

PÔVODNÁ PRÁCA

SUBPOPULÁCIE LYMFOCYTOV U PACIENTOV S ANKYLOZUJÚCOU SPONDYLITÍDOU PRIEREZOVÁ ŠTÚDIA

F. MATEIČKA, L. RAUOVÁ, S. BLAŽIČKOVÁ

SUBPOPULATIONS OF LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS A CROSS-SECTIONAL STUDY

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Ciel: Cieľom prierezovej štúdie bolo podať detailnú analýzu relatívnych počtov subpopulácií lymfocytov u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, ich porovnanie so zdravým kontrolným súborom, ako aj možné dôsledky pre použitie imunosupresív v bazálnej liečbe tohto ochorenia.

Súbor pacientov a metódy: Subpopulácie lymfocytov sa vyšetrili u 67 pacientov metódou s použitím značených monoklonových protilátok na prietokovom cytometri. Relatívne počty lymfocytových subpopulácií sa porovnali so zdravými kontrolami, urobili sa aj korelačné analýzy a analýza vo vzťahu ku klinickej aktivite choroby, prítomnosti alebo neprítomnosti antigénu HLA B27 a vo vzťahu k centrálnaj alebo periférnej forme ochorenia.

Hlavné výsledky: V súbore pacientov sa zistilo štatisticky významné zvýšenie počtov CD4+ T-lymfocytov, zníženie počtov CD8+ T-lymfocytov, prejavy aktivácie lymfocytov (CD71+ a CD25+), ako aj štatisticky významné zníženie subpopulácie CD8+CD28+ (cytotoxické T-lymfocyty) a zvýšenie subpopulácie CD4+CD45RA– (prakticky totožné so subpopuláciou tzv. „pamäťových buniek“). U pacientov s periférnou formou choroby sa zistil významne vyšší podiel CD16+ lymfocytov (NK-bunky) a vyšší podiel pamäťových buniek. S aktivitou choroby dobre koreloval stupeň expresie antigénu CD57.

Záver: Uvedené nálezy porúch v imunoregulačných vzťahoch pri ankylozujúcej spondylitíde podporujú názory na účasť bunkových imunitných mechanizmov v patogenéze tohto ochorenia. Súčasne sa ukazuje oprávnenosť použitia imunosupresívnej liečby v dlhodobej terapii, najmä u pacientov s periférnou formou choroby a vysokou aktivitou.

Kľúčové slová: ankylozujúca spondylitída, etiopatogenéza, bunková imunita, subpopulácie lymfocytov, prietoková cytometria, imunosupresívna liečba.

Summary

Aim: The aim of this cross-sectional study was to give a detailed analysis of the relative counts of lymphocyte subpopulations in patients with a diagnosis of ankylosing spondylitis, compare the results with a control group and, show the significance of immunosuppressive treatment for this disease.

Group of patients and methods: Subpopulations of lymphocytes were analysed in 67 patients by labelled monoclonal antibodies on a flow cytometer. The relative counts of lymphocyte subpopulations were compared with those of healthy controls. Correlation analyses were carried out on findings related to the clinical activity of the disease, the presence or absence of the HLA B27 antigen, and the central or peripheral form of the disease.

The main results: A statistically significant increase in the counts of CD4+ T-lymphocytes, a decrease in the counts of CD8+ T-lymphocytes, manifestations of lymphocyte (CD71+ and CD25+) activation, a statistically significant decrease in the CD8+CD28+ (cytotoxic T-lymphocytes) subpopulation and an increase in CD4+CD45RA– (practically identical with the subpopulation of „memory cell“) were found in our group of patients. A significantly higher proportion of CD16 lymphocytes (NK cells) and a higher proportion of memory cells were found in patients with the peripheral form of the disease. There was a good correlation between the activity of the disease and the degree of antigen CD57 expression.

Conclusion: The above-illustrated findings of disturbances in the immunoregulatory relationships in patients with ankylosing spondylitis support the opinion that cell immunity mechanisms play a role in the pathogenesis of this disease. At the same time, the application of immunosuppressive drugs for long-term treatment, mainly in patients with the peripheral form of the disease, appears to be appropriate.

Key words: ankylosing spondylitis, etiopathogenesis, cell immunity, lymphocyte subpopulations, flow cytometry, immunosuppressive treatment.

Etiológia ankylozujúcej spondylitídy (AS) zostáva neznáma napriek intenzívnemu výskumu v posledných desaťročiach. Všeobecne sa uvádza, že v patogenéze AS majú svoju významnú úlohu poruchy humorálnej a bunkovej imunity, i keď sú správy o jednotlivých nálezoch v tejto oblasti značne kontroverzné. Uvedenú kontroverznosť nálezov akcentuje navyše nejednotnosť vyšetrovacích a metodických postupov. Charakter potenciálnej imunitnej dysbalancie (resp. spôsob, akým sa imunitné mechanizmy zúčastňujú na patogenéze) pri AS nie je jasný. Uvažuje sa však v tomto kontexte aj o potenciálnom autoimunitnom patomechanizme (2, 9, 16). V tejto súvislosti sú zaujímavé aj niektoré pozorovania autoprotílátkovej aktivity, resp. dôkazu autoreaktívnych T-lymfocytov u pacientov s AS (prehľadne v 22).

Údaje o odchýlkach v rôznych parametroch humorálnej imunity prehľadne dokumentujú viacerí autori (12, 18, 23, 30). Parametre bunkovej imunity boli dosiaľ študované pomerne okrajovo alebo kazuisticky a ani neexistuje detailný prehľad o týchto štúdiách. Navyše väčšina štúdií vykonaných v tomto smere je už pomerne stará. Štúdie zamerané na analýzu E-rozetujúcich T-lymfocytov zaznamenávajú normálne počty lymfocytov (7, 8, 14, 24, 28, 32), ako aj ich znížené počty (5, 10, 13, 29). Až v období, keď už bolo možné používať pri experimentálnych štúdiách monoklonové protílátky sa začali zhromažďovať exaktnejšie údaje. Veys a spol. (31) opísali ako prví významné zvýšenie počtov OKT4+ T-lymfocytov (subpopulácia pomocných T-lymfocytov) a Feltelius so spol. (11) opísali prevahu subpopulácie pomocných/induktorových (Leu3a+) lymfocytov a normálne počty cytotoxických lymfocytov (Leu2a+). Le Goff a spol. (17) zase pozorovali zvýšenie počtov oboch subpopulácií. Iní autori však zaznamenali aj normálne počty pomocných a cytotoxických T-lymfocytov (1, 6, 15).

Preto sme sa v našej práci zamerali na analýzu parametrov bunkovej imunity u pacientov s AS s cieľom podať komplexný obraz o poruchách imunity pri tomto ochorení a vyvodiť aj potenciálne terapeutické konzekvencie.

SÚBOR PACIENTOV A METÓDY

Súbor pacientov s diagnózou AS, u ktorých sme vyšetrili lymfocyty periférnej krvi, tvorilo 67 pacientov s istou diagnózou AS určenou podľa newyorských kritérií (57 mužov a 10 žien) s priemerným vekom 41,4 roka (21–69) a s priemerným trvaním ochorenia 16 rokov (1–38). 47 pacientov malo centrálnu formu postihnutia a 20 pacientov periférnu formu choroby. U 9 pacientov z celého súboru nebol prítomný antigén HLA-B27 (13,4 %). Antigén HLA-B27 sa určoval fluorescenčnou modifikáciou mikrolymfocytotoxického testu. Klinickú aktivitu pacientov hodnotil lekár podľa opísanej metodiky (21). Jednotlivé subpopulácie lymfocytov u pa-

cientov s AS sme stanovovali na prietokovom cytometri (FAC-Scan, Becton Dickinson) pomocou monoklonových protílátok, značených fykoerytrínom alebo FITC (firmy Immuntotech, France, resp. Becton-Dickinson, USA). Niektoré subpopulácie sa určovali metódou dvojitého značenia. Detaily metodického postupu sú uvedené v práci Rauovej a spol. (26). Percentuálne počty jednotlivých subpopulácií lymfocytov sa štatisticky porovnali (Kolmogorovov–Smirnovov dvojvýberový test) s percentuálnymi počtami subpopulácií lymfocytov v kontrolnej skupine zdravých darcov krvi. Na hodnotenie rozdielov v podskupinách sa použila Kruskalova–Wallisova analýza rozptylu a na posúdenie korelačných vzťahov korelácia podľa Spearmanna. Na hodnotenie podielu jednotlivých premenných na celkovej variabilite súboru sa použila faktorová analýza.

VÝSLEDKY

Percentuálne počty jednotlivých subpopulácií lymfocytov vo vyjadrení ich minimálnej a maximálnej hodnoty, mediánu a štatistickej analýzy významnosti pri porovnaní s kontrolnou skupinou sú uvedené v tabuľke 1.

Osobitne sa hodnotili rozdiely v lymfocytových populáciách v závislosti od prítomnosti alebo neprítomnosti periférnej artritídy, antigénu HLA-B27 a celkovej aktivity choroby hodnotenej lekárom. Pri hodnotení rozdielov medzi HLA B27+ a HLA B27– pacientmi sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely. U pacientov s periférnou formou AS sa preukázal štatisticky významne nižší počet CD3+ lymfocytov a významne vyšší počet CD16+ lymfocytov ($p < 0,05$). Pri hodnotení rozdielov podľa stupňa aktivity Kruskalovou–Wallisovou analýzou rozptylu sa preukázal významne vyšší podiel CD57+ lymfocytov u pacientov so strednou a vysokou aktivitou choroby. Podobne sa mohli potvrdiť vyššie počty CD71+ lymfocytov u tejto časti pacientov ($p < 0,05$).

Pri použití faktorovej analýzy sa ukázalo, že na viac ako 85 % variability súboru hodnotených imunocytologických parametrov sa zúčastňujú nasledovné parametre: CD3+, CD4+, CD8+, CD57+, CD4+CD45RA+ CD4+CD45RA-, CD57+CD3+ a CD57+CD3-. Pri detailnejšej analýze korelačných vzťahov metódou poradovej korelácie podľa Spearmanna sa ukázali ako najvýznamnejšie korelácie medzi CD3+ a CD4+, CD71+, CD16+ (negatívna), CD4+CD45RA+, CD4+ a CD3+, CD8+ (negatívna), CD16+ (negatívna), CD4+CD45RA+, CD4+CD45RA-, ďalej medzi CD8+ a CD4+45RA+ (negatívna), CD19+ a CD57+CD3- (negatívna), ako aj CD16+ a CD57+CD3-. Zaujímavé korelačné vzťahy sa ukázali aj medzi subpopuláciou CD8+CD28– a CD4+ (negatívna) a CD8+, ako aj CD3+DR+ bunkami. Cytotoxické T-lymfocyty negatívne korelovali len s CD57+ bunkami ($p < 0,05$).

Tab. 1. Subpopulácie lymfocytov u pacientov s AS a zdravých kontrol (údaje sú uvedené v percentách a ako min. hodnota, medián a max. hodnota okrem pomeru CD4+/CD8+, ktorý je indexom).

Znak	Pacienti s AS	Kontroly	Štatistická významnosť
CD3+	63,6<75,6>89,3	57,3<75,5>96,12	NS
CD4+	31,4<49,14>66,8	25,5<44,4>67,5	p<0,05
CD8+	4,52<17,5>33,5	5,32<22,8>45,0	p<0,001
CD19+	0,99<8,54>21,6	2,36<9,74>19,82	NS
CD57+	2,94<11,42>38,6	5,42<12,14>32,6	NS
CD57+CD3+	0,35<6,9>26,8	1,38<5,9>18,7	NS
CD57+CD3-	0,76<6,63>25,5	3,56<6,9>18,74	NS
CD16+	0,72<10,14>26,3	1,56<8,96>25,0	NS
CD71+	0,30<1,98>44,03	0,24<0,94>2,5	p<0,001
CD25+	1,01<4,44>70,84	0,36<2,32>7,86	p<0,001
CD8+CD28+(Tc)	1,70<11,12>22,0	10,98<17,12>28,2	p<0,001
CD8+CD28-(Ts)	1,50<11,7>22,7	3,44<7,5>17,4	NS
CD4+CD45RA+	5,34<16,98>40,62	7,5<19,72>34,98	NS
CD4+CD45RA-	14,4<29,7>44,44	18,4<21,5>35,1	p<0,001
CD3+DR+	0,61<7,54>24,8	4,5<7,7>14,3	NS
DR+monocyty	57,42<88,8>98,95	70,4<84,03>96,4	NS
CD4+/CD8+	1,17<2,81>12,66	0,88<1,86>5,9	p < 001

Legenda:

CD3 = pan T-lymfocytárny antigén

CD4 = subpopulácia „pomocných“ T-lymfocytov

CD8 = subpopulácia „cytotoxických“ T-lymfocytov

CD19 = B-lymfocyty

CD57 = HNK-1 má adhezívnu funkciu (60 % NK-bunky, 20 % T-Ly)

CD57+CD3+ = subpopulácia T-Ly s pravdepodobnou regulačnou funkciou

CD57+CD3- = časť NK-buniek

CD16+ = NK-bunky

CD71 = receptor pre transferín, aktivačná molekula

CD25 = receptor pre IL-2, aktivačná molekula

CD8+CD28+ = subpopulácia cytotoxických T-Ly (Tc)

CD8+CD28- = subpopulácia populácie CD8+ - cytotoxických T-Ly

CD4+CD45RA+ = subpopulácia tzv. „naivných“ (panenských) T-lymfocytov

CD4+CD45RA- = v praxi totožné s CD4+CD45RO+ (pamätové bunky)

CD3+DR+ = aktivované T-Ly

DR+monocyty = monocyty s DR antigénmi (indikujú stav prirodzenej obranyschopnosti a zúčastňujú sa aj na mechanizmoch špecifickej imunitnej odpovede ako bunky prezentujúce antigén)

DISKUSIA

Účasť imunitných mechanizmov v patogenéze AS nie je dosiaľ jasná a z hľadiska bunkami sprostredkovej imunity sa sleduje pomerne málo.

V našej práci sme venovali osobitnú pozornosť štúdiu jednotlivých subpopulácií lymfocytov pomocou monoklonových protilátok. Dosiaľ publikované údaje o počtoch lymfocytov a zastúpení jednotlivých subpopulácií pri AS sú pomerne málo početné a navyše značne kontroverzné. Niektorí autori opisali znížené počty T-lymfocytov u pacientov s AS (5, 10, 13, 29). Aj nálezy zvýšených počtov CD4+ T-lymfocytov boli už publikované (31, 11). Existujú však aj správy o normálnych počtoch základných subpopulácií. Diskrepancie sa podobne týkajú aj počtov NK-buniek a ich aktivity.

Z hľadiska hlavných subpopulácií lymfocytov sme mohli v našom súbore potvrdiť významné zvýšenie CD4+ T-lymfocytov, zníženie počtov CD8+ buniek a prejavy aktivácie lymfocytov (zvýšenie expresie CD71 a CD25 aktivačných molekúl). V tomto smere výsledky potvrdzujú naše skoršie pozorovania na menšom počte pacientov (20). Z celkom súčasných prác opakovane potvrdzuje významné zvýšenie počtov CD4+ T-lymfocytov a po stimulácii mitogénmi nižšie koncentrácie interferónu γ , ako aj nižšiu proliferáciu odpovedí lymfocytov u pacientov s AS Brand a spol. (3). Zaujímavé je zistenie o štatisticky významnom znížení subpopulácie CD8+ lymfocytov s vysokou denzitou molekuly CD28 (označujú subpopuláciu cytotoxických T-lymfocytov), pričom toto zníženie ide na vrub pacientov s centrálnou formou AS a zreteľná tendencia k zvýšeniu počtov CD8+CD28- lymfocytov (označujú lymfocyty so „supre-

sorovou“ funkciou najmä u pacientov s centrálnou formou choroby). U pacientov s periférnou formou AS sú uvedené nálezy recipročné a zaujímavé je v tejto súvislosti zvýšenie počtov CD16+ buniek u týchto pacientov.

Subpopulácia lymfocytov CD4+CD45RA⁻ (prakticky stotožniteľná s CD4+CD45RO+ bunkami označujúcimi tzv. „pamäťové“ bunky) je u pacientov s AS významne zvýšená, a to predovšetkým u pacientov s periférnou formou ochorenia. V tejto súvislosti treba obzvlášť upozorniť na štatisticky významný korelačný vzťah medzi expresiou CD8 molekuly a CD4+CD45RA+ bunkami (v literatúre označované aj ako tzv. „induktory supresie“). Pamäťové bunky s fenotypom CD4+CD45RA⁻ sú lymfocyty odpovedajúce na stimuláciu tzv. „recall“ antigénov a ich zvýšený podiel u pacientov s AS môže byť odrazom antigénovo-špecifickej stimulácie. Podobné nálezy boli publikované celkom nedávno u pacientov s reaktívnymi artritidami (4).

Zníženie počtov CD8+ T-lymfocytov môže súvisieť aj s deexpresiou CD8 molekuly na cytotoxických lymfocytoch v procese rozpoznávania antigénu v kontexte HLA molekúl I. triedy (27). Navyše CD8 molekula má úlohu aj pri regulácii CD-16 mediovanej cytotoxicity nereštrikovanej molekulami HLA-systému (25).

Uvedené nálezy porúch v imunoregulačných vzťahoch pri AS podporujú účasť bunkových imunitných mechanizmov v patogenéze tohto ochorenia. Percentuálne zastúpenie subpopulácií CD4+CD45RA+ a CD4+CD45RA⁻ v zmysle predomnancie CD4+CD45RA⁻ (identické s CD4+CD45RO+) je podobné ako aj pri iných autoimunitných chorobách (19). Táto subpopulácia (CD4+CD45RO+) je najvýznamnejším producentom IFN γ a IL-2, čo by nepriamo podporovalo názor o úlohe subpopulácie Th₁ v patogenéze autoimunitných ochorení a teda pravdepodobne aj AS.

V tejto súvislosti možno uvažovať aj o budúcich terapeutických perspektívach v dlhodobej liečbe AS, kde dosiaľ dominovala predovšetkým monoterapia nesteroidnými antireumatikami. Zdá sa, že uvedené nálezy podporujú oprávnenosť zavádzania niektorých bazálnych antireumatík (imunosupresívneho charakteru) aj do dlhodobej liečby AS, najmä s vysokou klinickou aktivitou choroby. Budú však potrebné ďalšie štúdie zamerané na sledovanie, ako ovplyvňujú jednotlivé subpopulácie lymfocytov u pacientov s AS imunosupresíva klinickú aktivitu aj v závislosti od typu postihnútia.

LITERATÚRA

- Barbieri, P., Olivieri, I., Benedettini, G., Marelli, P., Ciompi, M.L., Pasero, G., Campa, M.: Polyclonal B cell activation in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 1990, č. 49, s. 396–399.
- Brand, J.M., Kirchner, H., Neustock, P., Kruse, A.: Induction of cytokines in human whole blood cultures by a mitogen derived from Mycoplasma arthritidis and by staphylococcal enterotoxin B. *Immunobiology*, 186, 1992, s. 246–253.
- Brand, J.M., Neustock, P., Kruse, A., Alvarez-Ossorio, L., Schnabel, A., Kirchner, H.: Stimulation of whole blood cultures in patients with ankylosing spondylitis by a mitogen derived from Mycoplasma arthritidis (MAS) and other mitogens. *Rheumatol Int*, 16, 1997, s. 207–211.
- Braun, J., Grolms, M., Distler, A., Sieper, J.: The specific antibacterial proliferation of reactive arthritis synovial T cells is not due to their higher proportion of CD45RO+ cells compared to peripheral blood. *J Rheumatol*, 21, 1994, s. 1702–1707.
- Byrom, N.A., Campbell, M.A., Hobbs, J.R. a spol.: T and B lymphocytes in patients with acute anterior uveitis and ankylosing spondylitis, and their household contacts. *Lancet*, 2, 1979, s. 601–603.
- Cantagrel, A., Roubinet, F., Lassoued, S., Kuhlein, E., Fournie, B., Laroche, M., Ducos, J., Mazieres, B., Fournie, A., Arlet, J.: The trans-synovial lymphocytic ratio. Characterization of blood and synovial fluid lymphocytes from patients with arthritic diseases. *J Rheumatol*, 1988, č. 15, s. 899–904.
- Christiansen, F.T., Hawkins, B.R., Dawkins, R.L.: Immune function in ankylosing spondylitis and their relatives: influence of disease and HLA B27. *Clin exp Immunol*, 1987, s. 270–275.
- Ebner, W., Senautka, G.: Therapie der Spondylitis ankylopoetica mit Levamisole. Verhalten klinischer und immunologischer Parameter. *Fortschr Med*, 1983, č. 101, s. 364–368.
- Ebringer, A., Cowling, P., Ngwa-Suh, N., James, D.C.O., Ebringer, R.: Cross-reactivity between Klebsiella aerogenes species and B27 lymphocyte antigens as an aetiological factor in ankylosing spondylitis. S. 58. In: Dausset, J., Svejgaard, A. (Eds) : HLA and Disease. Paris, INSERM 1976.
- Fan, P.T., Clements, P.J., Yu, D.T.Y. a spol.: Lymphocyte abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 36, 1977, s. 471–473.
- Feltelius, N., Hällgren, R., Sjöberg, O.: T lymphocytes in ankylosing spondylitis and the influence of sulphasalazine treatment. *Clin Rheumatol*, 6, 1987, s. 545–552.
- Fujita, K., Hirano, M., Ochiai, J. a spol.: Serum glycoproline p-nitroanilidase activity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta*, 88, 1978, s. 15–20.
- Goebel, K.M., Goebel, P.D., Baier, R.: Impaired cell mediated immunity among HLA-B27 related rheumatoid variants responding to Yersinia antigen. *J Clin Lab Immunol*, 8, 1982, s. 75–81.
- Goldberg, V.M., Khan, M.A., Kushner, I., Powell, A.E.: Plasma-dependent impairment of lymphocyte responsiveness in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 1976, č. 19, s. 798.
- Kinsella, T.D., Fritzler, M.J., Ryan, J.P.: Cell-mediated cytotoxicity in ankylosing spondylitis. S. 231–236. In: Ziff, M., Cohen, S.B. (Eds.): Advances in Inflammation Research. The Spondylarthropathies. New York, Raven Press 1985.
- Lakomek, H.J., Plomann, M., Specker, C., Schwochau, M.: Ankylosing spondylitis: an autoimmune disease? *Ann Rheum Dis*, 51, 1991, s. 776–781.
- Le Goff, P., Ferec, C., Brousse, A., Tande, D., Youinou, P.: Étude des sous-population lymphocytaires T du sang dans la spondylarthrite ankylosante, l' aide des anticorps monoclonaux. *Rev Rhum*, 1984, 51, s. 325–330.
- Mackiewicz, A., Kushner, I.: Biochemical Markers of Inflammation in Spondylitis. S. 553–560. In: Spine: State of the Art Reviews-Vol. 4, No. 3, 1990. Philadelphia, Hanley and Belfus, Inc. 1990.
- Mason, D., Fowell, D.: T-cell subsets in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*, 4, 1992, s. 728–732.

20. **Mateička, F., Rauová, L., Žlnay, D., Rovenský, D.:** Phenotyping of peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 11, 1992, č. 4, s. 583–584.
21. **Mateička, F., Orviský, E., Žlnay, D., Stančíková, M.:** K problematike hodnotenia vzťahov medzi klinickými a laboratórnymi parametrami aktivity choroby pri ankylozujúcej spondylitíde. *Rheumatologia*, 6, 1992, č. 4, s. 202–207.
22. **Märker-Hermann, E., Sucké, B., Meyer zum Büschenfelde, K.H.:** Neue Aspekte zur Pathogenese des Morbus Bechterew. *Z Rheumatol*, 55, 1996, s. 4–18.
23. **McGuigan, L.E., Geczy, A.F., Edmonds, J.P.:** The immunopathology of ankylosing spondylitis – a review. *Semin Arthritis Rheum*, 1985, č. 15, s. 81–105.
24. **Nikbin, B., Brewerton, D.A., Byrom, N., James, D.C.O., Malka, S., McLeod, L., Slater, L., Warren, R.E., Hobbs, J.R.:** Lymphocyte function in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 32, 1975, Suppl. 1, s. 49–51.
25. **Oshimi, K., Oshimi, Y., Yamada, O. a spol.:** Cytotoxic T lymphocyte triggering via CD16 is regulated by CD3 and CD8 antigens. *J Immunol*, 144, 1990, s. 3312–3317.
26. **Rauová, L., Lukáč, J., Rovenský, J.:** Subpopulácie lymfocytov pri systémovej skleróze. *Rheumatologia*, 10, 1996, č. 1, s. 9–15.
27. **Robbins, P.A., McMichael, A.J.:** Immune recognition of HLA molecules downmodulates CD8 expression on cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med*, 173, 1991, s. 221–230.
28. **Saliou, P., Thabaut, A., Durosoir, J.L., Pattin, S., Doury, P.:** Aspects immunologiques de la spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum*, 49, 1982, s. 23–28.
29. **Sany, J., Clot, J., Andary, M.:** Aspects de l'immunité cellulaire au cours de la spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum*, 47, 1980, s. 403–408.
30. **Scofield, R.H.:** Etiopathogenesis and biochemical and immunologic evaluation of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*, 8, 1996, s. 309–315.
31. **Veys, E.M., Verbruggen, G., Hermanns, P. a spol.:** Peripheral blood T-lymphocyte subpopulations in HLA-B27 related rheumatic diseases: Ankylosing spondylitis and reactive synovitis. *J Rheumatol*, 10, 1983, s. 140–143.
32. **Vinje, O., Dobloug, J.H., Firre, E., Miller, P., Mellbye, O.J.:** Immunoregulatory T cells in the peripheral blood of patients with Bechterew's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 41, 1982, s. 41–46.

Do redakcie došlo 12.5.1998.

Adresa autora: MUDr. F. Mateička, CSc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.

RECENZIA KNIHY

PRIMÁRNE SYSTÉMOVÉ VASKULITÍDY

V. ŠTVRTINOVÁ

Bratislava, Slovak Academic Press 1998, 210 strán

Roku 1998 vyšla vo vydavateľstve SAP monografia *Primárne systémove vaskulitídy* od doc. Viery Štvrtinovej, CSc., pracovníčky II. internej kliniky LFUK v Bratislave. Autorka vo svojej monografii predkladá náročnú problematiku nielen z hľadiska vedeckého, ale aj ako klinický problém a problém správnych terapeutických prístupov. Pretože sa už niekoľko rokov venuje primárnym systémove vaskulitídami, cennou súčasťou monografie sú aj vlastné klinické pozorovania. Angiológia má multidisciplinárny charakter a zasahuje do mnohých nadstavbových odborov vnútorného lekárstva (reumatológia, imunológia, hematológia a podobne), ale aj do základných odborov, ako je neurológia a dermatológia. Vychádza to z toho, že vaskulitické syndrómy majú veľmi pestré klinické symptómy, ktoré sú podmienené postihnutím jednotlivých systémov.

Kniha je rozčlenená do troch kapitol. V prvej autorka definuje skupinu vaskulitíd a uvádza rôzne pohľady na ich klasifikáciu. Nachádzame tu delenie na infekčné a neinfekčné angitídy a ochorenia napodobňujúce vaskulitídy, ďalej klasifikáciu podľa Lieho z roku 1996 na primárne a sekun-

dárne vaskulitídy a nakoniec definíciu vaskulitíd podľa veľkosti cievného lúmenu. Autorka podrobne vysvetľuje možné mechanizmy poškodenia cievnnej steny, ktoré sú prevažne imunologické a zahrňujú celú škálu imunopatologických reakcií (poškodenie imunokomplexmi, alergickými reakciami včasného typu, poškodenie ciev a tkanív s účasťou cytotoxických protilátok a napokon mechanizmami oneskoreného typu). Nezabúda však ani na to, že cieвне poškodenie môže byť vyvolané priamo infekčným agensom alebo podmienené nádorovými bunkami. Ako ďalšiu možnosť uvádza poruchy imunoregulácie spojené s vaskulitídou.

V druhej kapitole svojej monografie sa autorka zaoberá úlohou cievnneho endotelu a endotelovej bunky vo vzťahu k vaskulitídami. V úvode podrobne analyzuje fyziologické funkcie endotelových buniek, ich úlohu pri regulácii priepustnosti a tonusu cievnnej steny a regulácii hemostázy. Významnú úlohu v patogenéze vaskulitíd má poškodenie endotelových buniek, ktoré môže byť lokálne alebo systémove. Autorka podrobne opisuje iniciačné faktory, ktoré poškodzujú cievnny endotel. Imunitný systém vedie k poškodeniu endo-

telových buniek prostredníctvom imunokompetentných buniek, ako sú NK-bunky alebo cytotoxické T-lymfocyty, ale aj ukladaním imunokomplexov a tvorbou cytokínov.

Autorka poukazuje na význam autoprotilátok pri poškodení cievneho endotelu, medzi ktoré patria antiendotelové protilátky, o ktorých je známe, že napríklad pri Kawasakiho chorobe môžu prostredníctvom aktivovaného komplexu poškodiť endotelové bunky aktivované cytokínmi. Ďalej zdôrazňuje význam antifosfolipidových protilátok, ktoré sa tiež môžu viazať na povrch endotelových buniek. Napokon sú to ANCA protilátky, ktoré môžu poškodzovať cievny endotel prostredníctvom neutrofilových leukocytov. Pri cytolyze endotelových buniek sa môžu uvoľniť rôzne antigény, proti ktorým sa tiež môžu vytvoriť autoprotilátky, čo vedie k ďalšiemu poškodeniu cievnej steny. Autorka venuje pozornosť aj cytokínom, receptorom pre cytokíny a problematike adhezívnych molekúl. Teoretická časť v týchto dvoch kapitolách je na vysokej úrovni a svedčí o teoretických vedomostiach autorky. Logické skĺbenie jednotlivých častí, dobrá prehľadnosť textu, ktorý je doplnený tabuľkami, umožňuje čitateľovi ľahšie pochopiť zložité patomechanizmy, ktoré sa dejú počas vaskulitíd.

V tretej kapitole sa autorka venuje problematike klinickej symptomatológie vaskulitíd. Aj tu sa prejavuje jej známy zmysel pre detail. Pri každej nozologickej jednotke je podrobne spracovaná história ochorenia, jeho etiopatogenéza a klinický obraz. Uvedené sú aj podrobné diagnostické kritériá, ktoré môžu napomôcť určeniu správnej diagnózy nielen angiológom, reumatológom a imunológom, ale aj všetkým lekárom, ktorí sa s vaskulitídou môžu stretnúť pri posteli chorého. Nesmierne cenné sú vlastné pozorovania autorky, ktoré uvádza spolu s dokumentáciou či už rádiologickou, alebo histopatologickou.

V podkapitole *Obrovskobunková „temporálna“ arteritída* opisuje klinický obraz temporálnej arteritídy, pričom vyzdvihuje nebezpečie pre pacientov najmä v podobe postihnutia zraku, ktoré sa často končí dramatickým oslepnutím. Pretože u niektorých pacientov sa na začiatku vyskytujú len všeobecné symptómy, stáva sa diagnostika ochorenia veľmi ťažkou, čo môže mať za príčinu aj oneskorenie určenia správnej diagnózy. Z hľadiska liečby autorka správne uvádza terapiu glukokortikoidmi (v iniciálnej dávke 40–60 mg prednizónu denne s postupným poklesom na udržiavaciu dávku 7,5–10 mg), pričom upozorňuje na možnosti relapsu ochorenia, keď odporúča opätovné zvýšenie dávky prednizónu. Tu zdôrazňujeme, že pri akútnom priebehu ochorenia, ktoré je sprevádzané napríklad náhlym zhoršením zraku, možno na začiatku podávať intravenózne pulzy metylprednizolónu a následne pokračovať v perorálnej liečbe prednizónom. Terapia kortikoidmi sa obyčajne kombinuje nielen s vazodilatačnou a antiagregačnou liečbou, alebo s nesteroidnými antireumatikami, ale objavujú sa aj práce o podávaní metotrexátu alebo cyklofosfamidu

pacientom s temporálnou arteritídou. Problematika liečby temporálnej arteritídy je stále aktuálna nielen pre výskyt komplikácií pri nesprávnej liečbe, ale aj z hľadiska výskytu nežiaducich účinkov zo strany kortikoidov pri ich dlhodobom podávaní. Dosiaľ sa o úspechu liečby lekárom orientuje podľa ústupu klinických príznakov a poklesu reaktantov akútnej fázy zápalu. S cieľom minimalizovať počet relapsov ochorenia a nežiaducich účinkov podávaných liekov sa hľadajú ďalšie ukazovatele, ktoré by presnejšie monitorovali aktivitu základného ochorenia. Veľká pozornosť sa v tomto smere venuje sledovaniu hladín interleukínu-6 a počtu T-lymfocytov periférnej krvi, ktoré exprimujú na svojom povrchu receptor CD8. Z ďalších ochorení väčšiu pozornosť autorka venuje tromboangiitise obliterans, s vlastnými klinickými skúsenosťami, dokumentovanými opätovne vynikajúcim spôsobom. Pri polyarteritise nodosa treba zdôrazniť možnosť imunomodulačných liečebných postupov pri tejto nozologickej jednotke. Uvažuje aj o možnosti alternatívnych prístupov v terapii (pentoxifylín, enzymoterapia, antidoštičkové prípravky, vazoaktívna terapia, dialyzovaný homogenát leukocytov a možnosti aplikácie monoklonových protilátok). V liečbe Kawasakiho syndrómu, ako uvádza autorka, sa v akútnej fáze ochorenia aplikujú vysoké dávky salicylátov, pričom sa využíva predovšetkým ich protizápalový efekt. Po poklese teplôt asi za 14 dní nastupuje chronická fáza ochorenia, keď sa hodnoty salicylátov znížia na 3–5 mg/kg/deň a podávajú sa 6–8 týždňov. Nízke dávky salicylátov majú antiagregačný účinok. Správne sa uvádza liečba vysokými dávkami intravenózných gamaglobulínov (IVIg), ktoré sa spolu so salicylátmi uplatňujú v prevencii poškodenia koronárnych ciev. Podľa posledných údajov z literatúry je rovnako efektívne a lacnejšie jednorazové podanie IVIg v dávke 2 g/kg hmotnosti. Pri pretrvávajúcej horúčke sa odporúča podať druhú dávku IVIg (1 g/kg). Asi 10 % pacientov je rezistentných proti štandardnej liečbe salicylátmi a IVIg. V tejto skupine pacientov je paradoxne úspešná pulzná liečba glukokortikoidmi napriek ich všeobecnej kontraindikácii pri Kawasakiho syndróme. Opätovne aj ďalšie nozologické jednotky sa opisujú veľmi podrobne a kvalitne. Autorka v jednotlivých kapitolách veľmi presne cituje nielen zahraničných, ale aj našich autorov.

Kniha ako celok poskytuje čitateľovi aj priamo nezainteresovanému do danej problematiky ucelený pohľad na tieto závažné ochorenia, ktoré majú často veľmi ťažký priebeh. Monografia je práve preto veľmi cenná a poukazuje na to, že autorka má veľké intelektuálne schopnosti, pretože náročnú problematiku vaskulitíd zvládla nielen teoreticky, ale aj klinicky. Sme presvedčení, že aj v budúcnosti obohatí svojich čitateľov ďalšou kvalitnou monografiou.

J. ROVENSKÝ
A. TUCHYŇOVÁ
E. KOŠKOVÁ