

*PŘEHLEDNÝ REFERÁT***DESTRUKCE REVMATOIDNÍHO KLOUBU – NĚKTERÉ NOVĚJŠÍ POZNATKY**

K. TRNAVSKÝ

SOME LATEST INFORMATION ON THE DESTRUCTION OF RHEUMATOID JOINTS

Arthrocentrum, Praha

Ředitel: prof. MUDr. K. Trnavský, DrSc.

Souhrn

Je podán přehled procesů, které vedou k destrukci revmatoidního kloubu. Poukazuje se na nové poznatky, které ukazují, že tyto procesy mohou být nezávislé na imunologických reakcích. Prognóza onemocnění záleží na rozsahu kloubní destrukce, proto pochopení těchto procesů je rozhodující pro další vývoj účinné léčby.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, destrukce kloubu, mechanismy.

Revmatoidní artritida (RA) jako chronické onemocnění je charakterizováno exudativním zduřením kloubů, které postupně vyúsťuje v jejich destrukci. Ať už jsou etiopatogenetické mechanismy charakteru imunologického, nebo imunogenetického, podstatná je právě jejich koncovka – destrukce kloubní chrupavky a kosti s následnými funkčními poruchami. V poslední době se stále více poukazuje na to, že proces destrukce není nastartován a udržován v chodu T-lymfocyty, ale že v něm mají roli i jiné buňky a to zejména transformované fibroblasty a makrofágy, pocházející ze synoviální tkáně (4, 11, 12). Ukazuje se, že jejich proliferace a tvorba panu jsou autonomními procesy nezávislými na faktorech vyvířených T-buňkami. Koncepce zaměřená na úlohu jiných buněk nežli T-lymfocytů vychází ze skutečnosti, že rozpustné mediátory vytvářené v kloubní dutině nepocházejí z T-lymfocytů a cytokiny vytvářené aktivovanými T-buňkami jsou nacházeny v zanedbatelných koncentracích (IL-2, IL-3, IL-4, IFN gama, TNF beta) (12). Naproti tomu mediátory vytvářené aktivovanými makrofágy a fibroblastům podobnými synoviocyty (Fibroblast Like Synoviocytes – FLS) jsou jako IL-1, IL-6, TNF alfa, GM-

Summary

This article summarises the processes leading to the destruction of rheumatoid joints. New findings are presented that prove these processes may be totally independent of immunological reactions. The prognosis of the disease depends on the extent of articular destruction; therefore it is essential to understand these processes in order that a more efficient treatment can be developed.

Key words: rheumatoid arthritis, destruction of joints, mechanisms.

CSF, M-CSF, GM-CSF a další jsou v nadbytku přítomny jak v synoviální tekutině, tak v synoviální tkáni.

VÝCHOZÍ SITUACE A SLED UDÁLOSTÍ

Normální diartrodialní kloub je lemován povrchní vrstvou 1–3 buněk směřujících do kloubní dutiny. V této vrstvě jsou přítomny synoviocyty A, podobné makrofágům pocházejícím z linie monocytů. Z hlediska funkce jsou to buňky fagocytující. Obsahují endogenní vakuoly naplněné fagocytovaným materiálem. Na povrchu synoviocytů je velké množství HLA antigenů třídy II a CD14 antigeny. Hlavní funkcí synoviocytů A je očista kloubní dutiny od tkáňové drti uvolněné z kloubních struktur. Synoviocyty B jsou buňky podobné fibroblastům, které mají vlastnosti sekrečních buněk s aktivním Golgiho aparátem a endoplazmatickým retikulem. Jsou to specializované mezenchymální buňky vznikající z fibroblastů. Synoviocyty typu B syntetizují a vylučují do svého okolí úctyhodné množství různých bioproduktů, jako jsou proteoglykany, cytokiny, metabolity

arašidové kyseliny a metaloproteinázy. Na povrchu synoviocytů B nejsou antigeny HLA II třídy ani CD14 jako u synoviocytů A. Ovšem u synoviocytů B od nemocných RA značný počet těchto buněk má vyjádřeny oba tyto typy antigenů díky indukci interferonem gama (15).

SLED UDÁLOSTÍ

Na podkladě úctyhodného počtu biopsií kloubů u RA (více jak deset tisíc) mohl Fassbender rozdělit sled událostí při rozvoji revmatoidního zánětu následovně (7, 10):

a) *Počáteční zánětlivá fáze* je charakterizována ukládáním fibrinu v povrchních vrstvách synoviální membrány. Je to důsledek exudace plazmy s následnou polymerací fibrinu. Současně dochází k rozvoji zánětu kapilár. Depozita fibrinu destruuji povrchní vrstvy buněk a následně vyvolávají proliferaci buněk stromatu a hyperplastickou regeneraci povrchových vrstev buněk. Fibrin slouží jako vehikulum při migraci synoviálních buněk. Následuje hyperplazie synoviálních klků. Exudativní proces vede k výstupu granulocytů a makrofágů z krevních kapilár. Vytvářejí se i ložiska lymfocytů a plazmatických buněk. S ústupem exudativní fáze přibývá lymfo-plazmocelulárního infiltrátu. Tedy základními složkami synoviálního zánětu jsou exudace, proliferace a infiltrace. Tyto vytvářejí předpoklady pro spuštění destruktivního procesu.

b) *Destruktivní fáze* je vyústěním prvé zánětlivé fáze a podílí se na ní – podobně jako na předcházející fázi – celá řada buněk a tkáňových „útvárů“, jako je na př. „panus“ – granulační tkáň vyplňující část kloubní dutiny. Jak bylo uvedeno, jsou tyto procesy udržovány v chodu jinými buněčnými elementy, nežli jsou T-lymfocyty, které mají snad jediné potenciační úlohu (15). V této koncepci patologického dění v kloubu u RA patří základní úloha makrofágům a fibroblastům podobným buňkám.

1. *Makrofágy* se podílejí na rozvoji prvé zánětlivé fáze a zejména fáze destruktivní jako významný faktor uvádějí do pohybu revmatoidní procesy nezávislé na T-lymfocytech (4, 26). Makrofágy tvoří 20 % všech buněk v synoviální tkáni. Dostávají se do kloubních tkání z krevního řečiště na chemotaktické podněty. Makrofágy v synoviálních tkáních jsou vysoce aktivovány fagocytózou cizorodých částic, vazbou imunitních komplexů a fragmentů komplementu a celou řadou cytokinů (28). Samotné makrofágy produkují řadu mediátorů zánětu z rodiny cytokinů zejména interleukin 1 alfa a beta, interleukin 8, tumor-nekrotizující faktor alfa, destičkový růstový faktor, kolonie granulocytů a makrofágů stimulující faktor. Interleukin 1 a tumor-nekrotizující faktor indukují ve fibroblastech tvorbou prostaglandinů, kolagenázy a stromelyzinu (18, 21). Vzhledem k proliferativním procesům je významný destičkový růstový faktor, který působí růst synoviálních fibrob-

lastů t.zv. nezakotveným způsobem podobně jako transformované buňky (20).

2. *Fibroblastům podobné synoviocyty (Fibroblast-like synoviocytes – FLS)* jsou buňky, které začínají z prostoru spojky chrupavka–kloubní pouzdro invadovat povrch kloubní chrupavky. FLS pocházejí ze synoviálních makrofágů typu B, přítomných ve vnitřním synoviálním lemu, který vytváří hranici mezi synoviální membránou a nitrokloubním prostorem. FLS exprimují řadu receptorů pro některé adhezivní molekuly na př. ICAM-1 (interleukin adhezivní molekuly), receptor pro hyaluronovou kyselinu (CD44), pro beta₁-integriny (VCAM-1 – vaskulární celulózní adhezivní molekula) (11). Právě přítomnost VCAM-1 na FLS odlišuje tuto populaci buněk od fibroblastů v lemových vrstvách synoviální membrány. Expres VCAM-1 je stimulována některými prozánětlivými cytokiny, jako je tumor-nekrotizující faktor alfa (TNF-alfa) a interleukin-1 beta (27). Adhezivní molekuly typu VCAM-1 se podílejí i na interakci fibroblastů se základní hmotou chrupavky, což je jeden z klíčových procesů podmiňujících destrukci chrupavky. Zvláště když uvážíme, že FLS jsou významnými syntetizujícími buňkami produkujícími kolagenázu a stromelyzin, enzymy významné pro destrukci chrupavky. Do procesu vazby synoviálních buněk na chrupavku se dále zapojuje tzv. pozdní antigen (very late antigen – VLA 4) vyjádřený na lymfocytech. Tento se váže na VCAM-1 a dále na štěpy fibronektinu (další adhezivní molekuly), které jsou v nadbytku přítomny v povrchových vrstvách chrupavky (27). Růst FLS není omezován běžnými inhibičními mechanismy a je autonomní díky působení růstových faktorů, které produkují samy, nebo makrofágy (fibroblastový růstový faktor, destičkový růstový faktor). V tkáňových kulturách nepotřebují FLS k růstu kontakt a plastickým povrchem nebo s mezibuněčnou hmotou (v tom se podobají transformovaným, nebo maligním fibroblastům). Mimo to není v jejich kulturách vyjádřen normální inhibiční proces, který je dán konfluencí (splnutím) buněk, které pak signalizují zástavu další proliferace kultivovaných buněk (15, 29). I FLS v kulturách jsou velmi citlivé na apoptózu (viz níže), jestliže jsou vystaveny působení některých cytokinů jako IL-1 a TNF-alfa, nebo tzv. anti-Fas protilátek. Interferon-gama inhibuje fragmentaci DNK ve FLS, vyvolanou IL-1 a TNF-alfa. V revmatoidním kloubu jsou právě zmnoženy tyto stimulující cytokiny a hladina interferonu-gama je snížena. Proto profil cytokinů u RA spolu s vystavením kloubních tkání toxickým vlivům, jako jsou kyslíkové radikály a hypoxie mohou přispívat fragmentaci DNK a programované odumrtí (apoptóze) buněk v revmatoidním synoviu (22).

3. *Proliferující synoviální buňky* dávají vzniknout speciálnímu tkáňovému útvaru, který je označován jako *panus* (36). Někteří autoři označují tímto pojmem všechnu zanícenou kloubní tkáň u RA, kdežto většina se v klasickém pojetí přiklání k pojetí panu jako specializované vaskulari-

zované pojivové tkáni, která vzniká ve spojce kost–chrupavka–synoviální membrána. Jde tedy o jakousi expanzi synoviocytů z vnitřních vrstev synoviální výstelky, která může být vyvolána imunitním procesem za účasti T buněk, nebo procesem na těchto buňkách nezávislým. Informace o tom, jak panus destruuje chrupavku, pocházejí z podrobných studií spojení mezi chrupavkou a panusem u nemocných s RA (1, 19). V první fázi se začíná šířit ze synoviální membrány směrem na povrch chrupavky málo vaskularizovaný jazyk obsahující fibroblastům podobné synoviocyty (FLS). Tato morfa bývá někdy označována jako okrajová přechodná zóna. Pod tuto vrstvu FLS buněk pak začínají vnikat buňky neznámého původu, které produkují metaloproteinázy a v místech jejich kontaktu s chrupavkou dochází k depleci proteoglykanů a mizení chondrocytů. Do této invadující tkáně vrůstají krevní cévy a panus se mění v granulární tkáň s množstvím monocytů, žírných buněk a ojedinelými neutrofily a lymfocyty. Ve vrstvě dotýkající se chrupavky převládnu fibroblastům podobné buňky. V tomto stadiu se stává celý proces inaktivním.

Fassbender (7, 8, 9, 10) opisuje v časném, ještě avaskulárním stadiu, přítomnost *primitivních mesenchymálních buněk* polyhedrálního, nebo cirkulárního tvaru. Mají kulatá jádra a jeden, nebo dva nukleoly. Autor tyto buňky – po konzultaci s centry onkologického výzkumu v Německu a Švýcarsku – nazval „tumorózním buňkám podobné“ (tumor-like cell proliferation – TLP). Tyto buňky rychle penetrují chrupavku a mají velký destruktivní potenciál. V stadiu jejich přítomnosti v revmatoidním kloubu nejsou v jejich okolí přítomny fibroblasty, makrofágy, kolagenní vlákna ani krevní cévy. Na toto primární stadium pak podle Fassbendera navazuje intermediární fáze s přibýváním těchto elementů a konečně přechází do konečného jizevnatého stadia, které je patologie označováno jako klasický panus.

Zvaifler a spol. (34) popisují v okolí hlubších erozí kloubní chrupavky jiný typ buněk, které nazývají *panocyty*. Liší se od fibroblastům podobných buněk zejména tím, že na svém povrchu exprimují adhezivní molekuly (na př. VCAM – vascular cell adhesive molecules). Produkují degradativní enzymy a tedy mohou mít značný destruktivní potenciál. S Fassbenderovými „tumorózními buňkami“ mají některé společné morfologické vlastnosti. Na rozdíl od nich však přetrvávají v revmatoidních lezích déle, měly by tedy nejenom indukční, ale i proces udržující úlohu.

SPOUŠTĚCÍ FAKTORY

Predispozice k autoimunním onemocněním je poměrně nevýrazná, proto se pravděpodobně při jejich vzniku zapojují další přídatné vyvolávající faktory. Pro transformaci synoviálních fibroblastů a jejich další proliferaci mají významnou úlohu retroviry a dále některé onkogeny (16, 30).

Retroviry mohou aktivovat expresi *onkogenů*, což jsou savčí geny, které jsou vychytávány nádorovými viry a znovu zabudovány do genomu hostitele takovým způsobem, že vedou ke karcinogeneze. Jsou označovány různými zkratkami (eg, *myb*, *myc*, *ras*, *fos*, *egr-1*). Některé onkogeny se váží na buněčnou DNK, jiné vystupují jako mediátory a receptory, kontrolující růst buněk a jejich diferenciaci. Přítomnost onkogenů byla prokázána v synoviálních buňkách, které se nacházejí v blízkosti destruktivních lezí chrupavky a kosti u nemocných s revmatoidní artritidou (33). Jejich exprese v lidské synoviální tkáni koreluje významně se synoviální proliferací a lymfocytární infiltrací (30). Dále bylo prokázáno, že zde mohou stimulovat produkci některých degradačních enzymů (15).

Retroviry (na př. lidský T-lymfotropní virus-I – human T-lymphotropic virus-I – HTLV-I) dále zvyšují expresi tzv. nukleárního faktoru kB (NF-kB), což je transkripční faktor pro expresi genů řady prozánětlivých cytokinů přítomných v RA synoviu jako jsou interleukiny 6 a 8 (25, 30). Aktivita tohoto nukleárního faktoru je zvýšena v revmatoidním synoviu na rozdíl od synovia osteoartrotického (2). Jeho aktivitu inhibují kortikoidy a salicyláty (3).

Pro studium časných fází kloubní destrukci přispěl model spontánních autoimunních onemocnění u tzv. MRL / *Ipr/Ipr* myši (35). Tato zvířata jsou geneticky predisponována k vzniku systémového autoimunního onemocnění a lymfoproliferativního procesu, podobajícího se revmatoidní artritidě, systémovému lupus erythematoses a Sjögrenovu syndromu. Kloubní změny u těchto myši probíhají v několika stadiích. V prvním dochází k proliferaci synoviálních buněk v kloubních recesech (14). V dalším stadiu pokračuje proliferace synoviálních buněk, které se mění v transformované mesenchymální buňky, podobné těm, které popsal Fassbender u lidské revmatoidní artritidy (9). V konečném stadiu ustupuje proliferace synoviálních buněk a nastupuje destrukce chrupavky, tvorba jizevnaté tkáně a fibrózní chrupavky. U myši je snížena exprese antigenu zvaného Fas na povrchu lymfocytů. Tento antigen je povrchovým receptorem, který podporuje *apoptózu* – programované odumírání buněk (5). Patří do rodiny TNF – (nekrózu tumorů podporujících faktorů). Jeho antagonistou – apoptózou inhibujícím faktorem je protoonkogenem *Bcl-2*. Tím může dojít k aberantní imunitní odpovědi díky neodumírání (potlačené apoptóze) imunokompetentních buněk, jejich zmnožení a trvalé produkci autoprotolátů. Imunitní odchylky u těchto myši jsou způsobeny hlavně defektem v apoptóze B buněk – možná působením retrovirů (23). Byla popsána zvýšená exprese retrovirů u vnímavých myších kmenů a dále částice retrovirů v synoviální tekutině u nemocných s RA (24, 32).

Úlohu antigenu Fas při vzniku artritických lezí podporují některé nálezy z poslední doby. Fujisawa a spol. (13) použili v terapii destruktivní artritidy u transgenních myši

protilátek proti Fas. Dosáhli významného ústupu kloubního zduření po několika dnech terapie. Imunohistologické vyšetření ukázalo, že v úzadí tohoto „klinického“ zlepšení stála indukce apoptózy, která mohla v oblasti imunokompetentních buněk probíhat v normálním časovém cyklu (17). Jiným tentokrát klinickým pozorováním podporujícím význam antigenu Fas je zpráva o nemocných s masivní lymfadenopatií, hepatosplenomegalií, autoimunní hemolytickou anemií, imunní trombocytopenií, hypergamaglobulinemií a v některých případech i přítomností antinukleárních protilátek. Ukázalo se, že tito nemocní mají heterogenní mutaci genu pro antigen Fas. Jiní měli zase mutaci přímo v Fas receptoru. Tím je pravděpodobně narušeno programované odumírání imunokompetentních buněk. Otevřenou zůstává otázka, zda zde nehraje roli jiný mechanismus a sice abnormální reakce na fragmenty apoptických buněk. Tyto nejsou za normálních okolností imunogenní a fagocytóza fragmentů nevede k zánětlivé reakci. Není vyloučeno, že jedinci s autoimunními chorobami reagují v tomto směru abnormálně a jejich odumírající buňky se stávají imunogenními (6).

ZÁVĚR

Lokální proliferativní proces vedoucí k destrukci kloubní chrupavky a kosti u revmatoidní artritidy je zčásti výsledkem úniku některých buněk (makrofágů, fibroblastů podobných synoviocytů) z normálních kontrolních inhibičních mechanismů. Dále je důsledkem působení řady rozpustných růstových faktorů zejména z rodiny cytokinů. Tyto procesy vyústí v tvorbu organizované granulační tkáně – panusu a syntéze degradujících enzymů. Všechny tyto změny mohou probíhat nezávisle na imunokompetentních buňkách a jsou svým způsobem autonomní. Vyvolávajícími faktory mohou být viry a jedním z možných mechanismů je porušený cyklus buněk – zejména odchylky v apoptóze zaangażovaných buněk.

LITERATURA

- Allard, S.A., Bayliss, M.T., Maini, R.N.:** The synovium-cartilage junction of the normal human knee: implications for joint destruction and repair. *Arthritis Rheum*, 33, 1990, s. 1170–1179.
- Asahara, H., Asanuma, M., Ogawa, N., Nishibayashi, S., Inoue, H.:** High DNA-binding activity of transcription factor NF- κ B in human synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *Biochem Mol Biol Int*, 37, 1995, s. 87–832.
- Boumfas, D.T.:** A novel action of glucocorticoids, NF- κ B inhibition. *Brit J Rheumatol*, 35, 1996, s. 706–710.
- Burmester, G.R., Stuhlmüller, B., Keyszer, G., Kinne, R.W.:** Mononuclear phagocytes and rheumatoid synovitis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum*, 40, 1997, s. 5–18.
- Carson, D.A., Ribeiro, J.M.:** Apoptosis and disease. *Lancet*, 34, 1993, s. 1251–1254.
- Elkon, K.B.:** Apoptosis and autoimmunity. *J Rheumatol*, 24, 1997, Suppl. 50, s. 6–7.
- Fassbender, H.G.:** Pathology of rheumatic diseases. Berlin–Heidelberg–New York, Springer Verlag 1975, s. 79–135.
- Fassbender, H.G., Simmling-Annefeld, M.:** The potential aggressiveness of synovial tissue in rheumatoid arthritis. *J Pathol*, 139, 1983, s. 396–406.
- Fassbender, H.G.:** Histomorphological basis of articular cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Coll Relat Res*, 3, 1983, s. 141–155.
- Fassbender, H.G.:** Different clinical forms of rheumatoid arthritis as a result of different pathological mechanisms. *Eular Bull*, 2, 1986, s. 59–65.
- Firestein, G.S.:** Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum*, 39, 1996, s. 1781–1790.
- Firestein, G.S., Zvaifler, N.J.:** How important are T cell in chronic rheumatoid synovitis? *Arthritis Rheum*, 33? 1990, s. 768–773.
- Fujisawa, K., Asahara, H., Okamoto, K., Aono, H., Hasunuma, T., Kobata, T., Iwahara, J., Yonehara, S., Sumida, T., Nishioka, J.:** Therapeutic effect of the anti-Fas antibody on arthritis in HTLV-1 tax transgenic mice. *J Clin Invest*, 98, 1996, s. 271–278.
- Gay, S., Gay, R.E.:** Cellular basis and oncogene expression of rheumatoid joint destruction. *Rheum Int*, 9, 1989, s. 105–113.
- Gay, S., Gay, R.E., Koopmann, W.J.:** Molecular and cellular mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis: two cellular mechanisms explain joint destruction. *Ann Rheum Dis*, 52, 1993, s. 39–47.
- Gay, S., Kalden, J.R.:** Retroviruses and autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Immunol*, 98, 1994, s. 1–5.
- Hoa, T.T.M., Hasunuma, T., Aono, H., Masuko, K., Kobata, T., Yamamoto, K., Sumida, T., Nishioka, K.:** Novel mechanisms of selective apoptosis in synovial T cells of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 23, 1996, s. 1332–1337.
- Janusz, M.J., Hare, M.:** Cartilage degradation by cocultures of transformed macrophage and fibroblast cell lines.
- Kobayashi, I., Ziff, M.:** Electron microscopic studies of the cartilage-pannus junction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 18, 1975, s. 475–483.
- Lafyatis, R., Remmers, E.F., Roberts, A.A.B., Yocum, D.E., Wilder, R.:** Anchorage independent growth of synoviocytes from arthritic and normal joints: stimulation from exogenous platelet derived growth factor and inhibition by transforming growth factor beta and retinoids. *J Clin Invest*, 83, 1989, s. 1267–1276.
- MacNaul, K.L., Chartrain, N., Lark, M., Tocci, M.J., Hutchinson, N.S.:** Differential effect of Il-1 and TNF alpha on the expression of stromelysin, collagenase and their natural inhibitor TIMP in rheumatoid synovial fibroblasts. *Matrix Biol*, 1, 1992, s. 198–199.
- Martin, S.J., Green, D.R.:** Protease activation during apoptosis death by thousands cuts? *Cell*, 82, 1995, s. 349–352.
- Mountz, J.D., Talal, N.:** Retroviruses, apoptosis and oncogenes. *Immunol Today*, 14, 1993, s. 532–536.
- Mountz, J.D., Wu, J., Cheng, Y., Tong, Z.:** Autoimmune disease a problem of defective apoptosis. *Arthritis Rheum*, 37, 1994, s. 1415–1420.
- Mori, N., Shirakawa, F., Abe, M. a spol.:** Human T-cell leukemia virus type I tax transactivates the interleukin-6-gene in human rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol*, 22? 1995, s. 2049–2054.
- Mueller-Ladner, U.:** T-cell independent cellular pathways of rheumatoid joint destruction. *Curr Opinion Rheumatol*, 7, 1995, s. 222–228.

27. **Mueller-Ladner, U., Gay, R.E., Gay, S.:** Cellular pathways of joint destruction. *Curr Opin Rheumatol*, 9, 1997, s. 213–220.
28. **Papadimitriou, J.M., Ashman, R.B.:** Macrophages: current views on their differentiation, structure and function. *Ultrastruct Pathol*, 13, 1989, s. 343–372.
29. **Qu, Z., Garcia, Ch., Rourke, L.H., Planck, S.R., Kohl, M., Rosenbaum, J.T.:** Local proliferation of fibroblast-like synoviocytes contributes to synovial hyperplasia. *Arthritis Rheum*, 37, 1994, s. 212–220.
30. **Roivainen, A., Sjoedestroem, K.O., Pirila, L., Aro, H., Kortekangas, P., Merilakti-Palo, R., Yli-Jama, T., Toivanen, A., Toivanen, T.:** Oncoprotein expression in human synovial tissue: an immunohistochemical study of different types of arthritis. *Brit J Rheumatol*, 35, 1996, s. 933–942.
31. **Sack, U., Stiehl, P., Geiler, G.:** Distribution of macrophages in rheumatoid synovial membrane and its association with basic activity. *Rheumatol Int*, 13, 1994, s. 181–186.
32. **Stransky, G., Vernon, J., Aicher, W.K., Moreland, Z.Ch., Gay, R.E., Gay, S.:** Virus-like particles in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol*, 32, 1993, s. 1044–1048.
33. **Trabandt, A., Aicher, W.K., Gay, R.E. a spol.:** Expression of the collagenolytic and ras-induced cysteine proteinase cathepsin L and proliferation-associated oncogenes in synovial cells of MRL/l mice and patients with rheumatoid arthritis. *Matrix*, 10, 1990, s. 349–361.
34. **Tsai, V., Alsalamed, S., Boyle, D., Firestein, G., Zvaifler, N.:** Pannocytes: distinctive cells derived from sites of articular cartilage injury in rheumatoid arthritis. *Abstrakt. Arthritis Rheum*, 35, 1992, Suppl. 9, s. 59.
35. **Zhou, T., Bluethmann, H., Eldridge, J., Berry, K., Mountz, J.D.:** Origin of CD4-CD8B220+T cells in MRL-1pr/1pr mice: clues from a T cell receptor beta transgenic mouse. *J Immunol*, 150, 1993, s. 3651–3667.
36. **Zvaifler, N.J., Firestein, G.S.:** Pannus and pannocytes. Alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 37, 1994, s. 783–789.

Do redakcie došlo 12.1.1998.

Adresa autora: Prof. MUDr. K. Trnavský, DrSc., Krymská 41, 101 00 Praha 10, Česká republika.

OZNAM

50. VÝROČIE SVETOVEJ ZDRAVOTNÍCKEJ ORGANIZÁCIE

K. BOŠMANSKÝ

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

V tomto roku oslavuje Svetová zdravotnícka organizácia (SZO) a jej 191 členských štátov 50. výročie svojho vzniku. Dňa 7. apríla 1948 nadobudla Ústava SZO platnosť. Odvtedy oslavuje SZO a s ňou celý svet v tento deň Svetový deň zdravia. Cieľom SZO je zabezpečiť všetkým národom sveta najvyššiu možnú úroveň zdravia. SZO definuje zdravie ako stav úplnej telesnej, duševnej a sociálnej pohody a duchovného blaha človeka. Z definície rezultujú osobitné úlohy tejto organizácie. Mnohé úspechy, ktoré SZO v priebehu polstoročia dosiahla, sú pre nás samozrejmé, ako napríklad vysoký štandard hygieny, odporúčaná výživa, štandardizácia liečebných postupov, likvidácia ohnisk nákaz, imunizácia, zdravotná starostlivosť pre matku a deti vrátane zodpovedného rodičovstva a podobne.

SZO v tomto roku pri príležitosti Svetového dňa zdravia vyhlásila heslo: Tehotnosť je výnimočná, urobme ju bezpečnou. Viedla ju k tomu najmä snaha upriamiť pozornosť sveta na toto krásne obdobie v živote ženy-matky.

Výnimočnosť tehotnosti vidíme v nárokoch, ktoré tehotnosť kladie na ženu. V priebehu 280 dní trvania tehotnosti, ale aj po jej ukončení, počas dojčenia, sa musí po-

spôsobiť psychika ženy zmeneným podmienkam, ako aj jej vnútorné orgány a funkcia vnútorného prostredia. Pretože počas tehotnosti dochádza k veľkému množstvu kvalitatívnych zmien treba zabezpečiť, aby gravidita, pôrod a dojčenie neohrozovali zdravie ženy.

V tomto zameraní usporiadali Ministerstvo zdravotníctva SR, Ústav zdravotnej výchovy, Inštitút ďalšieho vzdelávania zdravotníkov, Kancelária Svetovej zdravotníckej organizácie v SR a Slovenská lekárska spoločnosť vedeckú konferenciu: XXVI. dni zdravotnej výchovy Ivana Stodolu pod heslom: Tehotnosť je výnimočná, urobme ju bezpečnou. Vedecká konferencia sa konala v Piešťanoch v dňoch 20.–21. mája 1998.

Na vedeckej konferencii okrem prednášok z iných odborov prednášali i pracovníci Výskumného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch na tému: Tehotnosť pri zápalových reumatických chorobách. Vo svojom podrobnom referáte sa zamerali na tehotnosť u pacientiek s reumatoidnou artritídou, juvenilnou chronickou artritídou, niektorými typmi psoriatickej artritídy, s ankylozujúcou spondylitídou a najmä na tehotnosť pri systémovom lupus erythematosus. Všeobecne sa pokladá tehotnosť pri SLE

za rizikovou a neodporúča sa pri aktívnych formách ochorenia. Možno však konštatovať, že pri dôslednom dodržaní rád lekára sa ukazuje, že u chorých žien so SLE je tehotnosť i pôrod nepoškodeného plodu stále častejším zjavom.

Na vedeckej konferencii v Piešťanoch sa vyzdvihla činnosť a výsledky SZO, ktoré sa dosiahli v priebehu polstoročia trvania tejto významnej ustanovizne.

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

REFERÁT Z LITERATÚRY

J. ROVENSKÝ, E. JURÁNKOVÁ, L. RAUOVÁ, S. BLAŽÍČKOVÁ, J. LUKÁČ,
Z. VESELKOVÁ, D. JEŽOVÁ, M. VIGAŠ

RELATIONSHIP BETWEEN ENDOCRINE, IMMUNE, AND CLINICAL VARIABLES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

VZŤAHY MEDZI ENDOKRINNÝMI, IMUNITNÝMI A KLINICKÝMI PREJAVMI U PACIENTOV SO SYSTÉMOVÝM LUPUS ERYTHEMATOSUS

J Rheumatol, 24, 1997, č. 12, s. 2330–2334.

V práci bola sledovaná hladina plazmatického prolaktínu u 35 nemocných se systémovým erytematodem ve srovnání s hormonálními a imunologickými prestižními ukazateli.

Zvýšené hodnoty plazmatického prolaktinu (>20 ng/ml) byly shledány u 11 nemocných (31 %). Nebyla však potvrzena korelace mezi plazmatickým prolaktinem a růstovým hormonem, interleukinem 6, kortizolem, či C-reaktivním proteinem. Nebyla ani shledána signifikantní souvislost mezi

plazmatickým prolaktinem a skóre udávaného European Consensus Lupus Activity Measurement. Ukázalo se však, že hyperprolaktémii vykazovali nemocní se SLE, kteří byli léčeni vyššími dávkami prednizonu. Na základě získaných poznatků lze soudit, že hyperprolaktémie může být odrazem závažnosti a stupně aktivity základného onemocnění.

M. VYKYDAL

J. ROVENSKÝ, V. LACKOVIČ, Z. VESELKOVÁ, E. KOŠKOVÁ, J. FUSKA

VERMICULINE-INDUCED DECREASE IN CYTOKINE PRODUCTION BY HUMAN LEUKOCYTES

VERMIKULÍNOM INDUKOVANÉ ZNÍŽENIE PRODUKČIE CYTOKÍNŮV ĽUDSKÝMI LEUKOCYTMI

Int J Immunotherap, 13, 1997, č. 1/2, s. 55–60.

Vermikulin je makrocyclický aglykosidický dilakton izolovaný z *Penicillium vermiculatum*. Vykazuje inhibiční vliv konkanavalinu A tím, že navozuje produkci leukocytů v neseparované periferní krvi (whole blood culture). Vermikulin inhibuje tvorbu cytokinů IFN-gama>IL2>TNF>IL6. Supresní efekt vermikulínu se uplatňuje výhradně v nízkých koncentracích (0,01-1 µg/ml).

Zvýšená produkce cytokinu byla zjištěna až při jeho vyšších koncentracích v krvi (10 µg/ml). Velmi zajímavé je zjištění suprimujícího vlivu vermikulínu na produkci cytokinu IFN-gama neseparovaných leukocytů u zdravých jedinců. Rozdílná je u nemocných s revmatoidní artritidou, kde difference se pohybuje v rozmezí 2 až 20 %. Publikace přispívá k objasnění možnosti využití cytokinů v klinické praxi.

M. VYKYDAL