

*PREHLADNÝ REFERÁT***IMUNOPATOGENÉZA REUMATOIDNEJ ARTRITÍDY**M. BUC, J. ROVENSKÝ¹**IMMUNOPATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

Imunologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

Prednosta: prof. MUDr. M. Buc, DrSc.

¹Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany

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

Súhrn

Reumatoidná artritída (RA) je chronické, systémové zápalové ochorenie. Napriek mnohým rokom štúdií zostáva etiológia RA doteraz neznáma. V súčasnosti sa predpokladá, že RA vzniká ako následok expozície geneticky predisponovaného jedinca patognomickému, v súčasnosti ešte neznámemu, mikroorganizmu. V iniciácii a udržiavaní zápalu synovie majú principiálnu úlohu T-lymfocyty, ich subpopulácia T_H1 a cytokíny, najmä TNF. Zápalový proces je komplexný, zúčastňujú sa na ňom cytotoxické bunkové mechanizmy, protilátky, imunokomplexy, zápalové mediátory a iné mechanizmy, ktoré zodpovedajú za lokálne, ako aj za systémové zmeny. Rozsah, v akom sa u daného jedinca prejaví klinické príznaky, závisí od interakcie jeho genetických, hormonálnych a imunitných daností. **Kľúčové slová:** cytokíny, HLA-DR4, imunokomplexy, protilátky, T_H1-lymfocyty.

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic inflammatory disorder. Despite many years of study, the etiology of RA remains undefined. It is currently believed that RA results from the exposure of a genetically susceptible host to the relevant, but currently unknown, microorganism(s). Data suggest that T_H1 lymphocytes and cytokines, esp. TNF, play a critical role in the initiation and perpetuation of synovial inflammation. The autoimmune process is rather complex, cytotoxic cellular mechanisms, proinflammatory cytokines, antibodies, immune complexes, mediators of inflammations, etc., all of them contribute to the synovial and systemic inflammation. The extent to which clinical manifestations develop in a given individual depends upon a variety of genetic, hormonal, and immunologic host variables. **Key words:** antibodies, cytokines, HLA-DR4, immune complexes, T_H1-lymphocytes.

Reumatoidná artritída (RA) je chronické zápalové ochorenie, ktoré patrí k systémovým autoimunitným chorobám. RA sa vyskytuje na celom svete s prevalenciou približne 1 %. Vo všetkých populáciách sú najčastejšie postihnuté ženy, približne 3-krát častejšie ako muži. Príčina vývinu RA nie je dodnes známa, predpokladá sa, že ide o chorobu, ktorú u geneticky predisponovaných jedincov spúšťa nejaký mikroorganizmus. Genetický faktor vystupuje do popredia najmä pri sledovaní konkordantnosti vývoja RA u jednovaječných dvojčiat, ktorá sa pohybuje na úrovni 30 % oproti 5 % u dizygotných dvojčiat. Ide o polygénovo podmienenú chorobu, pričom podstatný podiel na genetickej predispozícii pripadá na HLA-komplex; účasť HLA-génov sa odhaduje až na 40–50 % (tab. 1).

Reumatoidná artritída je asociovaná s antigénom HLA-DR4. Tento antigén možno ďalej rozdeliť na päť podtypov: HLA-Dw4, -Dw10, -Dw13, -Dw14, -Dw15. Sekvenčnou analýzou aminokyselín v refazcoch týchto podtypov sa zistilo, že rozdiely medzi nimi sa lokalizujú do tretej hypervaria-bilnej oblasti (pozícia 65 až 74) DRβ-refazca. Asociácia RA s antigénmi HLA-DR4, -Dw4 (determinované alelou HLA-DRB1*0401) a antigénmi HLA-DR4, -Dw14 (determinované alelou HLA-DRB1*0404 alebo HLA-DRB1*0408) je typická pre kaukazoidnú populáciu, v japonskej populácii sa pozoruje asociácia s HLA-DR4, -Dw15. Aj v kaukazoidnej populácii však iba 70 % chorých má antigény HLA-DR4, -Dw4 alebo HLA-DR4, -Dw14; ostatní majú iné HLA-antigény, najmä HLA-DR1, ktorý je typicky asociovaný

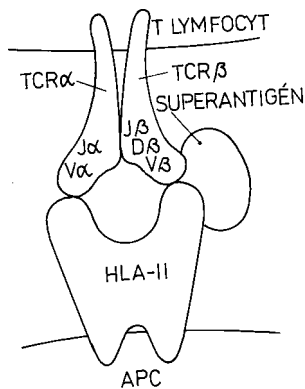
Tab. 1. Konkordantnosť vývoja reumatoidnej artritídy (podľa Thomson a Maini, 1997).

Rizikový faktor	%
prevalencia v mužskej populácii	0,7
prevalencia v ženskej populácii	1,6
konkordantnosť u súrodencov	5,0
konkordantnosť u súrodencov – chlapcov	3,0
konkordantnosť u súrodencov – dievčat	9,3
konkordantnosť u súrodencov – jednovaječných dvojčiat	30,0
HLA-identickí súrodenci toho istého pohlavia	15,5
HLA-identickí séropozitívni súrodenci toho istého pohlavia	20,5

Tab. 2. Možné etiologické agensy reumatoidnej artritídy.

Baktérie	Mycobacterium Escherichia coli Proteus mirabilis
Baktérie schopné produkovať superantigény	Streptococcus, sk. A Staphylococcus Mycoplasma arthritidis Clostridium perfringens Yersinia enterocolitica
Vírusy	Vírus rubeoly Parvovírus, kmeň B19 EBV Cytomegalovírus Vírus hepatitídy B HTLV-1

Legenda: EBV – vírus Epsteina a Barrovej, HTLV – „human T-lymfocyte vírus“



Obr. 1. Vázba superantigénu na molekuly antigénového receptora T-lymfocytov a antigény HLA-DR. Superantigén (SA) sa viaže na β -reťazec antigénového receptora T-lymfocytov (TCR), a to na jeho variabilnú oblasť V β . Predtým ako sa SA nadviaže na TCR, musí sa nadviazať na α -reťazec HLA-DR antigénov, ktoré sa nachádzajú v membráne buniek prezentujúcich antigén (APC, napr. makrofágov). Takýmto spôsobom SA súčasne aktivuje makrofágy, ako aj T-lymfocyty, výsledkom čoho je syntéza početných cytokínov, ktoré potom ďalej rozvíjajú imunitný alebo zápalový proces.

s RA predovšetkým u Židov (u nich sa nepozoruje nijaká asociácia s HLA-DR4). U severoamerických Indiánov kmeňa Yakima sa zase pozoruje asociácia RA s HLA-DR6, -Dw16. Ako teda vysvetliť tieto nálezy? Vysvetlenie ponúka epitopová hypotéza, t.j. že určitá štruktúrna a funkčná ekvivalentnosť tretej hypervariabilnej oblasti v inak celkom rozdielnych DR β -reťazcoch môže byť tým spoločným menovateľom pozorovaných asociácií. Epitopovú hypotézu podporujú aj experimentálne výsledky. Vytvorili sa klony T-lymfocytov, ktoré na terčových bunkách špecificky rozpoznávali HLA-DR4, -Dw14. Tieto klony pozitívne reagovali s terčovými bunkami všetkých 23 séropozitívnych RA-pacientov, hoci nie všetci mali HLA-DR4. Ôsmi z 23 nemali HLA-DR4, a napriek tomu s klonmi lymfocytov reagovali, to znamená, že všetci mali spoločný epitop. K rovnakým záverom dospela i génová analýza. Všetci chorí, ktorí mali „reumatoidný“ epitop, mali aj rovnakú sekvenciu nukleotidov. Rovnaká sekvencia nukleotidov sa našla aj vo všetkých asociovaných alelách, t.j. HLA-DR1; HLA-DR4, -Dw4; HLA-DR4, -Dw14; HLA-DR6, -Dw16.

Hlavná biologická úloha HLA-molekúl je v prezentácii peptidov pochádzajúcich z proteínových antigénov endogénneho alebo exogénneho pôvodu. Prezentované antigény následne rozpoznávajú T-lymfocyty, ktoré sériou interakcií s ďalšími bunkami imunitného systému rozvíjajú imunitnú odpoveď. Z akého antigénu však pochádza „artritogénny“ peptid pri RA, nie je zatiaľ známe. Predpokladá sa, že celý autoimunitný proces spúšťa infekcia. V súvislosti s vývojom RA sa dávajú do súvislosti viaceré mikroorganizmy (tab. 2). Akým mechanizmom však pôsobia, nie je jednoznačne dokázané. Existujú viaceré možnosti: 1. Pretrvávajúca infekcia kĺbov alebo pretrvávanie mikróbných antigénov v synovii vedie k chronickému zápalu s následným poškodením kĺbov. 2. Mikroorganizmy zmenia štruktúru vlastných antigénov, ktoré sa následne stávajú terčom útoku vlastných buniek imunitného systému. 3. Podobnosť (molekulové mimikry) medzi prezentovaným peptidom mikróbného antigénu a vlastného antigénu. Imunitná odpoveď pôvodne namierená proti mikroorganizmu sa takto presunie na reakciu proti vlastným štruktúram. 4. Mikroorganizmy pôsobia ako superantigény (obr. 1). V našom organizme existujú potencionálne autoagresívne klony T-lymfocytov, ktoré sú však za fyziologických okolností neaktívne. Ak sa však aktivujú, napr. superantigénmi, situácia sa zásadne zmení a výsledkom je autoimunitný proces. Každá z uvedených hypotéz má svoje racionálne jadro a experimentálne overené opodstatnenie. Je pravdepodobné, že mechanizmus indukcie autoimunitných procesov pri RA nie je jednotný, ale rozdielny, resp. je kombináciou viacerých možností. V súčasnosti sa preferuje hypotéza, že „reumatoidný“ epitop predisponujúcich HLA-molekúl vedie k prezentácii imunogénneho fragmentu („artritogénneho“ peptidu), ktorý indukuje imunopatologické mechanizmy vedúce k manifestácii choroby.

Artritogénny peptid môže pochádzať z niektorého z mikroorganizmov, o ktorých sa dokázalo, že by mohli indukovať RA (tab. 2); v poslednom čase sa sústreďuje pozornosť najmä na HSP65 baktérie *Mycobacterium tuberculosis*.

Proteíny šoku (HSP – heat shock proteins) majú svoje pomenovanie z pozorovania, že bunka ich syntetizuje pri zvýšených teplotách organizmu (horúčkové stavy). Úlohou HSP je zabrániť ireverzibilnému poškodeniu DNA, enzýmov a iných biologicky významných proteínov. Neskôr sa dokázalo, že HSP vznikajú aj pri anoxii alebo pri expozícii na reaktívne radikály kyslíka a že za fyziologických okolností plnia v bunke dôležitú úlohu ako šaperóny. HSP sa nachádzajú v prokaryotických aj eukaryotických bunkách, pričom stupeň homológnosti medzi nimi je vyše 50 %.

Imunogénne fragmenty pochádzajúce z HSP sa často nachádzajú naviazané na vlastné HLA-molekuly triedy II a dokonca u zdravých ľudí možno dokázať T-lymfocyty, ktoré takto prezentované HSP-imunogénne fragmenty rozpoznávajú. Napriek tomu za fyziologických okolností sa autoimunitný proces nespúšťa. Predpokladá sa, že pri infekcii sa vytvoria T-lymfocyty reagujúce s imunogénnym fragmentom pochádzajúcim z HSP mikroba (HSP sú veľmi silné imunogény) a v dôsledku vysokého stupňa homológnosti začnú reagovať aj proti imunogénnemu fragmentu z autológneho HSP. Pri RA sa dokazujú T-lymfocyty, ktoré sú schopné reagovať s HSP65 pochádzajúceho z *M. tuberculosis*; súčasne u chorých sa v bunkách synovie nachádza zvýšené množstvo HSP65. Stupeň homológnosti medzi oboma HSP65 je približne 70 %.

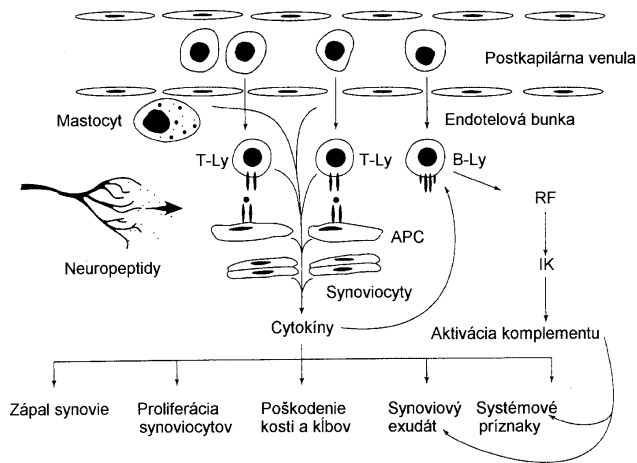
HLA-antigény, resp. gény predisponujúce zodpovedajú nielen za vnímavosť k chorobe, ale aj za vážnosť priebehu ochorenia, pričom najvážnejší je u chorých, ktorý sú heterozygotní, t.j. majú antigény HLA-Dw4 a HLA-Dw14.

Patogenéza RA je jednoznačne spojená s účasťou imunitných mechanizmov v iničiálnych štádiách choroby, ako aj pri priamom poškodzovaní terčových štruktúr. V počiatočných fázach choroby najvýznamnejšiu úlohu majú najmä T-lymfocyty. Svedčia o tom aj empirické skúsenosti. Pri liečbe RA, pri ktorej dochádza k odstráneniu T-lymfocytov alebo potlačeniu ich funkcie (napr. pri leukaferéze, pri používaní imunosupresívnych liečiv, ako je cyklosporín A, pri AIDS, pri používaní monoklonových protilátok anti-CD3 a pod.), dochádza ku klinicky zlepšenému stavu. V synovii dochádza k akumulácii lymfocytov, ktoré predstavujú až 50 % všetkých buniek prítomných v zápalovom infiltráte. Ide predovšetkým o CD4⁺-lymfocyty s fenotypom aktivovaných buniek (CD45RO⁺, CD29⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺), len niekoľko má fenotyp naivných buniek (CD45RA⁺). Cytokinový profil pomocných T-lymfocytov naznačuje, že tieto bunky patria k T_H1-subpopulácii. Práve nedostatok syntézy T_H2-cytokínov, najmä IL-4, IL-13 a IL-10 môže prispievať k nekontrolovanému zápalovému procesu, pretože tieto cytokíny patria k proti-

Tab. 3. Pôsobenie cytokínov pri reumatoidnej artritíde.

Príznaky	Cytokín
<i>I. Zápal synovie</i>	
a) Adherencia k endotelu	IL-1, TNF- α , IFN- γ
b) Chemotaxia pre T-lymfocyty	RANTES
c) Aktivácia T-lymfocytov	IL-1, TNF- α , IL-6, IL-2
d) Diferenciácia B-lymfocytov	IL-1, TNF- α , IL-6, IL-2, IFN- γ
e) Expresia HLA-antigénov	IFN- γ , TNF- α
f) Aktivácia makrofágov	IFN- γ , GM-CSF, IL-2, IL-17
<i>II. Zápalový exsudát</i>	
a) Chemotaxia pre neutrofilu	IL-8, TNF- α
b) Aktivácia neutrofilov	IL-8, GM-CSF, TNF- α
<i>III. Proliferácia synoviocytov</i>	
a) Rast fibroblastov	IL-1, TGF- β , PDGF, FGF
b) Neovaskularizácia	TNF- α , TGF- β , FGF
<i>IV. Deštrukcia chrupky a kosti</i>	
a) Aktivácia chondrocytov	IL-1, TNF- α
b) Aktivácia fibroblastov	IL-1, TNF- α
c) Aktivácia osteoklastov	IL-1, TNF- α
<i>V. Systémové príznaky</i>	
a) Horúčka	IL-1, TNF- α
b) Proteíny akútnej fázy	IL-1, TNF- α , IL-6

zápalovým a môžu vyvažovať nepriaznivé pôsobenie prozápalových cytokínov IL-1, IL-6 a predovšetkým TNF- α . TNF- α je veľmi významný cytokín, ktorý nielen sám osebe zodpovedá za rozvoj lokálnych aj celkových zápalových reakcií, ale je aj kľúčovým regulátorom produkcie ďalších cytokínov, ktoré sa zúčastňujú na imunopatologických procesoch, najmä IL-1, GM-CSF, IL-6 a IL-8. Významným T_H1-cytokínom sa ukazuje predovšetkým IL-17, ktorý pôsobením na makrofágy a synoviocyty podporuje produkciu prozápalových cytokínov. Aktivované pomocné T-lymfocyty sa vyskytujú najmä perivaskulárne, čo je v kontraste s CD8⁺-T-lymfocytmi, ktoré sú v synovii skôr roztrúsené. Väčšina T-lymfocytov má antigénový receptor TCR $\alpha\beta$ a len menšia časť (ale väčšia ako v periférnej krvi) nesie receptor TCR $\gamma\delta$. Prítomné sú aj makrofágy. Tým je daný predpoklad začatia a udržania priebehu imunitnej odpovede, pretože sú to predovšetkým makrofágy, ktoré prostredníctvom svojich HLA-antigénov triedy II prezentujú T-lymfocytom patognomický antigén, resp. imunogénny peptid, ktorý z neho pochádza. Makrofágy sú aj významným producentom prozápalových cytokínov a chemokínov. Ukazuje sa, že dysregulácia produkcie cytokínov zodpovedá za najdôležitejšie imunopatologické zmeny (tab. 3). V synovii sa nachádzajú aj zárodočné centrá typické pre lymfatické uzliny, pre ich oblasť závislú od B-lymfocytov. V týchto centrách dochádza k tvorbe početných autoprotlátok, ktoré po väzbe so svojimi autoantigénmi vytvárajú imunokomplexy. Tieto následne indukujú zápalový proces, na ktorom sa podieľajú najmä polymor-



Obr. 2. Schéma imunopatologického procesu pri reumatoidnej artritíde (vysvetlenie v texte). APC – bunka prezentujúca antigén, B-Ly – B-lymfocyt, IK – imunokomplex, RF – reumatoidný faktor, T-Ly – T-lymfocyt.

fonukleárne leukocyty. Neutrofilmi svojimi proteolytickými enzýmami a reaktívnymi radikálmi kyslíka a dusíka poškodzujú extracelulárnu matrix a chrupku. Prechod neutrofilov do synoviovej tekutiny podporujú aj ďalšie pre RA charakteristické zmeny. Predovšetkým ide o neovaskularizáciu. Formovanie nových subsynoviových ciev, spolu s proliferáciou synoviocytov, ktoré je regulované cytokínmi PDGF, FGF a TGF- β , je jednou z podstatných zmien, ktorá prispieva k rozvoju patologického procesu. Navyše endotel týchto ciev má charakter HEV („high endotel v unules“), t.j. ide o endotel, ktorý podporuje prechod leukocytov cez stenu ciev. Tomuto prechodu napomáha aj zvýšená expresia adhezívnych molekúl v membránach endotelových buniek (ICAM-1, VCAM-1, menej selektín E) (obr. 2).

Chronický zápal synovie vedie k vytvoreniu pannusu. Toto granulačné tkanivo sa skladá z početných buniek rôzneho typu. Zahrňuje lymfocyty, makrofágy, fibroblasty, synoviocyty a mastocyty. Invázia pannusu a syntéza proteolytických enzýmov je priamou príčinou deštrukcie chrupky, erózie subchondrálnej kosti a poškodzovania periartikulárnych štruktúr. Na poškodzovaní sa zúčastňujú metaloproteinázy (kolagenáza, stromelyzín) a iné proteolytické enzýmy (elastáza, katepsín B a G, želatináza), ktoré sú uvoľňované aktivovanými makrogámi, fibroblastami, synoviocytmi a chondrocytmi ako odpoveď na prozápalové cytokíny, najmä IL-1 a TNF- α . Priartikulárna osteopénia je zapríčinená zvýšenou aktivitou osteoklastov, ktoré stimulujú IL-1 a IL-6. Na druhej strane, pod vplyvom antiinflamačných cytokínov IL-10 a TGF- β , dochádza aj k stimulácii inhibítorov metaloproteináz a iných enzýmov, takže výsledný efekt závisí od koncentrácie a vzájomného pomeru

degradačných a antidegradačných enzýmov a prozápalových a protizápalových cytokínov, resp. inhibítorov cytokínov, ako sú napr. IL-1ra a receptory pre TNF- α .

V ostrom kontraste so zápalovým infiltrátom v synovii je jeho zloženie v synoviovej tekutine. Na rozdiel od prevažne mononukleárneho infiltrátu v synovii, sa tu nachádzajú najmä polymorfonukleárne leukocyty. Ich akumuláciu a aktiváciu podporujú faktory C5a a C3a komplementovej kaskády, ktorú aktivujú imunokomplexy, ďalej chemokíny, IL-8, GM-CSF ktoré produkujú endotelové a zápalové bunky. Neutrofilmi produkujú proteolytických enzýmov a reaktívnymi radikálmi dusíka ďalej zintenzívňujú zápalový a degradačný proces. Napokon k rozvoju zápalu prispievajú aj produkty cyklooxygenázovej a lipooxygenázovej cesty metabolizmu kyseliny arachidónovej, t.j. prostaglandíny, leukotriény a PAF. Na rozvoji lokálneho zápalu sa zúčastňujú aj neuropeptidy, najmä substancia P, ktorá podporuje uvoľňovanie vazoaktívnych mediátorov z mastocytov, zápalových cytokínov z makrofágov, prostaglandínov a enzýmov zo synoviocytov. Neuropeptidy takto významne prispievajú k rozvoju imunopatologického procesu.

RA nie je iba lokálny zápal kĺbov, sú tu prítomné aj celkové príznaky, najmä u chorých s vážnejším priebehom choroby. Vyskytuje sa najmä vaskulitída, ktorá je spôsobená ukladaním imunokomplexov do steny ciev. Systémové pôsobenie cytokínov, najmä IL-1 a TNF- α , zodpovedá za celkové príznaky, ako je horúčka, malátnosť, nechutenstvo a pod. IL-6, spolu IL-1 a TNF- α indukujú v pečeni syntézu proteínov akútnej fázy, čoho výsledkom je okrem iného aj vysoká sedimentácia krvi. V sére pacienta možno dokázať autoprotilátky, z ktorých najznámejší je reumatoidný faktor (RF), prítomný až u 80 % pacientov. RF sú protilátky triedy IgG, IgM alebo IgA namierené proti Fc-fragmentu IgG; najčastejšie detegujeme protilátky triedy IgM, pretože majú silný precipitačný a aglutinačný efekt. Treba pripomenúť, že RF nie je špecifický len pre RA, v nízkych koncentráciách môžeme ho dokázať pri celom rade chronických ochorení, či už infekčného alebo autoimunitného charakteru. Prítomnosť RF a jeho pretrvávanie môže predchádzať začiatok choroby a jeho vysoké hladiny v počiatočných fázach choroby sú zlým prognostickým znakom. Špecifickejšie pre RA sú antikeratínové, antipreninukleárne a anti-ribonukleoproteinové (anti-RA33) autoprotilátky. Ich patogenetický význam je neznámy, ale ich dôležitosť je v tom, že sa objavujú vo včasných fázach choroby a u určitej časti chorých sú prítomné, aj keď RF chýba, takže majú diagnostickú hodnotu. U niektorých pacientov sa vyskytujú protilátky proti kolagénu typu II, IX, XI a chondrocytovým antigénom. Je veľmi pravdepodobné, že tieto protilátky vznikajú až druhotne ako výsledok stimulácie imunitného systému autoantigénmi, ktoré sa uvoľňujú následkom primárneho poškodenia tkaniva zápalovým procesom. Časť

autoprotilátok, najmä polyreaktívnych a s nízkou afinitou, produkujú CD5⁺-B-lymfocyty, ktorých počty sú u chorých s RA z množením. V sére chorých možno detegovať aj zvýšené hladiny TNF- α a IL-1.

Výsledkom pochopenia imunopatogenézy RA je aj nový prístup k terapii, aj keď zatiaľ v štádiách klinických skúšok. Pretože TNF- α sa ukazuje kľúčovým cytokínom pri rozvoji lokálnych i systémových zmien, zameriava sa pozornosť na neutralizáciu jeho pôsobenia. Najviac sa osvedčilo priaznivé terapeutické podávanie anti-TNF- α -protilátok (Centocor, Malvern, USA), menej solubilných TNF-receptorov p75 (Immunex) alebo p55 (Roche) naviazaných na Fc-fragment IgG1. Skúša sa aj aplikácia liečiv, ktoré potáčajú syntézu TNF- α (Thalidomid). Druhým významným prozápalovým cytokínom pri rozvoji RA je IL-1, a preto sa opäť skúša možnosť odblokovania jeho účinnosti. Podávajú sa buď antagonisti IL-1 (IL-1ra) (Synnegen) alebo solubilné receptory pre IL-1 (Immunex), predbežné skúšky však ukazujú, že táto liečba pri RA nie je veľmi efektívna.

Patogenéza RA predstavuje komplexnú interakciu medzi vaskulárnym endotelom, vystielajúcou synoviou a početnými rôznymi bunkami imunitného systému a humorálnymi látkami, ktoré produkujú. Stále nepoznáme, čo iniciuje uvedené imunopatologické mechanizmy i keď jednotlivé, už rozbehnuté patologické procesy sa v poslednom čase podarilo ozrejmiť.

LITERATÚRA

- 1. Bauerová, K., Bezek, Š.:** Etiopatogenéza reumatoidnej artritídy a jej farmakologické ovplyvnenie. *Farm Obzor*, 67, 1998, č. 10, s. 269–274.
- 2. Buc, M.:** Autoimunita. I. Imunopatogenetické mechanizmy autoimunitných procesov. *Čes revmatol*, 4, 1996, č. 1, s. 3–10.
- 3. Buc, M.:** Autoimunita. II. Porucha regulačných mechanizmov imunity, genetická determinácia autoimunity, efektorvé mechanizmy autoimunitných procesov a ich terapeutické ovplyvnenie. *Čes Revmatol*, 4, 1996, č. 1, s. 11–19.
- 4. Buc, M.:** *Klinická imunológia*. Bratislava, Veda 1997, 364 s.
- 5. Chabaud, M., Fossiez, F., Taupin, J.L., Miossec, P.:** Enhancing effect of IL-17 on IL-1 induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol*, 161, 1988, s. 409–414.
- 6. Feldmann, M., Brennan, F.M., Maini, R.N.:** Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*, 14, 1996, s. 397–440.
- 7. Kavanaugh, A.F., Lipsky, P.E.:** Rheumatoid arthritis. S. 1093–1116. In.: Rich, R.R. (Ed.): *Clinical Immunology*. St. Louis–London–Tokyo, Mosby 1996, 2228 s.
- 8. Roberts-Thomson, P.J., Maini, R.N.:** Rheumatoid arthritis. S. 362–377. In.: Bradlewy, J., McCluskey, J. (Eds.): *Clinical Immunology*. Oxford–New York–Melbourne, Oxford Univ. Press 1997, 572 s.
- 9. Vencovský, J.:** Imunopatogeneze reumatoidní artritídy. *Čes Revmatol*, 1, 1993, s. 4–11.
- 10. Zanelli, E., Huizinga, T.W.J., Guerne, P.A., Vischer, T.L., Tiercy, J.M., Verduyn, W., Schreuder, G.M.T., Breedveld, F.C., de Vries, R.R.P.:** An extended HLA-DQ-DR haplotype rather than DRB1 alone contributes to RA predisposition. *Immunogenetics*, 48, 1998, s. 394–401.

Do redakcie došlo 26.2.1999.

Adresa autora: Prof. MUDr. M. Buc, DrSc., Imunologický ústav LFUK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovensko.

RECENZIA KNIHY

SYSTÉMOVÁ SKLERÓZA – SKLERODERMIA

J. LUKÁČ

Púchov, Nakl. Lubor Šeba 1998, 368 strán, 16 strán obrazovej prílohy, cena 150 Sk, ISBN 80-968099-0-3.

Autor chápe systémovou sklerózu ako onemocnenie, ktoré presahuje hranice nejen reumatologie, ale celého vnútorného lekárství. Zasahuje do mnoha klinických oborů, zejména dermatologie. Je to onemocnenie celkové a vícesystémové. Postihuje kůži, kloubní aparát a řadu vnitřních orgánů (srdce, plíce, trávicí ústrojí, ledviny). Podkladem patologického dění jsou proliferativní cévní změny, obliterující mikrocirkulace s následnou fibrózou. V popředí stojí fibroproliferativní alterace pojivové tkáně, nadprodukce kolagenu, poruchy humorální a celulární imunity. Je to onemocnenie nesmírně závažné. O tom všem kniha pojednává.

Je rozdělena do 4 základních oddílů. Všeobecná část, Klinické projevy systémové sklerózy, Ohraničená sklerodermie a pseudosklerodermie, Léčba systémové sklerózy. Každý oddíl je členěn na kapitoly a stati.

V současné době uznávaná teorie patogeneze systémové sklerózy předpokládá genetickou predispozici, podíl aktivace a alterace endoteliálních buněk a provokaci imunitního systému. Z toho vyplývá celá kaskáda dalších změn, které se doc. Lukáčovi podařilo utřídit, zprůhlednit a dokumentovat v názorných schématech.

Je vidieť, že autor je predovšetkým klinik. Kapitola o základných klinických projevoch je spracovaná na vysokej odbornej úrovni. Pri rozboru a popisu, vrátane dokumentácie, viscerálnych a orgánových poruch vychádza predovšetkým z vlastných skúseností. Doc. Lukáč mistrne rozebíra vzťah základného ochorenia ke zmiešanej chorobe pojiva (NCTD, Sharpův sy, Überlappungs sy). Ve vlastnej zostave má niekoľko desiatok nemocných. Obdivuhodné je jejich klinické a laboratorné spracovanie, s akým som sa v takej dokonalosti dosiaľ nikde neseťkal. K tomu treba ešte pripomenúť zohľadnenie dlhodobého sledovania celej zostavy.

Z aspektu všestrannosti pojednávaného tématu prednosti knihy je analýza kapilaroskopického a termovizného vyšetrenia. Jsou to metodické postupy, ktorými sa pracovište doc. Lukáča (Výskumný ústav reumatických chorôb v Piešťanoch) proslavilo už i v iných súvislostiach.

Oddiel o terapeutických postupoch pri systémovej skleróze je na súčasnej požadovanej úrovni. Liečebné možnosti jsou

koncipované zcelo originálne. Zvlášť zaujme stať o cyklosporinu A. Ukazuje sa, že je to liek, jehož indikácie sa stále rozširujú. Autorovi skúsenosti jsou natoľko fundované, že mu umožnily vypracovať metodické pokyny pre použitie cyklosporinu A v reumatológii, a to v najširšej lekárskej praxi.

Doc. Lukáč sa problémom systémovej sklerózy zaoberá systematicky a dlhodobé. Výsledky svojich bádání prezentoval na radě kongresů a sjezdů u nás i v zahraničí. Na zvolené téma napsal řadu publikací v domácím i světovém lékařském písemnictví. Proto je k sepsání monografie o systémovej skleróze a sklerodermii oprávněný. Bohatý je seznam použité literatury, která je přiřazena vždy k jednotlivým kapitolám. Barevná obrazová příloha je na velmi dobré technické úrovni a vhodně doplňuje text. Doc. Lukáčovi se podařilo pojednat o systémovej skleróze stručně, věcně a srozumitelně.

Knihy je určena nejen internistům, reumatologům a dermatologům, ale celé široké lékařské společnosti.

M. VYKYDAL

OZNAM

DEKÁDA KOSTÍ A KLBOV – 2000–2010

Po „Dekáde mozgu“ vyhlásenej WHO na roky 1990–2000 bude dekáda 2000–2010 označená za „Dekádu kostí a klbov“ ako desaťročie prevencie a liečby muskuloskeletových ochorení. Dekáda mozgu priniesla významné objavy v oblasti neuropatológie a zlepšenie starostlivosti o pacientov s ochoreniami mozgu, čo povzbudilo WHO ku generovaniu podobnej dekády aj pre choroby kostí a klbov. Vyplýva to aj z toho, že výskum v oblasti muskuloskeletových ochorení dospel v posledných desaťročiach s veľkým očakávaním, že nástup nového milénia bude znamenať výrazné zlepšenie v starostlivosti o postihnutých pacientov (1).

Iniciatíva dekády kostí a klbov bola vyhlásená na Consensus Meeting na Univerzite v Lunde (Švédsko) za účasti zástupcov WHO a vyše 50 vedeckých, odborných a pacientských organizácií z celého sveta. Cieľom tejto iniciatívy je zvýšiť spoločenskú informovanosť o závažnosti a dôsledkoch muskuloskeletových ochorení. Niektoré (napr. osteoartróza) už dnes svojím výskytom majú popredné miesta v chorobnosti celého ľudstva. Iné (napr. osteoporóza) hrozia stať sa epidémiou tretieho tisícročia. To bude mať za následok obrovský rast finančných nákladov na starostlivosť o týchto pacientov.

Ciele tejto globálnej kampane sú nasledovné:

– vypracovať finančne efektívne stratégie prevencie a liečby a zintenzívniť výskum v tejto oblasti,

– zlepšiť kvalitu života týchto pacientov implementáciou nových liečebných postupov,

– zvýšiť informovanosť spoločnosti o rastúcej závažnosti a dôsledkoch týchto ochorení,

– povzbudiť pacientov k aktívnej účasti na rozhodovacích procesoch týkajúcich sa starostlivosti o nich.

Dosiahnutie týchto cieľov si vyžaduje širokú spoluprácu orgánov štátnej správy, médií, vedeckej, odbornej aj laickej verejnosti.

Jedna z účastníckych organizácií tohto projektu – Európska liga proti reumatizmu (EULAR) vybrala za národného gestora Výskumný ústav reumatických chorôb a jeho pracovníkov (prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc., MUDr. P. Masaryk, CSc., MUDr. M. Orlovská, CSc.) (2). Základné podklady pre tento projekt sa majú v jednotlivých krajinách začať zbierať už v prvej polovici toho roka.

LITERATÚRA

1. Drezner, M.K.: Editorial – Decade of the Bone and Joint. *J Bone Miner Res*, 14, 1999, 2.

2. Steering Group: The Bone and Joint Decade 2000–2010 for prevention and treatment of Musculoskeletal Disorders. Lund, 1998.

P. MASARYK