

PÔVODNÁ PRÁCA

POLYMYALGIA RHEUMATICA A TEMPORÁLNA ARTERITÍDA — PRÍSPEVOK K FARMAKOEKONOMICKÝM A SOCIOEKONOMICKÝM VZŤAHOV

J. ROVENSKÝ, K. GREGUŠKOVÁ, A. TUCHYŇOVÁ, M. PORUBSKÁ², L. URBÁNKOVÁ¹, F. MATEIČKA, V. FOLTÁN¹, L. MÁČAJOVÁ, E. ROVENSKÁ JR.

POLYMYALGIA RHEUMATICA AND TEMPORAL ARTERITIS — A CONTRIBUTION TO PHARMACO-ECONOMIC AND SOCIO-ECONOMIC RELATIONS

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany

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

¹Katedra organizácie a riadenia farmácie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

Vedúci: prof. RNDr. V. Foltán, CSc.

²Očné oddelenie OLÚRCH, Nový Smokovec

Prednostka oddelenia: MUDr. M. Porubská

Súhrn

Cieľ: Cieľom práce bolo určiť farmakoeconomické a socioekonomické vzťahy pri polymyalgia rheumatica a temporálnej arteritíde.

Súbor: Vybrali sme 54 pacientov s PMR a TA, z toho 26 pacientov bolo s istou diagnózou PMR, 5 pacientov s istou diagnózou TA a 7 pacientov s istou diagnózou PMR/TA. Ďalších 10 pacientov malo diagnostikovanú PMR a PMR/TA ako pravdepodobnú a posledných 6 pacientov ako stav po prekonanej chorobe.

Výsledky: Farmakoeconomické a socioekonomické vzťahy pri liečbe PMR a TA sa dajú rozdeliť na niekoľko oblastí. Od financovania diagnostiky a liečby (lieky, laboratórne a iné vyšetrenia), ktoré dosahuje pri PMR na jedného pacienta mesačne hodnotu 4157,95 Sk a pri TA 4277,30 Sk, cez výšku kompenzácií (sociálne služby a peňažné príspevky) pri strate zraku pacienta, ktoré značne zvyšujú finančné náklady na starostlivosť o pacienta, a v neposlednej miere aj zníženie kvality života.

Záver: Priame náklady na liečbu PMR a TA nie sú vysoké, ich vzostup však nastáva pri oslepnutí pacienta v dôsledku veľkobunkovej arteritídy najmä vetiev arteria ophthalmica v rámci TA. Včasná diagnostika a liečba PMR a TA je dôležitým imperatívom pre našich reumatológov, pretože dôsledky slepoty sú varujúce. Na tento aspekt

Summary

Objective: The objective of the study was to discover pharmacoeconomic and socio-economic relations in polymyalgia rheumatica (PMR) and temporal arteritis (TA).

Patients: 54 patients with PMR and TA were selected, out of whom 26 patients had definite PMR diagnosis, 5 patients definite TA diagnosis and 7 patients definite PMR/TA diagnosis. 10 more patients had probable diagnosis of PMR or PMR/TA and the last six patients had the condition just after getting over the disease.

Results: Pharmacoeconomic and socio-economic relations in treatment of PMR and TA can be divided into several areas: financing of therapy (drugs, laboratory and other tests), which amounts to SK 4,157.95 per a patient per month in PMR and SK 4,277.30 per a patient per month in TA; the sum of compensations (social services and benefits) in the case when the patient loses the sight: such a case markedly increases the health-care financial costs; and last but not least, decrease in the quality of life.

Conclusion: Direct costs for PMR and TA are not high. However, if the patient loses their sight due to giant cell arteritis, especially the arteria ophthalmica branches in TA, the costs increase. Early diagnostics and treatment of both PMR and TA is an important imperative for our rheumatologists, since consequences of blindness

treba prihliadať v diagnostickom a terapeutickom procese týchto ochorení.

Kľúčové slová: polymyalgia rheumatica, temporálna arteritída, farmakoekonomické a socioekonomické vzťahy.

ÚVOD

Polymyalgia rheumatica (PMR) je klinický syndróm, ktorý sa manifestuje bolesťami a stuhnutosťou svalstva plečencov.

Temporálna arteritída (TA) je systémová vaskulitída, ktorá postihuje najmä cievy stredného a veľkého kalibru.

Ich výskyt je charakteristický u ľudí vo vyššom veku, pričom môžu prebiehať samostatne, alebo nachádzame prejavy oboch ochorení spolu (PMR/TA).

Z liečebno-preventívneho hľadiska je dôležité včas a správne diagnostikovať ochorenie, pretože na jednej strane sa môže pod obrazom PMR skrývať iné ochorenie a na druhej strane pri TA môže dôjsť k vážnym komplikáciám, vrátane postihnutia zraku. Poškodenie zraku sa vyskytuje približne u 1/3 pacientov s TA (Calamia a Hunder, 1980), u 14–17 % pacientov sa končí trvalou stratou zraku (Font a spol., 1997).

K očným manifestáciám patrí v prvom rade predná ischemická neuropatia optiku (anterior ischemic optic neuropathy), ktorá postihuje asi 25 % pacientov s neliečenou TA. Najčastejší výskyt je v prvých 5 týždňoch od začiatku TA. Asi 65 % neliečených pacientov oslepne v priebehu niekoľkých týždňov postihnutím oboch očí (Kanski, 1997).

Pri ischemickej neuropatii optiku dochádza k oklúzii krátkych zadných ciliárnych artérií s následným segmentálnym alebo generalizovaným infarktom v prelaminárnej alebo laminárnej časti papily zrkovitého nervu. Klinicky sa prejaví ischemickým edémom papily, najskôr po 3 týždňoch sa vyvíja atrofia papily. Ak sa včas začne s terapiou vysokými dávkami kortikosteroidov (Kanski (1997) odporúča 80 mg prednizónu súčasne s 250 mg hydrokortizónu i.v. tri dni, postupne redukovat'), dosiahne sa redukcia edému papily a poškodenia nervového tkaniva.

Menej častou manifestáciou TA je ischemická retinopatia pod klinickým obrazom uzáveru centrálnej artérie sietnice. Čas tolerancie ischemie pre retinu po oklúzii centrálnej artérie je 100 minút. Po jeho uplynutí sa môže docieľiť hojenie s rôznym funkčným defektom (Haas, 1994). Okamžitá liečba vysokodávkovanými kortikosteroidmi je i v tomto prípade dôležitá a nevyhnutná. Ďalej má liečba slúžiť ako prevencia postihnutia druhého oka. Ako konečné štádium sa môže vyvinúť obraz ischemie zadného i predného segmentu oka s ťažkou nekrozou predného segmentu (Ruprecht, 1997).

Z hľadiska farmakoekonomiky a sociálnych dopadov je potrebné na toto ochorenie upozorniť, pretože jeho včasné nozografické ohraničenie a správna liečba vedie k odvráteniu slepoty, ktorá má nesmierne sociálnospoločenské násled-

are warning. It shall be considered in diagnostic and therapeutic process of these diseases.

Key words: polymyalgia rheumatica, temporal arteritis, pharmacoeconomic and socio-economic relations.

ky pre jej nositeľa. Z tohto dôvodu sme sa zamerali na vyššie uvedenú problematiku a pokúsili sme sa urobiť farmakoekonomický a sociálny rozbor u našich chorých.

SÚBOR PACIENTOV

Vybrali sme 54 pacientov podľa diagnostických kritérií pre PMR podľa Nobunagu a spol. (1989) a pre TA podľa klasifikácie ACR (Hunder a spol., 1990) liečených vo VÚRCH. Z toho bolo 26 pacientov s istou diagnózou PMR, 5 pacientov s istou diagnózou TA a 7 pacientov s istou diagnózou PMR/TA. Ďalších 10 pacientov malo diagnostikovanú PMR a PMR/TA ako pravdepodobnú (9+1). Poslednú skupinu tvorili pacienti s diagnózou stav po PMR, TA alebo po PMR/TA (3+2+1) (tab. 1). To znamená, že 38 pacientov malo istú diagnózu, 10 pacientov pravdepodobnú a u 6 pacientov sa diagnostikoval stav po prekonanej chorobe. Ďalej sme pracovali len so skupinou 38 pacientov s istou diagnózou PMR, TA alebo PMR/TA.

Skupinu pacientov s PMR tvorilo 22 žien a 4 muži s priemerným vekom 67,9 roka, z toho priemerný vek žien bol 68,4 a mužov 65,2 roka. Priemerné trvanie choroby (obdobie od začiatku choroby po hospitalizáciu v ústave) bolo jeden rok, z toho u žien 1,1 roka a u mužov 5,7 mesiaca. Podrobná charakteristika súboru je v tabuľke 2.

V tabuľke 3 je uvedený súbor pacientov s TA. Tvorí ho 5 pacientov, 3 ženy a 2 muži s priemerným vekom 66,8 roka (70 rokov u žien a 62 u mužov). Choroba trvala priemerne 3,2 roka, z toho u žien 2 mesiace a u mužov 7,7 roka.

Poslednú skupinu tvorí 7 pacientov s PMR/TA, z toho 4 ženy a 3 muži. Ich priemerný vek bol 70,3 roka, priemerný vek žien 68,7 a mužov 72,3 roka. Choroba priemerne trvala od 1 mesiaca do 24 rokov. Podrobná charakteristika súboru je uvedená v tabuľke 4.

Tab. 1. Súbor pacientov s PMR a TA liečených vo Výskumnom ústave reumatických chorôb v Piešťanoch.

Počet pacientov celkovo	54
– s dg PMR	26
– s dg TA	5
– s dg PMR/TA	7
– s dg pravdepodobná PMR	9
– s dg pravdepodobná PMR/TA	1
– s dg stav po PMR	3
– s dg stav po TA	2
– s dg stav po PMR/TA	1

Tab. 2. Socioekonomické parametre v sledovanom súbore pacientov s istou dg PMR liečených vo Výskumnom ústave reumatických chorôb v Piešťanoch.

	Celkovo	Ženy	Muži
Počet pacientov	26	22	4
Priemerný vek (roky)	67,9	68,4	65,2
Rozsah rokov veku	51-78	51-78	59-71
Ekonomicky aktívny	4	2	2
Ekonomicky neaktívny	22	20	2
Priemerné trvanie choroby	1,0 r.	1,1 r.	5,7 mes.
Rozsah trvania choroby	1 mes.-6 r.	1 mes.-6 r.	3 mes.-1 r.
Rodinný stav			
ženatý/vydatá	14	11	3
slobodný/á	1	1	0
vdovec/vdova	11	10	1

Tab. 3. Socioekonomické parametre v sledovanom súbore pacientov s istou dg TA liečených vo Výskumnom ústave reumatických chorôb v Piešťanoch.

	Celkovo	Ženy	Muži
Počet pacientov	5	3	2
Priemerný vek (roky)	66,8	70,0	62,0
Rozsah rokov veku	54-81	54-81	54-70
Ekonomicky aktívny	0	0	0
Ekonomicky neaktívny	5	3	2
Priemerné trvanie choroby	3,2 r.	2 mes.	7,7 r.
Rozsah trvania choroby	2 mes.-15 r.	2 mes.	6 mes.-15 r.
Rodinný stav			
ženatý/vydatá	4	2	2
slobodný/á	0	0	0
vdovec/vdova	1	1	0

Tab. 4. Socioekonomické parametre v sledovanom súbore pacientov s istou dg PMR/TA liečených vo Výskumnom ústave reumatických chorôb v Piešťanoch.

	Celkovo	Ženy	Muži
Počet pacientov	7	4	3
Priemerný vek (roky)	70,3	68,7	72,3
Rozsah rokov veku	55-78	55-78	69-75
Ekonomicky aktívny	0	0	0
Ekonomicky neaktívny	7	4	3
Priemerné trvanie choroby	4,3 r.	6,8 r.	1,0 r.
Rozsah trvania choroby	1 mes.-24 r.	1 mes.-24 r.	1 mes.-2 r.
Rodinný stav			
ženatý/vydatá	5	2	3
slobodný/á	0	0	0
vdovec/vdova	2	2	0

U pacientov sme sledovali liečebné postupy (kortikoidy, NSA), frekvenciu postihnutia zraku a iných interných ochorení, frekvenciu odborných a laboratórných vyšetrení a ich ekonomické náklady. Do úvahy sme nebrali náklady na mzdy ošetrojúceho personálu a náklady na pobyt pacienta v ústave. V hodnotení sme zaznamenali aj socioekonomické následky.

Tab. 5. Náklady na liečbu 1 pacienta s PMR, TA alebo PMR/TA počas 1 mesiaca hospitalizácie vo VÚRCH.

	PMR	TA	PMR/TA
Počet pacientov	26	5	7
Dávka prednizónu (mg)	420	840	585
Cena prednizónu (Sk)	71,40	142,80	99,45
Cena NSA (Sk)	49,25	97,20	80,0
Cena laboratórneho vyšetrenia	2529,80	2529,80	2529,80
Cena iných vyšetrení	1507,50	1507,50	1507,50
Náklady celkom	4157,95	4277,30	4216,75

Tab. 6. Laboratórne vyšetrenia počas hospitalizácie 1 pacienta (1 mesiac).

Druh vyšetrenia	Cena/Sk	Počet vyšetř.	Cena/ celkom
hematologické vyšetrenie moču	14,25	2	28,50
biochemické vyšetrenie – hepat. a sval. enzýmy	12,35	2	24,70
imunologické vyšetrenie – humorálna imunita	45,60	1	45,60
– autoimunita	254,60	1	254,60
– bunková imunita	68,40	1	68,40
genetické vyšetrenie – HLA	627,0	1	627,0
hormóny štítnej žľazy	266	1	266,0
onkomarkery	360	1	360,0
Cena/1 pacient/1 mesiac/ Sk	855	1	855,0
	2529,80		

Tab. 7. Iné vyšetrenia počas hospitalizácie 1 pacienta (1 mesiac).

Druh vyšetrenia	Cena/Sk
očné	70,50
biopsia arteria temporalis	48,0
neurologické interné	96,0
rtg	60,0
usg abdomenu	228,0
usg ciev	132,0
usg ramien	45,0
ekg	54,0
emg	75,0
eeg	165,0
termografia	135,0
denzitometria	99,0
	300,0
Cena/1pacient/1 mesiac/Sk	1507,50

VÝSLEDKY

Finančné náklady na liečbu jedného pacienta s PMR, TA alebo PMR/TA počas jedného mesiaca hospitalizácie vo VÚRCH sú v tabuľke 5. Tieto náklady možno rozdeliť na 3 časti: náklady na lieky (glukokortikoidy a NSA), náklady

Tab. 8. Skupina pacientov s postihnutím zraku a slepotou.

Č. pac.	Diagnóza	Očné vyšetrenie	Začiatok ochorenia	Oslepnutie	Interval od zač. ochorenia po oslepnutie
14.	PMR TA susp.	Amaurosis o. dx. Ischemická neuropatia optiku Artefakia Dystrophio corneae Glaucoma	11/97	3/98	4 mesiace
2.	TA	Amaurosis o. utr. Ischemická neuropatia optiku	4/96	4/96	3 dni
4.	TA	Amaurosis o. utr. Ischemická neuropatia optiku	3/96	4/96	1 mesiac
3.	PMR/TA	Amaurosis o. dx. Ischemická neuropatia optiku	2/78	5/78	3 mesiace
1.	Stav po PMR TA susp.	Amaurosis o. dx. St. p. oclusionem a. centr. retinae o. dx	1990	1990	náhle počas noci

na laboratórne vyšetrenie (tab. 6) a náklady na iné vyšetrenia (tab. 7). Cena liekov pri liečbe PMR je 120,65 Sk na 1 pacienta za mesiac, t.j. v našom súbore 26 pacientov je to 3136,90 Sk.

Pri TA nastáva mierny vzostup nákladov na liečbu v prípade podávania pulznej terapie kortikoidmi. Cena liekov je u jedného pacienta na mesiac 240,0 Sk, v celom súbore (5 pacientov) je to 1200,0 Sk.

Pri liečbe pacientov s diagnózou PMR/TA sú náklady na lieky 179,45 Sk (pre celý súbor 7 pacientov 1256,15 Sk).

Náklady na laboratórne vyšetrenie u jedného pacienta počas jeho mesačného pobytu vo VÚRCH sú 2529,80 Sk a náklady na iné vyšetrenia na 1507,50 Sk.

V tabuľke 5 sú celkové priame náklady na pacienta počas jedného mesiaca hospitalizácie. Pri liečbe PMR to je 4157,95 Sk, pri liečbe TA 4277,30 Sk a pri liečbe PMR/TA 4216,75 Sk.

V tabuľke 8 je charakteristika skupiny pacientov s postihnutím zraku a slepotou.

Následky slepoty majú však za následok výrazný vzostup spotreby finančných prostriedkov. Kompenzácie pre zrakovo postihnutých občanov na sociálne služby a peňažné príspevky môžu mať značne vyššie hodnoty. Mesačný peňažný príspevok je priemerne 7500,0 Sk (opatrovateľská služba, príspevok na dopravu a starostlivosť o psa). Jednorazové príspevky môžu dosiahnuť hodnotu až okolo 168 000 Sk. Napríklad na zaobstaranie vycvičeného psa (približne 85 000 Sk), rôznych špeciálnych pomôcok (špeciálne počítačové zariadenie, slepecké hodiny, písací stroj na slepecké písmo, rádiomagnetofón a podobne približne 41 000 Sk), peňažný príspevok na úpravu bytu (35 000 Sk) a opravu pomôcky (približne 7000 Sk). K tomu patria aj nepriame náklady v dôsledku zníženej kvality života.

DISKUSIA

Problém farmakoekonomických vzťahov sa dá pri PMR a TA rozdeliť do viacerých rovín. Od priameho financovania terapie až po potrebu pomoci ďalšej osoby. Pri PMR nedosahujú náklady na lieky (nesteroidové antiflogistiká a glukokortikoidy) vysokú hodnotu. Pri TA je liečba finančne len mierne náročnejšia (vysoké dávky glukokortikoidov). Sociálne služby a peňažné príspevky, ktoré pomôžu zlepšiť kvalitu života zrakovo postihnutých ľudí, sú však podstatne nákladnejšie než včasná terapia a zvyšujú finančné náklady na starostlivosť o pacienta.

Ochorenie u pacientov s PMR a TA sa vyskytuje vo vyššom veku, títo pacienti sú často polymorbídni, z čoho logicky vyplývajú aj ďalšie náklady na liečbu.

Napokon sú to náklady na ďalšie vyšetrenia, pretože diferenciálnodiagnostický proces pri PMR je pomerne náročný, hlavne pri odlíšení iného zápalového reumatického, endokrinologického, infekčného a nádorového ochorenia.

Dôležitá je aj otázka osteoporózy, ktorá môže byť nielen postklimakterická, ale aj senilná, alebo vyvolaná glukokortikoidmi. V tomto smere je potrebné venovať tejto otázke v budúcnosti zvýšenú pozornosť, hlavne z hľadiska terapeutického (suplementácia kalciovými prípravkami, vitamínom D a prípadne bifosfonátmi).

Farmakoekonomické problémy pri PMR a TA nie sú v literatúre publikované. Myslíme si, že tomuto problému je potrebné venovať stále pozornosť. Starostlivosť o seniorov je etická a sociálna záležitosť spoločnosti, to isté platí o reumatických chorobách vyššieho veku, ku ktorým PMR a TA rozhodne patria. Včasná diagnostika a terapia TA umožní záchranu zraku, čo v konečnom dôsledku udrží kvalitu života a podstatne zníži nákladnosť ďalšej starostlivosti o pacienta (sociálna kompenzácia).

Často sa sociálna kompenzácia obmedzí na základnú pomôcku — bielu palicu, čo je na jednej strane dané nedostatočným poskytnutím informácií očným lekárom, na strane druhej dôsledkom celkového somatického a psychického stavu pacienta. Oslepnutie vo vyššom veku znamená pre väčšinu pacientov depresívne ladenie so stratou motivácie k akejkoľvek činnosti a snahe učiť sa komunikovať s okolitým svetom pomocou technických pomôcok. Získanie týchto špecifických pomôcok pre slabozrakých a nevidiacich, prípadne získanie finančných príspevkov, je spojené s množstvom administratívnych úkonov, ktoré pacient často nie je schopný absolvovať, niekedy ani jeho blízki príbuzní. Pomoc môže postihnutému poskytnúť kontakt na úniu slabozrakých a nevidiacich.

LITERATÚRA

1. Calamia, K.T., Hunder, G.T.: Clinical manifestation of giant cell (temporal) arteritis. *Clin Rheum Dis*, 6, 1980, č. 2, s. 389—403.

2. Font, C., Cid, M.C., Coll-Vinent, B. a spol.: Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsy-proven giant cell arteritis. *Brit J Rheumatol*, 36, 1997, s. 251—254.

3. Haas, A., Uyguner, I., Sochor, G.E., Schmut, O., Vidic, B., Faulborn, J.: Nichtarteriitische Vordere Ischemische Opticusneuropathie: Langzeitergebnisse nach Hämodilutionstherapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 203, 1994, s. 143—146.

4. Hunder, G.G., Bloch, D.A., Michel, B.A. a spol.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*, 33, 1990, č. 8, s. 1122—1128.

5. Kanski, J.J.: *Clinical Ophthalmology*. Oxford, Butterworth-Heinemann 1997, 514 s.

6. Nobunaga, M., Yoshioka, K., Yasuda, M. a spol.: Clinical studies of polymyalgia rheumatica. A proposal of diagnostic criteria. *Jap J Med*, 28, 1989, č. 4, s. 452—456.

7. Ruprecht, K.W.: Intraoculäre Entzündungen bei Allgemeinerkrankungen. S. 32—37. In: Kampik, A., Grehn, F. (Hrsg.): *Entzündungen des Augeninneren*. Stuttgart, Enke 1997, 210 s.

Do redakcie došlo 2.11.1999.

Adresa autora: Prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.

SPOLOK SLOVENSKÝCH LEKÁROV V BRATISLAVE

IMUNOLOGICKÉ A IMUNOGENETICKÉ ASPEKTY AUTOIMUNITNÝCH CHORÔB

M. BUC

Imunologický ústav LFUK v Bratislave

Základnou vlastnosťou imunitného systému je jeho schopnosť rozlíšiť vlastné od nevlastného, vlastné tolerovať a cudzie likvidovať. V niektorých prípadoch však imunitné reakcie sa obracajú proti vlastným štruktúram a ak presiahnu určitý prah a dĺžku trvania dôjde k poškodzovaniu tkanív a orgánov a vznikajú autoimunitné choroby.

Autoimunitné choroby majú genetický základ. Svedčia o tom skúsenosti lekárov, že tieto majú tendenciu kumulovať sa v rodinách. Ak niekto v rodine trpí na nejakú autoimunitnú chorobu, dá sa zistiť, že niektorý z príslušníkov rozšírenej rodiny trpel na takú istú alebo nejakú inú autoimunitnú chorobu. Druhým dôkazom o genetickej predispozícii k autoimunitnej chorobe u jednovaječných dvojčiat. Snáď najvýraznejšie je to pri coeliakii, kde toto číslo dosahuje až 70%. Teoreticky by sme však očakávali 100%, veď sa zhodujú vo všetkých génoch. Keďže tomu tak nie je, poukazuje to na skutočnosť, že gény vníma-

vosti k autoimunitnej chorobe nie sú plne penetrantné a na fenotypový prejav (t.j. klinické rozvinutie) treba environmentálne faktory. Rodinné štúdie súčasne odhalili polygénový charakter autoimunitných chorôb. Medzi predispozičnými gémi najvýznamnejšiu úlohu zohrávajú gény hlavného histokompatibilného komplexu človeka — HLA.

Príčinný vzťah medzi autoimunitnými chorobami a HLA-antigénmi vyplýva z biologickej funkcie HLA-systému. Jeho génové produkty sa zúčastňujú na regulácii imunitnej odpovede pri prezentácii antigénu, pri kooperácii buniek imunitného systému a pri indukcii tolerancie. Asociácia HLA-antigénov s chorobami je zákonitým odrazom ich biologickej funkcie. Súčasný poznatky poukazujú na to, že HLA-antigény prezentujú autoreaktívnym T-lymfocytom patognomické peptidy pochádzajúce z nejakého antigénu mikroorganizmu, pričom tento peptid sa podobá peptidu, ktorý pochádza z autoantigénu. Ide fenomén molekulového mimikri. Ako príklad možno uviesť *diabetes*

mellitus prvého typu (závislý od inzulínu) (DM-1). Jedným z autoantigénov je aj dekarboxyláza kyseliny glutámovej s Mr = 65 000 (GAD65). antigén HLA-DQ8, ktorý je s DM-1 asociovaný, viaže peptid pochádzajúci z GAD65 (... NMYAMMIARFKMFPEVKEKG...). Podobný peptid (...IARFKMFPEVKEK...) sa však do žliabku HLA-DQ8-molekúl môže nadviazať aj z proteínu p2C, ktorý patrí cytomegalovému vírusu, ktorý sa dáva do súvislosti s možnou indukciou DM-1. Predstava je asi taká, že prvotná infekcia CMV, ktorá spôsobí inzultidú, indukuje fyziologickú imunitnú odpoveď, pri ktorej sa zúčastňujú ako prezentačné molekuly antigény HLA-DQ8 a prezentujú peptid z proteínu p52. Vzniknutá imunitná odpoveď spôsobuje, že táto pôvodne namierená proti CMV sa obracia proti β -bunkám Langerhansových ostrovčekov. Príčina spočíva v tom, že počas zápalového procesu a imunitnej odpovede vznikajú cytokíny, najmä interferón- (IFN-) a faktor nekrotizujúci nádory (TNF), ktoré indukujú expresiu HLA-antigénov druhej triedy, ktoré tam dovtedy neboli (za fyziologických podmienok tieto exprimujú iba bunky prezentujúce antigén ako sú napr. makrofágy a dendritové bunky) a keďže tieto prezentujú peptid z GAD65, imunitné procesy sa presunú na toto miesto a dôjde k postupnej deštrukcii terčových β -buniek Langerhansových ostrovčekov. Deštrukciu tkaniva dochádza k postupnému objavovaniu sa ďalších autoantigénov a k rozšíreniu spektra autoimunitnej odpovede. Takto pôvodný klon buniek, ktorý celý tento proces vyvolal, môže byť prekrytý aktivitou iných klonov a navyše, pretože ide dlhotrvajúci, viacročný proces, stráca sa aj priama súvislosť medzi infekciou a autoimunitnou chorobou.

Podobné procesy sa predpokladajú aj pri iných autoimunitných chorobách, aj keď ešte do detailov nepoznáme iniciačný(é) faktor(y). Napokon aj pri samotnom DM-1 nemožno všetky autoimunitné procesy pripísať iba CMV, napr. do súvisu sa dáva aj vírus rubeoly, resp. iné mikroorganizmy, či environmentálne faktory. Pri súčasnom explozívnom náraste poznatkov však možno očakávať, že v krátkej budúcnosti sa molekulová podstata týchto dejov objasní.

Známa je aj skutočnosť, že HLA-antigény nielen predisponujú k vzniku nejakej autoimunitnej choroby, ale naopak, môžu byť aj protektívne, alebo aspoň neutrálne. Ako príklad opäť uveďme DM-1. Tu je protektívnym antigénom HLA-DQ2 a neutrálnym napr. HLA-DQ7. Antigény DQ8 (predispozičný) a DQ7 (neutrálny) sa od seba líšia iba v 4 aminokyselínových jednotkách. Jedna z nich je v 57. pozícii β -reťazca. V HLA-DQ7 je na tomto mieste kyselina asparágová, ktorá kovalentnou väzbou s arginínom v 52. pozícii v protihľom -reťazci uzatvára žliabok a patognomický peptid sa sem nemôže nadviazať. Naproti tomu pri HLA-DQ8 je v 57. pozícii nepolárna aminokyselínová jednotka (valín, serín alebo alanín), ktorá s protihľým arginínom kovalentnú väzbu nemôže vytvárať a väzbe patognomického procesu už nestojí nič v ceste (obr. 1).

Prezentáciou (auto)antigénu sa aktivujú T-pomocné lymfocyty, ich Th1-subpopulácia. Preferenčná aktivácia Th1 a nie Th2 buniek je pravdepodobne podmienená charakterom antigénu a cytokínovým mikroprostredím, v ktorom sa lokálna imunitná odpoveď odohráva. Aktivované Th1-lymfocyty prostredníctvom cytokínov, ktoré po aktivácii začínajú produkovať, zapájajú do imunitných dejov efektorové bunky, ktoré napokon terčové bunky zničia. Z cytokínov ide predovšetkým

o interleukín 2 (IL-2), IFN-, TNF. IL-2 a IFN- aktivujú cytotoxické T-lymfocyty, ktoré svojimi cídnyimi mechanizmami (perforíny, granzýmy) deštruujú terčové bunky. TNF samotný tiež spôsobuje zánik terčových buniek a to indukciou programovanej smrti buniek - apoptózou. Na ničenie terčových buniek sa podieľajú aj aktivované makrofágy a to svojimi intermedialnými rektívnymi produktmi kyslíka či dusíka.

Spoznanie autoimunitných procesov mení aj náš prístup k terapii. Od antiflogistických a imunosupresívnych liečiv sa pristupuje k špecifickej imunoterapii, a to prostredníctvom peptidov. Vychádza sa pritom z možnosti vytesnenia patognomického peptidu zo žliabka HLA-molekúl, ktoré ho prezentujú autoreaktívnym T-lymfocytom. Ak sa patognomický peptid nahradí jeho ekvivalentom, ktorý sa síce do žliabka HLA-molekúl nadviaže, ale pre pozmenenú štruktúru ho antigénový receptor T-lymfocytov nerozpozná, autoimunitné procesy sa zastavia. Na tomto princípe prebiehajú klinické skúšky liečby *sclerosis multiplex (SM)*, kde sa chorým podáva polymér zložený z alanínu, glutámovej kyseliny, lyzínu a tyrozínu (preparát Copaxone). Predbežné výsledky ukazujú, že tento preparát je minimálne tak účinný ako doterajšia terapia interferónom-beta (IFN- β). Ak by sa tieto výsledky potvrdili bol by to zásadný prelom v liečbe SM, pretože ekonomické náklady na liečbu kopolymérom sú ďaleko nižšie ako na liečbu IFN- β .

Z poznania imunitných procesov, ktoré sa podieľajú na imunopatologických reakciách tiež vyplynul určitý iný terapeutický prístup ako doteraz. Zistilo sa napríklad, že pri rozvoji patologického procesu pri reumatoidnej artritíde a M. Crohn hrá veľmi významnú úlohu TNF, čo podnietilo vývoj terapeutických neutralizačných monoklonových protilátok anti-TNF (preparát Remicade). Ich používanie v klinickej praxi pri liečbe pacientov s uvedenými diagnózami v minulom roku už povolil Ústav pre kontrolu liečiv v USA a určite zakrátko sa tento postup ujme aj v iných krajinách.

Poznanie predispozície k možnému vývoju určitej autoimunitnej choroby umožňuje aj určité preventívne zásahy. Napr. v rodinách kde sa vyskytuje DM-1 možno zistiť, či daný jedinec nesie predispozičné HLA-gény, resp. HLA-antigény. V pozitívnom prípade možno u takéhoto jedinca pristúpiť k perorálnemu podávaniu inzulínu. Aj keby sa týmto nezabránilo vzniku choroby, možno by sa oddialil jej začiatok. Racionálne zdôvodnenie tohto postupu vychádza z poznatkov, že perorálna aplikácia antigénu neindukuje imunitnú odpoveď, ale naopak toleranciu. V súčasnosti už prebiehajú klinické skúšky, ktoré prinesú odpoveď na opodstatnenosť takéhoto postupu.

LITERATÚRA

1. Bradley, J., McCluskey, J.: Clinical Immunology. Oxford, New York, Melbourne 1997, 572 s.
2. Buc, M.: Klinická imunológia. Bratislava, Veda 1997, 383 s.
3. Rich, R.R. (Ed.): Clinical immunology. Principles and practice. I + II. St. Louis, Boston, New York, Philadelphia, London, Sydney, Tokyo. Mosby 1996, s. 1-1052 (Vol. I), s. 1053-2228 (Vol. II).

Prednesené na Spolku slovenských lekárov v Bratislave 18.10.1999. Zapísal doc. MUDr. M. Bernadič, CSc.