

KAZUISTIKA

**AKÚTNA WEGENEROVA GRANULOMATÓZA
KOMPLIKOVANÁ SEKUNDÁRNOU CELULÁRNOU
IMUNODEFICIENCIOU — MOŽNOSTI IMUNOMODULAČNEJ
LIEČBY**

J. STRAKOVÁ¹, J. LUKÁČ², J. ČÁP¹

**ACUTE WEGENER'S GRANULOMATOSIS COMPLICATED
WITH A SECONDARY CELLULAR IMMUNODEFICIENCY —
THE POSSIBILITIES OF IMMUNOMODULATING THERAPY**

¹Oddelenie Klinickej imunológie a alergológie, Martinská fakultná nemocnica, JLF UK, Martin

Primár: MUDr. J. Straková

²Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Riadiateľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Autori v práci opisujú skúsenosť s Wegenerovou granulomatózou s neobvyklým rýchlym vzplanutím ochorenia s dominantným postihnutím pľúc a sekundárnou celulárnou imunodeficienciou. Preto k imunosupresívnej terapii prídali aj terapiu dialyzovaným homogenátom leukocytov. Počas tejto liečby došlo k ústupu ochorenia, ako aj k postupnej úprave bunkovej imunodeficiencie. Znížilo sa aj riziko výskytu sekundárnych infekcií. Autori poukazujú na to, že pri mnohých systémových chorobách spojiva nielen podávaná imunosupresia navodí imunodeficienciu, ale aj samo ochorenie je často spojené so závažnými poruchami bunkovej imunity, čo môže mať za následok závažné, niekedy až fatálne infekčné komplikácie. V takýchto prípadoch odporúčajú okrem imunosupresívnej terapie použiť aj terapiu imunonormalizačnými prípravkami, to znamená liečebnými imunomodulačnými prostriedkami.

Kľúčové slová: Wegenerova granulomatóza, celulárna imunodeficiencia, imunomodulačná terapia.

Summary

Uncommon acute onset of Wegener's granulomatosis with dominant pulmonary affliction and the secondary cellular immunodeficiency are described. Therefore to immunosuppressive therapy we added also the dialyzed leukocyte homogenate. During this treatment a remission of the disease followed as well as gradual improvement of cellular immunodeficiency. No secondary infections occurred. The authors at the same time emphasize that in many systemic diseases not only the administered immunosuppression leads to iatrogenic secondary cellular immunodeficiency, but also the disease itself can manifest with significant disorders of cellular immunity which can lead to severe, even fatal infectious complications. In such cases the authors recommend beside immunosuppressives, the immunonormalisers, which means the involvement of immunomodulating therapy.

Key words: Wegener's granulomatosis, cellular immunodeficiency, immunomodulating therapy.

ÚVOD

Aj napriek tomu, že sú vaskulitídy v súčasnosti problematikou bohato diskutovanou a publikovanou, vzhľadom na relatívne zriedkavý výskyt najmä primárnych systémových

vaskulitíd, sa v klinickej praxi v diferenciálnej diagnostike často na ne nemyslí. Vďaka narastajúcemu spektru autoprotilátok charakteristických pre jednotlivé typy vaskulitíd a lepším laboratórnym metódam na ich detekciu sa v súčasnosti zlepšujú možnosti ich diagnostikovať.

Pri niektorých primárnych vaskulitídach sa pravdepodobný patogenetický mechanizmus pripisuje produkcii auto-protilátok proti lyzozómovým enzýmom neutrofilov — tzv. ANCA (z anglického originálu anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), ktoré stimulujú neutrofile k produkcii kyslíkových radikálov a sekrécii lyzozómových enzýmov vedúcich k následnému poškodeniu okolitého tkaniva. Príkladom primárnej vaskulitídy, pre ktorú je typická produkcia autoprottilátok ANCA typu c (cytoplazmová fluorescencia) reagujúcich s enzýmom primárnych granúl neutrofilov — proteinázou 3, je Wegenerova granulomatóza (WG) (22, 27). WG je už pomerne dlho známe ochorenie, prvýkrát ho opísal Klinger roku 1931 a následne Wegener roku 1939 poukázal na jeho systémový charakter. Je charakterizované nekrotizujúcim granulomatóзовým zápalom najčastejšie v horných a dolných dýchacích cestách, preto sa niekedy označuje aj ako “respiračná vaskulitída”, sprevádzaným systémovou vaskulitídou, ktorá môže postihnúť ktorýkoľvek orgán. Po respiračnom trakte najčastejšie postihuje obličky, pričom renálne zmeny môžu byť rôzneho rozsahu od fokálnej alebo segmentálnej glomerulonefritídy až po ťažkú nekrotizujúcu glomerulonefritídu spojenú s proliferatívnymi zmenami (6, 8, 15, 20, 21).

Pre určenie diagnózy vychádzame z formulácie Wegenerovho trias:

- aseptická nekróza pľúc,
- fokálna glomerulonefritída,
- aseptická nekróza horných ciest dýchacích (HCD).

Pri pestrejšom klinickom obraze použijeme limitovanú formu WG:

- pľúca + kožné postihnutie,
- HCD + oči alebo uši,
- pľúca + obličky,
- obličky + HCD + oči alebo uši.

Obvyklý klinický obraz WG sa začína postupne súborom nešpecifických celkových príznakov (horúčka, artralgie, myalgie, chudnutie, únava). Ďalšie príznaky vyplývajú z postihnutia jednotlivých orgánov. WG postihuje viac mužov, prevažne v strednom veku, ale nie je vylúčená ani u starších ľudí. U neliečených pacientov je úmrtnosť do jedného roka od začiatku ochorenia až 80 %.

Charakteristickým laboratórnym nálezom pri WG je prítomnosť typických antineutrofilových autoprottilátok typu c — ANCA. Okrem toho obvykle býva stredne až významne (trojciferná) zvýšená sedimentácia erytrocytov a zvýšené reaktanty akútnej fázy (CRP). Pozitívna môže byť skúška na preukaznosť reumatoidného faktora. V imunologickom vyšetrení býva hyperimmunoglobulinémia, prípadne znížené zložky hladín komplementu a zvýšené hladiny cirkulujúcich imunokomplexov, niekedy sú prítomné antinukleárne prottilátky. Pri poškodení obličiek nachádzame charakteristický laboratórny močový nález a znížené renálne funkcie. Diagnózu potvrdí zásadne až histologické vyšetrenie z vhodne

odobratej vzorky z orgánu postihnutého vaskulitídou (napr. biopsia obličky). Imunohistochemické vyšetrenie pomôže špecifikovať patogenetický typ vaskulitídy. Röntgenologickým vyšetrením pri WG môžeme detegovať pľúcne infiltráty. Angiografia nie je prínosom v diagnostike vaskulitíd, ktoré postihujú cievy malého kalibra, akou je aj WG, môže však významne prispieť k diagnostike vaskulitíd postihujúcich stredné a väčšie cievy.

CIEĽ PRÁCE

Cieľom našej práce bolo priblížiť čitateľom skúsenosť s WG s neobvyklým akútnym vzplanutím ochorenia s prevažným postihnutím pľúc a sekundárnou celulárnou imunodeficienciou. Zároveň poukázať na to, že pri mnohých systémových chorobách spojiva (SCHS) nielen podávaná imunosupresia (IS) navodí imunodeficienciu (ID), ale aj samo ochorenie je často spojené s poruchami špecifickej celulárnej imunity, čo môže mať za následok niekedy až fatálne infekčné komplikácie. V takýchto prípadoch možno aplikovať imunomodulačnú terapiu, t.j. súčasné podávanie imunosupresív a imunonormalizátorov — napr. dialyzovaného homogenátu leukocyty (DHL), ako na to poukázali aj iní autori (12, 17, 18, 19).

KAZUISTIKA

27-ročný muž, dosiaľ neliečený, v dokumentácii však závažné údaje: slabosť, chudnutie (10 kg za pol roka), migrujúce bolesti veľkých kĺbov, opuch zápästia 3 mesiace pred akútnym ochorením (AO), pozit. prottilátky proti chlamýdiám, rhinosinusopathia s pozitívnymi prick testmi na roztoče, alergén-špecifická imunoterapia depotnými roztočmi 3 mesiace pred AO, afty v dutine ústnej a exantém na skrôte 14 dní pred AO. V laboratórných testoch 10 dní pred AO: leukocytóza, pozitívne titre latexového fixačného testu LFT (RF 1:2560), v moči leukocyty, erytrocyty, bielkovina.

AO: Náhly vznik febrilit a dyspnoe, rtg obraz diseminovaného pľúcneho procesu v oboch pľúcnych krídlach, prijatý na JIS Infekčnej kliniky s predpokladanou obojstrannou atypickou pneumóniou. V liečbe boli použité širokospektrálne antibiotiká, antimykotiká a virostatiká. 24 hodín po prijatí sa objavilo masívne hemoptoe, kontrolná rtg snímka hrudníka ukazuje na progresiu nálezu. Vyšetrenie krvných plynov potvrdzuje globálnu respiračnú insuficienciu, preložený na posteľové oddelenie Anestéziologicko-resuscitačnej kliniky (ARK), intubácia, riadená ventilácia, použitý režim SCMV, FiO₂ 0,9 a PEEP 8 cmH₂O. Pokles krvného tlaku na 80/50, tachykardia, P 100/min, zahájená podpora Dobutaminom v dávke 6 g/kg/min



Obr. 1. Príjmový rtg obraz diseminovaného pľúcneho procesu v oboch pľúcnych krídlach (predpokladaná obojstranná atypická pneumónia).

Fig. 1. Admission X-ray of disseminated pulmonary process in the lungs bilaterally (suspect atypical bilateral pneumonia).



Obr. 2. 24 hodín po prijatí, masívne hemoptoe, kontrolná rtg snímka hrudníka ukazuje na progresiu nálezu.

Fig. 2. 24 hours after admission massive hemoptoe — check up X-ray indicates progression of the process-



Obr. 3. Od 25. dňa na ARK bol pacient na podpornej ventilácii len v noci — dochádza k regresii na rtg.

Fig. 3. On the 25th day of hospitalization at Anesthetic-Resuscitation Clinic supportive ventilation only in the nights — regression of X-ray finding.



Obr. 4 a 5. Akrálne nekrózy na prstoch HK (kožná vaskulitída pri akútnom vzplanutí Wegenerovej granulomatózy).

Fig. 4 and 5. Acral necroses on fingers (Skin vasculitis in acute Wegener's granulomatosis).

a bolusy kortikosteroidov (SoluMedrol i.v. , 1 g/24 h). Pokles hemoglobínu na 75 g/l, pridružujú sa poruchy koagulácie (Quick 68 %), vzostup kreatinémie na 136 mmol/l, klinicky sa rozvinul obraz multiorgánového zlyhávania (MOF). Na koži sa objavujú akrálne nekrózy na prstoch horných končatín. Pre prítomnosť hemoptoe opakovane robené fibrobronchoskopické vyšetrenie sa našlo difúzne krvácanie vo všetkých bronchoch. 3. deň sa upchal

pravý dolný bronchus krvným koagulom. Krvácanie pretrvávalo do 10. dňa, jeho intenzita sa postupne znižovala. Vzniklo podozrenie na neznáme imunopatologické, respektíve autoimunitné ochorenie, privolané imunologické konzílium, pričom podľa klinického obrazu supponovaná diagnóza Goodpastureovho syndrómu, eventuálne primárnej systémovej vaskulitídy typu WG. Na 3. deň hospitalizácie skompletizované imunologické laboratórne vyšetrenie-

Tab. 1. Profil špecifickej celularnej imunity v priebehu liečby DHL (relatívne a absolútne počty).**Tab. 1. Specific cellular immunity profile during the treatment with DHL (in relative and absolute counts).**

	3.deň	10.deň	20.deň	30.deň	45.deň	60.deň
day	3rd day	10th day	20th day	30th day	45th day	60th day
Leukocytes						
Leukocyty (4.0-9.0x10 ⁹ /l)	18.1	11.2	16.5	31.3	15.1	11.0
Lymphocytes						
Lymfocyty (20-40%, 1500-2500x10 ⁹ /l)	0.3% 543	4.3% 481	4.7% 775	5.3% 1650	6.5% 981	14% 1540
CD3+(Tly) (67-81%, 986-1882x10 ⁹ /l)	64% 380	61% 294	58% 452	56% 932	60% 587	72% 1108
CD4+(Th) (38-50%, 557-1043x10 ⁹ /l)	34% 215	38% 183	35% 271	27% 448	32% 314	38% 421
CD8+(Tc) (28-41%, 432-911x10 ⁹ /l)	24% 165	27% 130	27% 210	38% 630	35% 344	37% 409
CD4/CD8 (0.91-1.79)	1.40	1.41	1.21	0.75	0.91	1.03
CD19+(Bly) (7-12%, 113-262x10 ⁹ /l)	23% 119	25% 120	18% 140	21% 348	14% 137	14% 215
CD16+56(NK) (9-24%, 167-439x10 ⁹ /l)	8% 44	7% 34	7% 54	14% 23	12% 118	15% 231

Poznámky: V prvom stĺpci tabuľky sú uvedené normálne hodnoty v relatívnych i absolútnych počtoch získané od 50 zdravých dobrovoľníkov (darcov krvi). Prvých 5 dní pobytu na ARK dostával pacient bolusy i.v. kortikosteroidov (SoluMedrol 1 g/24 h). Následne dostával perorálne kortikosteroidy v celkovej dennej dávke 70 mg prednizónu/d. 3., 4. a 6. deň hospitalizácie sme pre vysokú humorálnu aktivitu indikovali plazmaferézu. Vzhľadom na celulárnu imunodeficienciu sme k terapii pridali dialyzovaný homogenát leukocytov (DHL)-transfer faktor (Immodin SEVAC) od 2.—16. dňa denne, potom obdeň, raz do týždňa, raz mesačne až do úplnej úpravy absolútnych počtov lymfocytových populácií.

Notes: First column brings normal values of lymphocytary subsets (in relative and absolute counts) obtained from 50 healthy volunteers (blood donors). First 5 days at Anaesthetic-Resuscitation Clinic the patient was given intravenously corticosteroids (SoluMedrol 1 g/d). Subsequently the patient was given orally prednisolone in a total daily dose of 70 mg. Due to the increased humoral activity, on the 3rd, 4th and 6th day plasmapheresis was administered. Because of cellular immunodeficiency the dialyzed leukocyte homogenate (DHL)-transfer factor (Immodin SEVAC) was added to the treatment from 2nd to 16th day once a day, then once every other day, then once a week, once a month until the absolute counts of lymphocytary subsets returned to normal values.

Tab. 2. Fagocytárna aktivita granulocytov opsonizovaných E. coli — FITC v heparinizovanej plnej krvi (v percentách) (PHAGOTEST, Becton Dickinson, USA) v priebehu liečby u pacienta s akútnou Wegenerovou granulomatózou.**Tab. 2. Phagocytic activity of granulocytes in heparinized whole blood opsonised E. coli — FITC (PHAGOTEST, Becton Dickinson, USA) during the treatment of patient with acute Wegener's granulomatosis.**

	3.deň	10.deň	20.deň	30.deň	45.deň	60.deň
	3rd day	10th day	20th day	30th day	45th day	60th day
Fagocytárna aktivita neutrofilov Phagocytic activity of neutrophiles	11,2	37,1	38,9	62,9	63,4	47,3

Poznámky: Fagocytárna aktivita neutrofilov (%) bola určená na 3., 10., 20., 30., 45. a 60. deň v priebehu liečby u pacienta s akútnou Wegenerovou granulomatózou (normálne hladiny sú 95—99 %).

Notes: Phagocytic activity of neutrophiles on 3rd, 10th, 20th, 30th, 45th and 60th day expressed in percentages (normal range is 95—99 %).

nie s nálezom ukázalo: FW 120/140, ASLO neg., CRP++++, mukoproteíny 508 nmol/l, CIK: 3-násobne zvýšené hodnoty na 0,091 (NH do 0,035), RF 1:2560, IgA 4,34 g/l, IgM 1,24 g/l, IgG 24 g/l, ANA (IFA) 1:80 homogénny typ, ENA (ELISA) neg., ACLA (ELISA) neg., c-ANCA (IFA a ELISA) pozit., IFA 1:40, protilátky proti bazálnej membráne glomerulov neg., Lkc: 18,1x.10⁹/l, Ly 0,3 %, Abs.p. Ly 543x10⁹/l, Tr 583.10⁹/l, Quick 68 %, celulárna imunita (prietoková cytometria): CD3 64 %, abs. 380, CD4 34 %, abs. 215, CD8 24 %, abs. 165, CD4/CD8 ratio: 1,4, CD19 23 %, abs. 119, NK 8 %, abs. 44. Fagocytárna aktivita PMNL (prietoková cytometria — PHAGOTEST E. coli) je veľmi nízka (11,2 %). Pre závažný klinický stav biopsie nemožné. Diagnostiky uzatvorené ako: Susp. WG, histologicky neoverená, s pozit. c-ANCA s pozitívnym plúč, kožnou vaskulitídou a nefritickým syndrómom. Vzhľadom na závažnú poruchu fagocytárnej aktivity a nízke hodnoty pomocných CD4+ T-lymfocytov (pri počiatocnom vyšetrení boli CD4+ v absolútnom počte 215x10⁹/l) (tab. 1 a 2) sme podali dialyzovaný homogenát leukocytov (DHL) — transfer faktor (Immodin SEVAC) od 2.—16. dňa denne, potom obdeň, raz týždenne, raz mesačne až do úplnej úpravy absolútnych počtov lymfocytových populácií. Pre vysokú humorálnu aktivitu sme indikovali plazmaferézu 3., 4. a 6. deň. Aj napriek tomu, že kauzálnou liečbou WG sú okrem kortikosteroidov aj cytostatiká, vzhľadom na závažnú bunkovú imunodeficienciu a klinický obraz, po konzultácii pracoviska VÚRCH Piešťany, sme v tomto konkrétnom prípade cytostatiká v akútnom štádiu absolútne kontraindikovali. V liečbe sme

nechali kortikosteroidy v celkovej dennej dávke 70 mg/d, širokospektrálne antibiotiká, chemoprofylaxiu trimethoprimom/sulphamethoxazol a antimykotiká. Obličky bez progresie, bez potreby indikovať hemodialýzu (HD). 13. deň pobytu na ARK stav komplikovaný krvácaním z gastrointestinálneho traktu, od prijatia bol pacient živený enterálne cez NGS. Po objavení sa krvácania z GIT prechod na totálnu parenterálnu výživu, ktorá bola ukončená na 28. deň. Od 16. dňa nutrične definovaná strava, postupne doplnená ešte parenterálne. Napriek tomu sa vyvinul výrazný katabolizmus, počas hospitalizácie bol úbytok hmotnosti 8 kg. Po aplikácii Immodinu sa začali hojiť kožné defekty, ohraničili sa nekrózy na posledných článkoch 3. a 4. prsta ľavej ruky. Rana po tracheostómii bola infikovaná a rozpadnutá s rozsiahlym defektom. Dekubity pacient nemal. Ventiláčna podpora sa znižovala pomaly, prechodne bolo treba vrátiť sa na vyššie hodnoty, od 20. dňa zriadené krátke intervaly spontánnej ventilácie, od 25. dňa bol pacient na podpornej ventilácii len v noci a od 28. dňa hospitalizácie ventiloval spontánne. Na 28. deň bol preložený na doliečenie bronchopneumónie a infekcie v oblasti tracheostomického otvoru na JIS infekčnej kliniky. 32. deň ochorenia stav komplikovaný spontánnym pneumotoraxom vpravo, preložený na chirurgickú JIS, drenáž pravostranného hemitoraxu s aktívnym odsávaním, na kontralaterálnu stranu nasadá alárna pneumónia, ale už bez nevyhnutnosti podpory ventilácie. Po opakovaných zmenách širokospektrálnych ATB nasleduje pomalé klinické i röntgenologické zlepšovanie pľúcneho nálezu. Pacient bol doliečený na metabolickej jednotke I. internej kliniky. Po dvoch mesiacoch pobytu v nemocnici je možná demitácia. Laboratórna úprava celúlárnej imunodeficiencie nastupuje veľmi pomaly. Po dvoch mesiacoch imunomodulačnej liečby stúpajú hodnoty CD3+ T-lymfocytov (v relatívnych počtoch zo 64 % na 72 %, v absolútnych z 380 na $1108 \times 10^9/l$). Fagocytárna aktivita granulocytov bola aj po 60 dňoch liečby nízka (tab. 2) a jej znížené hodnoty pozorujeme pri opakovaných kontrolách dosiaľ. Až po piatich mesiacoch ochorenia možno nasadiť cytostatiká (cyklofosfamid 100 mg/deň) s redukciou kortikosteroidov na prednizón 20 mg obdeň. 12. mesiac po vzplanutí ochorenia návrat do pracovného procesu. 14. mesiac, pravdepodobne pod vplyvom zvýšenej záťaž s súvisiacej s prácou, mierne progresia retencie N-látok s nefritickým močovým syndrómom a vzostup proteinúrie (kreatinín 141, GF 1,77, TR 98 %, CB odpad 3,58 g/l). Po 3 pulzoch metylprednizolónu (250 mg/d) a úprave dávkovania cyklofosfamidu na 3x150 mg/d a zníženia pracovnej záťaž na 4 h/d, pokles proteinúrie na 0,34 g/d, hladiny kreatinínu v sére do 118, GF 1,22, korig. filtrácia 0,96, TR 98,5 %. Počas bolusov kortikosteroidov opäť zaznamenávame pokles CD3+CD4+ lymfocytov (pod $200 \times 10^9/l$), ako aj pokles fagocytárnej aktivity granulocytov (pod 30 %), preto podávame kúru

Immodinom — 4 dávky, po ktorých sa upravuje laboratórny aj klinický stav. V súčasnosti 19 mesiacov po začiatku ochorenia a 5. mesiac po návrate do pracovného procesu na 4-hodinovú pracovnú dobu dostáva pacient uvedenú liečbu, je klinicky i laboratórne stabilizovaný, bez respiračných ťažkostí. Vychádzajúc z dobrého terapeutického efektu aplikácií Immodinu a z predpokladu, že imunomodulačná liečba by nám mohla uľahčiť potlačenie zápalovej aktivity ochorenia a zároveň ochrániť pacienta, ktorý je dlhodobo imunosuprimovaný, pred sekundárnymi infekčnými komplikáciami, pokračujeme aj v liečbe DHL v individuálnom dávkovaní (približne raz za 2 mesiace).

DISKUSIA

Súčasný pohľad na etiopatogenézu WG a terapeutické vyhliadky do budúcnosti nie sú dodnes ujednotené. Ako už poukázali Fauci a Wolff, dysfunkcia imunitného systému má význam v etiopatogenéze WG. Preto je dnes už dobre klinicky overená aj skutočnosť, že imunosupresívna terapia cyklofosfamidom a glukokortikoidmi veľmi efektívne indukuje pretrvávajúcu remisiu tohto inak fatálneho ochorenia (3, 4). Výsledky súčasných imunohistochemických analýz ukázali, že granulomatózne zápalové lézie pri WG vaskulitíde vznikajú miestnym nahromadením lymfocytov spolu s makrofágmi, neutrofilmi, epiteloidnými bunkami a mnohjadrovými obrovskými bunkami v parenchýme tkaniva priľahlého k postihnutej cieve alebo príležitostne aj v cievnej stene (3, 4, 5, 11, 16). Z výsledkov imunohistochemických štúdií uskutočnených vo včasných štádiách pľúcneho a obličkového poškodenia pri WG vznikol predpoklad, že na vzniku granulomatózových lézií sa pravdepodobne budú zúčastňovať predovšetkým CD4+ lymfocyty a makrofágy (13, 23). Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že proces vzniku granulómov pri WG je iniciovaný T-lymfocytmi, ktoré odpovedajú na exogénny antigén. Pretrvávajúca škodlivá bunková odpoveď vzniká pravdepodobne v dôsledku skříženej reaktivity s autoantigénmi lokalizovanými v cievnych stenách, ktoré bezprostredne obklopujú tkanivo. Túto hypotézu podporujú aj štúdie z obrovskobunkovej arteritídy, kde nález prítomnosti klonálnej expanzie T-lymfocytov fenotypu CD4+ v cievnych léziách naznačuje, že bunkový infiltrát tu vzniká ako dôsledok lokalizovanej, antigénom indukovanej imunitnej odpovede (26). V posledných rokoch sa veľa pozornosti venuje výskumu TH1 a TH2 cytokínovej odpovede, ktorých nerovnováha sa ukazuje kľúčom k objasňovaniu imunopatogenézy rôznych autoimunitných, ako aj infekčných chorôb (9, 10). Vyšetrovanie cytokínového profilu pri autoimunitných chorobách je preto v súčasnosti už viac než len "teoretickou záležitosťou", pretože na rôznych zvieracích modeloch infekčných, či autoimunitných ochorení, sa už skúšala liečba namierená k blokovaniu TH1

alebo TH2 typu T-bunkovej odpovede, ktorá viedla k úprave ochorenia (2). Výsledky nedávnych štúdií ukázali, že CD4+ lymfocyty pri obrovskobunkovej arteritíde charakterizuje TH1-cytokínový profil (25, 26). Preto logicky vzniká otázka, či aj WG spadá do "TH1" kategórie chorôb. Na túto otázku sa štúdiom proliferatívnej kapacity a sekrécie cytokínov cirkulujúcimi T-lymfocytmi, pokúšali odpovedať viacerí autori. Ludviksson a spol. (7) vo svojej práci poukázali na zvýšenú proliferatívnu odpoveď T-lymfocytov po stimulácii s PMA/ionomycínom alebo anti-CD2 a anti-CD28 u pacientov s aktívnou WG v porovnaní s inaktívnou WG a zdravými dobrovoľníkmi. Navyše, pacienti s WG mali zvýšenú sekréciu IFN-gama (ale nie IL-4, IL-5 alebo IL-10) T-lymfocytmi, ako aj zvýšenú produkciu IL-12 monocytmi, čo naznačuje terapeutické možnosti liečby WG IL-10, ktorý by mohol upraviť dysreguláciu sekrécie IL-12, a tým ovplyvniť klinický priebeh ochorenia (7). Súčasné možnosti liečby WG sú vzhľadom na nemožnosť kauzálnej etiologickej liečby ochorenia obmedzené na protizápalovú liečbu glukokortikoidmi v pomerne vysokých dávkach a často aj kombinovanú imunosupresiu (kortikosteroidy a cytostatiká). Pacienti s vysokou koncentráciou ANCA v sére a prejavmi renálneho zlyhávania sú indikovaní k plazmaferéze. Po dosiahnutí remisie ochorenia sa navyše, na prevenciu relapsov WG, podávajú dlhodobu antibiotiká alebo chemoterapeutiká (najčastejšie trimethoprim/sulfamethoxazol).

Na základe našej skúsenosti s diagnostikou a liečbou pacienta s akútnym vzplanutím WG s predominantným postihnutím pľúc v iniciálnej fáze ochorenia poukazujeme na to, že globálna respiračná insuficiencia a MOF môžu byť spôsobené aj týmto pomerne zriedkavým ochorením. S podobným rýchlym nástupom a ťažkým priebehom WG sme sa ani my ani naši anesteziológovia dosiaľ v praxi nestretli. Na menej časté ochorenia treba v diferenciálnej diagnostike myslieť najmä vtedy, keď sa napriek konvenčným terapeutickým postupom klinický stav pacienta nezlepšuje. V sporných prípadoch diagnózu umožní definitívne určiť, respektíve vylúčiť zásadne až histologické vyšetrenie z vhodne odobratej vzorky z postihnutého orgánu. Sme si vedomí, že v našej kazuistike toto chýba, no vzhľadom na závažnosť klinického stavu v počiatku ochorenia, bioptické vyšetrenie nebolo možné realizovať a po stabilizácii ochorenia pacient s vyšetrením nesúhlasil. Ďalšou možnosťou je v takýchto prípadoch určenie prítomnosti špecifických auto-protilátok proti cytoplazme neutrofilných leukocytov (ANCA). WG je závažné ochorenie, v ktorého etiológii (a z toho vyplývajúcej aj efektívnej liečbe) zostáva naďalej veľa otázok. Aj keď zavedením kombinovanej IS (glukokortikoidy + cyklofosfamid) sa významne predĺžila doba prežívania pacientov s WG, agresivita tejto liečby a z nej vyplývajúce riziko sekundárnych infekcií, sú často limitujúcim faktorom. Odporúčame preto u pacientov s WG pred nasadením kombinovanej IS aj v priebehu liečby, vyšetriť aj stav

celulárnej imunity a v prípade prítomnosti imunodeficitu, liečbu doplniť o imunomodulačné prostriedky. Stav celulárnej imunity a jeho zmeny v priebehu ochorenia a terapie možno v súčasnosti najlepšie monitorovať pomocou fluorescenčne značených monoklonálnych protilátok, ktoré sa špecificky viažu na povrchové receptory buniek (tzv. anti-CD) na prietokových cytometroch. Aj v tomto prípade však platí, že výsledky treba posudzovať nielen v relatívnych, ale aj v absolútnych počtoch a hodnotiť spoločne s klinickým obrazom. V oblasti hroziacich bakteriálnych infekcií, okrem určovania lymfocytových subpopulácií a ich aktivácie, je výpovedným určením aj určenie povrchovej molekuly HLA-DR na monocytoch (14). V prípade, že nie sú tieto finančne nákladné metodiky dostupné, pre rýchlu orientáciu pomôže aj krvný obraz — t.j. počet leukocytov a relatívne, ako aj absolútne počty lymfocytov, eventuálne staršie (tzv. E-rozetové) techniky, ktoré sa v minulosti používali na určovanie počtu celkových a aktívnych T-lymfocytov. Pri poklese celkového počtu lymfocytov pod $1000 \times 10^9/l$, najmä však lymfocytov fenotypu CD4+, hrozí riziko sekundárnych infekcií (čoho modelovou situáciou je syndróm získanej imunodeficiencie — AIDS) (1, 24). V takomto prípade treba uvažovať o použití imunomodulancií s normalizačnými účinkami na celulárnu imunitu, napr. DHL. Ich indikácia však najmä v prípade takýchto ochorení patrí výlučne do rúk imunológa a reumatológa úzko kooperujúcich a s dobrým imunologickým laboratórnym zázemím. DHL je osvedčeným preparátom, ktorý zreštauuje porušené imunitné funkcie a pravdepodobne, vzhľadom na obsah ďalších biologicky aktívnych látok obsiahnutých v ňom, môže mať aj vplyv na procesy regulujúce proces regenerácie tkaniva, či zápal (12, 17, 18, 19, 20, 21). Domnievame sa, že tieto terapeutické postupy sú zatiaľ jediné, ktoré umožňujú redukovať nežiaduce účinky agresívnej nešpecifickej a neetiologickej IS až do doby, kým svitne možnosť liečiť autoimunitné ochorenia etiologicky, prípadne zvrátiť porušenú rovnováhu TH1/TH2 cytokínovej cesty napríklad použitím IL-10 ešte v prvopočiatku autoagresívneho ochorenia v bežnej klinickej praxi.

ZÁVER

Vychádzajúc z našich skúseností nielen z liečby tohto konkrétneho prípadu — pacienta s WG, ale aj iných SCHS, dovoľujeme si poukázať na to, že nielen podávaná IS navodí iatrogénnu ID, ale aj samo ochorenie je často asociované so sekundárnymi poruchami špecifickej celulárnej imunity, čo môže mať za následok niekedy až fatálne infekčné komplikácie. V takýchto prípadoch možno aplikovať imunomodulačnú terapiu tak, aby sa zabránilo závažným infekčným komplikáciám. Iba komplexný liečebný prístup (niekedy paradoxne znejúce súbežné podávanie imunosupresie a imunostimulácie) umožní udržať imunitný systém vo funkčnom

stave tak, že dokáže plniť svoje fyziologické funkcie, a tak pomôže stabilizovať aj autoimunitné ochorenie.*

*Ďakujem všetkým pracovníkom laboratórií Oddelenia klinickej imunológie a alergológie Martinskej fakultnej nemocnice v Martine a Výskumného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch, ako aj všetkým klinickým pracovníkom — aneztézológom, infektológom, pneumológom, chirurgom, reumatológom, nefrológom, internistom a ďalším, pretože starostlivosť o pacienta s WG si vyžaduje tímovú spoluprácu.

LITERATÚRA

- Crowe, S.M. et al.:** Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *Acquired Immune Defic Syndr*, 1991, č. 4, s. 770.
- Ehrhardt, R.O., Ludviksson, B.R., Gray, B., Neuarth, M., Strober, W.:** Induction and prevention of colonic inflammation in IL-2 deficient mice. *J Immunol*, 1997, č. 158, s. 566.
- Fauci, A.S., Wolff, S.:** Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine*, 1973, č. 52, s. 535.
- Fauci, A.S., Wolff, S.M., Johnson, J.S.:** Effect of cyclophosphamide upon the immune responses in Wegener's granulomatosis. *New Engl J Med*, 1971, č. 285, s. 1493.
- Hoffman, G.S., Kerr, G.S., Leavitt, R.Y., Hallahan, C.W., Lobovics, R.S., Travis, W.D., Rottem, M., Fauci, A.S.:** Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*, 1992, č. 116, s. 488.
- Jennette, J.C., Falk, R.J., Andrassy, K., Bacon, P.A., Gross, W.L., Hagen, E.C., Hoffman, G.S., Hundt, G., Kallenberg, C.C.M., McCluskey, R.T., Sinico, R.A., Rees, A., Vanes, L.A., Waldherr, R., Wiik, A.:** Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Reum*, 1994, č. 37, s. 187.
- Ludviksson, B.R., Sneller, M.C., Chua, K. S., Talar-Williams, Ch., Langford, C. A., Ehrhardt, R.O., Fauci, A.S., Strober, W.:** Active Wegener's Granulomatosis is associated with HLA-DR+ CD4+ T cells exhibiting an unbalanced Th1-type T cell cytokine pattern: Reversal with IL-10. *J Immunol*, 160, 1998, č. 7, s. 3602—3609.
- Lukáč, J., Mičková, D., Rovenský, J.:** Postihnutie dýchacieho systému pri reumatických chorobách. S. 588—618. In: Rovenský, J. a spol. (Eds.): *Reumatológia v teórii a praxi V. Martin, Osveta 1998*.
- Martinka, E.:** Úskalia klasifikácie diabetes mellitus. Autoimunitný diabetes mellitus so začiatkom v dospelom veku. Bratislava, Lufema 1999, 176 s.
- Martinka, E., Straková, J., Shawkatová I., Buc, M., Mokáň, M.:** Latent autoimmune (Type-1) diabetes mellitus in patients classified originally as type-2 diabetes. S. 1211—1216. In: Talwar, G.P., Nath, I., Ganuly, N.K., Rao, K.V.S (Eds.): *Proceedings of 10th International Congress of Immunology, Monduzi Editore, 1998*.
- Noronha, I.L., Kruger, C., Andrassy, K., Ritz, E., Waldherr, R.:** In situ production of TNF-alfa, IL-1 beta and IL2R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1993, č. 43, s. 682.
- Pekárek, J., Čech, K.:** Léčebné využití preparátu Transfer faktor SEVAC a perspektiva využití jednotlivých složek dialyzátu homogenátu leukocyty. *Prakt Lék*, 66, 1986, s. 499—508.
- Rasmussen, N., Petersen, J.:** Cellular immune responses and pathogenesis in c-ANCA positive vasculitides. *J Autoimmun*, 1993, č. 6, s. 227.
- Rauová, E., Rovenský, J., Lukáč, J., Pekárek, J.:** Expresivita HLA-DR antigénov na monocytoch pri zápalových reumatických ochoreniach. *Rheumatologia*, 5, 1991, č. 4, s. 205—210.
- Rodrigues, J.F., Bell, D.A.:** Vasculitic Syndromes. *Can Fam Physician*, 1987, č. 33, s. 363—368.
- Ronco, P., Verroust, P., Mignon, F., Kourilsky, O., Vanhille, P., Meurier, A. Merry, J.P., Morel, M.L.:** Immunopathological studies of polyarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis: a report of 43 patients with 51 renal biopsies. *Q J Med*, 1983, č. 52, s. 212.
- Rovenský, J., Pekárek, J., Rauová, E., Lukáč, J., Žlnay, D., Čech, K.:** Imunomodulačné liečebné postupy pri zápalových reumatických chorobách pomocou dialyzovaného homogenátu leukocytov. S. 891—895. In: Rovenský, J. a spol. (Eds.): *Reumatológia v teórii a praxi V. Martin, Osveta 1998*.
- Rovenský, J., Pekárek, J.:** Zásady imunomodulačnej liečby difúzných chorôb spojiva. *Novinky Med*, 1984, s. 7—7.
- Rovenský, J., Rauová, E., Raffayová, H., Pekárek, J., Vlček, F.:** Možnosti úpravy sekundárneho imunodeficitu spôsobeného metotrexátom pri psoriatickej artritíde pomocou dialyzovaného homogenátu leukocytov. *Zprávy Sevac*, 1992, s. 35—41.
- Rovenský, J., Mucska, I., Redhammer, R., Pekárek, J., Pružinec, P.:** Wegener's granulomatosis: some comments on the diagnosis and therapy. S. 349—353. In: Takehiko F., Shigeru S., Yoji I., Fumio K., Yutaka Y. (Eds.): *Recent Advances in Transfer Factor and Dialyzable Leucocyte Extracts, Mazuren Co. Tokyo, Japan*.
- Rovenský, J., Mucska, I., Redhammer, R., Pekárek, J., Pružinec, P.:** Príspevok k diagnostike a liečbe Wegenerovej granulomatózy. *Fysiat Věst*, 69, 1991, č. 1, s. 39—44.
- Rovenský, J., Cebecauer, L., Lukáč, J.:** Klinický význam autoprotilátok pri systémových chorobách spojivového tkaniva. S. 235—254. In: Rovenský, J. a spol. (Eds.): *Reumatológia v teórii a praxi V. Martin, Osveta 1998*.
- tenBerge, I.J., Wilmink, J.M., Meyer, C.J., Surachno, J., tenVeen, K., Balk, T.G., Schellekens, P.T.:** Clinical and immunological follow-up of patients with severe renal disease in Wegener's granulomatosis. *Amer J Nephrol*, 1985, č. 5, s. 21.
- Wakefield, D.:** Acquired immunodeficiency, postviral states and chronic fatigue syndrome. Chapter 4. S. 59—72. In: Bradley, J., McCluskey, J. (Eds.): *Clinical Immunology. Oxford, Oxford University Press 1997*.
- Weyand, C.M., Schonberger, J. Oppitz, U., Hunder, N.N, Hicok, K.C., Goronzy, J.J.:** Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. *J Exp Med*, 1994, č. 179, s. 951.
- Weyand, C.M., Hicok, K.C., Hunder, G.G., Goronzy, J.J.:** Tissue cytokine pattern in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med*, 1994, č. 121, s. 484.
- Wiik, A.:** Protilátky proti cytoplazme neutrofilov. S. 263—276. In: Rovenský, J. (Ed.): *Reumatológia v teórii a praxi V. Martin, Osveta 1998*.

Do redakcie došlo 7.4.2000.

Adresa autorky: MUDr. J. Straková, Oddelenie klinickej imunológie a alergológie Martinskej fakultnej nemocnice, Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovensko. E-mail: strakova@mf.n.sk

JUBILEUM

PROFESOR MUDr. MIROSLAV VYKYDAL, DrSc., JUBILUJÍCÍ

12. dubna 2001 se dožívá 80 let náš přední internista a jeden se zakladatelů a nestorů české revmatologie prof. MUDr. M. Vykydal, DrSc., emeritní přednosta III. interní kliniky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.

Chtěl bych s jubilantem spíše vzpomínat jako přítel a spolupracovník, protože naše spolupráce začala v r. 1951, tedy před půl stoletím a v r. 1952 jsme uveřejnili naši prvou společnou publikaci.

Jeho cesta lékaře, pedagoga a vědce je spojena se jmény Blatný, Lukl, Lenoč a Siťaj. Profesor Blatný jako symbol moravské internistické školy, jeden ze zakladatelů lékařské fakulty Palackého univerzity v Olomouci. Prof. Vykydal začal u něj pracovat v r. 1949, profiloval se v revmatologii a Blatný jej v tomto směru podporoval. Po smrti profesora Blatného nastoupil na interní klinice jako přednosta profesor Lukl, jenž přinesl do Olomouce vysoký standart vnitřního lékařství, který získal stykem s americkou medicinou. Tomuto se bylo nutno přizpůsobit i v nadstavbových oborech a Miroslav Vykydal to dokázal výzkumnou spoluprací s teoretickými ústavami — farmakologií, patologickou anatomii, mikrobiologií. Výsledkem této spolupráce byly práce, které dosáhly mezinárodního uznání.

Moravské Olomouci zůstal Vykydal věrný celoživotně. Městu, které vytváří ideální prostředí pro práci univerzity — s historickým a kulturním zázemím, se všemi přednostmi velkoměsta, ale zároveň s poklidem pro práci, který postrádají velké metropole. Odtud směřoval prof. Vykydal (mimo pracovní pobyty v zahraničí) do Prahy k profesorovi Lenočovi, který byl jeho učitelem v revmatologii, a do Piešťan k profesorovi Siťajovi, zakladateli slovenské revmatologie, který se stal jeho přítelem. Toto směřování na Slovensko trvá dodnes v podobě spolupráce s tamním revmatologickým ústavem a jeho pracovníky.

Odborný profil jubilanta byl opakovaně zhodnocen. Přesto — vzhledem na to, že je našemu kultovnímu prostředí vlastní schopnost zapomínat — bych chtěl některé jeho vědecké priority znovu vzpomenout. V počátcích vědecké cesty prof. Vykydala byla centrem jeho zájmu léčba revmatických chorob. Je to pochopitelné, protože (musíme si uvědomit,

že to byl rok 1949) tehdejší rozsah léčebného potenciálu revmatologie se omezoval zhruba na salicyláty, pyrazolidiny a těžké kovy. V té době prof. Vykydal začíná intenzivně hledat další farmakoterapeutické možnosti. Z této doby jsou to práce o implantacích žláz s vnitřní sekrecí, použití insulínových hypoglykemií. Vše směřovalo k tomu, aby se nahradil léčebný účinek právě objeveného a pro nás (podobně jako pro jiná pracoviště v zahraničí) nedostupného kortizonu. Byl to doslova donkichotský boj o zlepšení osudu nemocných s revmatoidní artritidou.

Olomoucká lékařská fakulta byla vždy bohatá na vynikající osobnosti. V té době to byl mimo jiné prof. Kabelík a prof. Šantavý. Vzpomínám tato jména úmyslně. Profesor Kabelík byl inspirátorem přípravy Devenanů, zejména Cuprum Devenanu, což byl přípravek, který profesor Vykydal začal používat v terapii ankylozující spondylitidy. Profesor Šantavý, objevitel celé řady derivátů kolchicinu byl dalším spolupracovníkem jubilanta a společně využili kolchicinové preparáty v experimentální terapii systémových revmatických chorob a je třeba jen litovat, že tento výzkum byl díky nepříznivým okolnostem přerušeno. Následovaly rozsáhlé práce o použití antimalarik v revmatologii a interní medicíně vůbec (většina z nich jsou platné dodnes), svoji dobu předbíhající práce o viskosuplementaci kloubů, avantgardní studie o kloubní biopsii. Jeho monografii o antimalaricích hodnotil profesor Lenoč v předmluvě: „Proto každý praktik by měl číst tuto publikaci badatele, který u nás i na mezinárodním poli ukázal svoje kvality. Jeho kniha je opřena o bohatou osobní zkušenost a vědeckou práci. Je jedinou toho druhu ve světové literatuře“. To je jen krátký výčet některých hlavních témat jeho výzkumné činnosti, aby bylo možno naznačit široký záběr jublantovy aktivity. Významná byla i činnost, kterou bych nazval „inspirativní“. Prof. Vykydal díky své široké invenci byl schopen dodávat neomezený počet podnětů pro výzkumnou práci svým spolupracovníkům a těm, kteří chtěli „slyšet“ a do práce se zapojit.

Sám si vzpomínám, jak kolegu Klabusaye a mne upozornil v r. 1953 na čistě experimentální práci maďarských autorů o pokusném otoku vyvolaném hyaluronidázou (v té

době velmi moderní enzym). Té práce by si nikdo z nás nevěšiml — na jejím podkladě se nám podařil malý a zajímavý objev neurogenní regulace pokusných zánětů.

Mimo práce pedagogické a vědecké byl i organizátorem a díky jemu měla v té době Olomouc pověst uznávaného revmatologického centra. Tato tradice je v posledních letech opět ožívána na klinice, kterou jubilant před lety vedl.

Profesor Vykydal byl nadán, co možno označit jako „životní neklid“ nikoliv v pejorativním smyslu slova, ale něco jako !elán vital!, který živil jeho neutuchající zájem o lékařskou vědu, o umění a poznávání cizích krajů.

Sám jubilant vždy zdůrazňoval, že „finis coronat opus“, a proto bych se chtěl zastavit u posledních 10 let jeho života, které prožívá v důchodu. V tomto období nám prof. Vykydal ukazuje, jak má vypadat aktivní stáří vysokoškolského učitele. Především pokračuje v neúnavném sledování pokroků vnitřního lékařství a revmatologie. To mu umožňuje, aby byl poučeným recenzentem nových lékařských monografií. Stále je žádán o funkci oponenta výzkumných záměrů, habilitačních, doktorských a jiných prací. V této funkci cestuje s láskou obzvláště na Slovensko. Neodmítá ale také pozvání, aby byl řečníkem při vernisážích výstav obrazů předních moravských umělců u nás, ale i v zahraničí. K tomu jej předurčuje i jeho dlouholehlý soustavný zájem o výtvarné umění, který přerostl

v znalosti již téměř profesionální. K tomu třeba přičíst i jeho lásku k divadlu a opeře — není snad týdne, aby nenavštívil divadlo. Dobře víme, že jeho návštěvy měst u nás i v cizině jsou vždy spojeny s návštěvou výstav, galerií a divadel. Při tom nedělá rozdíl mezi galerií malého moravského města a galeriemi světovými. Všem věnuje stejnou pozornost.

Je v tom neúnavný a sám mám na společné cesty mnoho vzpomínek, kdy jubilant neúnavně naléhal, abychom viděli ten, nebo onen kostel, stavbu, výstavu atd. I na závěr oponentury mojí doktorské práce, kdy mi byl oponentem, vedla naše cesta nikoliv k oslavě, ale na několik pražských výstav (byli jsme v té době v Praze hosty).

A tak se zdá, že profesor Vykydal znovu objevil elixír aktivního stáří jako kombinaci trvalého pohybu duše i těla spojeného s moudrým nadhledem, pramenícím z životní zkušenosti. V tibetštině existuje pojem úsilí, které znamená trvalý, nepřerušovaný zájem o všechny životní činnosti. Toto úsilí by mělo být podle tibetské moudrosti „stálé jako proud tekoucí vody“.

Přeji Ti za sebe a Tvoje přátele, aby toto životní úsilí Tě v příštích letech neopouštělo spolu s pocitem životního uspokojení a štěstí.

Tvůj Karel Trnavský

RESEARCH LETTERS

DRUG ALLERGY IN SJÖGREN'S SYNDROME

M. PANCHOVSKA, Y. SHEITANOV

Clinic of Rheumatology, Medical University, Sofia, Bulgaria

The primary Sjögren's syndrome (pSS) is an autoimmune exocrinopathy, with includes various glandular and extraglandular (systemic) manifestations. The treatment is sometimes difficult because of drug allergy.

We now report a high frequency of drug allergy in patients with pSS. Out of 50 patients with pSS, treated at the Clinic of Rheumatology in the Medical University — Sofia, Bulgaria, 31 patients (62 %) experienced symptoms of drug allergy — urticaria or maculopapular rash. Allergy to penicillin and derivatives — 6, sulphonamids — 2, aspirin — 8 and diclophenac — 5 was established.

The frequency found was compared with drug allergy in 46 patients with rheumatoid arthritis (RA), which were similar in age and sex. Only 15 patients (21,73 %) had allergic reactions to drug intake — 6 after penicillin, 2 after tetracyclin and 2 after aspirin. Other researches have also reported a high frequency of drug allergy in patients with pSS (1, 2, 3).

Some authors are trying to associate these facts with genetic predisposition — DR3 antigen (4).

The established frequency of drug allergy concerns the most frequent prescribed antibiotics and NSAID.

These data require asking about allergic reactions in patient with pSS and assessing the ratio usefulness/risk when prescribing the indicated drugs.

REFERENCES

1. Katz J., Marmary Y., Livnen A.: Drug allergy in Sjögren's syndrome. *Lancet*, 337, 1991, s. 239.
2. Fukui A., Nakashima Y., Kimura K.: Anesthetic management of a patient with Sjögren's syndrome associated with an allergic reaction to various antiphlogistic. *Masui*, 40, 1991, č. 4, s. 627—631.
3. Takahashi H.: Asymptomatic primary Sjögren's syndrome in a patient with penicillin drug eruption. *J Dermatol*, 23, 1996, č. 3, s. 439—446.
4. Hashimoto S., Michalski J.P., Berman M.A., Mc Combs C.: Mechanism of a lymphocyte abnormality associated with HLA-B8/DR3. *Clin Exp Immunol*, 79m 1990, s. 227—232.

Correspondence to:

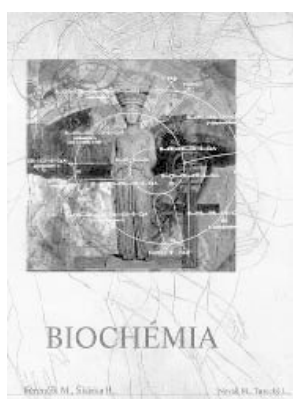
Panchovska Maria, M.D., Clinic of Rheumatology, Medical University, Sofia, Bulgaria.

e-mail: mar_pan@abv.bg

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

BIOCHÉMIA

M. FERENČÍK, B. ŠKÁRKA, M. NOVÁK, L. TURECKÝ
 Bratislava, Slovak Academic Press 2000, 952 strán.



Dielo autorov prof. Ferencíka, prof. Škárku, prof. Nováka a dr. Tureckého *Biochémia*, ktoré vydalo vydavateľstvo Slovak Academic Press v Bratislave roku 2000, zaujme každého už pri prvom pohľade výtvorným stvárnením východísk, obsahu, zaradenia v živote človeka a smerovania biochémie.

Biochémia je pôvodná slovenská vysokoškolská pregraduálna a postgraduálna učebnica určená študentom

medicíny, chémie, prírodných vied, farmácie, veterinárnej medicíny a ďalších smerov štúdia. Na 952 stranách v 32 kapitolách poskytuje súčasné poznatky o štruktúre, vlastnostiach a biologických funkciách molekúl, ktoré sú tradičným predmetom biochémie (enzýmy, vitamíny, sacharidy, lipidy, peptidy a proteíny, nukleové kyseliny a ich nadmolekulové štruktúry), ale aj o informačných systémoch na úrovni bunky a makroorganizmu (hormónový, nervový, imunitný), o základoch molekulevej biológie, genetiky a fyziológie, o molekulových biotechnológiách, o patobiochémií a klinickej biochémií, o osobitostiach metabolizmu liečiv a iných xenobiotík, mikroorganizmov a rastlín. Text je doplnený inštruktívnymi obrazovými a tabuľkovými prílohami.

Pri prezentácii tohto výnimočného diela 20.11.2000 v Zrkadlovej sieni Primaciálneho paláca v Bratislave odznelo veľa výstižných a výnimočných hodnotení. A práve z týchto vyjadrení chcem niektoré na dokreslenie celkového pohľadu na prezentované dielo vybrať.

Výnimočnosť diela je v niekoľkých jeho atribútoch: autori nadväzujú na kontinuitu predchádzajúcich vydaní a hoci je toto vydanie samostatné, ide vlastne o 5. podstatne rozšírené a doplnené vydanie *Biochémie*, čo má osobitne u nás mimoriadnu hodnotu.

Významným prvkom je integrujúca hodnota diela pre výučbu na viacerých fakultách, ba dokonca viacerých vysokých školách. V súčasnosti hovoríme v súvislosti s kreditovým systémom štúdia o otváraní sa Univerzity Komenského

nielen dovnútra, ale aj navonok. Myslíme najmä otváranie sa pre študentov. Autori svojim dielom *Biochémia* vytvorili most, ktorý spája Lekársku fakultu, Prírodovedeckú fakultu, Farmaceutickú fakultu v rámci Univerzity Komenského, ale aj Chemicko-technologickú fakultu Slovenskej technickej univerzity v Bratislave, či Veterinársku fakultu Univerzity P.J. Šafárika v Košiciach.

V tomto kontexte je dôležité vyzdvihnúť vysokú didaktickú úroveň diela, jeho zrozumiteľnosť a nadčasovosť, čím významnou mierou môže prispieť k formovaniu tvorivého myslenia u našich študentov.

Ďalšia výnimočnosť diela je v osobitnom prínose autorov, najmä prvého autora, ktorý má mimoriadny cit a schopnosť pracovať s odbornou terminológiou v prostredí spisovnej slovenčiny. Dielo má z tohto dôvodu aj vysokú jazykovednú hodnotu, upresňuje a rozvíja spisovnú terminológiu nielen v oblasti odboru biochémie, ale v celom systéme biologicko-lekárskeho vied.

Vysoko možno oceniť aj výtvorné spracovanie na prebale knihy. Autori nadviazali na moderný trend v posledných rokoch a využili schopnosť umelca stvárniť vnútorný obsah a predmet diela. O tom, že toto stvárnenie je mimoriadne, veľmi citlivé a výpovedné, sa môže presvedčiť každý pri pohľade na knihu.

Autori sa pripojili k moderným trendom pri tvorbe učebných textov. Pokiaľ učebnice spred niekoľkých desiatok rokov boli v podstate jediným zdrojom informácií – dnešné učebnice, učebné texty a vedecké monografie predstavujú nový druh spracovania, výberu a začlenenia informácií. Tvorba sa presúva z pozície objavenia faktu do pozície objavenia vzťahu a súvislostí. Porozumieť týmto vnútorným vzťahom a jasne ich formulovať, to je tá najzásľušnejšia tvorivá práca autorov – aj keď u nás stále veľmi málo hodnotená a bohužiaľ nedocenená ani na našich vysokých školách.

Na záver želim autorom, aby ich knihu prijali do svojich knižníc všetci, ktorým je určená, aby sa stala sprievodcom vysokoškolského štúdia, aby z nej čerpali múdrosť a celkom nové impulzy pre svoj profesionálny život nielen lekári, ale aj prírodovedci, chemici, farmaceuti a veterinári, študenti i absolventi.

M. BERNADIČ