and shunt removal. Clin. Infect. Dis., 2000, 30, s. 223-224.
- Egawa, T., Hara, H., Kawase, I. et al.:** Human pulmonary infection with *Corynebacterium equi*. Eur. Respir. J., 1990, 3, s. 240-242.
- Takai, S., Sekizaki, T., Ozawa, T. et al.:** Association between a large plasmid and 15 to 17 kilodalton antigens in virulent *Rhodococcus equi*. Infect. Immun., 1991, 59, s. 4056-4060.
- Takai, S., Fukunaga, N., Ochiai, S. et al.:** Identification of intermediately virulent *Rhodococcus equi* isolates from pigs. J. Clin. Microbiol., 1996, 34, s. 1034-1037.
- Takai, S., Sasaki, Y., Ikeda, T. et al.:** Virulence of *Rhodococcus equi* isolated from patients with and without AIDS. J. Clin. Microbiol., 1994, 32, s. 457-460.
- Kanaly, S. T., Hines, S. A., Palmer, G. H.:** Cytokine modulation alters pulmonary clearance of *Rhodococcus equi* and development of granulomatous pneumonia. Infect. Immun., 1995, 63, s. 3037-3041.
- Kanaly, S. T., Hines, S. A., Palmer, G. H.:** Failure of pulmonary clearance of *Rhodococcus equi* infection in CD4+ T-lymphocytodeficient transgenic mice. Infect. Immun., 1993, 61, s. 4929-4932.
- Nordmann, P., Ronco, E., Guenounou, M.:** Involvement of interferon- and tumor necrosis factor – in host defense against *Rhodococcus equi*. J. Infect. Dis., 1993, 167, s. 1456-1459.
- Guerrero, M. F., Ramos, J. M., Renedo, G. et al.:** Pulmonary malacoplakia associated with *Rhodococcus equi* infection in patients with AIDS: case report and review. Clin. Infect. Dis., 1999, 28, s. 133-146.
- Shin, M. S., Cooper, Jr. J. A. D., Ho, K. J.:** Pulmonary malacoplakia associated with *Rhodococcus equi* infection in a patient with AIDS. Chest, 1999, 115, s. 889-892.
- Jang, S., Lock, A., Biberstein, E.:** A cat with *Corynebacterium equi* lymphadenitis clinically simulating lymphosarcoma. Cornell. Vet., 1975, 65, s. 232-239.
- Torres-Tortosa, M., Arrizabalaga, J., Villanueva, J. L. et al.:** Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients: a multicenter study of 67 cases. Chest, 2003, 123, s. 1970-1976.
- Brown, A. E.:** Other *Corynebacteria* and *Rhodococcus*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.: Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, s. 2198-2208.
- Verville, T. D., Huycke, M. M., Greenfield, R. A. et al.:** *Rhodococcus equi* infections in humans: 12 cases and review of the literature. Medicine, 1994, 73, s. 119-132.
- Harvey, R. L., Sunstrum, J. C.:** *Rhodococcus equi* infection in patients with and without human immunodeficiency virus infection. Rev. Infect. Dis., 1991, 13, s. 139-145.
- Rodriguez Arrondo, F., von Wichmann, M. A., Arrizabalago, J. et al.:** Pulmonary cavitation lesions in patients with the human immunodeficiency virus: An analysis of a series of 78 cases. Med. Clin. (Barcelona), 1998, 111, s. 725-730.
- Weinstock, D. M., Brown, A. E.:** *Rhodococcus equi*: an emerging pathogen. Clin. Infect. Dis., 2002, 34, s. 1379-1385.
- Bowersock, T. L., Salmon, S. A., Portis, E. S. et al.:** MICs of oxazolidinones for *Rhodococcus equi* strains isolated from humans and animals. Antimicrob. Agents. Chemother., 2000, 44, s. 1367-1369.
- Jacks, S. S., Giguere, S., Nguyen, A.:** *In vitro* susceptibilities of *Rhodococcus equi* and other common equine pathogens to azithromycin, clarithromycin, and 20 other antimicrobials. Antimicrob. Agents. Chemother., 2003, 47, s. 1742-1745.
- Nordmann, P., Kerestedjian, J. J., Ronco, E.:** Therapy of *Rhodococcus equi* disseminated infection in nude mice. Antimicrob. Agents. Chemother., 1992, 36, s. 1244-1248.
- Asoh, N., Watanabe, H., Fines-Guyon, M. et al.:** Emergence of rifampin-resistant *Rhodococcus equi* with several types of mutations in the *rpoB* gene among AIDS patients in northern Thailand. J. Clin. Microbiol., 2003, 41, s. 2337-2340.

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Historicko–medicínská výročí v roce 2007

Tomíček D.

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK, Praha

OSOBNOSTI

25 let (1982)

Basář, Svatopluk (31. 12. 1895 – 15. 4. 1982) – docent vnitřního lékařství. Zabýval se nejprve léčbou úplavice cukrové, později svou vědeckou práci soustředil na diagnostiku a terapii TBC. Účastnil se na výstavbě léčebny TBC ve Vyšných Hágách. V roce 1931 mu byla udělena česká cena Akademie věd a umění.

Chmelík, Václav (18. 6. 1904 – 3. 12. 1982) – docent gynekologie a porodnictví. Je autorem společného obvodního a nemocničního systému gynekologické a porodnické péče a jeho pracovní postupy jsou dodnes uplatňovány (například spirální Chmelíkův císařský řez). Mistr ČSR ve vrhu koulí v letech 1923–1932.

Padovec, Jaroslav (12. 10. 1908 – 19. 6. 1982) – profesor gynekologie a porodnictví. Mezinárodně uznávané jsou především jeho práce o rakovině děložního hrdla. Druhou hlavní oblastí jeho zájmu byly otázky srážlivosti krve při porodu a u gynekologických chorob. Zabýval se také trombolickou chorobou v oblasti gynekologie a porodnictví.

50 let (1957)

Knobloch, Eudard (25. 10. 1898 – 20. 12. 1957) – profesor soudního lékařství a kriminalistiky. Zakladatel lékařské kriminalistiky v Československu. Autor učebnic soudního lékařství a několika monografií (hlavní práce *Lékařská kriminalistika*).

Moudrý, Jiří (7. 5. 1905 – 7. 10. 1957) – docent porodnictví a gynekologie. Významná byla již jeho první monografie *Populační, eugenické a sociální otázky v porodnictví* a zejména dílo *Fertilita a sterilita*. Zabýval se dále gynekologickou onkologií. Zasloužil se o řadu důležitých organizačních opatření na svém oddělení na Bulovce.

Neuwirth, František (26. 8. 1895 – 15. 8. 1957) – profesor zubního lékařství. Prokázal vysokou reparační schopnost kostní dřenež a reparaci povrchových defektů na zubech remineralizací ze slin. Publikoval histologické studie o sklovinné bláně a patohistologické o paradontu.

Vanýsek, Rudolf (5. 2. 1876 – 28. 8. 1957) – profesor vnitřního lékařství. Jeden ze spoluzakladatelů LF MU v Brně, kde se zasloužil o vybudování interní kliniky. Vytvořil vlastní „internistickou“ brněnskou školu. Významné jsou jeho vědecké objevy, zejména tzv. Vanýskova trias u kardiální neurózy a Vanýskův symptom. Je jedním z průkopníků průmyslového lékařství u nás.

Čížek, Václav (1908 – 1957) – ortopéd. Autor spisů *Učebnice chirurgie pohybového ústrojí pro sestry* a *Chirurgie pohybového ústrojí*. Redigoval sborník *Chirurgie kyčelního kloubu*.

Liškutín, Josef (1910–1957) – přední hygienik. V roce 1947 byl habilitován v Brně, v roce 1954 dosáhl profesury v Hradci Králové. Mimo jiné autor knihy *Vojenská hygiena*.

Neubauer, Otto (8. 4. 1874 – 24. 11. 1957) – asistent farmakologického ústavu DMF v Praze a profesor vnitřního lékařství na univerzitě v Mnichově. Autor třiceti sedmi publikací zaměřených mj. na fyziologii, chemii a metabolismus. Hlavní dílo: *Methoden zur Untersuchung d. intermediären Stoffwechsels*.

75 let (1932)

Janů, Milan (1885–1932) – docent porodnictví a gynekologie. Průkopník gynekologické urologie a sociální gynekologie, v rámci které propagoval prevenci chorob. Zdůrazňoval význam nemocenského a invalidního pojištění. Člen mezinárodních urologických společností, nositel srbského řádu sv. Sáby IV. stupně

Schutz, Ondřej (25. 11. 1865 – 28. 12. 1932) – profesor dějin lékařství a epidemiologie. V době asistentury na anatomii publikoval *Přehled anatomie člověka*. Ve svém hlavním oboru se zabýval především dějinami antické medicíny a středověkou medicínou v Čechách. Domohl se zřízení samostatného Ústavu dějin lékařství, jenž zahájil svou činnost v roce 1924.

Schulz, Otakar Evžen (11. 9. 1878 – 4. 6. 1932) – docent ortopedie. Jeho vědecké práce jsou věnovány profylaxi ortopedických vad, tenoplastice nohy, operativnímu léčení spondylitidy a zastaralých vrozených luxací kyčelního kloubu. Člen mezinárodních ortopedických společností.

Veselý, Antonín (17. 1. 1863 – 27. 5. 1932) – profesor lékařské propedeutiky. Zakladatel a budovatel propedeutické kliniky. Jako jeden z prvních u nás se věnoval výzkumu bacilů TBC. Ke klasickým lékařským spisům patří jeho učebnice *Klinické vyšetřovací metody a lékařská technika*. Byl propagátorem československo-ruských lékařských styků.

Máček, Miloš (*1932) – pediatr habilitovaný v Praze roku 1963. Autor knihy *Léčebná tělesná výchova při vnitřních onemocněních dětského věku*, spoluautor knihy *Tělesná výchova dětí a mládeže*.

Hoke, Edmund (20. 9. 1874 – 28. 12. 1932) – profesor vnitřního lékařství. V roce 1904 habilitován na DMF v Pra-

ze. Autor přibližně sedmdesáti časopiseckých studií týkajících se především tuberkulózy, sérologie a otázek imunity.

Pick, Walter (28. 6. 1874 – 15. 1. 1932) – docent dermatovenerologie. Ve své odborné práci se soustředil především na kožní tuberkulózu a lupus erythematodes. Člen řady evropských dermatologických společností.

100 let (1907)

Blecha, Jiří (1907–1987) – profesor dětského lékařství. Mezi jeho pracemi z pediatrie vynikají monografie *Asfyktický syndrom novorozence* a *Biologie dospívání*. Neopomenutelnými kapitolami přispěl do učebnic dětského lékařství i jiných učebních textů. Nositel medaile Jana Evangelisty Purkyně.

Grégr, Eduard (1827–1907) – docent lékařské fyziky. Do počátku 60. let 19. století se věnoval fyziologii, zoologii a antropologii, patřil mezi přesvědčené stoupence Darwinismu. Publikoval česky několik studií a spoluredigoval s J. E. Purkyněm Živu.

Mecl, Antonín (13. 10. 1907 – 14. 7. 1978) – docent vnitřního lékařství. Zabýval se problematikou patologie dýchání a krevního oběhu. Jako jeden z prvních na světě popsal vývoj od vleklé bronchitidy k emfyzému a cor pulmonale. Publikoval také studie z oboru látkové výměny, patologie a terapie chorob zažívacího traktu, sociálního a pracovního lékařství.

Mézl, Zdeněk (*30. 5. 1907) – docent zubního lékařství. Vědecky se zabýval patologií zubní a ústní dutiny se zaměřením na patologii periodontu. Z tohoto oboru publikoval 71 prací. Věnoval se též objasnění etiologie zubního kazu.

Niederle, Bohuslav ml. (*28. 3. 1907) – profesor chirurgie. Jeho operační a vědecká činnost zasáhla všechny chirurgické obory, ale většina jeho prací je věnována gastroenterochirurgii. Mezinárodně vysoce oceňované jsou jeho monografie *Chirurgie žlučových cest* a *Speciální neodkladné operace*.

Pavlanský, Rudolf (*1. 4. 1907) – profesor chirurgie. Obsáhl téměř všechny okruhy ortopedie. Hlavním oborem jeho vědeckého zájmu byl kyčelní kloub. Zasloužil se o osamostatnění ortopedie v rámci ILF

Schwing, Karel (18. 7. 1845 – 29. 12. 1907) – profesor porodnictví a gynekologie. Výborný porodník, zkušený diagnostik i praktik, zároveň jeden ze zakladatelů patologie a terapie nemocí novorozenců a kojenců. V domácích a zahraničních periodikách publikoval především z porodnictví a gynekologie.

Hostomská, Lidmila (*1907) – docentka pediatrie. Habilitována byla v Praze roku 1961. Přední česká odbornice a spoluautorka knihy *Eufunkční struma školních dětí*.

Karpíček, Jindřich (*1907) – internista. Profesuru získal v Praze roku 1959. Spoluautor knih *Některé zkušenosti s apoplektickým insultem* a *Rehabilitace nervově nemocných*.

Kuthan, Stanislav (*1907) – internista. V roce 1945 byl habilitován v Brně, od roku 1946 působil jako primář v Hranicích.

Lejhanec, Gustav (*1907) – profesor dermatologie. Habilitován v roce 1945 v Brně, v roce 1946 v Olomouci, kde v roce 1948 získal profesuru. Ředitel laboratoře pro fyziologii kůže v Olomouci. Spoluautor knih *Nemoci pohlavní* a *Kožní choroby z povolání*.

Wolfram, Werner (7. 7. 1907 – 11. 5. 1962) – docent gynekologie a porodnictví. Zabýval se především bojem s Collum-carcinomy v průběhu léčby ozařováním.

150 let (1857)

Mareš, František (20. 10. 1857 – 6. 2. 1942) – profesor fyziologie. Zabýval se například významem vody v organizmech, metabolismem kyseliny močové, trávením aj. Obhajoval neovitalismus, z jehož pozic budoval své teorie biologické i filozofické. Vynikal jako pedagog, napsal učebnici *Všeobecná fyziologie*.

Kabrhel, Gustav (1857 – 1939) – profesor hygieny a zakladatel české hygienické školy. Jeho nejdůležitější práce jsou zaměřeny na hygienu vody. Zasloužil se o vysoce progresivní koncepci vybudování káranského vodovodu pro Prahu. Autor monografie *Hygienu vody*.

200 let (1807)

Amerling, Karel Savoj (18.9. 1807 – 2.11. 1884) – asistent stolice speciální přírodovědy. Literárně neobyčejně plodný, většina jeho prací je věnována popularizaci přírodních věd. Vyvíjel rozsáhlou a všestrannou společensko-organizační činnost. V letech 1839–1848 budoval a vedl výchovně-vzdělávací ústav Budeč. Ve starším věku se výrazně přikláněl k mysticismu.

Opitz, Franz (26. 2. 1807 – 18. 1. 1880) – asistent lékařské fyziky. Svá studia zakončil disertací na téma *Conspectus morborum in clinico medico Pragensi pro semestri anni scholastici 1829 tractatorum*. Od roku 1844 působil jako lázeňský lékař v Mariánských Lázních. Nositel rytířského kříže Franze Josefa.

Mayer, Jan (1754 – 1807) – osobní lékař polského krále Stanislava Augusta a praktik v Praze. V roce 1784 se stal sekretářem Královské české společnosti nauk. Napsal mj. *Abhandlung über die Natur des elektrischen Feuers*.

250 let (1757)

Ering, Jan František (3. 1. 1696 – 14. 9. 1757) – profesor anatomie, chirurgie a botaniky. Jako řada jiných významných pražských lékařů byl examinatorem farmaceutů, chirurgů a porodních bab. V roce 1753 působil jako lékař v domě knížete Lichtensteina.

Knobloch, Jan Václav (27. 2. 1757 – 21. 2. 1818) – ředitel zvěrolékařské školy ve Vídni. Jako první přednášel na pražské universitě zvěrolékařství, soudní lékařství a zdravotnickou policii. V Praze vydal v letech 1785–1788 dva svazky prvního referátového časopisu z oboru zvěrolékařství *Sammlung d. vorzüglichsten Schriften aus d. Thierarztmeikunde*.

Mayer, Jan Ignác (19. 6. 1693 – 21. 7. 1757) – profesor lékařské praxe. Na vlastní náklad dal rekonstruovat „theatrum anatomicum“ v Karolinu. V roce 1725 vydal anatomický popis těla v práci *Collegia anatomica practica ad praesentiam cadaveris virilis anatomice secti*.

Nevole, Jan Václav Antonín (5. 6. 1757 – 22. 11. 1802) – profesor chemie a botaniky. Zastával antiflogistonovou teorii v chemii a Linnéův systém v botanice. Založil roku 1775 univerzitní botanickou zahradu v místech předmostí dnešního Jiráskova mostu na Smíchově a v osmdesátých letech chemickou laboratoř v přízemí Karolina. Úspěšně prosazoval veřejná zdravotnická opatření.

Müller, Franz (13. 9. 1757 – po r. 1824) – děkan, rektor. Velmi oblíbený pražský lékař, proslulý vřelou účastí s nemocnými. Nepublikoval.

UDÁLOSTI

25 let (1982)

Nobelova cena za fyziologii a medicínu byla udělena S. K. Bergströmovi, B. I. Samuelssonovi a J. R. Vaneovi za poznání struktury a některých funkcí prostaglandinů.

Nový zobrazovací postup, **nukleární magnetická rezonance (NMR)**, otevírá další rozměr v radiologické diagnostice. Nová metoda umožňuje získat kontrastní obraz měkkých tkání.

K potlačení obranné reakce při transplantaci ledvin byl zaveden ciclosporin.

Vznikl **pojmem AIDS** (Acquired Immunodeficiency Syndrome); všechny příslušné projevy nemoci budou od této chvíle zahrnuty do tohoto pojmu.

Jednašedesátiletý zubní lékař Barney Clark, který trpěl těžkou kardiomyopatií, dostal při implantaci jako první pacient **umělé srdce** natrvalo.

Farmaceutická firma Eli Lilly & Co. získala povolení, aby zavedla na trh **bakteriemi vyrobený inzulín**, první lék na světě, který byl vyroben genovou technologií a dán na trh.

50 let (1957)

Nobelova cena za fyziologii a medicínu byla udělena D. Bovetovi za objevy syntetických sloučenin, které působí hlavně na cévní soustavu a svalstvo.

Dva britští virologové Alick Isaacs a Jean Lindemann objevili zvláštní protein, který potlačuje množení virů. Tuto látku nazvali **interferon**.

Londýnský lékař a psychoanalytik Michael Balint uveřejnil své hlavní dílo **Lékař, jeho pacient a nemoc**, základní práci medicíny zaměřené na pacienta.

Americký biochemik Leonard T. Skeggs zavedl svým „**continuous-flow system**“ (autoanalyzátořem) automatizaci do laboratorní medicíny.

František Burian založil na klinice plastické chirurgie lékařské fakulty hygienické UK **laboratoř vrozených vad**, která se později stala součástí Ústavu experimentální medicíny ČSAV.

Na 23. zasedání Německé společnosti pro výzkum krevního oběhu v Bad Nauheimu se poprvé jednalo o **vrozených srdečních vadách**, tématu dětské kardiologie.

75 let (1932)

Britští fyziologové Charles Scott Sherrington a Edgar Douglas Adrian získali **Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii** za poznatky v oblasti funkce neuronů.

Newyorský lékař Burrill Bernard Crohn popsal se svými kolegy ileitis regionalis neboli enteritis regionalis (**Crohn–Ginzburg–Oppenheimerovu nemoc**). Jde o chronické onemocnění dolního úseku tenkého střeva.

H. W. Cushing popsal po něm nazvanou **nemoc** (hyperfunkce hypofýzy a nadledviny, zvýšení krevního tlaku a jiné příznaky).

Mnichovský lékař Rudolf Schindler vynalezl **flexibilní gastrokop** (žaludeční zrcadlo).

Výbor pruského zemského zdravotního úřadu se na zákla-

dě porady přimlouval za **zákon o sterilizaci** pod heslem „Eugenika ve službách blaha národa“.

Primář první vídeňské lékařské universitní kliniky Wilhelm Perges podal zprávu o možnosti **fotografovat žaludeční sliznici** pomocí žaludeční sondy.

100 let (1907)

Ch. Laveranovi byla udělena **Nobelova cena za fyziologii a medicínu** za důkaz patogenní role prvků a za objev původce malárie.

Holandský fyziolog Willem Einthoven užil svůj strunový **galvanometr** k registraci činnosti srdce.

A. Windaus izoloval **histamin**.

Německý filozof Christian von Ehrenfels, působící v Praze, navrhl jako první **umělou inseminaci** jako prostředek pozitivního výběru u „konstitučně méněcenné monogamie“.

Vratislavský gynekolog Ludwig Fraenkel referoval o **vyvolání potratu rentgenovým zářením**. V té době jím byly ozařovány zejména benigní nádory dělohy (myomy).

Americký histolog Ross Granville Harrison pozoroval v tkáňové kultuře vyrůstání **nervových vláken** z nervové buňky.

150 let (1857)

Berlínský profesor očního lékařství Albrecht von Graefe léčil **zelený zákal** (glaukom) operativním odstraněním části duhovky (iridektomií) a vylepšil operační techniku odstranění šedého zákalu (katarakty).

Francouzský lékař Benedict Augustin Morel obhájil dizertaci o **dědičnosti prostředím** způsobené „degenerace“. Fyzická poškození jsou podle něho přenášena do tělesných, duševních i morálních oblastí.

L. Pasteur dokázal, že **alkoholové a mléčné kvašení** je biologický jev, který způsobují mikroorganismy.

R. Virchow popsal, pravděpodobně jako první, **mitózu v lidské buňce**.

200 let (1807)

Francouzský chemik Joseph Luis Gay-Lussac prokázal v zubech přítomnost **fluoridu**.

V Paříži byla založena **psychiatrická klinika**.

V Praze na Hradčanech byl založen **ústav pro slepé děti**, jedním ze čtyř zakladatelů byl Aloys Klar.

250 let (1757)

Christian Schäffer z Řezna, evangelický teolog, kazatel a přírodovědec vydal své poučení zaměřené proti tradičnímu učení o „**zubním červu**“.

300 let (1707)

Spis G. E. Stahla *Theoria medica vera* vyšel v Halle. Jeho obsahem byly netradiční názory na medicínu a iatrochemii. Autor dopěl k názorům, že je rozdíl mezi fyziologickými pochody v živočišném těle a čistě chemickými procesy.

350 let (1657)

V Německu propukla **morová epidemie**.

Byla založena **matrika pražské lékařské fakulty**. Zápis do ní měl být předpokladem pro výkon lékařského povolání na území Království českého.

450 let (1557)

Byla založena **univerzita v Jeně**.

500 let (1507)

Posmrtně vychází spis florentského lékaře a anatoma Antonia Benivieniho *De abditis morborum causis (O skrytých příčinách nemocí)*, který obsahoval popis dvaceti pitev a je považován za základní kámen tradice novověké patologické anatomie.

550 let (1457)

Byla založena **univerzita ve Freiburgu**.

600 let (1407)

Johannes Leporis, děkan pařížské lékařské fakulty provedl u biskupa z Arrasu **první pitvu v Paříži**.

1200 let (857)

Zemřel Júhanná ibn Másawaih (lat. Mesue) původem z Gundišápúru, **osobní lékař chalífů** a autor objemného díla o patologii a menšího spisu lékařských aforizmů.

Zkratky

ČSAV – Československá akademie věd

DMF – Deutsche medizinische Fakultät in Prag

ILF – Institut pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů v Praze

LF – lékařská fakulta

MU – Masarykova univerzita

UK – Univerzita Karlova

LITERATURA

1. **Hlaváčková, L., Svobodný, P.:** Biografický slovník pražské lékařské fakulty 1348–1938, I–II. Praha, Karolinum, 1988, 1993.
2. **Hlaváčková, L., Svobodný, P.:** Biographisches Lexikon der Deutschen Medizinischen Fakultät in Prag 1883–1945. Praha, Karolinum, 1998.
3. **Matoušek, M.:** Malý biografický slovník československých lékařů, Praha, SPN, 1964.
4. **Nyklíček, L., Štein, K.:** Dějiny medicíny v datech a faktech. Praha, Avicenum, 1985.
5. **Schott, H.:** Kronika medicíny. Praha, Fortuna Print, 1994.

KNIHY

Rokyta, R. (hlavní ed.), Kršiak, M., Kozák, J. (eds.):
BOLEST, MONOGRAFIE
ALGEZIOLOGIE

Praha, Tigis, 2005, 684 s. ISBN 80-235 00000-0-0.

Bolest je zpravidla vnímána jednak jako důležitý, i když nepříjemný symptom, jednak jako svízelný problém léčby nemocí. Recenzovaná kniha ale posuzuje bolest jako samostatnou nozologickou jednotku, jako nemoc „sui generis“. Z tohoto pohledu se zabývá nejen patofyziologickými mechanismy bolesti a současnými poznatky o ovlivňování a léčení bolesti, ale i filozofickými náhledy na bolest. V českém písemnictví jde o první rozsáhlou monografii, a jak zmiňují autoři v předmluvě, v podstatě i učebnici věnovanou bolesti. Na

autorství jednotlivých statí se celkem podílelo 70 odborníků. Takový počet autorů skutečně umožnil detailní shrnutí současných poznatků týkajících se jednotlivých aspektů bolesti.

Obsah je rozdělen do osmi kapitol věnovaných historii a obecným aspektům bolesti, fyziologii a patofyziologii bolesti, farmakologii bolesti, diagnostice bolesti, typům bolesti a jejich léčbě, nádorové bolesti, bolesti orgánů a léčebným technikám. Podrobnější popis obsahu 647 stran vlastního textu, doprovázeného velkým množstvím obrázků, grafů i tabulek, by nutně vyžadoval příliš rozsáhlou recenzi, proto se omezují na stručný osobní pohled na přínos recenzované monografie. Ten vidím především v pečlivém shrnutí ohromného množství historických i současných poznatků o bolesti. Recenzovaná monografie je nepochybně nejlepším sou-

časným zdrojem informací jak pro mírně poučeného čtenáře, tak pro specialisty. O tom, že k tomuto cíli směřovali i autoři, svědčí rozsáhlý (19 s.) rejstřík.

Jako učebnice spolehlivě poslouží tato monografie postgraduálním studentům zaměřeným na problematiku bolesti. Velký počet autorů a tedy rozmanité způsoby zpracování jednotlivých témat omezují vhodnost monografie jako základního učebního textu, jednotlivé kapitoly (např. Fyziologie a patofyziologie bolesti) ale takovému účelu mohou sloužit velmi dobře. Podle mého by tato monografie měla být snadno dostupná každému lékaři a neměla by tedy chybět v knihovnách zdravotnických zařízení a lékařských fakult.

Martin Vízek
150 00 Praha 5, Plzeňská 130/221

K 70. výročí úmrtí zakladatele fyziologie mozku a nositele Nobelovy ceny I. P. Pavlova (1849–1936) – jeho myšlenky a objevy

Novák Z., Nádvorník P.

Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Na počátku své 35leté práce ve výzkumu fyziologické činnosti mozku napsal: „Nezadržitelný rozvoj přírodních věd od dob Galileových se poprvé zřetelně zastavil před nejvyšší oblastí mozku. Je to kritický okamžik přírodních věd, neboť mozek, který ve své nejvyšší formě, mozek lidský, vytvářel a vytváří přírodovědu, stává se sám objektem přírodovědeckého výzkumu. Přírodověda je práce lidského rozumu zaměřená na přírodu bez jakýchkoliv výkladů a pojetí, převzatých z jiných pramenů mimo samu vnější přírodu. Opakoval by nyní to, co dělal, když přisuzoval různým neživým přírodním jevům své myšlenky, přání a city.“ A na závěr uvedl: „Přesto, že rozum slaví vítězství za vítězstvím nad okolní přírodou, přece též člověk s tímž rozumem způsobuje sám sobě nesčíslné materiální ztráty a nevýslovné utrpení válkou a konflikty s jejich hrůzami, které napodobují vztahy mezi zvířaty. Jedině věda o člověku samém vyvede ho z nynější temnoty a očistí ho od hanby v oblasti vztahů mezi lidmi.“

Podstatu výzkumné metody charakterizoval slovy: „Zabývá-li se fyziolog nižší oblastí nervové soustavy, míchou, a zkoumá-li jak jejím prostřednictvím odpovídá organizmus na různé zevní vlivy, zůstane přírodovědcem a tuto zákonitou reakci organismu na vnější svět nazývá fyziologickým reflexem. Pak se ale dostává fyziolog do vyšší oblasti ústřední nervové soustavy a charakter jeho činnosti se prudce změní. Přestává soustřeďovat pozornost na souvislost vnějších jevů se způsobem, jak na ně reaguje, a místo skutečných vztahů vytváří dohady o vnitřních stavech po vzoru svých vlastních subjektivních stavů. Výzkum chování nejvyšších organizmů má podle mého přesvědčení jednu závažnou chybu, která brzdí úspěch. Je to v podstatě použití psychologických pojmů a psychologické klasifikace. Uznávané kritérium každé vědecké práce je totiž přesné předvídání a ovládání jevů.“

Proto si předsevzal „probrat všechny psychologické pojmy a srovnat je s objektivním fyziologickým materiálem“, zvláště, když podmíněný reflex se mu jevil z jedné strany čistě fyziologický a z druhé strany psychologický. „Nepopírám proto psychologii jakožto poznávání nitra člověka. Pouze hájím nesporné právo přírodovědeckého myšlení všude a potud, kde a kam až může projevoval svou moc. A kdo ví, kde tato moc končí?“

„Reprodukce nejvyšších procesů v subjektivním světě je velmi svérázná, abych tak řekl mnohokrát lomená, takže je psychologické pojetí značně relativní a přibližné. Proto je potřebné psychologickou činnost zdůvodňovat fyziologickými fakty“.

Objevil, že základem psychické činnosti člověka je specificky lidská řeč. „Dříve, než se objevil homo sapiens, spojovaly živočichy s okolním světem jenom přímé vjemy. U budoucího člověka se však objevily a vyvinuly a neobyčejně se zdokonalily signály druhého stupně. Začaly označovat vše, co lidé přímo vnímali z vnějšího i ze svého světa vnitřního a lidé jich používali nejen při svém vzájemném styku, nýbrž i samostatně sami pro sebe. Způsobila to zajisté ohromná důležitost slova. Tím se zavádí nový princip nervové činnosti, který umožňuje neomezenou orientaci v okolním světě i v sobě samém. Náš vztah k okolnímu světu se sociálním prostředím se však bude neustále prolínat protiklady, které jsou zakotveny už v nepodmíněných reflexech.“

Uvědomoval si i další nevyhnutelnost výzkumu. „Když jsme zjistili naše jevy a možnosti jejich analýzy, je v další fázi práce systematické rozkouskování a porušování ústřední nervové soustavy, abychom viděli, jak se přitom budou měnit zjištěné vztahy. Tak vznikne anatomická analýza mechanismu těchto vztahů a to také vytvoří budoucí experimentální psychopatologii.“

Ke svým objevům se stavěl kriticky. „Fyziologické poznatky, které jsem získal, jsou jen počátkem cesty a bylo by dokladem omezeného rozumu se domnívat, že jimi lze vysvětlit všechny funkční mechanismy. Proto i v mé práci dochází k omylům. Ale jde-li o něco tak složitějšího, není hanbou se myliti.“

Složitost, která se přitom ukáže, uvažoval popsat názorným schématem, tak jako „chemik znázorňuje činnost molekuly, která je okem neviditelná, konstrukci molekuly, fyzik činnost atomu, konstrukci atomu. Není možné odříkat se konstrukce a vidět nějaké protiklady mezi konstrukcí a dynamikou“. Předvídal i jejich matematické vyjádření a modelování. „Přijde doba, třeba ještě vzdálená, kdy matematická analýza, opírající se o analýzu přírodovědeckou, obsáhne velkolepými rovnicemi všechna tato pozorování a zahrne mezi ně i sama sebe.“

Na závěr se znovu obrátil k psychologii, která se „zabývá subjektivní stránkou skutečnosti a má právo na existenci, poněvadž náš subjektivní svět je první skutečností, se kterou se setkáváme. A jsem přesvědčen, že dříve či později budou muset fyziologové ve výzkumu nervové soustavy spojit se s psychology k těsné spolupráci. Ať však každý z nás zatím zkouší jít svou cestou a snaží se využít svých speciálních poznatků.“

DOPISY ČTENÁŘŮ

Moschowitz nebo Moschowitzová?

Gut J.

Dětské oddělní nemocnice s poliklinikou, Česká Lípa

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) patří mezi vzácná, ale obávaná onemocnění. Plně rozvinutá forma je definována pentádou: 1. mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA), 2. trombocytopenie, 3. porucha ledvinových funkcí, 4. neurologické příznaky a 5. horečka.

První popis této jednotky je spojen se jménem Eli Moschowitz v článku „Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: A hitherto undescribed disease“ v časopisu Proc. NY Pathol. Soc. z roku 1924.

Impozantní recentní poznatky o molekulárních mechanismech této jednotky byly shrnuty v článku I. Hrachovinové v Časopisu lékařů českých 2006, 145, v čísle 5.

V posledních desetiletích, kdy se onemocnění dostalo do popředí zájmu, se nejen naší, ale i evropskou literaturou táhne údaj, že jméno Eli Moschowitz (čti ilai moskovic) vlastně přísluší americké lékařce – tedy Moschowitzové. Například v německém Leinerově kompediu „Klinische syndrome“ (1966) je uvedeno: Elli Moschowitz – Amerikanische Arztin. Podobně „Přehled klinických symptomů a syndromů“ od Ilmarse Lazovskise z roku 1990 uvádí, že Elli Moschowitzová (1879–1964) je americká lékařka. Řada učebnic a publikací opakuje tuto informaci: Vokurka – Velký lékařský slovník (2002), Hrodek, Vavřínek a kolektiv – Pediatrie (2002), Šašinka – Peditria (1998), Teplan a kolektiv – Praktická nefrologie (2006) a další. Dokonce jméno je zde uváděno v různých obměnách: Eli, Elli, Elai.

ELI MOSCHOWITZ, M.D.

Dr. Eli Moschowitz, of New York City, died on February 23, 1964, at the age of eighty-two. Dr. Moschowitz graduated from Columbia University College of Physicians and Surgeons in 1900. He was a consulting physician at Beth-El and the Mount Sinai Hospitals and a consulting pathologist at Beth Israel Hospital. In 1925, he described a vascular disease involving blood clots which is named Moschowitz's Disease after him. In 1945, Dr. Moschowitz retired as Director of the Mount Sinai Hospital and as Professor of Clinical Medicine at Columbia University College of Physicians and Surgeons. He was an Associate Member of the Medical Library Association, a Diplomate of the American Board of Internal Medicine, and a member of numerous societies, including the New York Academy of Medicine and the American Association of Pathologists and Bacteriologists.

Obr. 1. Nekrolog Eli Moschowitze

Na druhé straně v Lékařském repertoriu od Horkého a kolektivu (2003) se objevuje označení Moschowitzova purpura. Podobně ve zmíněném článku I. Hrachovinové z roku 2006 je věta ... Moschowitz poprvé popsal ...

Jaké je tedy skutečné pohlaví autora či autorky? Pátráním po nekonečných sítích www lze narazit na stránky Mount Sinai Hospital, kde dotyčný/dotyčná pracovala dlouhá léta. A zde je uveřejněn nekrolog (obr. 1), ve kterém se jasně figurují věty: „he described“ a „he was“. K dovršení je možno nalézt i článek, ke kterému je připojena fotografie. Z ní přesvědčivě vyplývá, že autorem je skutečně Eli Moschowitz. K fotografii je mimo jiné připojena charakteristika: He was short in stature but had a giant intellect (obr. 2).



Obr. 2. Eli Moschowitz

A tak by se dalo slovy českého klasika Járy Cimrmana uzavřít, že „je to taková pěkná tečka za tím naším případem“.

SJEZDY

Biobanking and Biorepositories 2006 Management, Storage, Ethics, Consent and Quidelines for Human Sample Repositories Basel, 24.–25. října 2006

www.informa-ls.com/biobanking

Občas se podaří v záplavě nabídek nejrůznějších konferencí, sjezdů a kongresů, že vám některá padne do oka a s napětím čekáte, pokud se rozhodnete k účasti, zda splní vaše předpoklady, nebo si budete vyčítat promarněné prostředky a čas.

Čím více dávám přednost akcím s úzkou problematikou před kolosálními megasjezdy (přestože náklady se moc neliší), tím více mi záleží na pocitu, že vložená investice se vyplatila, a přitom nemyslím dobrá a bohatá občerstvení a nejrůznější dárky, nehledě na pobyt v exotické krajině. Šťastnou náhodou se mi podařilo zúčastnit se konference, kde nebyly účastníkům rozdávány ani igelitové tašky a obaly na visačky byly po skončení přednášek účastníkům sebrány, aby mohly být znovu použity, přesto, že registrační poplatek byl nemalý. Myslím však, že cca 120 účastníků bylo spokojeno s obsahem přednášek a opravdu si odnesli mnoho užitečných poznatků

Přenášející pocházeli jak z akademických obcí, tak ze soukromého sektoru – po většině z farmaceutických firem. Farmaceutické firmy předváděly jimi zřízené biobanky o mnoha stech tisících vzorcích a s téměř kompletní automatizací. Některá zařízení jsou již vyráběna průmyslově a umožňují skladování vzorků jak při teplotě -20 °C (DNA) tak -80 °C (krev, tkáň).

Zvláštní pozornost byla věnována otázce anonymizace vzorků a informovanému souhlasu. Protože biobanky slouží převážně výzkumu a není od nich vyžadována návaznost na zdravotní služby, není v některých případech anonymizace na závalu jejich použití. Většina etických komisí se však spokojí s tzv. pseudoanonymizací, již podstatou je obvykle vložení mezi údaje o pacientovi (klinická data) a vzorek jeden nebo dva mezistupně, které vzorku přidělují například čárový kód s tím, že původní označení je vždy odstraněno. Tak splňují požadavek, aby spojení údajů o pacientovi s výsledky analýzy vzorku vyžadovalo „značné“ úsilí. V otázce informovaného souhlasu dochází v Evropě k posunu od specifického k více obecnému, který neomezuje tolik výzkum jako specifický souhlas, který bránil použití vzorků k jiným vyšetřením, než bylo v původním souhlasu jmenovitě deklarováno. Otázka poskytování vzorků pacientů a dobrovolníků do biobank má pochopitelně i svou politickou stránku, neboť sbírku takových vzorků lze připodobnit k národnímu pokladu, jehož cena stále stoupá. Proto některé státy omezují možnost „vyvážení“ vzorků lidských tkání do cizích zemí.

Za vyvrcholení dvoudenního zasedání lze považovat přednášku

prof. Schmitze z univerzitní nemocnice v Řezně, který se otázkám biobank věnuje již nejméně 10 let a dnes řídí Podunajské konsorcium biobank. Jím založené biobanky se již svým uspořádáním blíží potřebám praktické medicíny kombinací klinických údajů s repositoriem vzorků tkání. Prof. Schmitz naznačil i budoucnost získávání vstupních údajů a využití biobank v souvislosti s rozvojem našich znalostí a analytických možností, což by v případě anonymizace vzorků nebylo možné.

Snad na závěr poukaz na řadu „směrnic“, které se použití biobank týkají.

Dnes existuje mnoho národních např. německá (German National Ethics Council) z roku 2004, švýcarská (Swiss Academy of Medical Sciences) z roku 2006, italská (Italian Society of Human Genetics) z roku 2004 a evropských směrnic (Recommendations on Data Storage and DNA Banking for Biomedical Research – Council of Europe 2005), které ovšem nejsou harmonizovány a odrážejí více individuální pojetí, které se prosadilo v tom kterém státě.

Evropská komise se zatím ve svých doporučeních zabývá spíše použitím pro léčbu a ani ne tak pro výzkum – Directive 2004/23/EC http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/cs/oj/2006/l_294/l_29420061025cs00320050.pdf

Americké směrnice, v podobě první verze návrhu, najdeme na adrese: <http://biospecimens.cancer.gov/biorepositories/First%20Generation%20Guidelines%20042006.pdf> a anglické na <http://www.hta.gov.uk/>.

O tom, že biobanky představují poměrně žhavé téma, svědčí fakt, že v listopadu proběhla v Haagu další konference na identické téma DATABANKING AND GLOBAL DRUG DEVELOPMENT a na jaro 2007 je plánována další konference BIOBANKING AND BIOREPOSITORIES 2.

A jen abychom si upřesnili, o čem byla řeč, připojíme jednu z definic (Německá národní etická komise): Biobanka je sklad (sbírka) lidského biologického materiálu – orgánů, tkání, krve, buněk nebo tělních tekutin (moč), který může být spojený s osobními daty a informacemi o dárcích (genetické údaje, informace týkající se životního stylu – zaměstnání apod.)

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

128 00 Praha 2, U Nemocnice 1

fax: +420 221 977 371, e-mail: rbrdicka@uhkt.cz

Obezitologie 2006

Brno, 9.–11. listopadu 2006

Týden po internistickém kongresu hostilo Brno další celostátní akci, byť rozsahem podstatně skromnější – výroční konferenci České obezitologické společnosti ČLS JEP *Obezitologie 2006*.

V obvyklém půdorysu čtyř půldnů bylo hlavní novinkou společné jednání s konferencí CMCIE (Czech and Moravian Club of Invasive Endoscopy). Během pátečního dopoledne bylo předneseno 12 sdělení s problematikou chirurgické léčby obézních včetně dvou přednášek zahraničních účastníků – dr. L. Hendrickxe a dr. J. Valka z belgických Antverp. Mezi dvě sekce byla poprvé vložena slavnostní Šonkova přednáška, zřízená na počest nestora české obezitologie prof. MUDr. Jiřího Šonky, DrSc. (1920–2005). Přednesla ji zakladatelka bariatrické chirurgie v Československu prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc., které bylo při této příležitosti uděleno čestné členství ČOS.

Celkem bylo na konferenci předneseno 52 odborných sdělení, dalších 15 bylo přijato jako poster. Kromě belgických bariatrických chirurgů byl hlavním zahraničním hostem prof. Giovanni Pacini z Padovy, významný odborník na problematiku inzulínové rezistence; tradiční už je aktivní účast slovenských kolegů – letos to byla D. Gašperíková z týmu prof. Iwara Klimeše (Bratislava) a Ľ. Marko z Banské Bystrice.

V sekci Obezita v dětství a dospívání zaujal přehled o změnách tělesných proporcí českých dětí za uplynulých 50 let (J. Vignerová, Praha), bohatě byla obsazena sekce Psychologické aspekty obezity s diskuzí o standardizaci psychologického vyšetření před bariatrickým výkonem (E. Olšáková, Praha). Pozoruhodná jsou zjištění

o preferencích výrazně štíhlých až hubených postav již u tří- až pětiletých dětí (S. Fraňková, Praha). Zajímavá sdělení přinesla sekce Biologie tukové tkáně s přehledem endokrinologie tukové tkáně od již zmíněné D. Gašperíkové; o pilotní studii se stanovením zcela recentně objeveného adipocytárního hormonu obestatinu referoval V. Hainer (Praha), o (neprokázaném) vztahu mezi retinol vázajícím proteinem (RBP-4) a inzulínovou senzitivitou autoři z Česko-francouzské laboratoře klinického výzkumu obezity (M. Bajzová, Praha). Široké spektrum obezitologické problematiky uzavíraly sobotní sekce Metabolický syndrom a Léčba obezity + varia.

Průběh konference byl profesionálně zajištěn pracovníky agentury Garant Int.; prostředí hotelu Voroněž bylo příjemné, kapacita sálů i při zřejmě rekordním počtu 150 účastníků dostatečná. Poděkování patří kromě sponzorů místnímu organizátoru MUDr. Daliboru Zemanovi. I když jsme vzhledem k pokročilé roční době letos vynechali tradiční výlet, díky exkurzu do pivovaru Černá Hora a velmi příjemnému posezení ve vinárně U Elišky letošní Obezitologie určitě nevybočila z dlouhé řady příjemných setkání nejen před projekčním plátnem konferenčního sálu.

Obezitologie 2007 se uskuteční po sedmi letech opět v Plzni; za dva roky se konečně bude konat první středoevropský obezitologický kongres v Karlových Varech.

*MUDr. Petr Sucharda, CSc.
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1
e-mail: petr.sucharda@lf1.cuni.cz*

Lázeňské sanatorium v Karlových Varech

přijme do pracovního poměru lékaře

- atestace: interní lékařství I. stupně/chirurgie I. stupně/neurologie I. stupně, atestace FBLR vítána
 - znalost práce na PC
 - základní znalost 2 světových jazyků – německý, ruský, anglický výhodou
- předpokládá se bezúhonnost, zvýšená míra odpovědnosti, přesnosti, svědomitosti, spolehlivosti a asertivity při styku s hosty, schopnost rozhodování, vést a motivovat kolektiv pracovníků

Nabízíme:

- zajímavou práci v dynamicky rozvíjejícím se oboru fyzikální medicíny a rehabilitace
 - možnost ubytování
 - zajímavé platové podmínky
- další vzdělávání, odborný růst v oboru, možnost cestování v rámci prezentace společnosti

Kontakty:

telefonní čísla 352 511 100, 602 415 089
e-mail: director@bohemia-lazne.cz

OSOBNÍ ZPRÁVY

„MÁME RÁDI ZVĚŘINU“

Tak začínala oslavná óda sboru zpěváků před 10 lety při oslavách šedesátin renomovaného neurochirurga, člena předsednictva ČLS JEP, světoběžníka, nimroda a přítele profesora MUDr. Eduarda Zvěřiny, DrSc. Dvacátého sedmého února 2007 budeme zpívat na stejnou notu sedmdesátníka, psychicky ani antropometricky nezměněného. Eda zůstal stejně aktivní ve všech oblastech (a je jich mnoho), jako Eda šedesátník.

Rád vyjadřuji ve své gratulaci obdiv neúnavnému neurochirurgovi, jehož jméno přesahuje hranice tohoto státu. V šedesátých letech minulého století publikoval prioritní práce o rychlostech vedení nervových struktur u člověka a zahájil peroperační monitorování funkcí. Stal se průkopníkem mikrochirurgické operační techniky v neurochirurgii u nás. V sedmdesátých letech v naší republice zavedl zcela nový směr léčení poranění periferních nervů, a to mikrochirurgický steh bez podélného napětí pomocí autotransplantátů z n. suralis. Jeho monografie s L. Stejskalem byla první monografií o této metodě ve světovém měřítku. Proslavil se svými originálními přístupy v chirurgii lební báze, těžce přístupné oblasti neurochirurgických zákroků a mnoha dalšími přispěními neurochirurgické diagnostice i léčbě. Před lety jsem zhlédl film, v němž Eda ukazuje názorným způsobem operaci, kterou jsem jako konzervativní internista přijímal za vrchol chirurgického umu. Vím přitom, že Eduard je chirurgem, který ctí onen od nepaměti platný axiom naší krásné medicínské profese, totiž nezbytnou symbiózu vědy, techniky, zručnosti a zkušenosti s etickými principy.



V mnohých diskuzích v předsednictvu ČLS JEP je Eda znám svými bystrými, hlubokými názory, jež se netýkají pouze nemocného jedince, nýbrž lidské komunity, ať trpí hladem, nebo přesytením. Mnohokrát jsme sdíleli společné zkušenosti z různých krajín světa, které jsme blíže poznali. Jeho diskuzní příspěvky jsou ceněny nikoli jako pouhá kritika, ale současně jako námět k řešení složitých situací individuální i sociální medicíny. Postupně pak získával pověst dobrého rádce, chytrého i dělného člena našeho užšího předsednictva i jeho revizní komise.

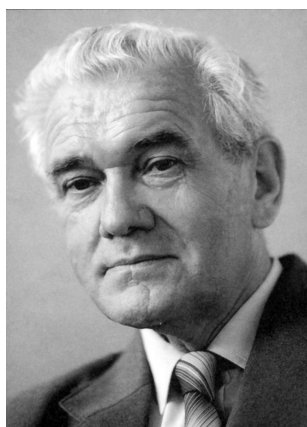
Milý Edo, ke všemu, čím jsi přispěl neurochirurgii, obecné chirurgii i medicíně jako celku, k její dobré pověsti doma i ve světě, Ti moc a rádi gratulujeme. Je nutno Ti poděkovat i za to, že ukazuješ svým vrstevníkům, ale i těm mladším, že sedmdesátka neznamená matriční identifikaci nečinného penzijního věku, nýbrž biologickou zdatnost psychickou i fyzickou, jež slibuje další rozvoj osobnosti.

Jménem předsednictva ČLS JEP Ti přeji, abys na další své životní pouti měl co nejvíce radosti ze života, v rodině i mimo ni, další úspěchy odborné i osobní, pevné zdraví a vědomí, že Ti budou držet palce Tvoji četní přátelé. Je pro mne ctí, že se k nim mohu počítat.

Jaroslav Blahoš

**ZA PROF. MUDr. RNDr. h.c.
EMANUELEM VLČKEM,
DrSc.**

Profesor Emanuel Vlček, narozený 1. března 1925 v Rožmitále pod Třemšínem, patřil do generace postižené událostmi 2. světové války. Prošel totálním nasazením a poté pracoval jako laborant v Ústavu soudního lékařství UK v Praze. Za účast a zranění v Pražském povstání mu byl propůjčen Čs. válečný kříž 1939. Po válce studoval současně na lékařské a přírodovědecké fakultě UK v Praze a zároveň byl pomocnou vědeckou silou na soudním lékařství. Po promoci a vojenské službě (lékař, chirurg) pracoval v letech 1951–1957 v Archeologickém ústavu SAV v Nitře. Od roku 1957 do roku 1967 působil v Archeologickém ústavu ČSAV v Praze a v roce 1967 přešel do Národního muzea v Praze, kde založil antropologické oddělení. Přednášel antropologii na univerzitě J. A. Komenského v Bratislavě a paleontologii člověka na Přírodovědecké fakultě v Praze. V roce 1974 byl habilitován z antropologie na Fakultě všeobecného lékařství UK v Praze. Profesorem se mohl stát až po změně politických poměrů v roce 1990. Byla to profesura anatomie na 1. lékařské fakultě, kde v Anatomickém ústavu přednášel kapitoly o vývoji člověka. V roce 1993 mu Univerzita P. J. Šafárika v Košicích udělila čestný doktorát přírodních věd.



Vědecký profil profesora Vlčka se utvářel postupně za jeho cesty k vědě, která začala studiem medicíny a studiem antropologie a vedla přes soudní lékařství a chirurgii k vědecké práci v antropologii. Pro předmět svého výzkumu si tak vytvořil zázemí specializovaného lékaře a antropologa. Tento multidisciplinární pohled se projevil zejména v jeho paleoantropologických pracích a v antropologicko-lékařských výzkumech pozůstatků historických osobností.

Prof. E. Vlček publikoval přes 500 vědeckých sdělení. Je mezi nimi 140 odborných studií, 55 knižních publikací a monografií a celá řada vědeckých zpráv a populárních statí. Vědecké dílo profesora Vlčka lze rozdělit do několika okruhů. Jeho prvořadým zájmem byla paleoantropologie. Studoval předchůdce dnešního člověka od forem *Homo erectus* až po fosilní formy *Homo sapiens*. Pro kvalitu svých výzkumů byl opakovaně zván ke spolupráci na vzácném paleoantropologickém materiálu na četná pracoviště v zahraničí.

Z paleoantropologických studií zmiňme alespoň tři nejdůležitější témata: výzkum nálezů neandertálského člověka na území Československa, výzkum a klasifikace starých evropských forem fosilního člověka se sapientními znaky z naleziště Wei-

se sapientními znaky z naleziště Wei-

(176)

mar-Ehringsdorf a výzkum a klasifikace nálezů evropské formy *Homo erectus* z Biltzingsleben (mezi Efrurtem a Halle) v Německu. Prof. Vlček se věnoval také antropologii současných populací a v Mongolsku, popsal velkou skupinu Chalchů, větev Mongolů.

Veřejnosti jsou nejvíce známy výsledky jeho antropologicko-lékařského studia pozůstatků historických osobností. Zkoumal tělesné pozůstatky celé řady příslušníků královských dynastií, významných postav českých dějin a významných osobností kultury. Popsal jejich tělesné vlastnosti, jejich genetickou příbuznost, zdravotní stav a prodělané choroby a stanovil

jejich mnohdy neznámý dosažený věk. Na těchto základech pak domýšlel historické souvislosti. Tímto typem studií založil novou pomocnou vědu historickou, která o historických osobnostech vypovídá objektivními medicínskými a přírodovědnými fakty, nezávislými na subjektivní výpovědi psaných pramenů. Stal se legendou v tomto oboru.

Vedle těchto hlavních okruhů zájmu se prof. Vlček věnoval celé řadě témat antropologických, anatomických a komparativně embryologických.

Značnou část svých pozorování prováděl pan prof. Vlček na lékařské fakultě a spolupracoval při tom s patologi, rentge-

nology, soudními lékaři, biochemiky a zejména v Anatomickém ústavu. Vybavuje se nám vzpomínka na přeplněnou posluchárnu, v níž pan profesor Vlček opakovaně demonstroval výsledky svých studií.

V této chvíli je naprosto zřejmé, že v Emanuelu Vlčkovi ztrácí 1. lékařská fakulta a česká i světová antropologie mimořádnou a výraznou osobnost. Jedinost prof. Vlčka je nezastupitelná.

Čest jeho památce.

prof. MUDr. Radomír Čihák, DrSc.,
prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
Anatomický ústav 1. LF UK
128 00 Praha 2, U Nemocnice 3

KNIHY

Evropská rada pro resuscitaci: KAPESNÍ VYDÁNÍ DOPORUČENÝCH POSTUPŮ V RESUSCITACI 2005

Redakce: Peter Baskett, Jerry Nolan

Praha, Česká rada pro resuscitaci, 2006, 196 s., vydání první, formát 100x190 mm, brož., bar., cena 290 Kč. ISBN 80-239-7676-1.

(Původní, anglický, název knihy, jméno nakladatelství, jméno/a překladatele/ů ani jméno odpovědného redaktora českého vydání nejsou v tiráži uvedeny).

I když jde jen o brožurku kapesních rozměrů, je její obsah velice významný. Jsou jí „Doporučené postupy v resuscitaci“, formulované Evropskou radou pro resuscitaci (European Resuscitation Council – ERC) v roce 2005. Ty navazují na závěry Mezinárodní konsenzuální konference o vědě kardiopulmonální resuscitace a neodkladné kardiiovaskulární péče s doporučením terapeutických postupů, tak jak je formuloval Mezinárodní výbor pro spolupráci v resuscitaci (International Liaison Committee on Resuscitation – ILCOR). Ty byly publikovány v časopise Resuscitation koncem roku 2005. Doporu-

čené postupy Evropské rady pro resuscitaci obsahují doporučení, která jsou konsenzem evropských zástupců společností pro resuscitaci. Ty byly formulovány a schváleny na konferenci, která se konala v Dallasu v lednu 2005 (zástupcem ČR byl MUDr. Vít Mareček) a jsou uznány i doporučeny jako vhodné pro praxi v evropských státech.

Odborný obsah je rozdělen do 9 samostatných kapitol: Úvod (2 s.), Základní podpora života (19 s.), Rozšířená podpora života (42 s.), Úvodní péče o akutní koronární syndromy (11 s.), Podpora života u dětí (41 s.) a Srdeční zástava za zvláštních podmínek (30 s.). Kapitoly Etika resuscitace a rozhodnutí spojená s koncem života (13 s.) a Zásady výuky resuscitace (13 s.) vlastní odbornou část textu uzavírají. Doslov České rady pro resuscitaci pak knihu zakončuje. Text je doplněn asi 50, sice jednoduchými, ale barevnými obrázky a 10 tabulkami. Seznamy použité/doporučené literatury jsou sice za každou kapitolou, ale (vyjma českého dodatku) vždy uvádějí jen odkazy na dva stejné zdroje (liší se jen číslem stránek).

Neměl jsem sice možnost porovnat odbornou kvalitu překladu s originálem, nemám však důvod pochybovat o jeho věcné správnosti. Nemohu si však odpustit formální poznámku. Po jazykové stránce text

(až příliš) odráží skutečnost, že jde o překlad. Zvláště formulace některých vět a časté používání trpného rodu (např. „bylo dosaženo“, „není doporučováno“, „může být položeno“ apod.) jsou toho dokladem. Text překladu asi neprošel jazykovou úpravou/korekturou.

Co mne na knize překvapilo? Že její obsah, jak textový, tak obrazový, chrání copyright (dokonce je tento symbol uveden na každém z 50 obrázků). Je to obvyklé i pochopitelné u vědeckých knih, monografií a atlasů. U instruktážní brožury s tímto tématem, navíc vydané organizací, bych očekával spíše poznámku typu „rozmnožování, reprodukování a šíření v medicínském, paramedicínském i laickém prostředí je dovoleno a doporučováno“. Protože jen tak totiž mohou tyto „Pokyny“ splnit své poslání.

Komu tento titul doporučit? Tentokrát se nemusím příliš zamýšlet, protože odpověď je snadná – především lékařům, protože jich se tato problematika v prvé řadě týká. Ti by se pak měli snažit seznámit s ní další zdravotnické i nezdravotnické pracovníky i (alespoň) vybrané skupiny laiků.

Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

KNIHY

Klener, P. et al.:
VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

Praha, Galén a Univerzita Karlova, 2006, třetí, přepracované a doplněné vydání 1158 s. ISBN 80-7262-430X (Galén), 80-246-430X (Karolinum).

Když jsem se rozhodl přijmout výzvu, abych se pokusil napsat recenzi nového (již třetího) vydání učebnice Pavla Klenera „Vnitřní lékařství“, znovu jsem zalistoval v některých starších českých učebnicích, které většinou napsali učitelé pražské lékařské fakulty. Řada začíná šestidílnou učebnicí Eiseltovou (1878–1889), pokračuje dílem Pelnářovým, Jonášovým, Netouškovým, Luklovým a Kordačovým. Je to poučný dokument historie našeho oboru, důkaz, že medicína nemá „bezčasí“. A pak jsem se zamyslel nad učebnicí Klenerovou, vlnkovou lodí učebnicové literatury současnosti.

Snad k tomu mám určité předpoklady. Internistickou praxi provozuji na fakultě více než 55 let (a jsem vděčný, že je mi i jako důchodci dána nadále možnost pozorovat internu zevnitř), dvacet let jsem byl přednostou velké interní kliniky, vnitřní lékařství přednáším a zkouším na různé úrovni. Jako předseda České internistické společnosti a akademický funkcionář univerzity i fakulty jsem v průběhu let poslouchal různé návrhy na koncepci interny a na řešení jejích problémů. Osobně jsem poznal také činnost vědeckých společností specializovaných internistických oborů doma i v zahraničí (endokrinologie, gerontologie, nefrologie). V neposlední řadě mám editorské zkušenosti s obdobným dílem, jako je recenzovaná učebnice (Vnitřní lékařství. Praha, Avicenum, 1986, 1019 s.). Byla to tzv. federální učebnice pro všechny československé fakulty, jak tehdy bylo preferováno. Pečlivými rádci a recenzenty byli prof. Josef Charvát a prof. T. R. Niederland. S prof. Charvátem jsem strávil nad rukopisem a na něj navazujícími diskuzemi o medicíně mnoho nezapomenutelných hodin na „jeho výměnku“, jak říkal své důchodcovské pracovně vedle pracovní mojí. Jeho vlastnoručně psané poznámky a připomínky mám uschovány a přál bych si, abych měl ještě sílu je editorsky zpracovat.

Když jsem tuto recenzentskou úvahu psal, viděl jsem před sebou potenciální čtenáře, čtenáře z povinnosti (studenty, atestanty) i ze zájmu (lékaře interních oborů). Je to pestré spektrum několika generací. Někteří ještě pamatují éru jednotné interny klasického zaměření. Museli spoléhat na dobrou anamnézu a důkladně fyzikální vyšetření. Byli limitováni omezenými terapeutickými možnostmi. Dosud aktivní jsou také ti, kteří zaži-

li „biochemizaci“ interny, laboratoře různého typu je naučily pracovat s přesnými daty. Přišla éra technizace medicíny, interna se technicky přezbrojila. Současné „molekulární“ interně se snaží porozumět teprve nejmladší absolventi fakulty. Všichni připomenutí však shodně vnímají, že mnoho z toho, s čím se běžně setkávají, (dosud) neznají. Očekávají, že to najdou v Klenerově učebnici. Nebudou zklamáni.

Interna obsahuje „impriny“ z minulých vývojových etap, je však v trvalé opravě, a tím sílí. Praktikující lékaři vědí, že od začátku jejich klinické praxe se mnoho změnilo. Učebnice, z nichž se sami učili, jsou zastaralé, což platí i o prvním vydání Klenerovy interny (1999). Třetí vydání je vlastně knihou o novinkách v interně. V některých oborech jsou tak převratné změny, že do třetího vydání bylo zařazeno osm nových kapitol (včetně genetiky, molekulární biologie, imunologie). Přesto nemohlo být do učebnice začleněno všechno. Výběr novinek je již sám o sobě tvůrčím činem. Velmi zdůrazňuje, že v učebnici nejde pouze o faktologii, ale především o vzájemné vztahy fakt, zařazení do systému, jejich mentální zpracování, tedy o lékařské myšlení. Tomu je ovšem nutno se naučit. Různým způsobem vyjádřeně návody jak, patří do lékařské učebnice a považují je za největší Klenerův editorský přínos.

S lékařským myšlením souvisí i další recenzentova myšlenka, že student (lékař) by měl pochopit koncepci, filozofii interny jako základního klinického oboru, měl by se dozvědět, kde interna je, a kam směřuje. I v učebnici jsou důkazy, že interna se stále více zvědečtuje, je opravdu založena na důkazech. Zmenšuje se prostor mezi teorií a praxí. Ve vztahu k pacientovi je důležité, že vnitřní lékařství směřuje nejen do větší hloubky poznání ve sféře biologické, ale i psychologické a sociální. Umožňuje vstup poznatkům z nemedicínských oborů. Akceptuje ochotně nové intervenční metody terapeutické i pečovatelné, věnuje velkou pozornost preventabilním chorobám atd. Pozorný čtenář zjistí, že koncepce interny se v učebnici nabízí různým způsobem. Někde jsou přímo uvedeny preformované argumenty, že tomu tak skutečně je, někde ovšem pouze inspirativní konstrukty, z nichž si mladý lékař sám aktivně vytváří osobní pojetí interny i celé klinické medicíny. A to není málo!

Interna byla v minulosti celistvým obohem a (spolu s chirurgií) představovala vlastně celou medicínu. První pražská interní klinika se jmenovala „medizinische klinik“ a v mnoha státech se toto názvosloví užívá dosud. Charakteristickým znakem dnešní interny je však stále se prohlubující specializace. Nikoliv náhodou má Klenerova interna

dva obsahově odlišné díly: část obecnou a část speciální. Obecná část navazuje na propedeutiku a její znalost předpokládá. Propedeutika se nyní pojímá spíše jako propedeutika klinická, tedy úvod do celé klinické medicíny, nejen jako vyšetřovací metody v interně. Obecná část knihy se týká všech interních oborů, podporuje lékařské myšlení.

Speciální část se orientuje na specializované obory interny. Třetí vydání má 28 kapitol, které sepsalo 72 renomovaných autorů. Dnes by nemohla vzniknout monoautorská Netouškova či Luklova učebnice. Editor takového učebnice se musí vyrovnat s mnoha problémy. Svou autoritou musí například přesvědčit specialisty, že nemohou vnucovat jiným všechno, co sami znají, že i oni musí předkládat „principy“. Editor však musí současně ponechat každému, aby mohl uplatnit svou individualitu. Desintegrace interny nemůže pokračovat do nekonečna. Nastává období reintegrace a mezi všemi úzkými specialisty roste význam „specialisty na celého člověka“, prospěšného syntetisty, ať už je jím všeobecný internista, nebo například praktický lékař. Čtenář se v učebnici dozvídá o rozmanitých reintegračních týmech, jejichž jednotliví členové mají zcela nové profesní role a kompetence. Myslím, že Klenerova učebnice se s problémem desintegrace a reintegrace interny dobře vyrovnala.

Poslední recenzentova myšlenka patří knize jako učebnici. Je to především učebnice pro lékařské fakulty. Medici brzy zjistí, že je užitečná pro celou základní klinickou erudici, že je rozsáhlá (interna je skutečně velký obor). Někde však učebnice jde do hloubky a je inspiromatem také pro popromoční vzdělávání. Někteří se domnívají, že je to ve skutečnosti učebnice spíše postgraduální. Rozhodnutí nemůže být jednoznačné. Mluví-li se o celoživotním vzdělávání lékařů (často bohužel jen mluví), pak k němu přispívají i publikace tohoto typu. Není hranice mezi pregraduálním a postgraduálním, teoretické principy lékařského myšlení se prohlubují konfrontací s klinickou praxí.

Rukopis prošel oponenturou mnoha recenzentů–specialistů. Hlavním recenzentem rukopisu byl prof. Jan Petrášek. Sám jsem se snažil o celkový pohled všeobecného internisty. Nenašel jsem závažnější věcné chyby.

Nakladatelství Galén v osvědčené spolupráci s Univerzitou Karlovou, nakladatelstvím Karolinum odevzdalo jako vždy dokonalou práci. Zásahu o to má i MUDr. Dina Válková, erudovaná internistka, tentokrát v roli odpovědné redaktorky.

Vladimír Pacovský
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

IVAN PETROVIČ PAVLOV

(1849–1936)

Laureát Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu z roku 1904 Ivan Petrovič Pavlov se narodil 14. září 1849 v Rjazani, městečku ve středním Rusku. Jeho otec Pjotr Dmitrijevič Pavlov byl vesnickým farářem, proto Pavlov získal základní vzdělání v církevní škole v Rjazani a v roce 1864 zde vstoupil do teologického semináře, kde se věnoval studiu bohosloví, klasických jazyků, filozofie, ale i přírodních věd. Zaujala ho zejména práce ruského fyziologa I. M. Sečenova *Reflexy golovného mozga* (Reflexy mozku).

V roce 1870 Pavlov seminář opustil a byl přijat na Fakultu fyziky a matematiky petrohradské univerzity, kde díky přednáškám a experimentům E. F. Cyona zahorel pro fyziologii. Ve třetím ročníku byl v soutěži studentských prací oceněn společně se svými kolegy M. I. Afanasijevem zlatou medailí za výzkum nervů řídících činnost slinivky břišní.

Po absolvování univerzity v roce 1875 pokračoval Pavlov ve studiu fyziologie na Vojenské lékařské akademii v Petrohradě. Věnoval se zde především zkoumání krevního oběhu a díky svému bádání se dostal do profesního kontaktu s S. P. Botkinem, ředitelem známé petrohradské kliniky. Na Botkinově klinice působil od roku 1878 až do roku 1890 jako vedoucí fyziologické laboratoře a pokračoval zde s výzkumem fyziologie krevního oběhu a trávení. Studium medicíny úspěšně dokončil v roce 1879.

O dva roky později se Pavlov oženil s učitelkou Serafimou Vasilijevnou Karčevskajou. Manželům se narodili čtyři synové, z nichž jeden zemřel v dětském věku, a jedna dcera.

V roce 1883 Pavlov obhájil dizertační práci *Odstředivé nervy srdce* a získal titul doktora medicíny. Rozvinul zde učení o nervismu a položil základní principy nauky o vyživovací funkci nervového systému. Objevil, že srdeční rytmus je kontrolován nervovými vlákny.

V letech 1884–1886 pracoval v laboratořích Karla Ludwiga v Lipsku a Rudolfa

Heidenhaina ve Vratislavi. V roce 1890 je na petrohradské Vojenské lékařské akademii jmenován profesorem oddělení farmakologie, o rok později se zde stává ředitelem fyziologické sekce Ústavu experimentální medicíny a od roku 1895 až do roku 1925 vede oddělení fyziologie.

V následujících letech (1888–1902) se Pavlov soustředí na výzkum nervů, řídicích žlázy trávicího ústrojí. Své poznatky shrnul ve studii *Lekciji o rabotě glavnych piščevarielnyh žlez* (Přednášky o funkci hlavních trávicích žláz), vydané v roce 1897, za kterou později získal Nobelovu cenu. V rámci svého bádání vypracoval dokonale chirurgickou metodu, která mu pomoci trubiček, zaváděných do těl pokusných zvířat, umožnila sledovat funkci různých orgánů za relativně normálních podmínek. Tímto způsobem například zkoumal tzv. psychickou sekreci slinných žláz. Zjistil, že těsně před podáním potravy se u psů zvětšuje sekrece slin a žaludečních šťáv, a to nejen při pohledu na jídlo, ale dokonce i při pouhém zaznamenání kroků asistenta, který psy krmil. Tento jev nazval *podmíněný reflex*. Svými vědeckými závěry tak Pavlov otevřel cestu k objektivnímu experimentálnímu poznávání vztahů mezi organizmy a vnějším prostředím. Dokázal, že vnější podmínky působí na organizmy a mohou vyvolávat objektivně účelné reakce, díky nimž se organismus přizpůsobuje neustále se měnícím vnějším podmínkám.

V roce 1903 na 14. mezinárodním lékařském kongresu v Madridu přednesl Pavlov referát s názvem *Experimentální psychologie a psychopatologie zvířat*, ve kterém definoval podmíněné reflexy jako jevy psychologické a zároveň fyziologické povahy, které mají svůj původ v kůře mozkové.

Bádání na poli fyziologie Pavlovovi brzy vyneslo mezinárodní ohlas a uznání mezi odbornou veřejností. V roce 1904 mu byla udělena Nobelova cena ze fyziologie a lékařství, v roce 1907 se stal členem ruské Akademie věd a v roce 1912 získal čestný doktorát na Cambridgeské univerzitě. Následovala řada čestných ocenění od různých zahraničních vědeckých spolků. Nakonec byl v roce 1915 v Paříži vyznamenán Řádem čestné legie.

Velkou říjnovou socialistickou revolucí nevítal Pavlov s velkým nadšením. Na adresu komunistického programu dokonce prohlásil: „*Je-li to, co bolševici provádějí s Ruskem experiment, pak bych kvůli takovému experimentu litoval i jediné záby.*“ Přes počáteční nedůvěru se nakonec s novým režimem smířil, v roce 1935 se dokonce nechal slyšet, že sovětská vláda je také experimentátor, jehož experimenty však dosahují mnohem větších rozměrů. Komunistický převrat Pavlova profesně nikterak nepostihl, ba naopak. Politickým špičkám velmi vyhovoval Pavlovův materialistický náhled na psychologii a nemalou měrou jistě přispělo i Pavlovovo mezinárodní renomé, kterým se nový režim rád pochlubil. V roce 1921 zajistila rada lidových komisařů svým rozhodnutím Pavlovovi trvalou podporu v jeho bádání a speciální privilegia.

V době sovětského režimu pokračoval Pavlov ve výzkumu podmíněných reflexů, zabýval se též vlivem mozkové kůry na spánek a hypnózu. Pokoušel se uměle navodit poruchy nervové činnosti (experimentální neuróza), zasáhl tak i pole psychiatrie. Pavlovův poslední vědecký článek s názvem *Podmíněný reflex* (1934) pojednává o dvou tzv. signálních systémech, kterými se liší zvířata od lidí. První signální systém přijímá podněty vnějšího světa skrze smyslové orgány a je vlastní zvířatům i lidem. Druhý signální systém pracuje kromě podnětů systému prvního i se slovy, myšlenkami, abstrakcemi a generalizacemi a mají ho pouze lidé. V obou dvou signálních systémech hrají důležitou roli podmíněné reflexy. Teorii o signálních systémech položil Pavlov základy neurolingvistiky.

V roce 1935 Pavlov těžce onemocněl, zotavil se však a zúčastnil se ještě 15. mezinárodního fyziologického kongresu v Leningradě a Moskvě a později Neurologického kongresu v Londýně. Zemřel 27. února 1936 v Leningradě.

Mgr. Aleš Beran
Ústav dějin lékařství
a cizích jazyků I. LF UK
128 00 Praha 2, Kateřinská 32
e-mail: alesek.beran@volny.cz

SEDMDESÁT LET OD ÚMRTÍ MUŽE, KTERÝ PATŘÍ MEZI TVŮRCE FYZIOLOGIE TRÁVICÍHO TRAKTU

Vydání Encyklopedického slovníku z roku 1993 a v roce 1995 publikovaná Ilustrovaná encyklopedie uvádějí shodně pod heslem PAVLOV následující text: „Pavlov Ivan Petrovič, 26. 9. 1849 – 27. 2. 1936, ruský fyziolog. Tvůrce teorie trávení a teorie o podmíněných reflexech. Ve 40. a 50. letech se jeho dílo stalo jedinou oficiální doktrínou fyziologie a medicíny v SSSR a jeho satelitních zemích. Nobelova cena (1904) udělena za práce o fyziologii trávení.“

Konstatování, dle mého názoru dosti střídme, i když pravdivé, které ovšem nemůže komukoliv, kdo se v dané problematice nepohybuje, charakterizovat přínos tohoto ruského vědce pro fyziologii trávicího traktu.

V roce 1902 přeložil profesor Thompson z dublinské univerzity Pavlovy práce, převážně publikované v ruském jazyce do anglického jazyka, když předtím některé práce vyšly i v němčině a francouzštině. Tím byly Pavlovy experimenty doslova zpřístupněny světové lékařské veřejnosti. Není tedy pochybnosti o tom, že Pavlov patřil mezi vědce světové, jehož pozorování významně ovlivnila vývoj světové fyziologie. Avšak je třeba se zmínit, že tak, jako není v životě nic pouze černé a pouze bílé, zbytečná dogmatizace Pavlových názorů minulým režimem vědci zbytečně uškodila.

V čem jsou experimenty a závěry Pavlovových pozorování zásadní pro poznání fyziologických pochodů a regulací v gastroenterologii?

Jedinečnými jsou Pavlova pozorování o funkci žaludečních žlázek během trávení a o sekreci žaludečních působků po požití stravy, zásadní význam má práce o významu eferentních nervových drah, ovlivňujících funkci žaludečních, ale i pankreatických žlázek, studium vlivu chemických podnětů na trávicí funkci žaludku nebo studium inervace pankreatu a význam této inervace pro funkci žlázy.

Pro své experimenty musel Pavlov nejprve vytvořit vhodné metodické přístupy.

Práce se sledování sekrece pomocí pištěle žaludeční nebo pankreatické nepatří samozřejmě k originalitám Pavlových experimentů. Avšak model tzv. izolovaného malého žaludku u psa umožnil sledovat žaludeční sekreci nejen v časové relaci mezi vstupem potravy do žaludku a počátkem žaludeční sekrece, ale posoudit, zda objem stravy, která vstoupí do žaludku, ovlivní množství sekrece žaludeční šťávy. A tak bylo možno prokázat, že testovací potrava, složená z 50 g masa, 50 g pečiva a 300 ml mléka vedla k sekreci 42 ml žaludeční šťávy, avšak zvýšení objemu testovací stravy na dvojnásobek již iniciovalo sekreci žaludeční šťávy v množství 83,2 ml. Současně bylo prokázáno to, co nám dnes nám připadá „samozřejmé“, že zatímco

žaludeční sekrece, hodnocená v intervalu 60 minut, klesá s časem od požití testovací stravy, pankreatická sekrece, sledovaná po požití 600 ml mléka, dosahuje svého maxima až ve třetí hodině od stimulace žlázy a prakticky vymizí za 5 hodin od požití stravy. Protože stimulace potravou byla provedena požitím mléka, neprokázal Pavlov a jeho spolupracovníci významnější změny v tzv. tryptické fermentaci; mírné zvýšení bylo pozorováno ve fermentaci amylytické, maximum však bylo logicky nalezeno v prvních dvou hodinách od stimulace pro tuky štěpící fermenty.

V experimentu za použití tzv. modelu malého žaludku u psa prokázal Pavlov zcela jasně vztah pro žaludeční sekrece k charakteru podané potravy, která vstoupí do žaludku. Hodnocen nebyl však pouze objem žaludeční šťávy, ale i sekreční aktivity pankreatické šťávy. Nejvyšší odpověď byla získána po podání stravy, vedoucí k proteolytické aktivitě sekretu.

Neobyčejného významu dosáhly Pavlovy studie sledující vliv tzv. centrifugálních nervů (eferentní dráhy) na funkci žaludečních a pankreatických žlázek. Pavlov vycházel ze studií publikovaných lipským badatelem profesorem Ludwigem a později dr. Heidenhainem, kteří studovali nervová zakončení ovlivňující funkci slinných žláz. Pavlov sledoval úlohu n. vagus ve stimulaci žaludeční sekrece a prokázal negativní efekt tzv. zdánlivého krmení (sham feeding) na žaludeční sekreci u vagotomovaných psů. Další pokusy v této oblasti vedly Pavlova k názoru, že nervová vlákna zásobující žaludek je třeba rozdělit, podobně jako je tomu u nervů zasahujících slinné žlázy, na nervová vlákna „sekreční“ a na nervová vlákna označená jako „trofická“. Při sledování doby mezi stimulací nervu a sekreční odpovědí si Pavlov všiml, že tato doba je výrazně prodloužena u stresovaných zvířat, resp. u narkotizovaných psů. Uzávěl proto, že šok a stres mohou ovlivnit vedení vzruchu k cílovému orgánu, stejně tak jako může být excitace ovlivněna podání například atropinu. Konečně významným závěrem celé řady technicky velice pracných pokusů bylo zjištění, že kromě sekrečních vláken n. vagus jsou tzv. sekreční vlákna přítomna i v nervech sympatiu.

Pro Pavlova bylo typické, že všechny jeho pokusy byly po metodické stránce detailně promyšleny a vlastní experiment byl připraven dle standardizovaných podmínek pokusu. Pavlov precizně a detailně promýšlel možné faktory, které by mohly experiment a získané výsledky ovlivňovat, jako např. zdravotní stav pokusného psa včetně stavu žaludeční sliznice. V potaz byl brán i fakt, že jednotliví psi mají různou chuť ke stejnému krmivu, hodnocen byl interval, jak dlouho před experimentem pes hladověl a podobně. Proto Pavlov logicky došel k závěru, že pokusy musí být metodologicky standardizovány jako fakt pro hodnocení experimentu na zvířatech zásadní.

Významná část Pavlovových pokusů je věnována problematice chemických stimulů na funkci žaludečních žlázek. Jak bylo uvedeno, n. vagus byl v Pavlovových experimentech označen jako významný regulátor žaludeční sekrece a transmittor psychických impulzů. Pavlov uznával rozdílnost stimulace žaludeční sekrece dle povahy chemických stimulantů. Realizována byla celá řada studií s použitím ve vodném médiu rozpustných látek. Studie prokázaly rozdílnosti ve stimulační aktivitě různých „vodných“ stimulantů včetně samotné vody.

Pro pankreatologii je až neuvěřitelným zjištěním, s přihlédnutím k datu publikace, Pavlovo pozorování o vztahu žaludeční acidity a pankreatické sekrece. Jestliže použil model, kdy aplikoval do žaludku 250 ml kyseliny solné, při aplikaci 0,5% koncentrace roztoku HCl nalezl pankreatickou sekreci, sledovanou v rozmezí 1 hodiny po dobu celkem 4 hodin, v rozmezí 70,0–90,0 ml/hod. Při aplikaci 0,1% roztoku HCl byla pankreatická sekrece ne vyšší než 32,5 ml/hodinu a nebyla vůbec zaznamenána v prvé hodině experimentu. Odmyslíme-li, že pokus nic nevypovídal o skladbě pankreatického sekretu, nález vazby mezi žaludeční aciditou a pankreatickou sekrecí je zásadní. Pro Pavlovy experimenty bylo charakteristické a nakonec i době odpovídající, že používaná stimulancia byla buď běžnými potravinami, anebo mixturami potravin. Přestože stimulační efekt řady používaných potravin, i přestože testovací stimulační pokrmy byly standardizovány, byl poměrně malý, buď uvedené experimenty skutečný obdiv.

Není skutečně možné v rozsahu předkládané publikace zhodnotit další prioritní Pavlovy práce, dotýkající se fyziologie trávení, studie týkající se úlohy žluče v trávení, význam trypsinu a dalších látek. Přesto jako červená niť se v Pavlovových pracích vine studium nervových drah a zakončení v regulaci motorických funkcí a funkcí sekrečních. Autor tohoto článku nechtěl vystupovat jako hodnotitel Pavlova díla, i proto, že sám není fyziologem, ale klinickým gastroenterologem. V žádném případě tento článek neměl být pokusem o biografická data, ale jeho smyslem je připomenout významné výročí jednoho z velikánů fyziologie v gastroenterologii a ukázat, čeho lze dosáhnout i ve velmi střídmých podmínkách bádání, jestliže badatel je člověkem nejen ve svém oboru vzdělaným, ale i patřičně vytrvalým, systematickým a badatelsky poctivým. A tyto vlastnosti nepochybně I. P. Pavlov měl.

Použitá literatura

1. **Pawlow, J. P.:** The work of digestive glands. Exeter Street, Strand, Charles Griffin and Comp. 1902.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
Interní gastroenterologická klinika FN MU
Jihlavská 20, 639 00 Brno
e-mail: pdite@med.muni.cz



*Svět patří optimistům,
pesimisté jsou jenom diváci.*

GUILLAUME GUIZOT