

1
2013/152

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

Úvodník [Blahoš J., Horák J.](#)

Diferenciální diagnostika
onemocnění ilea [Lukáš K. a kol.](#)

Význam infekcí způsobených lidskými
papilomaviry [Driák D., Sehnal B.](#)

Vitamin D – jeho fyziologie, patofyziologie
a význam v etiopatogenezi nádorových
onemocnění [Drábová K. a kol.](#)

Úloha kouření v epigenetické modifikaci
fenotypu: nejnovější poznatky o patologických
procesech vyvolaných kouřením [Hrubá D. a kol.](#)

Certified Tobacco Treatment Specialist (CTTS)
– edukace specialistů pro léčbu závislosti
na tabáku na Mayo Clinic [Kmeťová A.](#)

13. dermatologické sympozium
„Jak léčím já“ [abstrakta](#)

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

VEDOUČÍ REDAKTOR

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

I. Interní klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Česká lékařská společnost J. E. Purkyně
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Pšenčíkova 16,
142 00 Praha 12

Doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.
Centrum alergologie a klinické imunologie
Nemocnice Na Homolce
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2

MUDr. Norbert Gaier, CSc.
Farmakologický ústav 1. LF UK
Albertov 4, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/1200, 169 02 Praha 6

Pavel Hamet, M.D., PhD.
Centre hospitalier de l'université de Montreal
Hotel Dieu 3840, rue Saint-Urbain
Montreal (Québec) H2W 1T8, Canada

Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství a veřejného
zdravotnictví LF MU
Kamenice 5, 625 00 Brno

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.
Ústav patologické fyziologie LF UKa
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
Slovenská republika

Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
I. interná klinika FN
tr. SNP 83/11, 040 11 Košice
Slovenská republika

Doc. MUDr. Lubomír Kukla, CSc.
RECETOX, Přírodovědecká fakulta MU
Kamenice 126/3, 625 00 Brno

Prof. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.
II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91/7, 181 02 Praha 8

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc. –
čestný člen redakční rady
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Ladislav Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. PhDr. Milada Řihová, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

Prof. Alexander Schirger, M.D.
Mayo Clinic, Hypertension W-9
Rochester, Minnesota 55905, USA

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
Interní klinika 1. LF UK s ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/1200, 169 02 Praha 6

Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol

Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

KONZULTANTI

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
I. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.
Klinika dětského a dorostového lékařství
1. LF UK a VFN, Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2

OBSAH

| | |
|---|------------|
| Úvodník Blahoš J, Horák J..... | 3 |
| Přehledové články | |
| Lukáš K, Dvořák K, Novotný A, Hejčlová H, Mišutková J. Diferenciální diagnostika onemocnění ilea | 4 |
| Driák D, Sehnal B. Význam infekcí způsobených lidskými papilomaviry..... | 15 |
| Drábová K, Bienertová-Vašků J, Lokaj P, Dubská L, Obermannová R, Greplová K, Demlová R, Valík D, Štěrba J. Vitamin D – jeho fyziologie, patofyziologie a význam v etiopatogenezi nádorových onemocnění..... | 20 |
| Hrubá D, Šíkolová V, Kunzová Š, Kašíková K. Úloha kouření v epigenetické modifikaci fenotypu: nejnovější poznatky o patologických procesech vyvolaných kouřením | 31 |
| Speciální sdělení | |
| Kmetová A. Certified Tobacco Treatment Specialist (CTTS) – edukace specialistů pro léčbu závislosti na tabáku na Mayo Clinic..... | 36 |
| Abstrakta | |
| Duchková H. 13. dermatologické sympozium „Jak léčím já“ (Ústí nad Labem, 20. října 2012)..... | 37 |
| Sjezdy | |
| Chvála V. Konference psychosomatické medicíny v Liberci (Liberec, 10. až 12. října 2012)..... | 43 |
| Kinkorová J. Konference Otevřené inovace pro zdraví: strategie do roku 2020 – Innovahealth v rámci předsednictví Kypru Evropské Unii (Kypr, 11. až 13. října 2012) | 44 |
| Hašto J. Psychotraumatologie – Attachment – Psychotherapie, bio-psycho-sociální aspekty (Trenčín, 8. novembra 2012) | 45 |
| Beran J. XV. Liberecké osteologické dny (Liberec, 8. a 9. listopadu 2012)..... | 46 |
| Mlčák P. 3. Zimův olomoucký diskuzní den (Olomouc, 17. listopadu 2012)..... | 46 |
| Büchler T. 20. onkologicko-urologické sympozium a 16. mammologické sympozium (Praha, 21. až 23. listopadu 2012)..... | 47 |
| Jurečka M. XIV. Beskydské alergologické a imunologické dny (Malenovice, 23. a 24. listopadu 2012) | 48 |
| Zprávy | 30, 49, 56 |
| Osobní zprávy | 50 |
| Knihy | 51, 52 |
| Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých | 53 |
| Laureáti Nobelovy ceny | |
| Čech P. Renato Dulbecco..... | 54 |

CONTENTS

(No. 1, 15th Februar 2013) Journal of Czech Physicians

| | |
|---|------------|
| Editorial Blahoš J..... | 3 |
| Review Articles | |
| Lukáš K, Dvořák K, Novotný A, Hejčlová H, Mišutková J. Differential diagnosis of the ileum diseases | 4 |
| Driák D, Sehnal B. Importance of human papillomavirus infections..... | 15 |
| Drábová K, Bienertová-Vašků J, Lokaj P, Dubská L, Obermannová R, Greplová K, Demlová R, Valík D, Štěrba J. Vitamin D: Its physiology, pathophysiology and significance in etiopathogenesis of malignant diseases | 20 |
| Hrubá D, Šíkolová V, Kunzová Š, Kašíková K. The role of smoking in the epigenetic modification of phenotype: the latest knowledge about smoking-induced pathways | 31 |
| Special Article | |
| Kmetová A. Certified Tobacco Treatment Specialist (CTTS)..... | 36 |
| Abstracts | |
| Duchková H. 13 th dermatologic symposium “How I cure it” (Ústí nad Labem, October 20, 2012)..... | 37 |
| Congresses | |
| Chvála V. Conference of psychosomatic medicine in Liberec (Liberec, October 10 to 12, 2012)..... | 43 |
| Kinkorová J. Conference Open innovations for health care: Strategy till 2020 – in the framework of the Cyprus presidency of the Council of the European Union (Cyprus, October 11 to 13, 2012)..... | 44 |
| Hašto J. Psychotraumatology – Attachment – Psychotherapy, bio-psycho-social aspects (Trenčín, November 8, 2012) | 45 |
| Beran J. 15 th Osteological days in Liberec (Liberec, November 8 and 9, 2012)..... | 46 |
| Mlčák P. 3 rd Zirma’s Olomoucensis discussion day (Olomouc, November 17, 2011)..... | 46 |
| Büchler T. 20 th Symposium of Urologic oncology and 16 th Mammology symposium (Praha, November 21 to 23, 2012)..... | 47 |
| Jurečka M. Allergology and immunology days in Beskydy (Malenovice, November 23 and 24, 2012) | 48 |
| News | 30, 49, 56 |
| Personal News | 50 |
| Books | 51, 52 |
| Nobel Prize Laureates | |
| Čech P. Renato Dulbecco..... | 54 |

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2013

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/cls

Registrací a zadáním svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu.
Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:
prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Odpovědná redaktorka:
Mgr. Helena Glezgová,
e-mail: helena.glezgova@seznam.cz

**Vydává: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně,**
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje Mladá fronta a. s.



Generální ředitel: Ing. David Hurta

Ředitel divize Medical Services:
MUDr. Martin Hofman

Koordinátor odborných časopisů ČLS JEP:
MUDr. Michaela Lizlerová

Produkční: Bc. Michaela Hrdinová

Grafická úprava, sazba: Petra Tejnická

Kreativní ředitel: René Decastelo

Art director: Petr Honzátko

Marketing:
ředitelka marketingu: Hana Holková
brand manager: Kristýna Dytrychová

Distribuce a výroba:
ředitelka distribuce a výroby: Soňa Štarhová
manažerka předplatného: Jana Horáková
výroba: Monika Šnaidrová

Tisk: EUROPRINT a. s.

V ČR rozšiřuje: Postservis Praha
Olšanská 38/9, 225 99 Praha 3

V SR: Mediaprint Kapa – Pressegrasso, a. s.,
Vajnorská 137, P.O. BOX 183
831 04 Bratislava

Vychází: 6krát ročně
Předplatné: na rok pro ČR je 636,00 Kč,
SR 29,70 €, jednotlivé číslo 106 Kč,
SR 4,95 €.

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296 181 805 – J. Spalová,
e-mail: spalova@cls.cz

Inzerce: Dana Vavřínková, vavrinkova@mf.cz
tel.: +420 225 276 299

Rukopisy zasílejte na adresu:

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: jjhorak@gmail.com

Rukopis byl předán do výroby 7. 1. 2013.
Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých
procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles Publisher in the Journal of Czech
Physicians subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku
výlučné nakladatelské právo k jeho užití.
Vydavatel a redakční rada upozorňují,
že za obsah a jazykové zpracování inzerátů
a reklam odpovídá výhradně inzerent.
Žádná část tohoto časopisu nesmí být
kopírována za účelem dalšího rozšiřování
v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem,
ať již mechanickým nebo elektronickým,
včetně pořizování fotokopii, nahrávek,
informačních databází na mechanických
nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka
autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Vážení čtenáři Časopisu lékařů českých,

na základě výběrového řízení na nového nakladatele časopisů České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP) se předsednictvo ČLS JEP po dohodě s vedoucími redaktory rozhodlo pro Mladou frontu a. s. Vydavatelem zůstává jako doposud ČLS JEP. Mezi časopisy, které nakladatelsky přechází do Mladé fronty, je i prezidiální Časopis lékařů českých.

Časopis lékařů českých a Praktický lékař budou od ledna 2013 vycházet současně jako dvouměsíčníky, zprvu v počtu několika tisíců výtisků zdarma.

Předsednictvo se rozhodlo dohodnout se s oběma vedoucími redaktory za přítomnosti zástupců Mladé fronty na úpravě formy a obsahu časopisů, s ohledem na historická data i na aktuální potřeby čtenářů s vědomím silné konkurence domácích komerčních časopisů.

První číslo Časopisu lékařů českých vyšlo 15. ledna 1862 a časopis nepřetržitě vycházel až k letošnímu 151. ročníku. Za půl roku po vzniku časopisu (16. července 1862) byl založen Spolek českých lékařů. Obě události jsou spojeny se slavnými jmény J. E. Purkyně, J. V. Podlipským a B. Eiselttem. Houževnatost zakladatelů a jejich pokračovatelů a oddanost přetrvaly věky včetně temných období našich dějin.

Náplň časopisu se postupně modifikovala, zprvu podle potřeb národnostních (v češtině a v českém názvosloví) a později až dosud v publikacích aktuálních pokroků vědeckých i potřeb vzdělávacích a k prezentacím výsledků výzkumných prací. Náplň byla vždy důkazem medicínské vzdělanosti, umu, vynalézavosti a obecné kultury i pečlivé a aktivní redaktorské činnosti.

Časopis lékařů českých je koncipovaný v duchu svých zakladatelů jako časopis

mezioborový a má být poučný pro specialisty různých oborů i pro všechny lékaře zajímaví se o nové poznatky medicíny domácí i světové. Měl by být současně časopisem syntetizujícím, poskytujícím i celkový nadhled v době postupující atomizace medicíny. Bratislavský internista prof. Ivan Duriš v trojdielné slovenské Interně cituje příhodný výrok Jana Patočky: „Analytickými metodami jsme si rozložili Universum. Vytvořili jsme jakési Polyversum a teď ho neumíme složit“. Časopis lékařů českých by měl dokazovat, že se o to snažíme.

Naše snaha by měla být podpořena i tím, aby specializovaní virtuózové v našich jednotlivých odbornostech publikovali nové poznatky ze svého oboru tak, aby jim rozuměl i nespécialista. Zúžený úhel pohledu omezuje snahu o nadhled, integraci údajů, syntézu. Superspecializované příspěvky jsou určeny pro časopisy relevantních oborů. Časopis lékařů českých byl vždy zajímavý a čtivý i širšími přehledy, historií medicíny, životopisnými medicínskými aspekty sociologickými, etickými, úvahami futuristickými v různých oborech i souvislostmi s biologií, evolucí apod. Časopis lékařů českých by měl být obrazem medicínskému vzdělání a důstojným reprezentantem ČLS JEP.

S přáním dobrého roku 2013 v osobním i profesním životě.

V úctě a s pozdravem

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

předseda ČLS JEP

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

vedoucí redaktor

Diferenciální diagnostika onemocnění ilea*

Karel Lukáš, Karel Dvořák, Aleš Novotný, Hana Hejdová, Jana Mišutková

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Čas. Lék. čes. 2013; 152(1): s. 4-14

* Předneseno dne 13. května 2012 na 6. sympoziu Gastroenterologického oddělení IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze o idiopatických střevních zánětech na téma „Ileitida – jedná se vždy o Crohnovu nemoc?“

ÚVOD

Jen pro zopakování velmi stručně: Sliznice tenkého střeva tvoří 90 % povrchu trávicího systému. Čtyřicet procent tenkého střeva tvoří jejunum a zbylých 60 % tvoří ileum, které je dlouhé přibližně 500 cm a pH v něm se pohybuje v rozmezí 7–8. Jejunum je umístěno obvykle v levém horním kvadrantu břišním a ileum je uloženo převážně v pravém dolním kvadrantu. Ale přesnou demarkační čáru mezi jejunem a ileem nelze nalézt. Luminální povrch tenkého střeva je tvořen slizničními řasami (*plicae circulares*), kterých je nejvíce v proximálním jejunu a ubývají směrem distálním, až v terminálním ileu zcela chybí. Agregáty lymfoidních folikulů jsou roztroušeny po celém tenkém střevě a jejich největší koncentrace je v ileu, kde jsou nazývány Peyerovými plaky, jež obsahují i další buňky imunitního systému. Jsou zde přítomny i buňky secernující do krve různé hormony (např. sekretin) a které jsou součástí důležitého systému DNES (diffuse neuroendocrine system). Tenké střevo přechází ve střevo tlusté v ileocékální chlopi. Tato chlopeň slouží jako bariéra proti zpětnému toku obsahu střeva tlustého do tenkého. Stěna střeva je tvořena čtyřmi vrstvami: slizni-

cí, podslizniční vrstvou – submukózou, vrstvou svalovou (*muscularis propria*) a adventicií nebo serózou. Na vnitřním povrchu sliznice jsou klky, které jsou tvořeny mikroklky, jež sestávají z epitelálních buněk, které mají v cytoplazmě enzymy. Základní funkcí ilea je absorbování všech produktů trávení, které nebyly vstřebány v jejunu a vitamínu B₁₂ a žlučových solí. Klinicky se postižení ilea může projevit bolestí v pravém dolním břišním kvadrantu, průjmem, krvácením, příznaky obstrukce a při vyšetření lze hmatat rezistenci, často bolestivou (1).

Peyerovy pláty jsou eponymně pojmenovány po švýcarském anatomovi Johannu Conradu Peyerovi (1653–1712).

Klasifikace postižení ilea

1. střevní záněty,
2. infekce,
3. spondylartropatie,
4. vaskulární poruchy,
5. polékové změny,
6. infiltrace,
7. fyzikální vlivy,
8. nádory,
9. endometrióza,
10. celiakie,
11. systémová onemocnění (2, 3).

SOUHRN

Zánět ilea je klasicky spojován s Crohnovou nemocí. Ale je velké množství dalších onemocnění spojených s patologickým nálezem v této oblasti. Patří sem idiopatické střevní záněty, infekce, spondylartropatie, cévní onemocnění, polékové změny, infiltrace, postiradiační enteritida, celiakie a kolagenózy.

KLÍČOVÁ SLOVA

ileitida – idiopatický střevní zánět – Crohnova nemoc – ulcerózní kolitida – infekční enteritida

SUMMARY

Lukáš K, Dvořák K, Novotný A, Hejdová H, Mišutková J. Differential diagnosis of the ileum diseases

Inflammation of the ileum – ileitis – is classically connected with Crohn's disease. But a wide variety of diseases is associated with inflammation of the ileum. These include inflammatory bowel disease, infections, spondy-

loarthropathies, vascular diseases, drug-related enteritis, infiltration (e.g. sarcoidosis, amyloidosis), postirradiation enteritis, tumors, endometriosis, celiac disease and collagenosis.

KEYWORDS

ileitis – inflammatory bowel disease – Crohn's disease – ulcerative colitis – infectious enteritis

STŘEVNÍ ZÁNĚTY

Mikroskopické záněty trávicího traktu

Mikroskopický zánět trávicího traktu je prokazován histologicky z biotického vzorku sliznice, která má endoskopicky normální nebo netytický vzhled (4). Skupinu mikroskopických kolitid reprezentují zejména kolitida lymfocytární (LK) a kolagenní (KK). LK je charakterizována > 20 IEL v zorném poli. KK má subepiteliálně uloženou kolagenní membránou > 10 μm . Kolitida s inkompletními mikroskopickými nálezy (MKi = incompleta) má buď kolagenní membránu v rozsahu 5–10 μm , nebo v zorném poli 5–20 IEL. U pacientů s mikroskopickými kolitidami byly prováděny biopsie z ilea. Chronický ileální zánět byl zjištěn u 17 ze 46 pacientů s KK, u 13 ze 23 pacientů s LK a u tří ze 20 pacientů a MKi. Normální ileální biopsie byly zjištěny u 29 pacientů ze 46 s KK, u deseti pacientů ze 23 s LK a u tří ze 20 s MKi. V léčbě je u mikroskopických zánětů s dobrým efektem (normalizace konzistence stolice a úprava frekvence vyprazdňování) podáván budesonid opakovaně v období 2–4 měsíce. Efekt byl u pacientů s KK v 84 %, s LK v 88 % a v 84 % u MKi (5, 6).

Crohnova nemoc

Crohnova nemoc (CN) se manifestuje jako fokální, asymetrický a transmuralní zánět trávicího traktu, který může být doprovázen tvorbou granulomů. CN může postihnout kterýkoliv segment trávicího traktu od úst po anus. To, že je zánět transmuralní, je příčinou komplikací – striktur a píštělí. Granulomy se vyskytují u 30 % pacientů s CN a nejsou podmínkou diagnózy. V traktu jsou přeskočené úseky s normálním nálezem (skip areas). Jejunoileitida se projevuje zvracením, průjmem, křečovitými bolestmi břicha a úbytkem na váze. Často jsou přítomny borborygmi způsobené fokálními segmentálními strikturami, které ztěžují pasáž střevního obsahu. Průjem je multifaktoriální a může být sekundární při malabsorpci i jako následek zánětu, protein losing enteropatie nebo stázy v tenkém střevě s bakteriálním přerůstáním proximálně od striktur. Nejčastěji se CN v oblasti ilea a ileocékální chlopně projevuje jako bolest v pravém dolním kvadrantu a bolestivostí, často s hmatnou rezistencí. Bývá průjem, někdy enteroragie, úbytek na váze, horečky, třesavky a noční poty. Bolest je popisována jako křeče, které se často objeví po najedení v závislosti na zúžení střevního lumen. Bolest může být provázena vzedmutím břicha, nauzeou a zvracením. První akutní projev CN může imitovat akutní apendicitidu, pak je diagnóza stanovena při operaci (7). CN se ve 40 % vyskytuje jako ileokolitida a ve 30 % jako ileitida a jejunoileitida (8). Ileální a ileokolonická lokalizace CN jsou nejčastěji operovanými oblastmi u nemocných s CN; 60–80 % pacientů s CN vyžaduje operaci. Riziko pooperační rekurence v průběhu 10 let je 50–75 % (9). V léčbě pro lokalizaci v oblasti ilea a chlopně je podáván mesalazin ve formě mikropellet, ale efekt je sporný. Nicméně je hojně užíván. Kortikosteroidy je vhodné užít přechodně při vysoké aktivitě. Topický steroid budesonid je aplikován dlouhodobě, ale jeho efekt je sporný. Azathioprin (nebo v kombinaci s biologickou léčbou) má prokázaný účinek při dlouhodobém podávání. Biologická léčba – preparáty anti-TNF- α (adalimumab, infliximab) má prokazatelný účinek při dlouhodobé udržovací léčbě.

Burrill Bernard Crohn (1884–1983) americký gastroenterolog. Nemoc byla známa již dlouho před tím, než na setkání American Medical Association

v New Orleans 13. května 1932 hovořili Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg a Gordon Oppenheimer o „Terminal ileitis: a new clinical entity“. Předvedli 14 případů granulomatózního zánětu distálního ilea. J. A. Bargen protestoval proti názvu „terminal“ ileitis a prosadil termín „regional ileitis“. Crohn a spolupracovníci názor akceptovali a když za rok článek publikovali, měl název „Regional ileitis; a pathologic and clinical entity“. Autoři jsou uvedeni v abecedním pořádku, proto je užíváno eponymní pojmenování Crohnova nemoc a nikoliv Ginzburgova nebo Oppenheimerova.

Back-wash ileitida při ulcerózní kolitidě

V Mařatkově Gastroenterologii (10) je ileitida u ulcerózní kolitidy (UC) popsána následovně: „...nemoc (idiopatická proktokolitida) vždy postihuje konečník a v některých případech i přilehlou část tračníku, ale vždy v souvislosti s konečníkem. Na rozdíl od regionální enteritidy je postiženo jen střevo tlusté, hranice procesu v ileocékálním spojení je ostrá, ale několik centimetrů terminálního ilea může jevit podrážděnou nebo druhotně zanícenou sliznici z refluxu zánětlivého výměšku (backwash ileitis)...“.

Tzv. **backwash ileitida** (BWI) byla popsána již v roce 1881 Hale-Whitem (11, 12).

Ileitida u UC není raritní, vyskytuje se v 17–22 % a je bez pohlavní difference (13). Termín „backwash“ je některými považován za nevhodný, protože zřejmě ne vždy jde o regurgitaci obsahu tračníku do terminálního ilea. Tento typ ileitidy se vyskytuje u mladých pacientů s pankolitidou, která probíhá těžce. Postižení ilea u tohoto typu se sdružuje s primární sklerózující cholangitidou (PSC) (14, 15). Předpokládá se, že vliv při vzniku ileitidy by mohla mít enterohepatální cirkulace žlučových kyselin, zejména u pacientů s PSC. Žlučové kyseliny se vstřebávají v terminálním ileu, a proto by mohly hrát roli při vzniku backwash ileitidy. Ale etiopatogeneze není jasná a obviňovány jsou mechanismy – imunologické, metabolické, genetické, infekční (12). Proti BWI stojí tzv. **non-backwash ileitida** (non-BWI), která se vyskytuje méně často a je u pacientů s normálním nálezem v céku a s normální ileocékální chlopní. Zánět nebývá těžký (16). Nemoc je zpravidla rezistentní ke konzervativní léčbě a má obvykle krátké trvání, protože progreduje do fulminantního stavu, který vyžaduje časnou chirurgickou intervenci. Délka postiženého úseku ilea je v rozsahu od 3 do 45 cm. Histologie ukazuje přítomnost aktivního zánětu s větším počtem eozinofilů. V ileu se dále může vyskytovat atrofie klků, regenerace krypt, zánětlivá infiltrace neutrofilů a mononukleáry v lamina propria, ložisková kryptitida, kryptové abscesy, fokálně povrchní eroze. Tíže změn v ileu je paralelní ke změnám v tračníku (13).

Ileitida se může vyskytovat i jako pre-pouch ileitida, která se objeví po proktokolektomii proximálně od pouche (17).

K diagnostice slouží kolonoskopie s retrográdní ileoskopii. Je možné využít MRI nebo CT enteroklýzu či enterografii, kapslovou endoskopii (12). Pomocí by mohla identifikace imunogenetických nebo imunofenotypických markerů. Jak u pacientů s BWI, tak s non-BWI jsou zvýšeny hladiny ileálních zánětlivých cytokinů (IL-6, IL-8 a TNF- α) (16).

V diferenciativní diagnóze BWI je třeba uvažovat o CN, ale tato mívá extenzivnější rozsah postižení tenkého střeva zánětem, bývají u ní přeskočené úseky, může být i nález v jejunu. U CN bývá větší zánětlivá aktivita, zánět je transmuralní, mohou být granulomy a metaplazie hlenových žlázek. U BWI je aktivní zánět a edém lokalizován převážně ve vrcholech klků bez signifikantního fokálního edému lamina propria (18).

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Pacienti s ileitidou mají po proktokolektomii častěji pouchitidu. Tato je charakterizována symptomy dysfunkce pouche spojené s nespecifickými endoskopickými a histologickými známkami zánětu (19). UC s ileitidou tvoří zvláštní specifickou podskupinu pacientů (12). Dalo by se uvažovat o tom, že pouchitida je ekvivalentem backwash ileitidy? Incidence pouchitidy u pacientů s UC je popisována v rozsahu 8–61 %. Etiologie pouchitidy je také nejasná, obviňována je stáza obsahu v lumen, slizniční ischemie, bakteriální dysbióza, imunodeficience, ale uvažuje se i o rekurenci (?) UC nebo o zvláštní formě CN.

Pouchitida akutní se objeví brzy po obnovení gastrointestinální kontinuity, zřejmě nemá souvislost s back-wash ileitidou. Naproti tomu chronická pouchitida je úzce spjata s přítomností backwash ileitidy a PSC, což ukazuje na přímou souvislost v jejich patogenézi (19, 20). Ale jsou i starší, často citované, práce, které popírají vztah a predispozici BWI pro pouchitidu (21). Léčba pouchitidy je empirická, podávají se antibiotika, která obvykle dobře účinkují u akutní formy zánětu a protizánětlivé působící léky, které se mají u chronické formy aplikovat dlouhodobě (19). Indeterminovaná kolitida je popisný termín pro střevní zánět, u něhož nelze bezpečně stanovit přesnou diagnózu, zda se jedná o UC nebo CN. Nemocní jsou často operováni a 20 % z nich má po operaci těžké komplikace v oblasti pouche (22).

Primární idiopatické vředy tenkého střeva

Pod tímto názvem jsou popisovány vředy bez zjištěné příčiny. Vředy jsou často asymptomatické a manifestují se až krvácením, obstrukcí (pak se projeví křečovitou bolestí břicha) a někdy s následnou perforací. Tyto vředy nejsou časté, vyskytují se zejména v dětském věku a v dospělosti stejně často u mužů jako u žen ve všech věkových skupinách. Lokalizovány jsou v 75 % ve středním a distálním ileu, v 70 % je vřed solitární, ve 20 % jsou vředy dva až tři a více jak tři vředy se vyskytnou ve zbylých 10 %. Diagnóza je stanovena enteroklázou (CT, MR), enteroskopií, endoskopickou kapslí, ale zde je nutné zvážit možnou obstrukci při striktuře, která při těchto vředech bývá. Histologicky jsou změny nespecifické, identické s vředem peptickým. Za nejlepší terapii těchto vředů je považována chirurgická resekce, léčba protizánětlivými léky a imunosupresivy není účinná (3).

Neutropenní enterokolitida (cécitida, tyflitida

[ř. *typhlon cécum*])

Jedná se o akutní transmurální zánět céka a přilehlých částí ilea a vzestupného tračníku. Užíváno je někdy jako synonymum název **ileocékální syndrom**. Obvykle jde o komplikaci po chemoterapii nebo imunosupresi při hematologické malignitě, solidním nádoru nebo při neutropenii bez malignity, po transplantaci, u aplastické anémie a AIDS. Onemocnění obvykle začne 7–10 dní po zahájení chemoterapie. Nemoc se manifestuje bolestí a distenzí v pravém dolním kvadrantu, horečkou a třesavkou, zvracením, může být průjem a hmatná bolestivá rezistence v pravém dolním břišním kvadrantu, kterou potvrdí vyšetření ultrasonografické nebo CT (ztluštění stěny céka, dilatace střeva, „hladinky“). Může se vyvinout ischemie střevní stěny, která zněkrotizuje, může krvácet, ale i perforovat. Sekundární sepse je důsledkem translokace bakterií střevní stěnou. Noxou je obvykle *Clostridium septicum*, ačkoliv

další rody klostridiové i non-klostridiové bývají nalézány v hemokultuře. Při léčbě konzervativní se nepodává nic p.o., zavedena je nazogastrická (NG) sonda, pacient je živěn totální parenterální výživou, dostává antibiotika a měl by být normalizován bílý krevní obraz. Pokud se objeví obstrukce, perforace nebo krvácení, je nutný zásah chirurgický (cékostomie, hemikolektomie, ileostomie), ale tento přichází v úvahu až po úpravě eventuální koagulopatie a trombocytopenie. Histologie prokáže ulcerace, nekrózu, nejsou přítomny neutrofilové. Mortalita je 40–50 % (23, 24).

Nespecifická jejunoileitida

Nespecifická jejunoileitida se vyskytuje zejména u dětí, jde o nekrotizující zánět tenkého střeva.

Etiologie je nejasná, uvažuje se, že by se mohlo jednat i o vaskulitidu. Manifestuje se bolestmi břicha. K diagnóze může přispět RTC vyšetření, ale často je diagnóza stanovena až při operaci (25). Za užitečnou ve stanovení diagnózy je považována kapslová endoskopie (26). U dospělých se akutní nespecifická jejunitida projeví bolestí břicha, krvavým průjmem, ascitem a leukocytózou. Kultivace stolice je negativní (27). Onemocnění je obvykle nutné řešit chirurgicky.

Chronická ulcerózní (nongranulomatózní) enteritida

Nomenklatura reaguje na nejasnou etiologii (28), je mnoho synonym: chronická ulcerózní jejunitida, chronická idiopatická enterokolitida, idiopatická mukózní enteropatie, idiopatická chronická ulcerózní enteritida, neklasifikovatelná sprue, maligní histiocytóza, enteropatie spojená s T-cell lymfomem (tato enteritida je považována za signifikantní rizikový faktor pro rozvoj lymfomu).

Non-granulomatózní ulcerózní jejunitida je poměrně raritní příčinou malých mělkých ulcerací tenkého střeva. Klinické příznaky zahrnují horečku, bolest břicha, steatoreu a protein-losing enteropatii (29). Spíše je postiženo jejunum než ileum. Vyskytuje se v 6. a 7. dekádě, často při gluten-senzitivní enteropatii. Při endoskopii kapslí jsou popisovány slizniční ulcerace a striktury (29). Histologie prokáže non-granulomatózní ulcerace superficiální i hluboké, fokální atrofii kfků, hyperplazii krypt, zánětlivý infiltrát a mohou být subepiteliální depozita kolagenu (3, 30). Onemocnění bývá léčeno chirurgicky jejunoileální segmentektomií postiženého úseku (29).

INFEKCE

Yersinióza

Původcem je *Yersinia enterocolitica* a *Yersinia pseudotuberculosis*. Zdrojem je kontaminovaná potrava (syrová zelenina, mléčné produkty, syrové prasečí vnitřnosti) nebo voda. Častý výskyt je zejména u dětí. U dospělých bolest na pravé straně vede často k záměně s apendicitidou. Nemoc se manifestuje zejména průjmem, bolestí břicha, zvracením, horečkou a může být reaktivní artritida (polyartritida). Při těžkém průběhu dojde k enteroragii a dokonce střevní perforaci. K diagnóze slouží kultivace, RTC (nejsoú pístěle ani stenózy) a při endoskopii prokázané uniformní afty a oválné vředy (31, 32). V léčbě se používá ciprofloxacín a cefotaxim.

Alexandre-Émile-Jean Yersin (23. listopadu 1863, Morges – 1. března 1943, Nha Trang, Annam, Indočína) byl švýcarsko-francouzský bak-

terioleolog pracující původně v Pasteurově institutu a později v Indočině. Eponymní pojmenování podle něj nese rod *G*-bakterií *Yersinia* (*Yersinia pestis* – příčinné agens moru, *Yersinia enterocolitica* a *Yersinia pseudotuberculosis*, které jsou původcem akutní mezenterální lymfadenitidy).

Salmonelóza

Původcem je *Salmonella typhi* nebo *Salmonella paratyphi*. Zdrojem je kontaminovaná potrava (vejce, mléčné produkty, drůbež, mleté maso), nepasterizovaný pomerančový džus, exotická zvířata (pets), přenos je možný i z osoby na osobu. Nemoc, která je považována za úplně banální a často se vyskytující, se manifestuje gastroenteritidou a/nebo terminální ileitidou. Diagnóza je stanovena kultivací, endoskopií (vředy) a CT (zesílení stěny v 10–15 cm segmentu ilea). V léčbě je používán ciprofloxacin, trimetoprim-sulfamethoxazol nebo ampicilin (31, 32).

Daniel Elmer Salmon (23. června 1850 Mount Olive, New Jersey – 30. srpna 1914 Butte, Montana), americký veterinární chirurg. Byl zaměstnán v United States Department of Agriculture, kde v roce 1885 izoloval bakterii. Eponymní pojmenování *Salmonella* učinil v roce 1900 J. Lignières.

Postantibiotická enteritida

Původcem je toxin *Clostridium difficile*, které se přemnoží ve střevě po antibiotické léčbě. Postantibiotická klostridiová kolitida je v současnosti velmi častým onemocněním. V tenkém střevě se zánět manifestuje po kolektomii. Zánět tenkého střeva je raritní, je způsoben kmenem BI/NAP1/027. Projeví se horečkou, bolestí břicha a zvýšeným odpadem ze stomie. Průkazem jsou pseudomembrány při endoskopii stomií a/nebo průkaz toxinu ve stolici. V léčbě je podáván metronidazol, vankomycin (33, 34).

Tuberkulózní enteritida

Původcem je *Mycobacterium tuberculosis* (Kochův bacil). Onemocnění obvykle propukne u imunokompromitovaných nemocných. Cestou nákazy je polykání infekčního sputa při tuberkulóze plicní nebo per *continuitatem* při postižení břišních orgánů. Osmdesát procent nemocných s ileální tuberkulózou jsou ženy (35). Nemoc se manifestuje horečkou, chátáním, enteroragii a (nikoliv vždy) nočními poty. RTG plic bývá až v 70 % normální. Při endoskopii jsou nalézány vředy a v 90 % je postižena ileocékální oblast. Průkaz infekce je biopsií a z kultivace. Diagnóza bývá často opožděná. Při endoskopii nález vyhlíží jako CN.

Robert Koch (1843 Clausthal – 1910 Baden-Baden), německý lékař a mikrobiolog, zakladatel bakteriologie. Mykobakterium objevil v roce 1876 ve Wollsteinu a objev předvedl na univerzitě v Breslau. *Mycobacterium tuberculosis* popsal v roce 1882. Roku 1905 mu byla udělena Nobelova cena (za objev tuberkulózy a cholery).

Původcem další formy tuberkulózní enteritidy je *Mycobacterium avium*. Je nalézáno u nemocných imunosuprimovaných nebo u nemocných s AIDS. Cesta nákazy je buď polykáním, nebo inhalací. Manifestuje se průjmem, malabsorpčí, horečkou. K diagnóze vede CT a endoskopie (pseudo-Whippleova choroba) a definitivně biopsie a kultivace (z krve, dřevě, uzliny, jater, sleziny). Diferenciálně diagnosticky proti CN je u tbc hepatosplenomegalie a zvětšené uzliny (36). Ale tbc se dokáže „přestrojit“ za jakékoliv střevní onemocnění v této oblasti (37), např. za amebiózu v céku (38). Střevní tbc je často mylně diagnostikována i jako karcinom nebo yersiniová infekce

(39–41). Léčba a prognóza tbc gastrointestinálního traktu závisí na imunitním stavu organismu. Často je progresse rapidní a fatální. V léčbě je podávána kombinace isonoazidu, rifampicinu, pyrazinamidu a ethambutolu. Chirurgická intervence je uskutečněna jen jako nezbytná a je rezervována pro komplikace (obstrukce, perforace, píštěl a rezistence neresorbující se při konzervativní léčbě).

Mycobacterium avium ssp. *paratuberculosis* je původcem paratuberkulózy, chronické granulomatózní enteritidy, která postihuje především kočky po celém světě. Bývá zvažována role *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* jako etiologického faktoru Crohnovy nemoci. Nejčastější cestou přenosu bakterie ze zvířat na lidi je požití infikovaného mléka nebo mléčných produktů.

Aktinomykóza

Původcem je *Actinomyces israelii* a *Actinomyces gerencseriae* (ř. aktis-aktinos paprsek, ř. mykes houba). Zdrojem jsou bakterie, které jsou normální součástí flóry dutiny ústní, nejsou virulentní. Ale, aby se virulentními staly, je potřebný inzult (trauma, operace, cizí těleso). Onemocnění se manifestuje jako abdominopelvicí forma (abscesy a píštělemi) zejména v ileocékální oblasti, kde je fyziologická stáza obsahu. Klinicky se projeví bolestí, horečkou, hmatnou rezistencí. K diagnóze slouží CT (infiltrace, multicystické léze, nebývá lymfadenopatie) a histologie. Diagnóza je v 10 % stanovena až peroperačně (42–44). Léčbou volby jsou krystalický penicilin, eventuálně p.o. amoxicilin, clindamycin nebo doxycyklin (45–47).

Anisakiáza (anisakidóza, anisakióza)

Původcem je *Anisakis simplex* (zejména ve sledích) nebo *Pseudoterranova decipiens* (nejvíce v treskách). Zdrojem jsou syrové mořské ryby (infestace je u ryb vysoká: tresky (88 %), ropušnice (86 %), sledi (88 %), lososi, makrely nebo olihně. Onemocnění se manifestuje bolestmi (které působí penetrace larev sliznicí), nauzeou, zvracením, horečkou, ileem. Diagnózu stanoví kvalitní RTG (stenóza a červ v lumen), endoskopie a histologie (eozinofilní granulomatózní zánět v ileocékální oblasti) (48, 49). Diferenciálně diagnosticky je zapotřebí odlišit zejména apendicitidu, eventuálně CN. Po 3 týdnech se larvy spontánně eliminují z trávicího traktu. V léčbě je užíván albendazol.

Díky globalizaci jsou paraziti přenášeni do dalších a dalších zemí. Jako příklad lze uvést zprávu z 21. června 2011: „Státní veterinární správa našla v zásilce sledů dovážených do České republiky z Norska červy *Anisakis* ssp. Paraziti jsou po tepelné úpravě neškodní, mohou ale ohrozit alergiky“ (50).

Cytomegalová infekce

Původcem je *Cytomegalovirus*, zejména u imunosuprimovaných nemocných. Manifestace onemocnění je v tenkém střevě jen ve 4 %. Klinicky se nemoc projeví horečkou, bolestí břicha, vodnatým průjmem a enteroragii. Diagnózu stanoví sérologie, endoskopie („vyražené vřidky“) a biopsie (CMV inkluze, PCR) (51, 52). V léčbě je používán ganciclovir, foscarnet, cidofovir.

Histoplazmóza

Původcem je *Histoplasma capsulatum*. Zdrojem je půda znečištěná ptáky a netopýry a vyschlý trus je pak inhalován. K postižení trávicího traktu dochází diseminací až v 90 %. Klinicky se projeví úbytkem na váze, horečkou, bolestí, enteroragii, hmatnou rezistencí a hepato/spleno-megalii. Diagnóza je stanovena endoskopií (vředy) a biopsií (lymfohistiocytární infiltrát) CT prokáže lymfadenopatii. Ale diagnóza může

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

být zjištěna až autopsií (53, 54). Diferenciálně diagnosticky přichází v úvahu nejčastěji tumory. V léčbě je užíván amphotericin B a itraconazol.

Pro zajímavost, poslední výzkumy ukazují, že jihoamerický revolucionář Simón José Antonio de la Santísima Trinidad Bolívar y Palacios Ponte Blanco (1783–1830) nezemřel, jak se původně soudilo na tbc, ale příčinou jeho smrti byla histoplazmóza.

Whippleova choroba

Whippleova choroba je chronická systémová bakteriální infekce, která převážně postihuje muže středního věku. Kauzálním agens je *Tropheryma whipplei* (55). Nemoc se projevuje malabsorpcí, chátráním, horečkou, extraintestinálními manifestacemi (séronegativní artritida, neurologické symptomy). Při endoskopickém vyšetření je postiženo celé střevo – jak tenké, tak tlusté. Diagnóza je stanovena z biopsie, kdy při histologickém vyšetření jsou prokázány PAS pozitivní makrofágy, bakterie. Změny jsou dokumentovány i v ileu, zde jsou bělavé plaky (56). Diagnózu potvrdí PCR (57). Terapeuticky je nejčastější dvoutýdenní parenterální aplikace ceftriaxonu nebo meropenemu a pak dlouhodobá perorální léčba trimethoprimem/sulfamethoxazolem minimálně po dobu jednoho roku.

George Hoyt Whipple (1878–1976), profesor patologie na University of California. V roce 1907 popsal „intestinální lipodystrofii“. Je znám spíše podáváním syrových jater při perniciózní anémii. Za tento objev dostal v roce 1934 spolu s G. R. Minotem a W. P. Murphym Nobelovu cenu za fyziologii „za objev týkající se léčby anémie játry“. Jeho osoba bývá zaměňována s chirurgem z Nového Yorku, jeho příjmení je stejné – Allen Oldfather Whipple (1881–1963). Podle něj je nazvána rozsáhlá břišní operace – pankreatoduodenektomie pro karcinom pankreatu.

Nekrotizující enterokolitida

I toto onemocnění má synonyma: enteritis necroticans, nespecifická jeunoileitida. Objevuje se zejména u dětí v oblastech, kde je proteinová deprivace a špatná hygiena potravin. Hlavní příčinou onemocnění a úmrtí na nekrotizující enterokolitidu u dětí v oblasti Papua Nová Guinea byl, před imunizací (prováděnou od roku 1980), β -toxin vyvolávajícího organismu – *Clostridium perfringens*. Izolované případy jsou popisovány i v průmyslových oblastech, např. ve Spojených státech amerických u dospělého muže nebo 12letého chlapce se špatně kontrolovaným diabetem, který jedl vepřové droby (58). U postižených pacientů bylo ze stolice, tkání a potravin izolováno *Clostridium perfringens* typ C (dříve známé jako *Clostridium welchii* typ F). Jsou popisována i „non-necrotizing enterocolitis – like illness“ tenkého střeva a tračníku způsobené *Clostridium perfringens* typ A, izolované u dětí s průjmovým onemocněním v Bangladéši. Akutní jejunitidu může způsobovat cytotoxin izolovaný z *Bacillus cereus* (3).

Akutní jejunoileitida se vyskytuje u dětí, v Indii jako endemická. Projevuje se ve 100 % bolestí břicha a enteragii, může být horečka. Průměrný věk výskytu je 6,5 roku (6 měsíců až 12 let). Poměr mužského k ženskému pohlaví je 1,2 : 1. Nálezy na nativním snímku břicha jsou nespecifické, kultivace stolice neprokazuje klostridia, shigelly ani salmonelly. Častěji je postiženo jejunum. Histologie prokáže slizniční nekrózu, která postupuje transmurně, submukózní edém, intersticiální hemoragie, III. typ hypersenzitivní reakce a extenzivní neovaskularizaci. Diferenciálně dia-

gnosticky zpočátku přichází v úvahu dyzenterie (59). Léčba zahrnuje vysazení perorálního příjmu včetně enterální výživy, dekomprese (nazogastrická sonda) a podání antibiotik (např. ampicilin + gentamicin + metronidazol).

SÉRONEGATIVNÍ SPONDYLARTROPATIE

U 2/3 pacientů se séronegativní spondylartropatií (ankylozující spondylitida, reaktivní artritida, psoriatická artritida, nediferencovatelná spondylartropatie), která je charakterizována zánětem axiálních kloubů, asymetrickou oligoartritidou, entezitidou, extraartikulárními manifestacemi (uveitidou a lézemi genitálními, kožními a střevními), se vyskytují v ileocékální oblasti a zejména v terminálním ileu střevní léze, které jsou popisované jako „Crohn-like“. Jedná se o drobné vrádky a afity, které potvrdí histologické vyšetření. Nemocní mají negativní sérový revmatoidní faktor, ale často pozitivitu HLA-B27. Klinická manifestace z oblasti trávicího traktu není, výjimečně mohou mít nemocní nepříliš výrazný průjem a křeče v břiše.

Akutní forma zánětu se vyskytuje u pacientů s reaktivní artritidou a chronická forma u pacientů s ankylozující spondylitidou. V diferenciální diagnóze je zásadní odlišení od CN. V léčbě se uplatňuje salazosulfapyridin (3, 60–62).

VASKULÁRNÍ PORUCHY

Vaskulitidy

Vaskulitida viscerální je buď vaskulitida malých cév, kdy dojde k ischemii slizniční, nebo vaskulitida středních a velkých cév, kdy dojde k ischemii transmurní, a následně vznikne perforace a peritonitida. Komplikacemi této formy mohou být obstrukce, protein-losing enteropatie, intususcepce.

Nemoc Adamantiadesova-Behçetova. Nemoc, dříve známá jen jako Behçetova, je chronické multisystémové onemocnění, systémová zánětlivá vaskulitida zatím neznáme etiologie. Za zvýšeným rizikem rozvoje Behçetovy choroby stojí trojice genů (HLA-B51, IL10, IL23R-IL12RB2), které kódují různé složky imunitního systému. Nemoc je charakterizovaná relapsujícími orálními aftami, genitálními vředy, kožními a očními vaskulárními lézemi. Může být další manifestace, včetně vaskulárních, neurologických a gastrointestinálních (kolitida a enteritida, která nemusí mít makroskopické léze) (63). Ileocékální oblast je postižena velmi často (v 88 %), jsou zde mnohočetné hluboké vředy obkroužené sliznicí s minimálním zánětem. Může být ztlustění řas, granulární sliznice a pseudopolypy (3). Příčinou vředů je postižení malých cév se slizničním zánětem, přičemž dochází k ischemii a infarktům. Vředy jsou aftózní nebo i hluboké. Mohou se tvořit píštěle (63). Vředy mohou krváčet a penetrovat (3). K diagnóze slouží rentgenové vyšetření, CT nebo MRI enterografie a endoskopie s histologií. Mikroskopické vyšetření střeva ukazuje, že i při normálním endoskopickém nálezů na tlustém i tenkém střevě je ileum postiženo v 61 %. U asymptomatických pacientů ze strany gastrointestinálního traktu, kteří mají Adamantiades-Behçetovu nemoc jsou v 18 % nalézány v ileu ulcerace (64, 65). Je vypracována klasifikace vředů, kdy vředy oválné, hluboké, oddělené a lokalizované v ileocékální oblasti jsou označovány jako „typické“, jiné

než tyto, tedy vředy drobné nebo afty jsou označovány jako „atypické“ (66, 67). Kritické hlasy tvrdí, že není jasné, zda lze klasifikaci uplatnit i u „nekorejských“ pacientů, pro které byla tato klasifikace vytvořena (65). Není k dispozici specifický marker, který by nemoc prokázal (63). Nemocní jsou léčeni budesonidem, mesalazinem a azathioprinem.

Benediktos Adamantiades (1875–1962), řecký oftalmolog z Prussy (nyní Bursa v Turecku), přednášel dne 15. listopadu 1930 na pravidelném setkání Spolku lékařů v Athénách o případu relapsující iritidy s hypopyonem u mladého muže, který měl edém a ulcerace na levé dolní končetině, diagnostikované jako tromboflebitida. Rekurentní iritida s hypopyonem progredovala do slepoty a atrofie optického nervu, dále měl ulcerace na skrotu, afty v ústech a sterilní artritidu obou kolenních kloubů. Sdělení pak publikoval v *Proceedings of the Medical Society of Athens* v roce 1930 a o rok později ve francouzském *Annales d' Oculistique* v roce 1931.

Hulsi Behçet (1889–1948) byl profesorem dermatologie a syfilologie na Univerzitě v Istanbulu. Dne 11. května 1937 prezentoval s mikrobiologem profesorem Braunem případ 34letého muže s rekurentními orálními aftami, genitálními vředy a očními lézemi. V tomtéž roce případ publikoval v *Dermatologische Wochenschrift*. Behçet znal Adamantiadesovu práci a citoval ji ve své publikaci.

Eponymní pojmenování – **syndrom Behçetův** se objevuje v roce 1941 (Jensen T. *Sur les ulcerations aphteuses de la musqueuse de la bouche et de la peau genitale combinées avec les symptomes oculaires* (= Syndrome Behçet). *Acta Dermatol Venerol* (Stockh) 1941; 22: 64–79. Jensen T. *Ulcerous haemorrhagic colitis associated with Behçet syndrome*. *Ugeskrift För Laeger*. 1941; 106: 176–180). V roce 1944 popsali nálezy v nekroptickém materiálu současně Berlin v Tel Avivu (Berlin C. Behçet's syndrome with involvement of central nervous system. *Report of a case, with necropsy, of lesion of the mouth, genitalia and eyes; review of the literature*. *Arch Dermatol Syph* (Chicago) 1944; 49: 227–233) a Ephraim v Haiřě (Ephraim H. *Triple symptom complex of Behçet*. *Arch Dermatol Syph* (Chicago) 1944; 50: 37–38). V pozdějších pracích se již objevuje eponymní pojmenování jak podle Adamantiadesa, tak podle Behçeta (např. Lemke L. *Zur Differentialdiagnose der rezidivierenden Hypopyon-Iritis* (Morbus Gilbert-Adamantiadis-Behçet). *Acta Ophthalmologica* (Copenhagen) 1965; 43: 487–495. Rossochowicz W, Metz G. *Beitrag zum Adamantiades-Behçet-Syndrom*. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1970; 157: 414–419) (64). Behçet v roce 1924 založil časopis *Turkish Archives of Dermatology and Syphilology*. Trpěl insomnií, kolitidou a anginou pectoris a zemřel zřejmě na infarkt myokardu.

Henochova-Schönleinova purpura je akutní vaskulitida, která nebývá u dospělých častá. Může se projevit gastrointestinálními manifestacemi – ileitidou (68).

Eduard Heinrich Henoch (1820–1910), německý pediatr, a Johann Lukas Schönlein (1793–1864) německý lékař.

Obraz nemoci byl znám již časně v 19. století, popsal ji prvně v roce 1802 William Heberden, ale byl používán název Heberdenova-Willanova nemoc. Johann Lukas Schönlein popsal onemocnění v roce 1837. Eduard Heinrich Henoch popsal první případ pacienta s kolikou, krvavým průjmem, bolestivými klouby a rashem v roce 1868. Osler v roce 1914 vyslovil myšlenku, že jde o alergickou reakci. Další formou nemoci je Seidlmayerova purpura (podle Huberta Seidlmayera (1910–1965)).

William Heberden (1710–1801), anglický lékař a fyzik. Od roku 1761 lékař krále Jiřího III. V roce 1772 vydal *Commentaries on the History and Cure of Diseases*. Popsal v ní jako první např. bolesti na hrudi – pectoris dolor (angina pectoris).

Sir William Osler (12. června 1849, Bond Head, Tecumseth, Kanada – 29. prosince 1919, Oxford). Pracoval na univerzitách v Ontariu, Montrealu, Filadelfii a byl prvním profesorem medicíny na nové John's Hopkins University Medical School in Baltimore, jeho posledním působištěm byl Oxford. V roce 1892 vydal *The Principles and Practice of Medicine*. Zemřel na bronchopneumonii a empyém.

Hubert Seidlmayer (1910–1965), německý pediatr.

Systémový lupus erythematosus, autoimunitní onemocnění se může projevit příznaky terminální ileitidy, který vypadá stejně jako CN. Je malabsorpce, protein-losing enteropatie s lymfangiektaziemi (3, 69).

Sklerodermie systémová je charakterizována vaskulitidou malých arterií a fibrózou kůže. Tenké střevo může být postiženo. Projeví se hypomotilitou, dilatací a bakteriálním přerůstáním. Tvoří se pseudodivertikly a ztlustění stěny tenkého střeva. Obsah stagnuje. Dalším projevem je pseudoobstrukce, abdominální distenze, postprandiální bolest, malabsorpce, průjem, steatorea a úbytek na váze (3, 70).

Ischémie

Při arterioskleróze dojde k non-okluzivní mezenterické ischémii, která je následkem nízkého průtoku zejména v šoku nebo při srdečním selhání. Důsledkem je splanchnická hypoperfuze a vazospazmy. Ileocékální oblast je velmi citlivá – protože ileokolické větve horní mezenterické arterie jsou dlouhé. Ischémie (ischemická enteritida) se manifestuje bolestí, nauzeou, zvracením eventuálně ileem. Na nativním snímku jsou segmentální dilatace, hladinky, „otisky palce“, zúžení lumen, na CT je kongescce cév, ztlustění stěny střeva, může být absces a píštěl. Endoskopický obraz je typický úbytkem vaskulární kresby, křehkostí a vředy (71). Ischemická enteritida není častá, její mortalita je ale vysoká, zejména je-li příčinou anatomická okluze mezenterické makrovaskulatury nebo patologický vazospasmus mikrovaskulatury. Část pacientů s mezenterickou ischémií, zejména při postižení tenkého střeva, se nemanifestuje typickými abdominálními symptomy, ale rozvine se u nich systémová sepse s multiorgánovým selháním, které vede ke smrti (72).

K ischémii střevní vede i graft-versus-host-disease, která se zpočátku projevuje abdominální bolestí při ileu způsobeném mnohočetnou intermitentní intususcepčí. Stav musí být řešen chirurgicky; resekované tenké střevo má četné segmenty ischemické ileitidy vedoucí k ulceracím a strikturám. (73, 74).

Ischemická jejunoileitida. Vaskulární poškození krátkého úseku tenkého střeva se projeví mnoha příznaky. Život ohrožující komplikace provázejí extenzivní ischemické poškození. K příčinám fokální intestinální ischémie jsou počítány ateromatózní emboly, strangulované hernie, vaskulitidy, tupé břišní trauma, segmentální venózní trombóza, léčba zářením, orální antikoncepce. Dojde-li k fokálnímu poškození střeva, může dostatečná kolaterální cirkulace působit preventivně proti transmuralnímu infarktu. Parciální nekróza střeva s bakteriální invazí do ní je nejčastější lézí. Fokální segmentální ischémie se projeví častokrát enteritidou akutní, ale může vzniknout i enteritida chronická nebo striktura. V akutním stadiu se nemoc prezentuje břišní bolestí, která napodobí akutní apendicitidu. Při fyzikálním vyšetření jsou známky „akutního břicha“

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

a někdy je hmatná rezistence. Chronická enteritida imituje Crohnovu nemoc s křečovými bolestmi břicha, průjmem, horečkou a úbytkem na váze. Nejčastějšími projevy chronické obstrukce tenkého střeva při striktuře je intermitentní bolest břicha, distenze a zvracení. Bakteriální přerůstání v dilatovaném proximálním úseku střeva nad strikturou se může projevit syndromem slepé kličky (75). K rentgenovým nálezům patří „otisky palce“, které jsou pozorovány u 38 % pacientů, ztlustění řas je u 31 % v akutním stadiu onemocnění. Tubulární zúžení nepravidelných kontur s dilatovaným proximálním úsekem střeva lze najít u 46 %. Léčbou je resekce ischemického úseku tenkého střeva. V resektech je nalézáno zúžení a ploché vředy, granulární vřed a mnohočetné fisury (76).

POLÉKOVÉ ZMĚNY

Mnoho léků má vedlejší účinky, které se projeví v oblasti gastrointestinálního traktu nejčastěji průjmem, zácpou, nauzeou nebo zvracením. Hlavními patologickými nálezy, které léky způsobí, jsou ulcerace, striktury, záněty, ischemie a v histologickém obrazu jsou nacházeny změny jako např. vakuolizace, zvýšené množství intraepiteliálních lymfocytů, melanóza a infiltrace eozinofily (77).

Změny na sliznici tenkého střeva, nejčastěji eroze a vředové léze, jsou popisovány po nesteroidních antirevmaticích (NSA), preparátech s draslíkem (KCl, hydrochlorothiazid s kaliem), po parenterální léčbě zlatem, po orálních kontrareptivech, ergotaminu a digoxinu (78, 79).

Tablety a kapsle se dostanou až do tenkého střeva, kde dojde k uvolnění koncentrovaných látek v nich obsažených, a tím může dojít k lokálnímu vytvoření ulcerace. Jsou možné dva mechanismy – přímý fyzikální účinek a cytotoxický účinek (3).

Enteropatie z nesteroidních antirevmatik (NSA enteropatie) se vyskytuje u pacientů užívajících nesteroidní antirevmatika v 55 % (80, 81). Poškození tenkého střeva NSA se projevuje i poruchou permeability. Při vyšetřování kapslovou endoskopií prováděné při dlouhodobé léčbě NSA je zjišťováno poškození jejunu nebo ilea v 71 % (82). U NSA enteropatie mohou být nalézány četné koncentrické membrány s tenkou stěnou („diaphragm disease“) uprostřed s malým lumen („pinhole size“). Septa jsou tenká a velmi špatně je lze odlišit od normálního vzhledu tenkého střeva. Mohou být i krátké striktury s ulceracemi vznikajícími ze submukózního poškození. Ale projevem slizničního poškození bývají i jen diskretní vrádky. Nikdy není transmuralní zánět jako při CN (77). Patofyziologie vzniku membrán v tenkém střevě (jsou nalézány ale i v pravém tračníku) má údajně vztah k inhibici cyklooxygenázy, nebo jsou vysvětlovány mechanicky při hojení a jizvení anulárních ulcerací (83, 84). Histologicky je pak nalézána submukózní fibróza. Klinicky se tyto změny projeví obstrukcí, obvykle subakutní. Tyto změny byly prvně popsány Langem v roce 1988 (85).

INFILTRACE

Eozinofilní enteritida

Primární eozinofilní enteritida (enteropatie) je definována jako onemocnění, které selektivně postihne část trávicího traktu vysokým obsahem eozinofilní infiltrace při absenci známých příčin eozinofilie (např. polékové eozinofilie, infekcí, včetně

parazitárních a malignit) (86). Eozinofily jsou integrální součástí gastrointestinálního slizničního systému. Příčina této enteritidy není známa, předpokládá, že jde o alergii. Působí zde eozinofilní chemokin – eotaxin. Je potřebné vyloučit známou příčinu (sekundární eozinofilní enteritida), kterými mohou být parazité, infekce, tumory nebo polékové reakce. Eozinofilní enteritida se manifestuje bolestí, průjmem, malabsorpcí. Dochází ke striktuře způsobující obstrukci. Diagnózu lze stanovit endoskopicky, kdy je nález ložiskový (erytém, nodularita, ulcerace – „sawtooth“), ale zásadní je biopsie a výsledek histologického vyšetření, které ukáže eozinofilní infiltrace. Periferní eozinofilie být může, ale není podmínkou (87, 88).

Perikryptová eozinofilní enterokolitida

Tato enterokolitida je raritním onemocněním, které se projevuje chronickým vodnatým průjmem. V písemnictví jsou zprávy o ní velmi skrovné. Padesát procent těchto nemocných má kolagenózu. Histologicky je ve sliznici střeva tenkého i tlustého eozinofilní zánětlivá infiltrace v okolí krypt a pruh mastocytů hluboko v lamina propria. Při endoskopickém vyšetření je vzhled sliznice normální. V léčbě se užívají dlouhodobě kortikosteroidy nebo jejich kombinace s azathioprinem, ale na léčbu reaguje jen část pacientů (89).

Amyloidóza

Jde obvykle o systémovou reaktivní amyloidózu (AA) při chronické infekci nebo zánětu, která se manifestuje krvácením a později obstrukcí. Endoskopický nález je normální, nebo jsou nalézány diskretní vředy (3, 90). Enteroklýza prokáže zpomalený tranzit, obraz „otisků palců“. CT ukáže ztlustění slizniční stěny, které je způsobeno depozity amyloidu a zhoršeným krevním zásobením. Patologická depozita amyloidu jsou výrazně hypovaskulární (91). Základní pro diagnózu je histologické vyšetření, které prokáže depozita amyloidu.

Sarkoidóza

Postižení trávicího traktu se při sarkoidóze vyskytuje v 0,1–0,9 % a v tomto případě je typická granulomatózní ileokolitida. Projevuje se průjmem, bez enteroragie a bolestmi břicha. Diagnóza je stanovena z biopsie: nekaseifikující granulomy a obrovské buňky. V diferenciální diagnostice sarkoidózy hrají hlavní roli granulomy, které mohou být při tuberkulóze, histoplasmóze, CN nebo lymfomu (3, 92).

Mastocytová enterokolitida

Tato enterokolitida se vyskytuje při systémové mastocytóze, po některých lécích (ranitidin) a při dráždivém tračníku. Manifestuje se bolestmi břicha, nauzeou, zvracením, průjmem nebo i kožními lézemi. Diagnózu stanoví endoskopie, při které je nález buď normální, nebo je nodularita, erytém a vředy. Biopsie prokáže > 20 mastocytů/zorné pole (93–95).

PŮSOBENÍ FYZIKÁLNÍCH VLIVŮ

Postradiační enteritida

Akutní postradiační enteritida se manifestuje u pacientů ozařovaných pro malignity lokalizované v pánvi, protože terminální ileum leží v oblasti radiace. Enteritida se objeví

již v průběhu ozařování a projeví se průjmem, může být i enteroragie. Manifestuje se obvykle ve 3. týdnu standardního záření (180–200 cGy/den), ale může začít i po 4–6 hodinách po první léčbě. Incidence radiační enteritidy je 20–70 % v závislosti na mnoha faktorech (technika ozařování, kvantum radiace na dávku, celková dávka, četnost a častost aplikace). Současná chemoterapie zvyšuje toxicitu ozáření. Mortalita je vyšší u pacientů se současnou chemoterapií a je obvykle ve vztahu k pancytopenii a sepsi.

Akutní radiační toxicita je příčinou deplece epitelu krypt, dojde k mukositidě a poruše slizniční bariéry. Dochází ke kompenzační infiltraci leukocyty a plazmatickými buňkami, což je příčinou edému a hyperémie. Klky se zkracují a oblast epitelálního povrchu se zmenší. Tyto změny jsou zcela reverzibilní. Následně dojde ke zvýšení střevní motility, což je příčinou křečovitých bolestí břicha a průjmu. Pro diagnózu akutní postiradiační enteritidy stačí vlastně jen anamnestické údaje. Neexistuje (a není ani potřebný) specifický test k průkazu. Endoskopické vyšetření není doporučováno, protože existuje riziko perforace křehké sliznice při insuflaci.

Chronická postradiační enteritida se manifestuje za měsíce až roky po skončení radiace, a to asi u 5–15% ozářených. Klinicky se projevuje nejčastěji enteroragií, průjmem a malabsorpcí. Je sníženo i vstřebávání vitamínu B₁₂ a žlučových kyselin a bývá steatorea. Zásadní histopatologickou známkou jsou vaskulární skleróza, fibróza střevní stěny a slizniční atrofie. Je nalézána i okluzivní vaskulitida a difuzní kolagenová depozita s fibrózou. Při progresi vaskulitidy vznikají vředy a nekróza, může dojít k perforaci. Endoskopicky jsou nalézány angiodyplazie a vředy. K diagnóze napomůže enteroklyza a CT (96). V léčbě přichází v úvahu chirurgická resekce postiženého úseku (striktura způsobující obstrukci nebo perforace). Pro zmírnění průjmu se užívají antidiarotika a cholestyramin. Bakteriální přerůstání může ovlivnit antibiotikum (amoxilin klavunát, ciprofloxacin). Pro výživu bývá zavedena enterální nebo parenterální výživa. Jsou zkoušeny kortikosteroidy.

NÁDORY TENKÉHO STŘEVA

Jen 2 % nádorů trávicího traktu jsou nalézána v ileu. V oblasti ileocékální se vyskytují: adenokarcinom céka a ilea, lymfom (i sekundární při celiakii a Crohnově nemoci), lymfosarkom, karcinoid, metastatický karcinom (97, 98), z benigních nádorů zejména lipom, který se může projevit intususcepcí a ileem (99). Stejně potíže jsou popisovány ojediněle, např. při heterotopickém pankreatu (100).

Sporadicky se nádory mohou vyskytnout při familiární adenomatózní polypóze, při hereditárním nonpolypózním kolorektálním karcinomu, při syndromu Peutzově-Jeghersově, při celiakii a idiopatických střevních zánětech (101).

Johannes Laurentius Augustinus Peutz (1886 Uithuizen – 1957 Haag), holandský internista (Peutz JLA. *Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentations of skin and mucous membrane* (Dutch). *Nederl. Maandschr. Geneesk.* 1921 10: 134–146).

Harold Joseph Jeghers (26. září 1904 Jersey City – 21. září 1990), americký internista (Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. *Generalized intestinal polyposis melanin spots of the oral mucosa, lips and digits*. *N Engl J Med.* 1949; 241(25): 993).

ENDOMETRIÓZA EXTRAGENITÁLNÍ

Endometrióza extragenitální je vymezena jako uložení funkčních endometriálních žláz a stromatu mimo děložní dutinu. V gastrointestinálním traktu je endometrióza u menstrujících žen nacházena v 7–23 %, ileu pak v 1–7 %. V endometriu probíhají cyklické hormonální změny, dochází k periodickému krvácení. Kromě krvácení se onemocnění projevuje bolestmi, dysmenoreou, dyspareunií, horečkou. Raritně se může projevit postižení distálního ilea intermitentní obstrukcí (střídá se zácpa a průjem), které může vyvrcholit nutností chirurgického zásahu, zejména u žen, které nemenstruují. Na RTG lze prokázat postižení *muscularis propria* a dochází ke zúžení lumen. Diagnóza je stanovena laparoskopicky s odběrem biopsií na histologické vyšetření, které diagnózu potvrdí (endometrióza je lokalizována v převážně v *muscularis propria* a v submukóze a sliznice bývá beze změn, lze nalézt postižení lymfatických uzlin) (102, 103).

CELIAKIE

Typické histologické změny (zejména zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů) neléčené nemoci jsou v maximální míře vyjádřeny v duodenu a proximálním jejunu, směrem distálním – do ilea ubývají nebo nejsou vůbec přítomny. Tento „proximo-distální gradient“ tíže patologických změn reflektuje vysoké koncentrace potravinového glutenu v proximálním tenkém střevě. Biopsie z ileokoloskopie jsou jen zcela výjimečně diagnostické (104). Zvýšené množství intraepiteliálních lymfocytů v ileu je sdruženo s atrofií klků v duodenu (105, 106). Při vyšetření CT enteroklyzou je při nekomplikované celiakii patrné ztlustění slizničních řas, které je důsledkem sekundárního edému při hypoalbuminémii (107). Celiakie je nejčastější příčinou protein losing enteropatie (108).

SYSTÉMOVÁ ONEMOCNĚNÍ

Polymyositida a dermatomyositida

Nemoci jsou charakterizovány zánětem příčně pruhovaného a hladkého svalstva. Trávicí trakt může být postižen v celé své délce, i když nejčastěji je zasažen jícen. Vzácny akutní zánět hladkých svalů je provázen edémem střeva, ulceracemi a dokonce perforací (3).

ZÁVĚR

Oblast terminálního ilea byla dlouho temnou špatně dostupnou oblastí („black box“ of the gastrointestinal tract) (109). Zlepšením diagnostiky došlo k poznání tohoto regionu trávicího traktu. Jak je uvedeno výše, mnoho nemocí má stejnou, poměrně jednoduchou, symptomatologii i objektivní znaky. Ale zůstává zásadní názor, že základem má být zjištění příčiny ileitidy. Protože špatná nebo opožděná diagnóza může mít kritické následky!

Zkratky

| | |
|------|-------------------------------|
| AA | reaktivní amyloidóza |
| BWI | backwash ileitida |
| CN | Crohnova nemoc |
| DNES | diffuse neuroendocrine system |
| KK | kolagenní kolitida |

| | |
|---------|------------------------------------|
| LK | lymfocytární kolitida |
| MKI | mikroskopická kolitida inkompletní |
| NG | nazogastrická |
| non-BWI | non-backwash ileitida |
| NSA | nesteroidní antirevmatika |
| PSC | primární sklerózující cholangitida |
| tbc | tuberkulóza |
| UC | ulcerózní kolitida |

Literatura

- Kahn E, Daum F.** Anatomy, Histology, Embryology, and Developmental Anomalies of the Small and Large Intestine. In: Sleisenger and Fordtrans' s Gastrointestinal and Liver Disease. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. eds. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006; 2061-2091.
- DiLauro S, Crum-Cianflone F.** Ileitis: When it is Not Crohn' s Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 249-258.
- Levine MS, Gyawali CP.** Miscellaneous disease of the small intestine. In: Textbook of gastroenterology. Yamada T. ed. Oxford: Wiley-Blackwell 2009; 1343-1368.
- Williams JJ, Beck PL, Andrews CN, Hogan DB, Storr MA.** Microscopic colitis - a common cause of diarrhoea in older adults. *Age and Ageing* 2010; 39: 162-168.
- Bjørnbak C, Engel PJ, Nielsen PL, Munck LK.** Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1225-1234.
- O'Brien BH, McClymont K, Brown I.** Collagenous ileitis. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1151-1157.
- Stenson WS, Hanauer SB, Cohen RD.** Inflammatory Bowel Disease. In: Textbook of Gastroenterology. Yamada T. ed. Oxford: Wiley-Blackwell. 2009; 1386-1472.
- Jess T, Riis L, Vind I, et al.** Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflam Bowel Dis* 2007; 13: 481-489.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al.** European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn' s disease: definition and diagnosis. *Gut* 2006; 55(Suppl 1): il.
- Lukáš K, Mařatka Z, Antoř F, Kulda J.** Záněty střev. In: Gastroenterologie. Praha: Univerzita Karlova v Praze, Karolinum 1999; 247-276.
- McCready FJ, Barga JA, Dockerty MB, Waugh JM.** Involvement of the ileum in chronic ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1949; 240: 119-127.
- Abdelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL, Lund JN, Leveson SH.** Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash? *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2038-2046.
- Haskell H, Andrews CVV, Reddy SI, et al.** Pathologic features and clinical significance of „backwash“ ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1472-1481.
- Boonstra K, van Erpecum KJ, van Nieuwkerk KM, et al.** Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis*. 2012 Mar. doi:10.1002/ibd.22938.
- Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, et al.** PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosin cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-96.
- Yamamoto T, Maruyama Y, Umegae S, Matsumoto K, Saniabadi AR.** Mucosal inflammation in the terminal ileum of ulcerative colitis patients: Endoscopic findings and cytokine profiles. *Digestive Liver Disease* 2008; 40: 253-259.
- Bell AJ, Price AB, Forbes A, Ciclitira PJ, Groves C, Nicholls RJ.** Pre-pouch ileitis: a disease of the ileum in ulcerative colitis after restorative proctocolectomy. *Colorectal Disease* 2005; 8: 402-410.
- Goldstein N, Dulai M.** Contemporary Morphologic Definition of Backwash Ileitis in Ulcerative Colitis and Features That Distinguish It From Crohn Disease. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 365-376.
- Abdelrazeq AS, Kandiyil N, Botterill ID, Lund JN, Reynolds JR, Holdsworth PJ, Leveson SH.** Predictors for acute and chronic pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Disease* 2007; 10: 805-813.
- Arrossi AV, Kariv Y, Bronner MP, et al.** Backwash ileitis does not affect pouch outcome in patients with ulcerative colitis with restorative proctocolectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 981-988.
- Gustavsson S, Weiland LH, Kelly KA.** Relationship of backwash ileitis to ileal pouchitis after ileal-pouch anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 25-28.
- Odze RD.** Pathology of indeterminate colitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(5 Suppl 1): S36-40.
- Gorbach SL.** Neutropenic enterocolitis. *Clin Infect Dis*. Oct 1998; 27(4): 700-701.
- Shanahan S.** Gastrointestinal manifestations of immunological disorders. In: Textbook of gastroenterology. Yamada T. ed. Oxford: Wiley-Blackwell 2009; 2612-2631.
- Bierman HR, Amronin G.** The ileocecal syndrome in the leukopathic conditions. *Clin Res*. 1960; 8: 134-138.
- Alladi A, Das K, Karuna V, D' Cruz AJ.** Non specific jejunoileitis - a report of 8 cases. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20: 195-196.
- Ersoy O, Haramanci O, Aydinli M, Sivri B, Bayrakta Y.** Capability of Capsule Endoscopy Detecting Small Bowel Ulcers. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 136-141.
- Levine J, Schmidt MH, Burrell MI, et al.** Acute jejunoileitis. A distinct entity? *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 47-51.
- Kim HH, Kim YS, Ok KS, et al.** Chronic Non-granulomatous ulcerative jejunoileitis assessed by wireless capsule endoscopy. *Korean J Gastroenterol* 2010; 56: 382-386.
- Freeman M, Cho SR.** Nongranulomatous ulcerative jejunoileitis. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 446-449.
- Soergel K.** Nongranulomatous chronic idiopathic enterocolitis: a primary histologically defined disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2085.
- Puylaert JB, Van der Zant FM, Mutsaers JA.** Infectious ileocolitis caused by Yersinia, Campylobacter, and Salmonella: clinical, radiological and US findings. *Eur Radiol* 1997; 7: 3-9.
- Prentice MB.** Plague an Other Yersinia Infections. In: Harrison' s Principles of Internal Medicine. Longo DL. Ed., New York: McGraw Hill 2012; 1305-1313.
- Laufer B, Pépin J, Mitchell A, Dubé S, Labbé AC.** Fatal Clostridium difficile enteritis caused by the BI/NAPI/027 strain: a case series of ileal C. difficile infections. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(12): 1093-1099.
- Lavallée C, Spencer MP, Steele SR.** Clostridium difficile enteritis after colectomy. *Am Surg* 2009; 75: 1203-1206.
- Arshad H, Ahmad Z.** Histologic findings in biopsies/resection specimens from the small intestine with special emphasis on celiac disease: experience from developing country in South Asia. *Ann Diagn Pathol* 2012 Mar 29 [Epub ahead of print].
- Amarapurkar DN, Patel ND, Rane PS.** Diagnosis of Crohn' s disease in India where tuberculosis is widely prevalent. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 741-746.
- Sinhasan SP, Puranik RB, Kulkarni MH.** Abdominal tuberculosis may masquerade many diseases. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17(2): 110-113.
- Majeed SK, Ghazanfar A, Ashraf J.** Caecal amoeboma simulating malignant neoplasia, ileocaecal tuberculosis and Crohn' s disease. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; 13: 116-117.
- Venkatesh PGK, Navaneethan U.** Mimickers of Intestinal Tuberculosis: Could this be Crohn' s Disease? An Unsolved Enigma. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 95-96.

- 41. Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM.** Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: A diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1003–1012.
- 42. Navaneethan U, Cherian JV, Prabhu R, Venkataraman J.** Distinguishing tuberculosis and Crohn's disease in developing countries: How certain can you be of the diagnosis? *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15: 142–144.
- 43. Cintron JR, Del Pino A, Duarte B, Wood D.** Abdominal actinomycosis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 105–108.
- 44. Navaneethan U, Kakani PR, Selah CE.** Actinomycosis. Surgical aspects. *Am Surg* 1985; 51: 262–264.
- 45. Beneš J.** Aktinomykóza. In: *Infekční lékařství*. Beneš J. ed. Praha: Galén 2009; 267–268.
- 46. Nozawa H, Yamada Y, Muto Y, Arita S, Aisaka K.** Pelvic actinomycosis presenting with a large abscess and bowel stenosis with marked response to conservative treatment: a case report. *J Med Case Reports* 2007; 1: 141.
- 47. Lee I-J, Ha HK, Park CM, et al.** Abdominopelvic Actinomycosis Involving the Gastrointestinal Tract. *Radiology* 2001; 220: 76–80.
- 48. Tamer A, Gunduz Y, Karabay O, Mert A.** Abdominal Actinomycosis. *Acta Chir Belg* 2006; 106: 351–353.
- 49. Bouree P, Paugam A, Petithory JC.** Anisakidosis: report of 25 cases and review of the literature. *Comp Immunol Microbiol Infect* 1995; 18: 75–84.
- 50. Marzocca G, Rocchi B, Lo Gatto M.** Acute abdomen by anisakiasis and globalization. *Ann Ital Chir* 2009; 80: 65–68.
- 51. Baroco AL, Oldfield EC.** Gastrointestinal cytomegalovirus disease in the immunocompromised patient. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 409–416.
- 52. Beneš J.** Cytomegalovirová infekce. In: *Infekční lékařství*. Beneš J. ed. Praha: Galén 2009; 183–187.
- 53. Rozsypal H.** Histoplazmóza. In: *Infekční lékařství*. Beneš J. ed. Praha: Galén 2009; 317.
- 54. Kahi CJ, Wheat LJ, Allen SD, Sarosi GA.** Gastrointestinal histoplasmosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 220–231.
- 55. Puéchal X.** Whipple's disease. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 133–140.
- 56. D'Inca R, Pagnan A.** Whipple disease. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 800–801.
- 57. Ung KA, Havel G, Claesson B, von Stedingk, Hanson HS, Midhagen G.** Whipple's disease can be diagnosed using paraffin-embedded specimens from the ileum obtained during ileocolonoscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 632.
- 58. Petrillo T, Beck-Sague C, Songer J, et al.** Enteritis necroticans (pig-bel) in a diabetic child. *N Engl J Med* 2000; 342: 1250–1253.
- 59. Chandrasekharan VV, Mathur M, Agarwala S, Mitra DK, Bhatnagar V.** A clinicopathological study of acute necrotising jejunoileitis. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 472–476.
- 60. Mielants H, Veys EM, De Vos M, et al.** The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol* 1995; 22: 2266–2272.
- 61. Lukáš K, Lukáš M, Jirásek A, Valešová M, Alušík Š.** Atrophic colitis. In: *Inflammatory bowel diseases-progress in basic research and clinical implications*. Ed. H. Goebell, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1991; 411.
- 62. Rimbaş M, Marinescu M, Voiosu MR, et al.** NSAID-induced deleterious effects on the proximal and mid small bowel in seronegative spondyloarthropathy patients. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1030–1035.
- 63. Wu Q-J, Zhang F-C, Zhang X.** Adamantides-Beçet disease-complicated gastroenteropathy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 609–617.
- 64. Zouboulis CC, Keitel W.** A historical review of early descriptions of Adamantides-Beçet's disease. *The J Invest Dermatol* 2002; 119: 201–205.
- 65. Köklü S, Yüksel O, Onur I, et al.** Ileocolonic involvement in Beçet disease: endoscopic and histological evaluation. *Digestion* 2010; 8: 214–217.
- 66. Cheon JH, Kim ES, Shin SJ, et al.** Development and validation of novel diagnostic criteria for intestinal Beçet's disease in Korean patients with ileocolonic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2492–2499.
- 67. Ozaslan E.** Ileocolonic Findings in Beçet's Disease. *Digestion* 2010; 82: 258–259.
- 68. Sanft T, Barrett TA, Barr WG, Jones MP.** Henoch-Schönlein purpura presenting as terminal ileitis: case report and review of unusual causes of ileitis. *Gastroenterology & Hepatology* 2006; 2: 375–378.
- 69. Northcott KA, Yoshida EM, Steinbrecher UP.** Primary proteinlosing enteropathy in anti-double-stranded DNA disease: the initial and sole clinical manifestation of occult systemic lupus erythematosus? *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 340–341.
- 70. Goldblatt F, Gordon TP, Waterman SA.** Antibody-mediated gastrointestinal dysmotility in scleroderma. *Gastroenterology* 2002; 123: 2164–2150.
- 71. Takeuchi K, Satoh H.** Measurement of small intestinal damage. *Curr Protoc Toxicol* 2010; 21: 21.7.
- 72. Nakase H.** Ischemic enteritis. *Nihon Rinsho* 2008; 66: 1330–1334.
- 73. Gassas A, Zaidman I, Schechter T, Doyle J.** Beyond gastrointestinal graft-versus-host disease. A lesson to learn. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 139–141.
- 74. Melson J, Jakate S, Fung H, Arai S, Keshavarzian A.** Crypt loss is a marker of clinical severity of acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *Am J Hematol* 2007; 82: 881–886.
- 75. Brandt LJ.** Intestinal Ischemia. In: *Sleisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. eds. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006; 2563–2585.
- 76. Iida M, Matsui T, Yao T, et al.** Radiographic features in ischemic jejunoileitis: serial changes and comparison with pathologic findings. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 327–332.
- 77. Price AB.** Pathology of drug-associated gastrointestinal disease. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 477–482.
- 78. Geltner D, Sternfeld M, Becker SA, et al.** Gold-induced ileitis. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 184–186.
- 79. Weiss SM, Rutenberg HL, Paskin DL, Zaren HA.** Gut lesions due to slow-release KCl tablets. *N Engl J Med* 1977; 296: 111–112.
- 80. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI.** Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 749–754.
- 81. Hyson EA, Burrell M, Toffler R.** Abdominal Imaging. *Gastrointestinal Radiol* 1977; 2: 183–212.
- 82. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA.** Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55–59.
- 83. Bertolini A, Ottani A, Sandrini M.** Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res* 2001; 437–450.
- 84. Going JJ, Canvin J, Sturrock R.** Possible precursor of diaphragm disease in the small intestine. *Lancet* 1993; 341: 638–639.
- 85. Lang J, Price AB, Levi AJ, Burke M, Gumpel JM, Bjarnason I.** Diaphragm disease: pathology of disease of the small intestine induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol* 1988; 41: 516–526.
- 86. Rothenberg ME.** Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11–28.
- 87. Shahzad G, Moise D, Lipka S, Rizvon K, Mustacchia PJ.** Eosinophilic enterocolitis diagnosed by means of upper endoscopy and colonoscopy with random biopsies treated with budesonide: a case report and review of the literature. *ISRN Gastroenterol* 2011: 608901.
- 88. Shanahan S.** Gastrointestinal manifestations of immunological disorders. In: *Textbook of gastroenterology*. Yamada T. ed. Oxford: Willey-Blackwell 2009; 2612–2631.
- 89. Clouse RE, Alpers DH, Hockenberg DM, DeSchryver-Kecsckemeti K.** Pericypt eosinophilic enterocolitis and chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1992; 103: 168–176.
- 90. Royston DJ, Warren BF.** In: *Anorectal and Colonic Diseases*. Givel JC ed. Heidelberg: Springer 2010: 81–116.
- 91. Kala Z, Válek V, Kysela P.** Amyloidosis of the small intestine. *Eur J Radiol* 2007; 63: 105–109.
- 92. Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD.** Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3184–3192.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

93. **Philpott H, Gow P, Crowley P, Nandurkar S, Douglass J, Gibson PR.** Systemic mastocytosis: a gastroenterological perspective. *Frontline Gastroenterol* 2012; 3: 5–9.
94. **Söderholm JD.** Mast Cells and Mastocytosis. *Dig Dis* 2009; 27(Suppl 1): 129–136.
95. **Yen EF, Pardi DS.** Review article: Microscopic colitis—lymphocytic, collagenous and „mast cell“ colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 21–32.
96. **Cho LC, Antoine JE.** Radiation Injury to the Gastrointestinal Tract. In: *Sleisenger and Fordtrans’s Gastrointestinal and Liver Disease*. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. eds. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006; 813–826, 2061–2091.
97. **Remes SM, Tuominen VJ, Helin H, Isola J, Arola J.** Grading of neuroendocrine tumors with ki-67 requires high-quality assessment practices. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1359–1363.
98. **Matsukuma S, Okada K, Takeo H, Sato K.** Histopathological study of colo-ileal carcinoma. *Oncol Lett* 2012; 3: 689–693.
99. **Mouaqit O, Hasnai H, Chbani L et al.** Adult intussusceptions caused by a lipoma in the jejunum: report of a case and review of the literature. *World J Emerg Surg* 2012; 7: 28.
100. **Asfaw SH, Kundu N, Liu X, Abdel-Aziz H, Samotowka MA, Loor MM.** Heterotopic pancreas as a lead point for ileoileal intussusception. *Am Surg* 2012; 78: 187–189.
101. **Başsorgun CI, Ozbudak IH, Erdoğan G, Elpek GO, Erdoğan O, Gelen T.** Familial adenomatous polyposis associated with gastrointestinal stromal tumor. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 262–266.
102. **De Ceglie A, Bilardi C, Bianchi S, Picasso M, Di Muzio M, Trimarchi A, Conio M.** Acute small bowel obstruction caused by endometriosis: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3430–3434.
103. **Ventruba P.** Endometrióza. In: *Gynekologie*. Citterbart K. ed. Praha: Galén 2001; 121–126.
104. **Freeman HJ.** Pearls and pitfalls in the diagnosis of adult celiac disease. *Can J Gastroenterol*. 2008; 22: 273–280.
105. **Dickey W, Hughes DF.** Histology of the terminal ileum in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 665–667.
106. **Arshad H, Ahmad Z.** Histologic findings in biopsies/resection specimens from the small intestine with special emphasis on celiac disease: experience from developing country in South Asia. *Ann Diagn Pathol* 2012 Mar 29. [Epub ahead of print].
107. **Soyer P, Boudiaf M, Dray X, et al.** CT Enteroclysis Features of Uncomplicated Celiac Disease. *Radiology* 2009; 253: 416–424.
108. **Han SH, Lee OY, Eun CS, et al.** A case of protein-losing enteropathy associated with small bowel villous atrophy. *Korean J Gastroenterol* 2007; 49: 31–36.
109. **Mensink PBF.** Small bowel endoscopy. *Best Practice Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26: 207–208.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Karel Lukáš, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: klukas@vfn.cz

ŠPATNÉ VÝHLEDY NA PREVENCI NEMELANOMOVÉ KOŽNÍ RAKOVINY

Vzhledem k vysoké incidenci neme-lanomové kožní rakoviny (NMSC) je žádoucí preventivní intervence. Vedle regulérního sanskrínu, ostatní chemoprevence (NMSC) je v populaci nejistá. Weinstock et al. nashromáždili výsledky účinku v 0,1 % topického tretinoinu

na NMSC. Jako i dřívější práce se i tato ukázala neúčinná, bez terapeutického efektu. Budoucí úspěšná preventivní strategie bude asi spoléhat na krátkou dobu osvětlení, intermitentní terapii nebo terapie, které jsou účinné v obecných indikacích.

Literatura:

Wu PA, Stern RS. Topical tretinoin, another failure in the pursuit of practical chemoprevention for non-melanoma skin cancer. *Journal of Investigative Dermatology* 2012; 132: 1532–1535.

P. Barták

SLIBNÝ MODEL NOVÉ TERAPIE PLICNÍ RAKOVINY

Lidské buňky plicního nemalobuněčného karcinomu (NSCLC) s aktivizujícími mutacemi v EGFR často odpovídají na léčení s EGFR-cíleným na inhibitory tyrosin-kinázy (TKIs), jako je erlotinib. Jejich odpověď ale není setrvalá, protože nádory získávají rezistenci. Sekundární mutace v EGFR (např. T790M) nebo upregulace MET kinázy lze nacházet až v 50 % rezistentních nádorů. Zde je zpráva o zvýšené aktivaci AXL a evidence o epithelialně-mezenchymálních

přechodech (EMT) v četných modelech *in vitro* a *in vivo* EGFR-mutantech plicní rakoviny se získanou rezistencí k *in vitro* a *in vivo* EGFR p. Thr790 Met změně nebo MET aktivaci.

Vyšší exprese AXL a v některých případech s jeho ligandem GAS6 byla nalezena u EGFR-mutantů plicní rakoviny, který byl získán od jedinců se získanou rezistencí k TKI. Tato data identifikují AXL jako terapii. Inhibice tohoto slibného léku by mohla být prevencí nebo

i získanou rezistencí k EGFR TKI u jednotlivců s EGFR-mutantním plicním karcinomem.

Literatura:

Zhang Z, et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nature Genetics* 2012; 44: 852–860.

P. Barták

Význam infekcí způsobených lidskými papilomaviry

Daniel Driák, Borek Sehnal

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Čas. Lék. čes. 2013; 152(1): s. 15–19

ÚVOD

Papilomaviry se vyskytují u všech obratlovců, jsou druhově specifické a kromě lidských typů existují příbuzné papilomaviry bovinní, králičí, křeččí, kozí, ovčí, psí, srnčí, ptačí aj. Alespoň částečně byla popsána sekvence více než 300 typů. Z více než 150 lidských papilomavirů (human papillomavirus – HPV) jich 40 vykazuje vysokou afinitu k anogenitální oblasti a 18 z nich nese sebou vysoký onkogenní potenciál (tzv. high-risk human papillomavirus, HR HPV): 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82. Za nízkorizikové (benigní, low-risk, LR HPV) typy se považují: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 (1, 2).

K přenosu HPV dochází nejčastěji během pohlavního styku genito-genitálně, oro-genitálně nebo genito-análně. Riziko, že se sexuálně aktivní muž či žena během svého života nakazí alespoň jedním typem HPV, dosahuje 75–80 % (3, 4). Prevalence je konstantně nejvyšší ve skupině mladých sexuálně aktivních dívek ve věku 18–25 let, kde dosahuje až 40 %. Rizikovými faktory pro infekci je časný věk při zahájení pohlavního života (koitarché), počet sexuálních partnerů, typ sexuálního partnera (promiskuitní, s kondylomaty), stav imunity jedince. Do 3 let od koitarché lze HPV infekci prokázat až u 50 % dívek (tab. 1).

Sexuální styk s více než deseti partnery znamená 70% riziko akvizice některého typu HPV. Mezi partnery se předpokládá vysoká přenosnost (kolem 60 %), i když identické typy se nalézají zřídka. Kondom snižuje riziko přenosu o 60–70 %. Mimosexuální transmise viru je možná přímým kontaktem kůže, nepřímo kontaminovanými předměty, autoinokulací kontaminovanými prsty a také vertikálně z matky na plod, a to nejčastěji intrapartálně při průchodu infikovanými porodními cestami (6, 7). Nejvíce pravděpodobným místem pro infekci je oblast přechodu mezi dlaždicovým a cylindrickým epitelem (cervix, anus, epiglotis). Cylindrický epitel děložního hrdla není odolný vůči kyselému poševnímu prostředí a podléhá metaplazii z aktivovaných rezervních buněk umístěných pod cylindrickým epitelem. Zvláště náchylné k HPV infekci jsou buňky nezralé metaplazie (ektropium po menarché). Viry pronikají do bazální vrstvy dlaždicového epitelu běžnými koitálními frikčními mikrotraumaty a infikují nejprve buňky naléhající na bazální membránu. S věkem se snižuje riziko přenosu infekce (mezi 30.–39. rokem 27,5 %, mezi 40.–49. rokem 25,2 %, mezi 50.–59. rokem 19,6 %) vlivem menší sexuální aktivity, zralé dlaždicové metaplazie na čípku, vtažení transformační zóny do endocervixu u žen po menopauze), ale zároveň narůstá riziko perzistence s kle-

SOUHRN

Infekce lidskými papilomaviry je jednou z nejčastějších sexuálně přenosných infekcí; více než tři čtvrtiny sexuálně aktivní populace je během života infikováno. Většina papilomavirových infekcí spontánně vymizí, avšak perzistující vysokorizikové papilomaviry 16 a 18 jsou zodpovědné za více než 70 % všech případů cervikálního karcinomu a spojené s významnou částí karcinomů vulvy, vagíny, penisu, anální oblasti a orofaryngu. Odhaduje se, že přibližně

5,2 % všech karcinomů je asociováno s infekcí onkogenními papilomaviry.

KLÍČOVÁ SLOVA

lidský papilomavirus – karcinom děložního hrdla – karcinom vulvy – karcinom vagíny – karcinom penisu – karcinom orofaryngu – karcinom jícnu – genitální bradavice – laryngeální papilomatóza

SUMMARY

Driák D, Sehnal B. Significance of human papillomavirus infections

Human papillomavirus is one of the most frequent sexually transmitted diseases; more than three quarters of sexually active population are infected during their lifetime. Most of papillomavirus infections clear spontaneously, however persistent high-risk human papillomavirus 16 and 18 are responsible for over 70% of all cases of cervical cancer and related to a major

part of cancers in the vulva, vagina, penis, anal region, and oropharynx. It is estimated that approximately 5.2% of all cancers are associated with oncogenic human papillomavirus infection.

KEYWORDS

human papillomavirus – cervical cancer – vulvar cancer – vaginal cancer – penile cancer – oropharyngeal cancer – esophageal cancer – genital warts – laryngeal papillomatosis

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Tab. 1 Kumulativní HPV primoinfekce u žen po zahájení pohlavního života (3, 5)

| Doba od zahájení pohlavního života | Kumulativní HPV primoinfekce |
|------------------------------------|------------------------------|
| 12 měsíců | 30 % |
| 24 měsíců | 32 % |
| 36 měsíců | 43–50 % |
| 48 měsíců | 54 % |
| 60 měsíců | 80 % |

sající obranyschopností (8). Podle současných poznatků se žena HPV může nakazit kdykoliv, s novým partnerem ve středním věku zřejmě souvisí mírný vzestup HPV infekce a druhý vrchol cervikálních karcinomů u postmenopauzálních žen (5, 7).

HPV mají značné schopnosti uniknout obranné reakci hostitele. Nepenetrují bazální membránu, nedochází k virémii a systémové infekci, antigeny HPV nejsou dostatečně vystaveny systémové imunitě a nevyvolávají silnou protilátkovou odpověď. Pokud nedojde k lýze napadených keratinocytů, imunitní systém nedostává žádný signál o hrozcím nebezpečí a nerozvíjí se zánětlivá reakce. Významná část pacientek po přirozené infekci nevytváří protilátky. K tvorbě protilátek dochází v 50–67 % a obvykle pozdě (za 12–18 měsíců), stupeň a trvání případné sérokonverze nejsou známy. Reinfekce i stejným typem HPV probíhá za velmi podobných podmínek, jaké jsou u HPV naivních žen (9).

Inkubační doba u kondylomat a infekcí děložního čípku trvá obvykle jeden až několik měsíců (4). U žen dojde v 60–70 % ke spontánnímu vyčištění (clearance) HPV z čípku během 1 roku, během 2 let pak virus vymizí až u 90 % infikovaných, a to bez ohledu na vytvořené protilátky. Tzv. čas vyčištění infekce (clearing time) se obvykle pohybuje mezi 7–24 měsíci, medián trvání infekce nízkorizikovými (low-risk, LR HPV) čípku je 7 měsíců, medián nákazy vysokorizikovými (onkogenními, high-risk, HR HPV) je 8,9 měsíců (10).

O výskytu HPV u mužů je podstatně méně informací, ale zpravidla se uvádí prevalence obdobná jako u žen v rozmezí 20–72,9 %, s průměrem 45–50 % (3, 11). Spontánní clearance virů probíhá u mužů pravděpodobně ještě rychleji a spolehlivěji než u žen.

Přibližně 90 % primárních infekcí probíhá asymptomaticky, infekce HPV včetně onkogenních typů má typicky přechodný charakter a 80–90 % se spontánně vyčistí a z lidského organismu bez následků vymizí. V 10–20 % HPV perzistují a jsou příčinou řady lidských onemocnění (4, 7). Perzistující onkogenní typy HPV jsou etiologicky spojeny s rozvojem prekanceróz a karcinomu děložního hrdla a s podstatnou částí karcinózních lézí anu, vulvy, vagíny, penisu. Kromě těchto lokalit se perzistující HR HPV infekce podílí na vzniku části dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku, což je souhrnný název ORL lokalizace pro dutinu ústní, jazyk, dutinu nosní, vedlejší dutiny nosní, farynx, larynx a slinné žlázy (4, 12). Benigní typy HPV jsou příčinou low-grade lézí čípku (CIN 1, cervikální intraepiteliální neoplazie nízkého stupně) a vulvy (VIN 1, vulvární intraepiteliální neoplazie nízkého stupně), kožních afekcí, jako jsou veruky, anogenitální bradavice (condylomata accuminata), rekurentní respirační papilomatózy a orálních papilomů (4, 8, 12).

Podstata kancerogeneze spočívá v zabudování DNA onkogenního viru do genomu hostitelské buňky. Expresí genů E6 a E7 vznikají onkoproteiny, které interagují s produkty tumorsupresorového genu p53 a dalších genů inhibujících buněčný cyklus p21 a p27. Výsledkem je insuficientní apoptóza a kontinuální buněčná proliferace.

KARCINOM DĚLOŽNÍHO HRDLA

Perzistující HR HPV infekce je primární, kauzální a nezbytnou, ačkoli ne suficientní příčinou karcinomu děložního hrdla (8, 13). To znamená, že bez přítomnosti onkogenního viru se karcinom nevyvine a při HR HPV infekci je pro kancerogenezi nutná ještě přítomnost dalších faktorů, jako je selhání imunitního systému v kontrole a vyčištění HPV, nikotinizmus (8) a eventuálně další dosud nepoznané faktory.

Asociace perzistující vysokorizikové HPV infekce a vzniku karcinomu je nejvyšší u děložního hrdla (tab. 2). Dlaždicobuněčné (spinocelulární) karcinomy jsou s HR HPV infekcí spojeny prakticky ve 100 %, adenokarcinomy v 56–94 %, DNA některého z onkogenních typů HPV se analogicky nachází i v metastázách. Nejčastěji detekovanými typy jsou HPV 16 a 18, které způsobují více než 70 % cervikálních karcinomů (4). Identické typy HPV jsou přítomné v 50–70 % cervikálních high-grade lézí (CIN 2/3).

Karcinom čípku je nejčastější HPV-asociovaná malignita. Ročně je na světě diagnostikováno 530 000 nových případů

Tab. 2 Asociace HR HPV s karcinomem (8, 12, 15)

| Lokalizace | Vznik karcinomu | Nejčastější typy HPV |
|------------------------|--|----------------------------------|
| děložní hrdlo | více než 99 % (99,7 % spinocel., 56–94 % adenoca) | 16, 18 45, 31, 33, 52, 58, 35 |
| vulva | 40 % | 16, 31 |
| vagina | 50 % | 16, 18 |
| penis | 40 % | 16 |
| anus | 90 % | 16, 18 |
| ústa | 3 % | |
| orofarynx, jícen | 12 % | 16 |
| larynx a dýchací cesty | 10 % | |

a umírá na něj přibližně 270 000 žen. Celosvětově je karcinom děložního čípku po karcinomu prsu druhý nejčastější karcinom u žen, v rozvojových zemích se nachází na prvním místě. Většina případů (86 %) a úmrtí (88 %) se týká rozvojových zemí (13) a v mnoha z nich je karcinom čípku nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný nádor (14).

V České republice dochází ročně k zachytu 1100 nových případů a 400 žen na diagnózu umírá. První maximum výskytu je přibližně ve věku 45 let, druhé pak u žen kolem 65 let. Až 1. ledna 2009 byl u nás zaveden organizovaný screening zahrnující pravidelné preventivní gynekologické prohlídky v intervalu 12 měsíců.

KARCINOM ANU

Asociace análního karcinomu s HPV je po cervikálním karcinomu nejvyšší s 90 %. HPV 16 a 18 se podílejí na 92 % případů análního karcinomu. Vysoký stupeň asociace HPV infekce a análních prekanceróz a karcinomů dokumentuje metaanalytická studie z 93 prací ze čtyř světadílů, podle které je asociace HPV a anální léze vyšší než v případě vulvy nebo vaginy (17).

Dlaždicobuněčný karcinom anu je vzácný a tvoří cca 1,5 % karcinomů gastrointestinálního traktu. Celosvětově je častější u žen pouze s výjimkou mužů homosexuálů a homosexuálů se získaným imunodefektem (HIV infekcí), kde dramaticky narůstá (tab. 3). Na rozdíl od ostatního světa, kde se incidence análního karcinomu pozvolna zvyšuje, se v České republice za posledních 30 let výrazně nemění (16). V roce 2008 v bylo České republice registrováno 84 nově vzniklých případů u žen (43 žen zemřelo).

Stejně jako u děložního čípku se v oblasti anu stýkají dva druhy epitelů: jednořadý cylindrický a vrstevnatý dlaždicovitý, které jsou odděleny linea dentata neboli linea pectinata. Identicky jako v etiopatogenezi cervikálního karcinomu i v případě anu progreduje invazivní nádor přes stadium prekanceróz.

Rizikovými faktory jsou anamnéza cervikální prekancerózy nebo karcinomu a anamnéza vulvární prekancerózy. V případě cervikální high-grade léze je riziko vzniku karcinomu anu dokonce 5krát zvýšené (18). Dalšími rizikovými faktory jsou atributy sexuálního života, jako je věk při koitarché, promiskuita, počet sexuálních partnerů, anoreceptivní koitus, kouření. Paradoxně první studie hodnotící prevalenci anální HPV infekce, rizikové faktory a rozvoj neoplazie dolního genitálního traktu statistickou významnost těchto faktorů neprokázala (19). Mimo to jsou rizikovými faktory vrozený nebo získaný imunodeficit a mimořádně ohroženou skupinou je skupina mužů mající sex s muži (men having sex with men, MSM) (20).

KARCINOM VULVY

Vulvární karcinom představuje 3–4 % všech gynekologických karcinomů, postihuje starší ženy s maximem v 7. a 8. dekadě, 65 % případů je diagnostikováno u žen starších 70 let (21). Nejčastějším histologickým typem je dlaždicobuněčný karcinom (5, 12).

V České republice je ročně zachyceno asi 180 nových případů, incidence se pozvolna zvyšuje. V posledních letech se celosvětově objevují případy u podstatně mladších žen (kolem 40 let), stejně tak narůstá počet vulvárních prekanceróz (v USA mezi lety 1973–2000 se incidence VIN 3 zvýšila o více

Tab. 3 Incidence HPV asociovaných chorob v České republice (16)

| Onemocnění | Počet nově vzniklých případů na 100 000 žen/mužů za rok |
|--------------------------|--|
| karcinom čípku | 20 |
| karcinom vulvy | 3,5–5 |
| karcinom vaginy | 0,7 |
| karcinom anu | 0,9 u mužů, 1,58 u žen 35 homosexuální muži, 70 homosexuální muži s AIDS |
| karcinom penisu | 0,7 |
| karcinomy hlavy a krku | 16 u mužů, 4,4 u žen |
| karcinom jícnu | 4 |
| genitální bradavice | 200–400 |
| laryngeální papilomatóza | 1 |

než 400 % a incidence invazivního karcinomu o 20 %), což se přičítá na vrub rozšíření HPV.

V roce 2004 se změnila klasifikace vulvárních prekanceróz a v současnosti se rozlišují dva typy (5):

1. vulvární intraepiteliální neoplazie asociovaná s HPV (obvyklý typ) tvoří více než 90 % vulvárních prekanceróz, vyskytuje se multifokálně ve spojení s genitálními kondylomy a jinými STI, postihuje ženy mladší a kuřačky. Vyvíjí se přes premaligní léze, je méně invazivní a rekrutuje se z ní asi třetina karcinomů. HPV je detekován v 75–100 %, nejčastějšími typy jsou HPV 16 a 31. V 70 % prekanceróz VIN 2/3 jsou přítomny typy 16 a 18.

2. vulvární intraepiteliální neoplazie neasociovaná s HPV (diferencovaný typ) tvoří méně než 10 % vulvárních prekanceróz, vyskytuje se unifokálně bez asociace s jinými STD, postihuje ženy starší s terénem chronických dystrofických změn charakteru lichen. Je zatížena velkou invazivitou a na jejím podkladě se rozvíjí 60–70 % karcinomů, zřejmě i v důsledku nižšího časného zachytu.

KARCINOM VAGINY

Karcinom vaginy tvoří 0,4–2 % všech gynekologických nádorů, postihuje starší ženy kolem 70 let. Pod 45 let se objevuje vzácně, ale zvýšené riziko mají ženy po hysterektomii pro CIN 2–3, kde se do 5 let objevuje jako recidiva v poševním pahýlu. Při vzniku po době delší než 5 let se již nepovažuje za recidivu, ale za nádorovou duplicitu; její větší frekvence je dána stejnými rizikovými faktory. V České republice je ročně zachyceno asi 50 nových případů, více než 95 % tvoří dlaždicobuněčný karcinom, který se vyvíjí přes stadium prekancerózy – vaginální intraepiteliální neoplazie (VaIN 1–3) (22). Většina případů je asociovaná s HPV, nejčastějšími typy je HPV 16 a 18. V prekancerózách VaIN 2/3 se HPV 16 a 18 nacházejí v 70 %.

KARCINOM PENISU

Karcinom penisu je v bílé populaci velmi vzácný, počet nově hlášených případů se u nás pohybuje kolem 40 ročně. Postihuje starší muže nad 60 let. Incidence je vysoká v Indii, Africe a Jižní Americe, kde činí až 10 % všech malignit, např.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

v Peru je nejčastějším typem karcinomu u muže. Vyskytuje se zejména v nebělošských populacích neprovádějících obřízku, u ortodoxních židů se téměř nevyskytuje (23).

Mezi rizikové faktory pro vznik penilního karcinomu patří HPV infekce, kouření, špatná osobní hygiena, retence smegmatu (produkt bílé nebo nažloutlé barvy, tvoří se v předkožkovém vaku), fimóza, věk, AIDS, soužití se ženou, která trpí cervikálním karcinomem. Cirkumcize snižuje riziko HPV infekce, avšak podle některých prací význam obřízky v dětství jako prevence karcinomu penisu není potvrzen. Téměř 95 % všech malignit penisu představuje spinocelulární karcinom. Ten se vyvíjí přes stadium penilní intraepiteliální neoplazie (PIN), která je v 92 % HPV pozitivní, nejčastějším typem HPV v karcinomech i prekancerózách je HPV 16 (12).

KARCINOMY ORL OBLASTI

Malignity hlavy a krku (dutiny ústní, jazyka, dutiny nosní, paranazálních sinů, epifaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu a slinných žláz) tvoří v 90–95 % dlaždicobuněčné karcinomy, podílejí se 5 % na všech zhoubných nádorech. Nejčastější je karcinom laryngu. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory patří kouření cigaret, doutníků, dýmek, ale i marihuany, eventuálně žvýkání tabáku. Kancerogenní účinek tabáku výrazně potencuje alkohol, za kofaktor kancerogeneze se považují viry jako HSV 1, HPV a EBV.

Laryngeální karcinom postihuje v 95 % muže s maximem výskytu kolem 60 let. V 95 % se jedná o dlaždicobuněčný karcinom. U části případů je přítomen HPV, nejčastěji typy 16 a 18 (23).

Orofaryngeální karcinom postihující anatomicky bázi jazyka, tonzily a tonzilární oblouky, měkké patro nebo zadní stěnu faryngu se vyskytuje typicky mezi 5. a 7. dekádu života, muži jsou postiženi 3–5krát častěji než ženy. Většinou se jedná o dlaždicobuněčný karcinom. Nejvýznamnějšími rizikovými faktory je alkohol a kouření, dále nesprávná výživa, žvýkání betelu a orální infekce HPV 16. Ve srovnávací studii vykazoval orofaryngeální karcinom asociaci s vysokým počtem sexuálních partnerů (26 a více) a počtem partnerů, s nimiž byl provozován orální sex (6 a více). HPV 16 byl detekován v 72 % vzorků (12).

EZOFAGEÁLNÍ KARCINOM

Karcinom jícnu tvoří asi 0,7 % všech zhoubných nádorů v populaci. V České republice je nově hlášeno asi 400 případů ročně, z toho více než 3/4 u mužů. Nejvyšší počty hlášených jsou ve věku 50–54 let u mužů a 65–69 let u žen. V Číně, Japonsku a Íránu jeho podíl na zhoubných nádorech dosahuje 5 %. Rizikovými faktory je dráždivá, silně kořeněná strava, horké nápoje, koncentrovaný alkohol, nitrosaminy, kouření, chronická ezofagitida a achalázie jícnu. Spinocelulární karcinom tvoří asi 2/3 všech nádorových onemocnění jícnu (23). DNA HPV byla pozitivní ve 22,9 % dlaždicobuněčných karcinomů jícnu (12).

GENITÁLNÍ BRADAVICE A DALŠÍ KOŽNÍ AFEKCE

Benigní genitální bradavice (genital warts) obvykle v podobě condylomata accuminata (špičaté fíčky) jsou nejčastějším projevem HPV infekce. Jsou vysoce infekční, k přenosu dochází v 65 %. Incidence genitálních bradavic je celosvětově

vysoká, častější u žen, ale rychle rostoucí u obou pohlaví. Prakticky 100 % je vázáno na HPV infekci, ve více než 90 % jsou přítomny typy HPV 6 a 11. V USA postihují přibližně 1 % sexuálně aktivních žen ve věku 15–49 let a podle odhadů dochází k téměř 1 milionu nových případů každý rok (3, 12).

Verrucae planae juveniles jsou drobné okrouhlé nebo oválné papulky vyskytující se predilekčně na obličejí a rukou. Nejčastějším původcem je HPV 3.

Verrucae vulgares jsou různě veliké tuhé, vyvýšené hrbolky s drsným povrchem způsobeným hyperkeratózou. Vyskytují se nejčastěji na rukou (verrucae palmares). Původci jsou HPV 1, 2, 4 a 7 (24).

LARYNGEÁLNÍ PAPILOMATÓZA

Laryngeální papilomatóza (rekurentní respiratorní papilomatóza) je vzácné, ale závažné chronické onemocnění, které vzniká vertikálním přenosem z rodičky na plod během porodu. Onemocnění je nejčastěji asociováno s HPV 6 a 11. Projevuje se laryngeálními papilomy, které se klinicky manifestují úporným chrapotem během prvních 5 let života a jsou rezistentní k léčbě. Léčba je často pouze paliativní (3).

ZÁVĚR

HPV patří k nejrozšířenějším pohlavně přenosným infekcím na světě. Ve většině případů probíhá asymptomaticky a samovolně vymizí. V případě, že ji organismus spontánně nevyčistí, může být příčinou řady závažných lidských onemocnění. Perzistující infekce onkogenními typy HPV je primární příčinou téměř všech případů karcinomu děložního hrdla. Kromě toho může způsobovat část karcinomů anu, vulvy, vaginy, penisu a orofaryngu. Podíl karcinomů asociovaných s vysokorizikovou HPV infekcí na všech karcinomech činí 5,2 %. Infekce nízkorizikovými typy HPV vyvolává maligní transformaci velmi vzácně, avšak je spojena se vznikem benigních lézí, jako jsou genitální bradavice a laryngeální papilomy.

Zkratky

| | |
|--------|---|
| CIN | cervikální intraepiteliální neoplazie |
| DNA | deoxyribonukleová kyselina |
| HPV | lidský papilomavirus |
| HR HPV | vysokorizikový (onkogenní) lidský papilomavirus |
| LR HPV | nízkorizikový lidský papilomavirus |
| PIN | penilní intraepiteliální neoplazie |
| STD | sexuálně přenosné nemoci |
| VaIN | vaginální intraepiteliální neoplazie |
| VIN | vulvární intraepiteliální neoplazie |

Literatura

1. Hamšíková E, et al. Infekce HPV – epidemiologické a klinické souvislosti. Farmakoter rev 2007; 4–6.
2. Sláma J. Možnosti prevence a principy vakcinace proti HPV. Farmakoter rev 2007; 12–14.
3. Spitzer M. Human papillomavirus: epidemiology, natural history, and clinical sequelae. OBG Management 2006; (Suppl): S5–S10.
4. Trollfors B. Human papillomavirus vaccines: an outsider's point of view. Expert Rev Vaccines 2008; 7: 1131–1133.
5. Freitag P. Papillomavírové infekce v gynekologii. Praha: Triton 1998.

6. **Stanley M.** Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* 2010; 117: S5–S10.
7. **Steben M, et al.** Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol* 2007; 107: S2–S5.
8. **Pluta M, et al.** HPV asociované gynekologické léze v dospělém věku. *Remedia* 2010; 20: 243–247.
9. **Schwarz TF.** ASO4-adjuvanted human papillomavirus – 16/18 vaccination: recent advances in cervical cancer prevention. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7: 1465–1473.
10. **Cibula D.** Onkogenní HPV infekce – riziko pro všechny ženy. Odborné sympozium, Praha, listopad 2007, present.
11. **Giuliano AR.** Human papillomavirus vaccination in males. *Gynecol Oncol* 2007; 107: S24–S26.
12. **Monk B, et al.** The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 2007; 107: S6–S13.
13. **Tota JE, et al.** Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med* 2011; 53: S12–S21.
14. **Kane MA.** Preventing cancer with vaccines: progress in the global control of cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 24–29.
15. **Parkin DM, et al.** The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24: 11–25.
16. **De Vuyst H, et al.** Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 1626–1636.
17. **www.swod.cz**
18. **Edgren G, et al.** Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 311–316.
19. **Parka IU, et al.** Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 399–403.
20. **Cranston RD, et al.** Anal human papillomavirus infection in a street-based sample of drug using HIV-positive men. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 195–200.
21. **Cibula D, et al.** *Onkogynekologie*. Praha: Grada Publishing 2009.
22. **Kačírsek J, et al.** Prekancerózy pochvy. *Mod Gynek Porod* 2003; 12: 621–626.
23. **Klener P, et al.** *Klinická onkologie*. Praha: Galén 2002.
24. **Vosmík F.** Onemocnění vyvolaná papilomaviry. In: Štork J, et al. *Dermatovenologie*. Praha: Galén a Karolinum 2008; 122–126.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Daniel Driák, Ph.D.Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK
a Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
e-mail: driak@seznam.cz

TERAPIE DOMINANTNĚ NEGATIVNÍ EPIDERMÁLNÍ FRAGILITY

Epidermolytická palmoplantární keratoderma (EPPK) je jedna ze 30 autozomálně dominantních keratinizačních poruch, které mohou těžit z interferenční terapie (RNAi). EPPK je způsobena mutací 9 (KRT9) genu, který je exkluzivně exprimován na tlusté kůži dlaně a chodidla, kde je výrazná redundance keratinu. To jej činí spolu s faktem, že EPPK je výsledkem mutace způsobené několika mutacemi z horka, ideálním modelem gen-specifické choroby a mutace specifické terapie siRNA. Autoři vyvinuli široce založené terapeutický balíček preklinické EPPK obsahující generickou KRT9 siRNAs

a allele specifickou siRNAs pro (siRNA) terapii obsahující gene KRT9 siRNAs a allele-specifické siRNA. Inhibitory byly systematicky identifikovány in vitro za použití luciferázového genu a validovány za použití dual-Flag/Strep-TagII quantitative immunoblot assay. siKRT9-1 a siKRT9-3 byly nejsilnější generické inhibitory K9, vyvolávající > 85 % simultánních selhání divokého typu a mutantů K9 protein syntézy v pikomolární koncentraci. Allela-specifické inhibitory ukázaly podobnou potenci a silné specifity pro jejich cílové dominantně negativní allele s malým nebo žádným efektem

wild-type K9. Nejslibnější allele-specifická siRNA, siR163Q-13 byla testována na myším modelu slibné allele-specifické siRNA, siR163Q-13, a bylo potvrzeno, že preferenčně inhibovala expresi allelu *in vivo*.

Literatura

Deena M Leslie Pedrioli, et al.: Generic and personalized RNAi-based therapeutics for a dominant-negative epidermal fragility disorder *Journal of Investigative Dermatology* 2012; 132: 1627–1635.

P. Barták

Vitamin D – jeho fyziologie, patofyziologie a význam v etiopatogenezi nádorových onemocnění

¹Klára Drábová, ^{1,2}Julie Bienertová-Vašků, ¹Petr Lokaj, ^{3,4}Lenka Dubská, ⁵Radka Obermannová, ³Kristína Greplová, ^{4,6}Regina Demlová, ^{3,4}Dalibor Valík, ¹Jaroslav Štěrba

¹Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice, Brno

²Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁵Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁶Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

Čas. Lék. čes. 2013; 152(1): s. 20–30

ÚVOD

Vitaminy skupiny D jsou především endogenní produkty savčích organismů a některých rostlin resp. hub, z nichž jsou syntetizovány vlastní účinné látky povahy steroidních hormonů, které se účastní celé řady klíčových metabolických dějů prakticky v každé jaderné buňce, ať už na endokrinní či subcelulární úrovni. Vitamin D tak představuje nesmírně zajímavou a pleiotropně působící molekulu. Účelem tohoto přehledu je shrnout poznatky o vitaminu D s ohledem na jeho úlohu v patofyziologii vzniku a vývoji

nádorových onemocnění, na epidemiologii těchto onemocnění, i na jeho preventivní a terapeutické možnosti využití.

FYZIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE PŮSOBNÍ VITAMINU D

Pod pojmem vitamin D rozumíme dva ve vodě nerozpustné sekosteroidy – ergokalciferol (vitamin D₂) a cholecalciferol (vitamin D₃). Tyto dvě formy se vzájemně liší strukturou po-

SOUHRN

Vitamin D je endogenní produkt savčích organismů, z něhož jsou syntetizovány vlastní účinné látky povahy steroidních hormonů, které se účastní celé řady klíčových metabolických dějů prakticky v každé jaderné buňce, ať už na endokrinní či subcelulární úrovni. Vitamin D tak představuje nesmírně zajímavou a pleiotropně působící molekulu. Účelem tohoto přehledu je shrnout některé poznatky o metabolismu vitaminu D

s ohledem na patofyziologii nádorových onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

vitamin D – nádorová onemocnění – metabolismus vitaminu D – protinádorové působení vitaminu D

SUMMARY

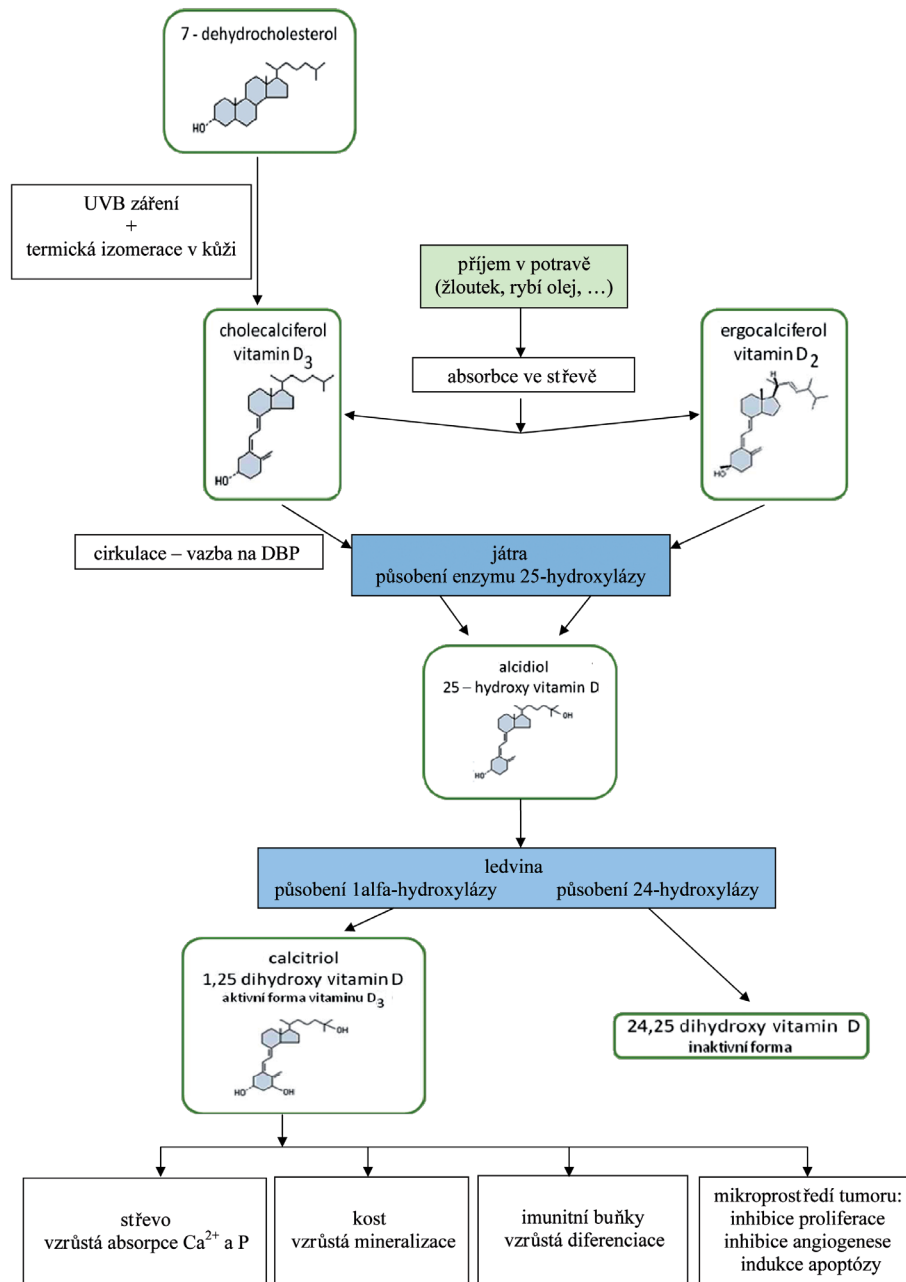
Drábová K, Bienertová-Vašků J, Lokaj P, Dubská L, Obermannová R, Greplová K, Demlová R, Valík D, Štěrba J. Vitamin D: Its physiology, pathophysiology and significance in etiopathogenesis of malignant diseases

Vitamin D is an endogenous product of mammalian organisms from which an active agent of a steroid hormone nature is synthesized. These hormones participate in a variety of key metabolic processes in every

nuclear cell, whether on endocrine, paracrine and autocrine or subcellular level. Vitamin D represents a very interesting molecule which participates in a great deal of body processes. This review summarizes the findings about the metabolism of vitamin D focusing on pathophysiology of malignant diseases.

KEYWORDS

vitamin D – malignant diseases – metabolism of vitamin D – anticancer effects of vitamin D



Obr. 1 Schéma metabolismsu a působení vitamínu D v těle

Vitamin D je ze střeva absorbován, zprvu je včleněn do chylomikronů a lymfatickým systémem přenášen do jater. Při potravě chudé na tuky nebo při jejich zhoršeném vstřebávání dochází i ke zpomalení vstřebávání vitamínu D. 25-OH vitamín D₃ i ostatní metabolity podléhají enterohepatálnímu oběhu. Lipofilní molekuly vitamínu v plazmě jsou přenášeny k cílovým tkáním transportními bílkovinami. Nejdůležitější z nich jsou alfa-1-globulin a vitamín D vázající protein – transkalciferin (D-binding protein, DBP), který je součástí frakce lipoproteinů VLDL (very-low-density lipoprotein) (8). DBP se vyznačuje vysokou afinitou zvláště pro 25-OH vitamín D₃ a 24,25(OH)₂ vitamín D₂. Naopak poměrně slabě váže 1,25(OH)₂ vitamín D₃, čímž se tento hormon stává biologicky snadno dostupným. Systém vazebných bílkovin umožňuje cirkulaci aktivních metabolitů vitamínu D v krevním oběhu, přičemž přibližně polovina 25-OH vitamínu D₃ je vázána na transkalciferin. Metabolity vitamínu D jsou ke tkáním přenášeny i albuminem a lipoproteiny (8), na něž se však vážou s nižší afinitou. Nehydroxylované formy vitamínu D jsou ukládány v tukové tkáni. DBP je syntetizován v játrech. Produkce proteinu je stimulována estrogény (mj. také při užívání hormonální antikoncepce a během těhotenství) a klesá při onemocnění jater, nefrotickém syndromu a malnutrici. Za fyziologického stavu je obsazeno méně než 5 % celkového DBP. Koncentrace 1,25(OH)₂ vitamínu D₃ je zvýšena v těhotenství, a to nejen v důsledku vysokých hladin vazebných bílkovin, ale i proto, že je tento metabolit syntetizován v placentě konverzí prekurzoru 25-OH vitamínu D₃, který prochází placentou (5).

stranného řetězce, fyziologické účinky obou látek na lidský organismus se podle převažujících názorů významněji neliší, i když zatím není úplná jednota v názorech na působení těchto jednotlivých látek; koncentraci aktivního vitamínu v séru však více ovlivňuje cholekalciferol (1) (obr. 1).

V kůži přítomný 7-dehydrocholesterol je konvertován působením UV-záření na 7-dehydrocholecalciferol (provitamin D_3). Rychlou termickou izomerací je dále syntetizován vlastní vitamin D_3 , cholekalciferol. Účinnost pronikání světla je pod kontrolou kožního pigmentu, dalším působením UVB záření se mění provitamin D_3 i vitamin D_3 na inaktivní fotoprodukty. Cholekalciferol se za normálních podmínek z více než 50 % ukládá do tukové tkáně, která se tak stává fyziologicky významnou zásobárnou vitamínu D (2). Působením enzymu 25-hydroxylázy (mikrozomální enzym ze skupiny cytochromu P450 – CYP27A1) se podle potřeb organismu konvertuje (u člověka tedy převážně v játrech) na 25-OH vitamin D_3 (25-OH vitamin D_3 – kalcidiol), což je počátečním krokem aktivace vitamínu D. K dalšímu metabolickému kroku dochází v ledvinách, kde působením enzymu 1-alfa-hydroxylázy (CYP27B1) dochází ke konverzi 25-OH vitamínu D_3 na hlavní metabolit 1-alfa,25(OH) $_2$ vitamin D_3 (1,25(OH) $_2$ vitamin D_3 – kalcitriol) (3). Podobně je aktivován i vitamin D $_2$. Další metabolit cholekalciferolu, 24,25-(OH) $_2$ cholekalciferol, vzniká také v ledvinách a je inaktivní. Tuto reakci zprostředkovává enzym 24-hydroxyláza (CYP24A1) (srov. 4, 5).

Aktivní metabolit vitamínu D je především produktem ledviny, může být však syntetizován i v ostatních tkáních (např. lymfatická tkáň, kůže, pankreas, prostata, mléčná žláza, placenta), ale i ve tkáních patologických (např. tuberkulózní granulomy a sarkoidóza) (2, 5, 6).

Metabolismus 25-OH vitamínu D_3 je poměrně pomalý s méně těsnou zpětnovazebnou regulací. Proto se hladina 25-OH vitamínu D_3 v séru zvyšuje úměrně s příjmem, a je tak dobrým ukazatelem nutričního stavu organismu a zásob vitamínu D v těle, nezávisle na hladinách 1,25(OH) $_2$ vitamínu D_3 . Zatímco dominantním aktivátorem 1-alfa-hydroxylázy je parathormon (PTH), nejvýraznějšími inhibitory jsou fosfatoniny, kalcium a fosfát a již vytvořený 1,25(OH) $_2$ vitamin D_3 (5, 7). Poslední ze jmenovaných faktorů je silným inhibítorem 1-alfa-hydroxylázy, že může potlačit transaktivaci parathormonem (5).

Vitamin D a jeho hydroxylované metabolity jsou lipofilní látky málo rozpustné ve vodě. Přibližně 60–90 % kalciferolu z potravy je vstřebáváno v tenkém střevě, převážně v jeho proximálním úseku, mechanismem podobným vstřebávání cholesterolu a jiných v tucích rozpustných sterolů. Absorpce je pozitivně ovlivněna žlučovými kyselinami, s nimiž vitamin D tvoří komplexy (5, 8). V plazmě jsou lipofilní molekuly vitamínu přenášeny k cílovým tkáním transportními bílkoviny (obr. 1).

Systémové řízení homeostázy vitamínu D je komplexní děj, který je kontrolován hlavními a vedlejšími mechanismy. Jedním z hlavních mechanismů kromě autoregulace 1,25(OH) $_2$ vitamínu D_3 jsou sérové hladiny PTH, který zvyšuje koncentraci sekosteroidu v séru i tím, že zpomaluje jeho degradaci. Současně snižuje aktivitu 24-hydroxylázy, takže klesá podíl neaktivního metabolitu. Neméně významným mechanismem je i nepřímý stimulační vliv PTH zprostředkovaný poklesem hladin anorganického fosfátu (5, 7).

Další z hlavních regulátorů hladin 1,25(OH) $_2$ vitamínu D_3 – kalcium – tlumí aktivitu 1-alfa-hydroxylázy přímo, ale

i nepřímo prostřednictvím PTH (hypokalcémie zvyšuje sekreci PTH). Vzestup kalcémie produkci 1,25(OH) $_2$ vitamínu D_3 snižuje. Mechanismus regulačního účinku fosfátu je nejasný, je však známo, že pokles sérové hladiny fosfátu zvyšuje aktivitu 1-alfa-hydroxylázy. I když vliv fosfátu není závislý na PTH, je podstatně slabší v porovnání s účinkem PTH. Aktivita 1-alfa-hydroxylázy je mimo to modulována také stavem acidobazické rovnováhy a hladinami některých hormonů (inzulin, somatotropin, IGF-1, prolaktin, kalcitonin a sexuální hormony) (5, 7, 9–11).

FYZIOLOGICKÉ FUNKCE AKTIVNÍHO VITAMÍNU D

Efekt vitamínu D ve střevě

1,25(OH) $_2$ vitamin D_3 se podílí na řízení homeostázy minerálů, stimuluje frakční absorpci kalia (v menší míře i fosfátu a magnezia) v tenkém střevě, a to nezávisle na hladinách PTH. Stimuluje přímo transportní proces kalcia ve střevě pasivní difuzí, fosforylaci vazebného proteinu (CaBP – calcium-binding protein) prostřednictvím proteinkináz a aktivuje kalciovou pumpu na bazolaterálním pólu enterocyty (5).

Efekt vitamínu D v kosti

V kostech prostřednictvím osteoblastů indukuje zrání a mineralizaci kolagenní matrix. Efekt je provázen vzestupem produkce kostního izoenzymu alkalické fosfatázy a osteokalcinu a přestavbou kosti ve prospěch nově tvořené osifikované tkáně (12). Cílovou buňkou je také osteoklast, který je aktivován jednak přímo a jednak prostřednictvím humorálních mechanismů zprostředkovaných osteoblasty (13). Není-li zajištěn dostatečný příjem kalcia v dietě, 1,25(OH) $_2$ vitamin D_3 za účelem udržení kalcémie zvyšuje tvorbu i aktivitu osteoklastů, stimuluje kostní resorpci a mobilizuje kalcium, a to zcela nezávisle na hladinách PTH. Nedostatek vitamínu D se v dětství projevuje křivici, v dospělosti osteomalácií (srov. 3, 9).

Efekt vitamínu D v ledvině

Základním mechanismem působení v ledvině je útlum aktivity 1-alfa-hydroxylázy (CYP27B1) a vzestup aktivity 24-hydroxylázy. Zvyšuje se tak syntéza méně aktivního 24,25(OH) $_2$ vitamínu D_3 a klesá produkce 1,25(OH) $_2$ vitamínu D_3 . Mimo to 1,25(OH) $_2$ vitamin D_3 v této tkáni stimuluje expresi CaBP, jehož prostřednictvím za spolupůsobení PTH zvyšuje reabsorpci kalcia a fosforu v proximálním, ale především v distálním tubulu. Kontroluje tak ztráty kalcia močí (5).

Další působení 1,25(OH) $_2$ vitamínu D $_3$

V příštích těliscích kalcitriol tlumí jejich růst a syntézu PTH (5). Vitamin D významně ovlivňuje reprodukční funkce, byl zaznamenán i jeho neuroprotektivní efekt, zasahuje i do řízení sekrečních procesů, inhibuje aktivitu systému renin-angiotenzin potlačením syntézy reninu a zasahuje příznivě do syntézy inzulinu (srov. 3, 9, 11, 14, 15).

Vitamin D a imunitní systém

Vitamin D má vliv imunomodulační (srov. historické úsloví „kam nechodí slunce, tam chodí lékař“), reguluje jak složky vrozené, tak adaptivní imunitní odpovědi. Cytokiny například modulují metabolismus vitamínu D v monocy-

tech/makrofázích a dendritických buňkách; prozánětlivé působky interferon (IFN) γ (16) a TNF- α (17) stimuluji produkci vitamínu D zvýšením exprese CYP27B1 v buňkách monocytární řady a zánětlivé cytokiny a agonisté Toll-like receptoru zvyšují expresi CYP27B1 a receptoru pro vitamín D (VDR) v dendritických buňkách (18).

Na úrovni adaptivní imunitní odpovědi řada subpopulací T-lymfocytů exprimuje VDR a je cílovou buňkou pro působení vitamínu D (19), byť bez klíčového vlivu na primární funkci T-lymfocytů. 1,25(OH)₂ vitamín D₃ je spíše modulatorem imunitní odpovědi zprostředkované T-lymfocyty. V různých myších modelech autoimunitního onemocnění vedla absence VDR k horšímu průběhu nemoci (20, 21). V *in vitro* podmínkách potlačoval 1,25(OH)₂ vitamín D₃ signální dráhu NF- κ B nezbytnou pro aktivaci Th-lymfocytů (22), zvyšoval aktivitu imunosupresivních T-regulačních lymfocytů (23) a blokoval vznik Th17 a Th9 buněk důležitých v patogenezi různých autoimunitních a zánětlivých onemocněních (24).

Obecně je tedy působení vitamínu D stimulační na vrozenou obranyschopnost a imunosupresivní na adaptivní složku imunitní odpovědi, především T-lymfocyty, což pouze z části vysvětluje pozorovaný protinádorový efekt vitamínu D.

EPIDEMIOLOGICKÉ SOUVISLOSTI VITAMINU D, VITAMIN D STATUS

Organismus je schopen získávat vitamín D jednak z potravy, jednak vlastní produkci závislou na expozici kůže slunečnímu (UVB) záření (o délce 290–315 nm). Každodenní expozice slunečnímu záření v délce 15 minut v našich zeměpisných šířkách stačí pro dosažení dostatečných plazmatických koncentrací, přičemž intoxikace tímto mechanismem není v podstatě možná (světelná degradace nadbytečného vitamínu) (2, 3, 5). Ve významnějších koncentracích je obsažen v některých druzích ryb (makrela, tuňák, sled), ve vaječném žloutku, játrech, mléku a másle, naopak ve vegetariánské dietě je jeho obsah nízký (5).

Nedostatek vitamínu D

Současná situace nedostatku vitamínu D u populace se historicky výrazně zhoršila oproti předcházejícím obdobím. Za rizikový faktor se považuje „moderní“ způsob života obyvatel od 40° severní i jižní šířky. Hladiny 25-OH vitamínu D₃ v séru klesají se vzdáleností od rovníku, sérové koncentrace 1,25(OH)₂ vitamínu D₃ jsou však jemně regulované a nemění se s geografickou šířkou nebo rasou. S moderním způsobem života ve městech, používáním krémů s ochranným UV faktorem, klesla expozice slunečnímu záření (25). Riziko stoupá s věkem (ve stáří klesá schopnost syntézy vitamínu D v kůži až o 75 %), zejména ve zdravotnických zařízeních a v domovech důchodců. V USA se uvádí, že velmi výrazným nedostatkem vitamínu D na konci zimy trpí asi 85 % obyvatel, u skupiny seniorů je to až 95 % (26). Stejně jako v USA, tak i v evropských zemích se udává, že až 60 % populace není adekvátně zásobeno vitamínem D (27). Nedostatkem vitamínu D trpí také děti a ženy, výrazný je i u skupiny diabetiků (hypovitaminóza D je spojena s dysfunkcí beta-buněk pankreatu a inzulinovou rezistencí, 70 % diabetiček II. typu má deficit vitamínu D, terapie vitamínem D snižuje inzulinovou rezistenci o 21 %). Nedostatek vitamínu D podporuje vznik metabolického syndromu, je spojen s nízkou porodní hmotností, zvyšuje riziko kardiovaskulárních chorob (11, 28).

Vztah nedostatku vitamínu D k nádorovým onemocněním

Ekologicko-geografické studie byly první, které popsaly vztah UV záření k riziku vzniku onkologického onemocnění (2, 14, 29). Z tohoto důvodu se výzkum začal zaměřovat na vitamín D; expozice slunečnímu UVB záření, jakožto index fotoprodukce vitamínu D₃ v kůži, je nepřímo úměrná mortalitě některých nádorových onemocnění (30). Při nižší expozici slunečnímu záření, nebo-li nižší hladině vitamínu D v séru, je signifikantně vyšší výskyt kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, žaludku, endometria, ledviny, ovaria, prostaty, pankreatu (31–35). Stejně tak je signifikantně vyšší výskyt těchto druhů onemocnění u pacientů s nižším příjmem kalcia. Karcinom plic a endometria jsou považovány za kalcium a vitamín D senzitivní (30).

Výzkumy vedly k zjištění, že tkáňově specifická exprese geneticky kódované 1-alfa-hydroxylázy a receptoru pro extracelulární kalcium (CaR), tedy lokálně syntetizované 1,25(OH)₂ vitamín D₃ a hladina extracelulárního kalcia jsou společně klíčovými regulátory buněčné proliferace, diferenciaci, a tím funkce buňky (36). Zhoršení antimitogenního, proapoptického a pro-diferenciačního signálu z VDR aktivovaného vitamínu D₃ a CaR při insuficienci vitamínu D₃ a extracelulárního kalcia se účastní patogeneze výše uvedených typů malignit (30, 37, 38).

Vitamín D a extracelulární hladina kalcia interagují v modulaci buněčného růstu různými cestami. Jsou to:

1. signály z obou receptorů (VDR a CaR), které se v buňce sbíhají na stejné úrovni,
2. vyšší extracelulární hladina kalcia, která ovlivňuje extrarenální metabolismus vitamínu D ve prospěch ustálené vyšší koncentrace vitamínu D₃,
3. vitamín D₃, který vede k up-regulaci exprese CaR a následně posiluje CaR-mediovanou antiproliferační odpověď na vyšší koncentraci kalcia (30).

Nejen ledvina, ale i jiné tkáně obsahují 1-alfa-hydroxylázu a mohou tak syntetizovat 1,25(OH)₂ vitamín D₃. Výzkumy prokázaly autokrinní syntézu 1,25(OH)₂ vitamínu D₃, a to v mléčné žláze, pankreatu, prostatě, střevě, což předpokládá existenci mechanismu, pomocí kterého vitamín D nebo sluneční svit ovlivňují vznik karcinomu v těchto místech. Je však třeba zvažovat, zda zvýšená expozice slunečnímu záření může být prevencí vzniku malignit vzhledem k prokázané souvislosti s rizikem vzniku maligního melanomu (9, 39).

Nežádoucí účinky užívání vitamínu D, intoxikace vitamínem D

Nežádoucí účinky vitamínu D jsou určeny fyziologickým působením tohoto vitamínu. Nadměrná expozice slunečnímu záření nevede k intoxikaci vitamínem D díky fotodegradaci provitaminu D v kůži. Příznaky z intoxikace se tedy vyskytují nejvíce při užívání potravinových doplňků, zejména samotného vitamínu D.

O samotném mechanismu toxicity vitamínu D se mnoho neví. Podle posledních výzkumů je však obava z předávkování vitamínem D neopodstatněná (40) vzhledem k všeobecné hypovitaminóze D a nízkému příjmu tohoto vitamínu v potravě. Zatím neznáme prahovou hodnotu příjmu vitamínu D, podle posledních výzkumů se předpokládá, že sérová hladina vitamínu D musí přerůst 750 nmol/l (41). Jako většina léků, je i cholekalciferol toxický při excesivním (jednorázovém) příjmu (proto je také používán jako jed na hlodavce – v zahraničí

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

přípravek známý pod názvem Quintox), při dlouhodobějším (chronickém) podávání vitamínu D hrozí nežádoucí účinky z předávkování pravděpodobně až při dávce 40 000 UI denně. Maximální doporučená dávka při suplementaci vitamínu D je dnes 2000 UI denně (2, 9, 40).

Uvádí se, že předávkování vitamínem D má nespecifické symptomy – jako například nauzea, zvracení, nechutenství, zácpa, slabost, ztráta váhy.

Mezi specifické nežádoucí účinky vitamínu D patří především hyperkalcémie a hyperkalcémie, avšak rozdíl mezi klinickými příznaky u skupin lidí, kteří užívali vitamín D, a kontrolami nebyly statisticky významné (9).

Dalším specifickým nežádoucím účinkem je vznik nefrolitiázy. Samotné užívání vitamínu D nezaznamenalo signifikantně vyšší výskyt ledvinových kamenů, ovšem užívání vitamínu D (uvádí se 400 UI) spolu s kalcíem (1000 mg/den) vede k vyššímu vzniku tohoto onemocnění než u kontrol (9). Proto bývá tento efekt připisován spíše na vrub užívání kalcia.

Popisované příznaky intoxikace mají své limity. Důvodů je několik: převaha krátkodobých studií, nedostatek informací o potenciálních účincích vitamínu D mimo kostní tkáň (např. kalcifikace měkkých tkání – aorta), omezené množství dat vztahující se k jednotlivým obdobím života, rase, etniku (9).

Vitamin D a obezita, vitamin D a metabolický syndrom

Vitamin D status má rovněž vztah k tělesnému tuku a fyzické aktivitě (42). Více studií ukazuje, že obezita je spojena s nižší koncentrací cirkulujícího 25-OH vitamínu D₃, zatím není znám mechanismus pro tento efekt, hypotézy zahrnují sekvestraci v tucích, negativní zpětnou vazbu z vyšší koncentrace cirkulujícího 1,25(OH)₂ vitamínu D₃ při obezitě, a nižší expozici slunečnímu záření díky snížené venkovní aktivitě u obézních (43). Vyšší fyzická aktivita vede k vyšší koncentraci cirkulujícího 25-OH vitamínu D₃, i když se neví, jak se toto odráží v přímém vztahu mezi fyzickou aktivitou a metabolismem vitamínu D, nebo zda to plyne z množství tělesného tuku nebo expozice slunečnímu záření (44). Navíc, vztah mezi vitamínem D – statutem a obezitou a vitamínem D – statutem a fyzickou aktivitou je jasnější u bílých než u černých Američanů. Tyto typy vztahů jsou velice důležité k porozumění biologických odpovědí na vitamín D (stov. 2, 31).

Obezita je jedním z rizikových faktorů metabolického syndromu (MS) (jinak známý také jako syndrom X, Reavenův syndrom), mezi jehož další rizikové faktory patří dyslipi-

démie, inzulinová rezistence a hyperglykémie. Deficit vitamínu D bývá v současnosti rovněž zmiňován jako jeden z rizikových faktorů pro rozvoj MS, podmiňující mimo jiné již zmíněná rizika (např. inzulinovou rezistenci) (45). Neléčený MS vede k závažným zdravotním komplikacím, jako je rozvoj aterosklerózy (angina pectoris a akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin), hypertenze, diabetes mellitus II. typu aj.

PŮSOBENÍ VITAMÍNU D NA SUBCELULÁRNÍ ÚROVNI

Receptory pro vitamin D

Převážná většina biologických účinků 1,25(OH)₂ vitamínu D₃ je zprostředkována specifickými vysoce afinitivními jadernými receptory. Jde o vysoce homologní proteiny, velmi blízké receptorům pro steroidní a tyreoidální hormony a pro kyselinu retinovou. Proto tvorba a funkce receptorů pro 1,25(OH)₂ vitamín D₃ může být stimulována i glukokortikoidy nebo estrogeny (5, 9).

Receptory pro vitamin D (VDR) se nacházejí prakticky ve všech lidských buňkách obsahující buněčné jádro, v klasických cílových tkáních (účastnících se kalcium-fosfátového metabolismu) – ve střevě, kosti, v ledvinách a v příštinných těliscích. Identifikovány byly také například v kůži, ve svalech, v pankreatu, reprodukčních orgánech, v hemopoetickém, imunitním a nervovém systému a v endokrinních tkáních (2, 3, 5, 9) (obr. 2). Mechanismus účinku vitamínu D/VDR systému tak může být v organismu autokrinní, parakrinní i endokrinní. Z některých studií (46, 47) plyne zajímavé zjištění, že exprese VDR receptorů je u nádorových buněk změněná, a to v některých případech statisticky významně tak, že se může jednat i o prognostický marker přežití (47, 48).

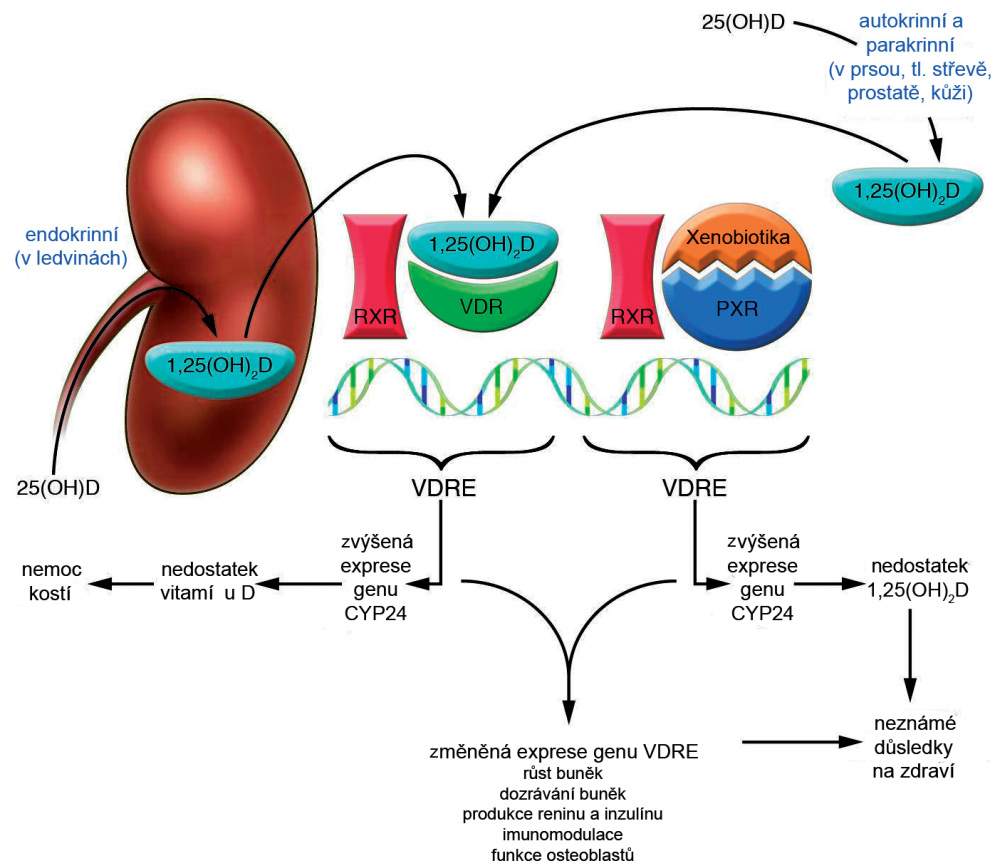
Polymorfismus receptoru pro vitamin D

Jak bylo zmíněno výše, biologický efekt vitamínu D je zprostředkován vazbou na VDR receptory. Bylo zjištěno, že lidský VDR má více než 470 různých jedno-nukleotidových polymorfismů, jejichž distribuce a frekvence se liší mezi jednotlivými etnickými skupinami. Začíná se studovat jejich vliv na riziko vzniku nádorů (31). Některé z nich jsou shrnuty v tabulce 1.

Byla vyslovena hypotéza, že VDR polymorfismy mohou nejen ovlivňovat riziko vzniku maligního onemocnění, ale

Tab. 1 Některé z polymorfismů receptoru pro vitamin D, u kterých je již znám funkční význam. Asociace polymorfismů VDR s některými druhy malignit je předmětem výzkumů

| Polymorfismus VDR – název | Funkční význam | Citace |
|---------------------------|---|--------|
| FokI | substituce T → C a změna startovního kodonu | 31, 49 |
| BsmI | změny v intronu 8 genu pro VDR na 3' konci, ovlivňuje stabilitu mRNA | 50 |
| ApaI | změny v intronu 8 genu pro VDR na 3' konci, ovlivňuje stabilitu mRNA | 50 |
| TaqI | změny v exonu 9 genu pro VDR na 3' konci, ovlivňuje hladiny aktivního vitamínu D ₃ | 50 |
| Cdx-2 | substituce G → A v oblasti promotoru, moduluje transkripci genu pro VDR | 50, 51 |
| GATA 3436 | substituce G → T v oblasti promotoru, který ovlivňuje komplex DNA-protein | 50, 51 |



Obr. 2 Působení vitamínu D na subcellulární úrovni

Vitamin D patří spolu se steroidy, tyroidními hormony a retinoidy mezi hormony, které mohou procházet plazmatickou membránou. Jejich receptor je lokalizován v jádře nebo v cytosolu. Pozdní odpověď na hormonální signál prostřednictvím jaderných receptorů je podstatně pomalejší (řádově desítek minut) v porovnání s časnou odpovědí zprostředkovanou membránovými receptory (během několika minut) (5). Rychlý vzestup nitrobuňčného kalcia je po vazbě na membránové receptory navozen aktivací kalciových kanálů a také prostřednictvím guanosinmonofosfátu nebo proteinkinázy C. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ tedy tímto způsobem zajišťuje krátkodobou i dlouhodobou regulaci homeostázy kalcia (95). Po vazbě na jaderný receptor cílových tkání 1,25(OH)₂ vitaminem D₃ dochází k fosforylaci a konformační změně molekuly VDR. VDR tak vytvoří heterodimerický komplex s receptorem X kyseliny retinové (RXR), který se naváže na specifickou část sekvence DNA, tzv. vitamin D - responsive elements (VDREs) (95, 96). VDREs jsou většinou umístěny v promotorových částech cílových genů (5). Komplex VDR/RXR se může navázat na řadu transkripčních faktorů, tyto transkripční faktory pak spolu s regulačními proteiny aktivují nebo inhibují transkripci tzv. vitamínu D-responzivních genů (96), např. pro CaBP, epiteliální kalciový kanál, ligand receptorového aktivátoru nukleárního faktoru kappa B (RANKL), alkalickou fosfatázu (AP), prostatický specifický antigen (PSA), parathormon (PTH). Calcitriol tak přímo ovlivňuje transkripci asi 200 genů, jejichž produkty se účastní mnoha fyziologických pochodů v organismu (viz funkce vitamínu D) (srov. 3, 97, 98).

Xenobiotika nebo některé složky potravy mohou rovněž ovlivňovat metabolismus vitamínu D, např. aktivací receptoru PXR (pregnane X receptor), který hraje významnou roli v detoxikaci xenobiotik a léků. Tento receptor rovněž může indukovat deficienci vitamínu D díky jeho schopnosti vázat se na VDR, a tím způsobit katabolismus 25-OH vitamínu D₂ a 1,25(OH)₂ vitamínu D₃. Jeho vazbou na RXR může tento heterodimer aktivovat VDREs v různých tkáních, a vést tak k zatím neznámým zdravotním důsledkům (99).

Extrarenální syntéza 1,25(OH)₂ vitamínu D₃ ovlivňuje buněčnou proliferaci a diferenciaci – toto závisí na sérových hladinách 25-OH vitamínu D₃, proto dostatek 25-OH vitamínu D₃ je nejvíce limitujícím faktorem pro extrarenální syntézu (84). Rovnováha mezi CYP27B1, který vede ke konverzi 25-OH vitamínu D₃ na 1,25(OH)₂ vitamínu D₃, a CYP24A1, který inaktivuje oba, rozhoduje o buněčné expozici 1,25(OH)₂ vitamínu D₃. Tato rovnováha se mění během tumorigeneze a je tkáňově specifická. Např., tumor prostaty (ale ne tumor kolorekta) ztratí-li svou 1-alfa-hydroxylázovou aktivitu, stává se více agresivním (84). Takto 25-OH vitamín D₃ může být méně účinný proti agresivním prostatickým tumorům. Kromě toho, androgeny mohou měnit rovnováhu mezi CYP27B1 a CYP24A1. Dihydrotestosteron inhibuje 1,25(OH)₂ vitamínem D₃ mediovanou indukci CYP24A1 a několik cílových molekul pro působení 1,25(OH)₂ vitamínu D₃. Interakce se také vyskytují mezi receptory pro androgeny a signály zprostředkované VDR receptory (31).

(staženo z www.google.cz [cit. 2012-02-08], Holick MF. J Clin Invest 2005; 115(1): 32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539210/figure/F1/>.)

také prognózu. Podle studie z roku 2009 (52), která systematicky přezkoumala dostupnou literaturu o důležitosti VDR polymorfismů ve vztahu k jednotlivým malignitám (karcinom kůže, prostaty, prsa, kolorekta, ovaria, ledvin, močového měchýře) nelze objektivně zaujmout definitivní postoj k důležitosti VDR genotypu a výskytu karcinomů. Zdá se pravděpodobné, že interakce s ostatními faktory, jako je příjem kalcia a vitamínu D, plazmatické hladiny $1,25(\text{OH})_2$ vitamínu D_3 a expozice UV záření, hrají také významnou roli ve vzniku nádoru. Ostatní rizikové faktory, jako je obezita, kouření, parita, fyzická aktivita a další, jsou často zmiňované jako důležité pro karcinogenezi závislou na VDR genotypu (52). Navíc je často zmiňováno, že stejný VDR polymorfismus má různý efekt závislý na typu malignity, nebo může být jen rozhodující pro více nebo méně agresivní chování tumoru (31, 53). Některé studie ukazují, že ne všechny polymorfismy mají stejnou asociaci s maligním onemocněním. Je však nutné poznamenat, že signifikantní asociace typu rakoviny s VDR polymorfismem byla zjištěna u karcinomu prsu (Fok1, Bsm1), karcinomu prostaty (Fok1) a maligního melanomu (Fok1). Data ukazující na spojitost VDR polymorfismu ve vztahu k prognóze jsou nejsignifikantnější u karcinomu prostaty (Fok1), karcinomu prsu (Bsm1, Taq1), maligního melanomu (Bsm1) a karcinomu ledviny (Taq1) (36, 52, 54).

Patofyziologické souvislosti působení vitamínu D na subcelulární úrovni

Prokázané jsou antiproliferativní a diferenciatní účinky vitamínu D, vitamin D kontroluje proliferaci (55) a diferenciaci normálních i nádorových buněk (55, 56), zasahuje do signálních drah pozitivních i negativních regulátorů buněčného cyklu (57–59).

Působení vitamínu D bylo objeveno na několika místech, např. působí v signální dráze zapřičiňující defosforylaci Rb proteinu (retinoblastoma-protein), což vede k bloku buňky v kontrolním bodu G_1 a takto k inhibici proliferace (56). Kalcitriol rovněž inhibuje Src tyrosin kinázu v Ras/Raf signální dráze (cykliny a cyklin-dependentní kinázy – CDKs, které patří k pozitivním regulátorům buněčného cyklu), což vede ke snížení aktivity ERK1/2 (extracelulární signál-regulovaná kináza 1 a 2) a MAP (mitogen activated protein), a tím k redukci tvorby cyklin/CDKs komplexů, což má za následek opět inhibici proliferace blokadou v G_1 kontrolním uzlu (56).

Vitamin D-VDR komplex zapřičiňuje také zvýšení aktivity proteinu p21 a p27, čímž indukuje zastavení buňky v G_1 kontrolním bodu. Kalcitriol hraje také významnou roli v signální dráze proteinu p53; v mnoha nádorových buňkách byl VDR díky p53 upregulován, čímž se zvýší citlivost nádorových buněk k vitamínu D, v jiných nádorových buňkách je naopak VDR downregulován, přesný mechanismus zatím není znám (60).

Vitamin D také interferuje v signálních drahách, které se u tumorů podílejí na schopnosti tvořit metastázy (61). Protein cystatin D je kódován genem CST5, jehož downregulace byla nalezena u kolorektálního karcinomu. Vitamin D-VDR komplex má schopnost aktivovat gen CST5, čímž se v buňce zvyšuje koncentrace cystatinu D, a tak dochází k inhibici proliferace, rovněž i u buněk karcinomu prsu (57, 62). Vitamin D interferuje v buňce s mnoha jinými signálními dráhami, např. s dráhami iniciovanými růstovým faktorem IGF, EGF1, TGF- β (56, 57, 63–65).

Antikancerogenní účinek vitamínu D je podpořen účinkem proapoptickým (56, 57, 66) a antiangiogenním (56, 67).

Audo et al. zjistili, že vitamin D a jeho analoga zvyšují apoptózu u buněk myšího retinoblastomu tím, že zvyšují koncentraci p21 a p53 v buňce (68). V jiných nádorových buňkách dochází působením vitamínu D k upregulaci BAX (protein, který má v buňce funkci proapoptickou) a downregulaci bcl-2 (protein, který má v buňce funkci antiapoptickou), čímž se indukuje apoptóza skrze signální dráhu proteinu p53 (69) (gliomové nádorové buňky, buňky karcinomu prsu (70)). Kromě těchto prvně objevených mechanismů vědci nyní začínají objevovat i mechanismy jiné (srov. 57).

Kalcitriol inhibuje proliferaci endotelových buněk (Ecs), a to mimo jiné na základě zvýšení exprese VDR a hladiny apoptogenního proteinu p27 v ECs, jsou inhibovány signální kaskády systému Ras/Raf, ale také např. ERK1/2 (viz výše). Dále vitamin D inhibuje v nádorových i v podpůrných buňkách sekreci interleukinu 8, který hraje důležitou roli v aktivování makrofágů a rozrušování bazální membrány u existujících cév (56). Na úrovni makrofágů inhibuje vitamin D také sekreci metaloproteáz, které pak bazální membránu přímo štěpí (57). Těmito a pravděpodobně i jinými mechanismy hraje vitamin D důležitou úlohu v inhibici vzniku metastáz, a snižuje tak invazivitu tumoru (71).

VITAMÍN D A NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

Většina výzkumů o účinku vitamínu D u malignit proběhla doposud u dospělých pacientů.

Vztah vitamínu D k výskytu nádorových onemocnění

Metaanalýza z roku 2007 ukázala (72), že u pacientů se sérovou hladinou vitamínu D > 82 nmol/l je o 50 % nižší výskyt kolorektálního karcinomu než u lidí s hladinou vitamínu D < 30 nmol/l. Podle jiné studie z bostonského Dana-Farber Cancer Institute (73) se ukázalo, že u pacientů s karcinomem tlustého střeva, kteří měli v době diagnózy vyšší hladinu vitamínu D v séru, byla o 50 % nižší pravděpodobnost úmrtí na toto onemocnění ve srovnání s pacienty, kteří měli tohoto vitamínu v séru méně (34, 73). Méně těsný je tento vztah u karcinomu prsu a prostaty, např. u karcinomu prsu ženy s hladinami vitamínu D v séru vyššími než 130 nmol/l měly o 50 % nižší riziko vzniku tohoto onemocnění než ženy s hladinami pod 32,5 nmol/l (33). Zdá se tedy, že ne všechny tkáně reagují na vitamin D stejně. Spíše to ukazuje, že vitamin D hraje významnější roli v progresi rakoviny než v celkové incidenci (74).

Z dalších výzkumů vyplývá (35), že u pacientek s karcinomem prsu byly hladiny vitamínu D tím nižší, čím pokročilejší bylo nádorové onemocnění. Suplementace vitamínem D v dávce 50 000 UI týdně u těchto nemocných léčených inhibitory aromatáz vedla k normalizaci nízkých hladin vitamínu D bez výskytu nežádoucích účinků (75). Několik studií také prokazuje, že podávání vitamínu D snížilo tvorbu metastáz o 17 % (38) a u skupiny žen, které braly vitamin D preventivně, byl výskyt karcinomu prsu snížený o 30 % (35, 76).

Další studie ukazuje, že pacienti se zhoubným melanomem kůže, kteří měli v době diagnózy nejnižší hladinu vitamínu D v séru, měli až o 30 % vyšší pravděpodobnost relapsu onemocnění než pacienti s nejvyšší hladinou tohoto vitamínu. Zajímavé také bylo, že u pacientů s vyšší hladinou vitamínu D v době diagnózy nedosahoval nádor takové tloušťky jako u pacientů s nižšími hladinami vitamínu D (77). Podobný vztah byl objeven i u některých non-

-hodgkinských lymfomů (DLBCL - velkobuněčný B-lymfom, T-buněčný lymfom) nebo u nádorů hlavy a krku (78, 79). Zatím však není známa optimální hladina vitamínu D v séru jako prevence vzniku onkologického onemocnění (30), není ani jasné, ve kterém časovém období lidského života je nejdůležitější podávat vitamín D (2), a zda pokračovat v běžné pediatrické suplementaci vitamínu D i ve vyšším věku u dětí, případně dospělých (srov. 9, 15, 32, 39, 80–82).

Vitamín D reguluje také mnoho genů zapojených v prostaglandinovém metabolismu. 1,25(OH)₂ vitamín D₃ inhibuje expresi a aktivitu COX-2, inhibuje expresi prostaglandinových receptorů a zapříčiňuje vzrůstající prostaglandinový katabolismus prostřednictvím zvýšené exprese 15-prostaglandin-dehydrogenázy (83). V kombinaci těchto tří mechanismů redukuje prostaglandinové hladiny a signály, tímto zmírňuje růstově-stimulační efekt prostaglandinů na karcinom prostaty. Dále 1,25(OH)₂ vitamín D₃ a naproxen (nesteroidní protizánětlivý lék) působí in vitro synergicky a inhibují růst buněk karcinomu prostaty efektivněji, než jsou-li podávány pacientům jednotlivě (31).

Různé složky potravy a rovnováha mezi příjmem a výdejem energie ovlivňují metabolismus vitamínu D (obr. 2). Ačkoliv výzkumy ukazují, že nízké sérové koncentrace kalcia stimulují syntézu 1,25(OH)₂ vitamínu D₃ v ledvinách z jeho prekursoru 25-OH vitamínu D₃, existují přesvědčivé důkazy o tom, že genistein, důležitá bioaktivní součást např. sóji (jeden ze známějších izoflavonoidů), může také ovlivnit metabolismus vitamínu D a jeho biologické účinky. Genistein inhibuje aktivitu CYP24A1, a tak postupně vzrůstá jak produkce, tak sérový poločas rozpadu 1,25(OH)₂ vitamínu D₃ a exprese VDR. Dietní foláty mohou také inhibovat aktivitu CYP24A1, a to vzrůstající metylací oblasti promotoru a down-regulací exprese genů (84). Konsenzu o optimální koncentraci 25-OH vitamínu D₃ v séru bude tedy velmi obtížné dosáhnout, výzkumy musí vzít v úvahu i interakce nutrient-nutrient (56, 85).

Zajímavé však bylo zjištění, že vitamín D může snad podporovat vznik určitého druhu rakoviny u jisté skupiny lidí - např. u finských kuřáků bylo pozorováno, že vyšší vitamín D status je asociován s vyšší incidencí karcinomu pankreatu. Příčiny jsou předmětem výzkumů (86). Placebem kontrolované klinické studie nově ukazují, že kombinace per os příjmu vitamínu D a kalcia snižuje incidenci onkologických onemocnění až o více než 75 % (87). Ačkoliv se tyto závěry zdají ohromující, představují jen platformu pro další klinické výzkumy vztahu vitamínu D k nádorovým onemocněním. Můžeme se tedy domnívat, že lepším porozuměním funkce cílových molekul metabolismu vitamínu D lze definovat rámec pro vývoj efektivnějších strategií prevence a léčby onkologických onemocnění.

Úloha vitamínu D v terapii nádorových onemocnění

Vzhledem k prokázané souvislosti mezi nízkými sérovými hladinami vitamínu D a zvýšeným rizikem vzniku některých maligních onemocnění je nasnadě hovořit o pozitivním významu suplementace vitamínem D v prevenci vzniku těchto onemocnění (nejsignifikantnější u karcinomu kolorekta - viz výše). Není zcela jasné, jakou úlohu při vzniku a progresi maligních onemocnění vitamín D hraje, existují ovšem důkazy o pozitivním vlivu suplementace vitamínem D u nádorových chorob. Taková souvislost byla prokázána v léčbě karcinomu prsu - u skupiny žen s tímto onemocněním léčených vitamínem D byla

snížena tvorba metastáz o 17 % (viz výše) (38). Pozitivní vliv podávání vitamínu D však můžeme předpokládat i ve zmírnění některých nežádoucích účinků současné léčby maligních onemocnění (chemoterapie, radioterapie), což je například snížení kostní denzity a vznik osteoporózy právě u karcinomu prsu (35).

V dnešní době probíhá řada klinických studií, které se zabývají působením kalcitriolu a jeho analogů při léčbě některých maligních nádorů. U některých typů těchto onemocnění je vitamín D již nedílnou součástí adjuvantní léčby (88).

U karcinomu prostaty a nemalobuněčného karcinomu plic byl pozitivní efekt podávání kalcitriolu potvrzen (89). Širšímu použití však brání jeho hyperkalcemický efekt, který nastává při překročení hladiny vitamínu D v séru nad 1000 nmol/l, k jejímž příznakům patří nechutenství, vysoký krevní tlak, nadměrné močení, zvracení a zvýšení hladiny vápníku v krvi, což zvyšuje riziko srdečního selhání.

Shabahang et al. (90) byli mezi prvními, kteří si všimli toho, že pokud v buňce došlo k mutaci, která pozměnila strukturu proteinu beta-keninu, nemůže se tento protein navázat na molekulu vitamínu D a ten nedokáže způsobit uvolnění vápníku do krve, jako je tomu za fyziologických okolností. Přesto je zachována schopnost vitamínu navázat se na onkogen, což umožňuje zamezit malignímu zvrhnutí buňky. Objevili na molekule vitamínu D dvě vazebná místa, která zajišťují zcela rozdílné funkce. Nadějí se tedy stává pozměnění molekuly vitamínu D. Léčba modifikovaným vitamínem D by mohla být účinná nejen pro zvažované případy karcinomu kolorekta, ale i zmíněného karcinomu prostaty a prsu (59). V dnešní době se testují zejména syntetické deriváty, které mají nežádoucí hyperkalcemický efekt redukováný (91–93).

Vliv podávání vitamínu D v léčbě jiných onkologických onemocnění je stále předmětem výzkumů (92, 94).

ZÁVĚR

Nedostatek vitamínu D je prokázaným rizikovým faktorem pro vznik různých onemocnění, např. hypertenze, diabetes mellitus, osteoporózy, některých infekčních (tuberkulóza) a autoimunitních chorob (roztoušená skleróza, revmatoidní artritida) včetně některých typů onkologických onemocnění. Protinádorové působení vitamínu D/VDR systému je založeno na ovlivnění buněčného cyklu maligních buněk na více úrovních. Výsledný biologický efekt působení vitamínu D je dán ovlivněním celé řady dějů. Vitamín D tak pravděpodobně hraje významnou roli v prevenci a snad i v léčbě několika typů rakoviny, nicméně přesné mechanismy účinků ani případná terapeutická dávka nejsou doposud známy.

Vitamín D je v současné době hitem vědeckých výzkumů v mnoha oblastech medicíny s rozsáhlými výstupy týkajícími se lidského zdraví.

Zkratky

| | |
|--------|---|
| AP | alkalická fosfatáza |
| CaBP | calcium-binding protein |
| CaR | receptor pro extracelulární kalcium |
| CDKs | cyklin-dependentní kinázy |
| DBP | D-binding protein |
| ECS | endotelové buňky |
| ERK1/2 | extracelulární signál-regulovaná kináza 1 a 2 |

| | |
|-------|---------------------------------------|
| IFN | interferon |
| MAP | mitogen activated protein |
| MS | metabolický syndrom |
| PSA | prostatický specifický antigen |
| PTH | parathormon |
| PXR | pregnane X receptor |
| RANKL | aktivátor nukleárního faktoru kappa B |
| Rb | retinoblastoma |
| TNF | tumor necrosis factor |
| UVB | ultrafialové záření B |
| VDR | receptor pro vitamin D |
| VDREs | vitamin D – responsive elements |
| VLDL | very-low-density lipoprotein |

Literatura

- Henaey, Robert P, et al.** Vitamin D-3 Is More Potent Than Vitamin D-2 in Humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: 3: E447–E452.
- Zhang, Ran; Naughton, Declan P.** Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutrition Journal* [online] <http://www.nutritionj.com/content/9/1/65>.
- Skácelová, S.** Význam vitaminu D pro lidské zdraví. *Česká revmatologie* 2010; 18(1): 26–40.
- Schuster I.** Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochimica et Biophysica Acta : Proteins and Proteomics* 2011; 1814(1): 186–199.
- Jabor A, et al.** Vnitřní prostředí. Praha : Grada Publishing 2008.
- Zehnder D, et al.** Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 888–894.
- Silbernagl S, Lang F.** Atlas patofyziologie člověka 1. Praha: Grada Publishing 2001.
- Speeckaert MM, et al.** Investigation of the potential association of vitamin D binding protein with lipoproteins. *Annals of Clinical Biochemistry* 2010; 47(2): 143–150.
- Brannon PM, et al.** Overview of the conference «Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update». *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 88(2): 483S–490S.
- Reis JP, et al.** Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 207(2): 585–590.
- Snijder M, et al.** Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2006; 49(1): 217–218.
- Quarles LD.** Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *Journal of Clinical Investigation* 2008; 118(12): 3820–3828.
- St-Arnaud R.** The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2008; 473(2): 225–230.
- Mullin GE, Dobs A.** Vitamin D and its role in cancer and immunity: A prescription for sunlight. *Nutrition in Clinical Practice* 2007; 22(3): 305–322.
- Soubrier J-C, et al.** Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9(11): 709–715.
- Edfeldt K, et al.** T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 22593–22598.
- Pryke AM, et al.** Tumor necrosis factor- α induces vitamin D-1-hydroxylase activity in normal human alveolar macrophages. *J Cell Physiol* 1990; 142: 652–656.
- Szeles L, et al.** 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *J Immunol* 2009; 182: 2074–2083.
- Cantorna MT.** Why do T cells express the vitamin D receptor? *Ann NY Acad Sci* 2011; 1217: 77–82.
- Motrich RD, et al.** Impact of vitamin D receptor activity on experimental autoimmune prostatitis. *J Autoimmun* 2009; 32: 140–148.
- Mayne CG, et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 2011; 41: 822–832.
- Griffin MD, Dong X, Kumar R.** Vitamin D receptor-mediated suppression of RelB in antigen presenting cells: a paradigm for ligand-augmented negative transcriptional regulation. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 218–226.
- Cantorna MT, Mahon BD.** Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004; 229: 1136–1142.
- Palmer MT, et al.** Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem* 2011; 286: 997–1004.
- Lips P.** Worldwide status of vitamin D nutrition. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010; 121, 1–2: 297–300.
- Holick MF.** High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings* 2006; 81(3): 353–373.
- Ginter E, Simko V.** Vitamin D deficiency, atherosclerosis and cancer. *Bratislava Medical Journal – Bratislavské lekárske listy* 2009; 110(12): 751–756.
- Holick MF, Chen TC.** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *ELT Journal* 2010; 64(1): 1080S–1086S.
- Hart GR, et al.** Measurement of vitamin D status: background, clinical use, and methodologies. *Clinical Laboratory* 2006; 52(7–8): 335–343.
- Peterlik M, Grant WB, Cross HS.** Calcium, Vitamin D and cancer. *Anticancer Research* 2009; 29(9): 3687–3698.
- Davis CD.** Vitamin D and cancer: current dilemmas and future research needs. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 88(2): 565S–569S.
- Garland CF, et al.** Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Annals of Epidemiology* 2009; 19(7): 468–483.
- Garland CF, et al.** Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2007; 103(3–5): 708–711.
- Wu K, et al.** A Nested case-control study of plasma 25-hydroxyvitamin d concentrations and risk of colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99(14): 1120–1129.
- Napoli N, et al.** High Prevalence of Low Vitamin D and Musculoskeletal Complaints in Women with Breast Cancer. *The Breast Journal* 2010; 16(6): 609–616.
- McCullough ML, Bostick RM, Mayo TL.** Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast, and prostate cancer. *Annual Review of Nutrition* 2009; 29: 111–132.
- Kleibeuker JH, Vandermeer R, Devries EGE.** Calcium and vitamin-D – possible protective agents against colorectal-cancer. *European Journal of Cancer* 1995; 31A(7–8): 1081–1084.
- Cui Y, Rohan TE.** Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006; 15(8): 1427–1437.
- Greer FR.** Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 80(6): 1759S–1762S.
- Vieth R.** Vitamin D and cancer mini-symposium: the risk of additional vitamin D. *Annals of Epidemiology* 2009; 19, 7: 441–445.
- Jones G.** Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 88, 2: 582S–586S.
- Brock K, et al.** Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010; 121(1–2): 462–466.
- Lagunova Z, et al.** Obesity and increased risk of cancer: does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association? *Molecular Nutrition & Food Research* 2010; 54(8): 1127–1133.
- Looker AC.** Do body fat and exercise modulate vitamin D status? *Nutrition Reviews* 2007; 65(8): S124–S126.
- Ford ES, Ajani UA, McGuire LS.** Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1228–1230.

- 46. Silvano F, et al.** Analysis of vitamin D receptor expression and clinical correlations in patients with ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2010; 119(1): 121–124.
- 47. Srinivasan M, et al.** Nuclear vitamin D receptor expression is associated with improved survival in non-small cell lung cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2011; 123(1–2): 30–36.
- 48. Lopes N, et al.** Alterations in vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions. *BMC Cancer* 2010; 10: 483–492.
- 49. Wong HL, et al.** Vitamin D receptor start codon polymorphism and colorectal cancer risk: effect modification by dietary calcium and fat in Singapore Chinese. *Carcinogenesis* 2003; 24(6): 1091–1095.
- 50. Rukin NJ, Strange RC.** What are the frequency, distribution, and functional effects of vitamin D receptor Polymorphisms as related to cancer risk? *Nutrition Reviews* 2007; 65(8): S96–S101.
- 51. Rukin NJ, et al.** Prostate cancer susceptibility is mediated by interactions between exposure to ultraviolet radiation and polymorphisms in the 5' haplotype block of the vitamin D receptor gene. *Cancer Letters* 2007; 247(2): 328–335.
- 52. Koestner K, et al.** The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer Research* 2009; 29(9): 3511–3536.
- 53. Ingles SA.** Can diet and/or sunlight modify the relationship between vitamin D receptor Polymorphisms and prostate cancer risk? *Nutrition Reviews* 2007; 65(8): S105–S107.
- 54. Raimondi S, et al.** Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis* 2009; 30(7): 1170–1180.
- 55. Fenton RG, Longo DL.** Cancer cell biology and angiogenesis. *Harrison's principles of internal medicine* 2005; 16: 453–464.
- 56. Chakraborti ChK.** Vitamin D as a promising anticancer agent. *Indian Journal of Pharmacology* 2011; 43(2): 113–120.
- 57. Masuda S, Jones G.** Promise of vitamin D analogues in the treatment of hyperproliferative conditions. *Molecular Cancer Therapeutics* 2006; 5(4): 797–808.
- 58. Wang QM, Jones JB, Studzinski GP.** Cyclin-dependent kinase inhibitor p27 as a mediator of the G1-S phase block induced by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in HL60 cells. *Cancer Research* 1996; 56: 264–267.
- 59. May P, May E.** Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the p53 protein. *Oncogene* 1999; 18(53): 7621–7636.
- 60. Maruyama R, et al.** Comparative genome analysis identifies the vitamin D receptor gene as a direct target of p53-mediated transcriptional activation. *Cancer Research* 2006; 66(9): 4574–4583.
- 61. Thompson MD, Monga SPS.** WNT/beta-catenin signaling in liver health and disease. *Hepatology* 2007; 45(5): 1298–1305.
- 62. Alvarez-Diaz S, et al.** Cystatin D is a candidate tumor suppressor gene induced by vitamin D in human colon cancer cells. *Journal of Clinical Investigation* 2009; 119: 2343–2358.
- 63. Yang L, et al.** Autocrine TGF- β signaling mediates vitamin D₃ analog-induced growth inhibition in breast cells. *Journal of Cell Physiology* 2001; 188: 383–393.
- 64. Rozen F, et al.** Anti-proliferative action of vitamin D-related compounds and insulin-like growth factor-binding protein 5 accumulation. *Journal of the National Cancer Institute* 1997; 89: 652–656.
- 65. Haussler MR, et al.** The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the „Fountain of Youth“ to mediate healthful aging. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010; 121: 88–97.
- 66. Fesik SW, Shi YG.** Structural biology - Controlling the caspases. *Science* 2001; 294(5546): 1477–1478.
- 67. Gupta MK, Qin R-Y.** Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis. *World Journal of Gastroenterology* 2003; 9(6): 1144–1155.
- 68. Audo I, et al.** Vitamin D analogues increase p53, p21, and apoptosis in a xenograft model of human retinoblastoma. *Invest Ophthalmology & Visual Science* 2003; 44(10): 4192–4199.
- 69. Wagner N, et al.** 1,25-dihydroxyvitamin D-3-induced apoptosis of retinoblastoma cells is associated with reciprocal changes of Bcl-2 and bax. *Experimental Eye Research* 2003; 77(1): 1–9.
- 70. Sundaram S, et al.** The combination of a potent Vitamin D₃ analog, EB 1089, with ionizing radiation reduces tumor growth and induces apoptosis of MCF-7 breast tumor xenografts in nude mice. *Clinical Cancer Research* 2003; 9(6): 2350–2356.
- 71. Nakagawa K, et al.** 22-Oxa-1 α ,25-dihydroxyvitaminD₃ inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1044–1054.
- 72. Gorham ED, et al.** Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *American Journal of Preventive Medicine* 2007; 32: 210–216.
- 73. Ng K, et al.** Prospective study of predictors of vitamin D status and survival in patients with colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 2009; 101: 916–923.
- 74. Giovannucci E.** Strengths and limitations of current epidemiologic studies: vitamin D as a modifier of colon and prostate cancer risk. *Nutrition Reviews* 2007; 65: S77–79.
- 75. Khan QJ, et al.** Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010; 119(1): 111–118.
- 76. Rohan T.** Epidemiological studies of vitamin D and breast cancer. *Nutrition Reviews* 2007; 65: S80–83.
- 77. Nürnberg B, et al.** Reduced Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Stage IV Melanoma Patients. *Anticancer Research* 2009; 29(9): 3669–3674.
- 78. Drake MT, et al.** Vitamin D Insufficiency and Prognosis in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(27): 4191–4198.
- 79. Meyer F, et al.** Dietary vitamin D intake and serum 25-hydroxyvitamin D level in relation to disease outcomes in head and neck cancer patients. *International Journal of Cancer* 2011; 128(7): 1741–1746.
- 80. Holick MF.** Vitamin D: Evolutionary, Physiological and Health Perspectives. *Current Drug Targets* 2011; 12(1): 4–18.
- 81. Stallings VA.** Childhood cancer and vitamins: prevention and treatment. *Pediatric Blood & Cancer* 2008; 50, 2: 442–444.
- 82. Kennedy DD, et al.** Low antioxidant vitamin intakes are associated with increases in adverse effects of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79(6): 1029–1036.
- 83. Feldman D, et al.** Vitamin D inhibition of the prostaglandin pathway as therapy for prostate cancer. *Nutrition Reviews* 2007; 65(8): S113–S115.
- 84. Cross HS.** Extrarenal vitamin D hydroxylase expression and activity in normal and malignant cells: Modification of expression by epigenetic mechanisms and dietary substances. *Nutrition Reviews* 2007; 65(8): S108–S112.
- 85. Krishnan AV, et al.** Potentiation of the growth-inhibitory effects of vitamin D in prostate cancer by genistein. *Nutrition Reviews* 2007; 65(8): S121–S123.
- 86. Stolzenberg-Solomon RZ, et al.** A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Research* 2006; 66(20): 10213–10219.
- 87. Lappe JM, et al.** Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85(6): 1586–1591.
- 88. Zapletalova D, et al.** Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. *Oncology* 2012; 82(5): 249–260.
- 89. Zhou W, et al.** Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(5): 479–485.

90. Shabahang M, et al. Growth-inhibition of ht-29 human colon-cancer cells by analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D-3. *Cancer Research* 1994; 54(15): 4057-4064.

91. Spina CS, et al. Vitamin D and cancer. *Anticancer Research* 2006; 26(4A): 2515-2524.

92. Berkovich L, Ben-Shabat S, Sintov AC. Induction of apoptosis and inhibition of prostate and breast cancer growth by BGP-15, a new calcipotriene-derived vitamin D-3 analog. *Anti-Cancer Drugs* 2010; 21(6): 609-618.

93. Lange TS, et al. Effect of a Vitamin D-3 derivative (B3CD) with postulated anti-cancer activity in an ovarian cancer animal model. *Investigational New Drugs* 2010; 28(5): 543-553.

94. Edlich RF, et al. Scientific documentation of the relationship of vitamin d deficiency and the development of cancer. *Journal of Environmental Pathology Toxicology and Oncology* 2009; 28(2): 133-141.

95. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94, 1: 26-34.

96. Haussler MR, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *Journal of Bone and Mineral Research* 1998; 13(3): 325-349.

97. Ng KY, et al. Vitamin D and vitamin a receptor expression and the proliferative effects of ligand activation of these receptors on the development

of pancreatic progenitor cells derived from human fetal pancreas. *Stem Cell Reviews and Reports* 2011; 7(1): 53-63.

98. Carlberg C. Current understanding of the function of the nuclear vitamin D receptor in response to its natural and synthetic Ligands. *Recent Results in Cancer Research* 2003; 164: 29-42.

99. Holick MF. Stay tuned to PXR: an orphan actor that may not be D-structive only to bone. *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115(1): 32-34.

Práce vznikla za podpory projektu RECAMO CZ.1.05/2.1.00/03.0101 a projektu LM2010004.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Klára Drábová

Klinika dětské onkologie FN
Černopolní 9, 613 00 Brno
e-mail: d.klarka@seznam.cz

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v dubnu 2013 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.
Začátek vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 8. DUBNA 2013

Přednáškový večer Neurologické kliniky
1. LF UK a VFN, Praha
Přednosta: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

Hennerův večer Poruchy spánku

Koordinátor: prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

1. K. Šonka: Úvod (5 min)
 2. K. Šonka: Činnost Centra pro poruchy spánku a bdění Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN (12 min)
 3. S. Nevšimalová: Hypersomniecentrálního původu (12 min)
 4. I. Příhodová: Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) a poruchy spánku – co víme (12 min)
 5. J. Bušková: Parasomnie – problém i v dospělém věku (12 min)
 6. D. Kemlink: Syndrom neklidných nohou a jeho sekundární formy (12 min)
- Diskuze

DNE 15. DUBNA 2013

Přednáškový večer Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze
Ředitel: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

Traplův večer Fetální terapie a intrauterinní výkony

Koordinátor: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

1. J. Feyereisl: Úvod (5 min)
 2. L. Krofta: Demontrace intrauterinních výkonů (10 min)
 3. L. Hašlík: Dopplerovské vyšetření fetálního srdce u kompromitovaného plodu (10 min)
 4. J. Vojtěch: Brániční kýla, zobrazovací techniky, predikce rizika závažnosti plicní hypoplazie (10 min)
 5. L. Haaková: Management těhotenství u jednovaječných dvojčat s nepoměrem plodové vody (10 min)
 6. A. Měchurová: Doporučený postup péče o vícečetná těhotenství (10min)
- Diskuze

DNE 22. DUBNA 2013

Přednáškový večer Ortopedické kliniky dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol
Přednosta: prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

Popelkův večer Onkoortopedie

Koordinátor: prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

1. T. Trč: Úvod (5 min)
2. R. Paděra: Současný výskyt a přehled benigních tumorů pohybového aparátu (5 min)
3. J. Schovanec, L. Wagenknecht: Současný výskyt a přehled maligních tumorů pohybového aparátu (10 min)
4. J. Schovanec: Principy terapie nádorů pohybového aparátu (10 min)

5. J. Kálal, L. Wagenknecht: Protetika a rehabilitace u onkologických pacientů (10 min)
 6. T. Trč, R. Paděra: Vzácné typy nádorů a nádorům podobné afekce (10 min)
 7. T. Trč, J. Schovanec: Speciální postupy v terapii kostních nádorů (10 min)
 8. T. Trč: Závěr (5 min)
- Diskuze

DNE 29. DUBNA 2013

Přednáškový večer Revmatologického ústavu Praha
Přednosta: prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Lenochův večer

Systémová onemocnění pojiva

Koordinátor: prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

1. K. Pavelka: Úvod (5 min)
 2. J. Vencovský: Idiopatické zánětlivé myopatie (15 min)
 3. R. Bečvář: Systémová sklerodermie (15 min)
 4. M. Olejárová: Systémový lupus erytematos (15 min)
 5. J. Závada: Antifosfolipidový syndrom (15 min)
 6. K. Pavelka: Polymyalgia rheumatica a temporální arteriitida (15 min)
- Diskuze

Úloha kouření v epigenetické modifikaci fenotypu: nejnovější poznatky o patologických procesech vyvolaných kouřením

Drahlava Hrubá, Veronika Šíkolová, Šárka Kunzová, Kateřina Kašíková

Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

Čas. Lék. čes. 2013; 152(1): 31–35

EPIGENETIKA

Epigenetika je relativně mladý, ale dynamicky se rozvíjející vědní obor. Každoročně jsou publikovány stovky článků, zakládány nové specificky zaměřené časopisy, organizovány desítky odborných konferencí a vědeckých setkání zaměřených na tuto problematiku (1).

Předmět zájmu je široký, zabývá se studiem mechanismů mitotických nebo meiotických změn, které nemohou být vysvětleny modifikací sekvencí DNA. Významným obdobím pro působení epigenetických vlivů je prenatální

vývoj. Genom obsahuje informace nutné pro produkci všech typů buněk a specifikaci jejich funkcí. Embryonální buňky jsou velmi plastické, což souvisí s vysokou dynamikou obměny bílkovin jejich chromatinu. Výsledkem je flexibilita a přizpůsobivost genové exprese, která může být měněna zevními epigenetickými faktory a mění či zachovává identitu embryonálních buněk. Poznávání epigenetických procesů se například využívá pro vysvětlení různého výskytu nemocí u jednovaječných, tedy geneticky identických dvojčat (2).

SOUHRN

Mnoho faktorů životního prostředí, včetně chemických látek v cigaretovém kouři, má škodlivé účinky na lidské zdraví. Epidemiologické studie opakovaně potvrdily, že prenatálně exponované plody kouřících matek jsou ohroženy nejen komplikacemi průběhu těhotenství, ale i zpomalením růstu a narušením vývoje plodu. Také se zvyšuje riziko závažných onemocnění manifestujících se v dětství a v dospělosti. Předpokládaným patologickým procesem vedoucím ke změně fetálního programování jsou interakce genů a environmentálních faktorů prostřednictvím epigenetických mechanismů. Ačkoliv tyto vědecké problémy tepr-

ve začínáme studovat, byly už popsány některé modely epigenetického ovlivňování regulace: metylace DNA, genová regulace zprostředkovaná nekódujícími RNA (ncRNA) a modifikace histonů. Naše současné znalosti potvrzují, že jak aktivní kouření, tak i expozice cigaretovému kouři in utero mohou indukovat změny ve všech studovaných epigenetických procesech a že mohou být dokonce přeneseny na další generaci prostřednictvím linie mužských zárodečných buněk.

KLÍČOVÁ SLOVA

geny – kouření – epigenetické mechanismy – fetální programování

SUMMARY

Hrubá D, Šíkolová V, Kunzová Š, Kašíková K. The role of smoking in the epigenetic modification of phenotype: the latest knowledge about smoking-induced pathways Many environmental factors, including chemicals in cigarette smoke, have deleterious effects on human health. Epidemiological studies have repeatedly confirmed that prenatal exposure to maternal smoking is associated not only with complications of pregnancy, foetal growth retardation and disturbed development, but also with an increased risk of serious diseases manifested during childhood and adulthood. The possible pathways of aberrant foetal programming are the interactions of genes

and environmental factors through epigenetic mechanisms. Although these scientific problems are just beginning to be understood, some models of altered epigenetic regulations were described: DNA methylation, non-coding RNA (ncRNA)-mediated gene regulation and histone modification. Our contemporaneous knowledge has confirmed that both active smoking and in utero exposure to cigarette smoke can induce changes in all studied epigenetic pathways, and even can be transmitted to future generations through the male germ line.

KEYWORDS

genes – smoking – epigenetic pathways – foetal programming

Epigenetické mechanismy jsou esenciální pro normální vývoj a diferenciaci, ale mohou být také modifikovány, což se následně manifestuje vrozenými vývojovými vadami a zvýšením rizika nejrůznějších onemocnění (rakovina, kardiovaskulárních nemocí, diabetes mellitus, obezity, narušení reprodukčních schopností mužů a jiných). Kromě poznání vlastních epigenetických procesů jsou předmětem zájmu i faktory, které jejich modifikaci vyvolávají. Proto se vyčleňuje podobor environmentální epigenetika, který kombinuje tradiční epigenetické metody se studiem zevních modifikujících faktorů (3). Expozice jedinců i celých populací zevním faktorům se liší frekvencí, mírou a načasováním, což jak výzkum, tak i převedení jeho závěrů do praxe do jisté míry komplikuje (4).

Přibývá důkazů, že modifikace epigenetických procesů, které probíhají zejména v období časného prenatálního vývoje, se mohou přenášet i na další generace (4, 5). V popředí zájmu dalších specialistů jsou proto i epigenetické procesy v placentě, jejíž správný vývoj a funkce jsou klíčové pro zdraví, růst a přežití plodu. Placenta umožňuje výměnu látek mezi matkou a plodem, částečně chrání plod před průnikem chemických škodlivin z matčina krevního oběhu. Vykazuje určitou metabolickou, hormonální a imunitní aktivitu. Nicméně placentární bariéra není stoprocentní, řada xenobiotik placentou prochází, nebo se v ní zadržuje a kumuluje, mění její morfologické a funkční vlastnosti i genovou expresi (6).

Podle tzv. „Bakerovy hypotézy“ se prostředí, kterému je plod vystaven během intrauterinního vývoje, může podílet nejen na jeho prenatálním vývoji, ale také se uplatňuje v etiologii chronických chorob v dospělém věku. Ve fetálním období může působit na plod mnoho zevních faktorů jako výživa, léky, stres, trauma apod (3). Ve vyspělých zemích je nejčastější příčinou zhoršených podmínek při vývoji plodu kouření matek. Epidemiologické souvislosti prenatální expozice kouření byly potvrzeny především ve vztahu k vyššímu riziku kardiovaskulárních nemocí a diabetu 2. typu (7), chronické obstrukční nemoci plicní (8), predispozice k astmatu (9), k poruchám reprodukce (10), zhoubnému bujení (11) a různým neurobehaviorálním odchylkám či onemocněním (12). S těmito negativními následky se setkáme nejen v dětském věku, ale i v dospělosti. Matčino kouření během těhotenství tak může ovlivnit zdraví jedince po celý jeho život. Vzhledem k šířící se pandemii kouření je tedy toto chování celosvětově nejen závažným zdravotním problémem, ale i ekonomickou zátěží (13).

Pro kauzalitu nalezonych souvislostí mezi prenatální expozicí kouření a poruchami vývoje plodu i vyšším rizikem nemocí po narození a v dospělosti svědčí mnoho biologicky plausibilních mechanismů. Četné toxické, mutagenní a karcinogenní chemické látky z cigaretového kouře, včetně nikotinu, procházejí placentou, nebo se v ní kumulují a narušují její funkci i strukturu. Mnohé z komponent cigaretového kouře přispívají ke zvýšení oxidačního stresu (14) a ke genetické nestabilitě (15). Protože mechanismy metabolismu xenobiotik jsou u plodu nezralé, probíhají tyto procesy pomaleji, a proto chemické látky ve fetálním organismu perzistují déle; běžně bývají koncentrace v pupečnickové krvi či tkáních vyšší než v séru nebo tkáních matek (14). Buňky plodu ve vývoji či v procesu dělení jsou rovněž k účinkům cizorodých látek více vnímavé.

Za hlavní příčinu intrauterinní růstové retardace, kterou v důsledku prenatální expozice kouření nejčastěji pozorujeme, se obecně pokládají: dlouhodobá hypoxie a hyponutrice

v důsledku vazokonstrikčního působení nikotinu (16), zvýšené hladiny karboxylhemoglobinu (17), zbytnění placentální membrány (18) a poruchy vývoje trofoblastu (19). Právě zjištění, že se intrauterinní růstová retardace asociuje s řadou nemocí a poruch po narození i v dospělosti, iniciovala studium dalších mechanismů, kterými by bylo možné vysvětlit předpokládanou přímou kauzální souvislost (20).

Kromě mutagenních genotoxických pochodů ovlivňují mnohé zevní faktory expresi genů cestou epigenetických příhod (21). Protože se fenotyp každého jedince formuje v průběhu intrauterinního života, je logické, že škodliviny přecházející z těla matky mohou iniciovat epigenetické změny v expresi různých genů, a tímto způsobem následně determinovat predispozici k různým nemocem v dětství i dospělosti (22). Epigenetické programování zasahuje jak zárodečné pohlavní buňky, tak somatické buňky vyvíjejícího se embrya (23). Nejkritičtějšími obdobími je prvních 8–9 týdnů po oplodnění, kdy končí organogeneze a mohou se zde uplatňovat i vlivy z pre- a perikoncepčního období.

Dosavadní studium epigenetického ovlivňování genových regulací se zaměřuje především na metylace DNA a regulační aktivitu nekódujících RNA (ncRNA) (24). Byly však už také definovány některé další epigenetické regulátory (hydroxymethylace DNA, modifikace histonů – bílkovinných součástí jádra). Prostřednictvím změn na úrovni ncRNA a histonů se jimi iniciované změny fenotypů mohou přenést i na další generace (25).

METYLACE DNA

Působení chemických faktorů na molekulární úrovni prostřednictvím epigenetických mechanismů bylo zatím nejlépe prostudováno u metylace DNA, která je pokládána za esenciální pro genovou expresi. Methylace DNA vzniká na podkladě kovalentní vazby metylové skupiny na 5. pozici cytosin/guaninového prstence (CpG), při kterém vznikne 5-methylcytosin. V normálních buňkách nejsou obvykle oblasti CpG metylovány. Aberantní metylace DNK se mohou projevit jako hypo- i jako hypermethylace. Každá tato forma může vyvolat chromozomální instabilitu, potlačení transkripčních genů, změny struktury chromatinu, inaktivaci chromozomu X aj., s následnou závažnou modulací fenotypu, ale i úmrtím embrya (26). V pozdějším životě se zvyšuje riziko nádorového bujení i dalších onemocnění (27). Methylace DNA se uskutečňuje podle předloh specifických pro různé tkáně, v průběhu života se její úroveň snižuje (28).

Během embryonálního vývoje metylace DNA probíhá v somatických i zárodečných buňkách, v menší míře i v extraembryonálních tkáních. Pro přežití a zdravý vývoj organismu je zásadní podmínkou, aby tyto aberantní metylace byly opraveny ještě v prenatálním období, které představuje kritické „okno“ zvýšené vnímavosti k působení rizikových faktorů (6).

Na rozdíl od experimentálních zvířat jsou pro studium následných vlivů změn metylace na plod u lidí využitelné v podstatě pouze placenta a pupečnicková krev (29). Methylaci DNA mohou ovlivnit četné faktory, mezi jinými i jednotlivé složky z cigaretovém kouři, např. polycyklické aromatické uhlovodíky (30), arsen (31), kadmium (32). Všem těmto látkám jsou kuřáci exponováni podstatně více než běžná nekuřící populace. U dospělých osob se opakovaně zjistilo, že kouření je asociováno s výskytem aberantních specifických dinukleotidových metylací CpG na DNA. Ty mají

zásadní úlohu v regulaci genové exprese a jejich přítomnost ve tkáni či tělní tekutině je spojena s hypometylací DNA. V placentě kuřáček byly nalezeny přesvědčivé korelace mezi hypometylací DNA a výskytem CpG u většiny studovaných genů (u 438 ze 623), zatímco u nekuřáček korelovaly tyto markery pouze u 25 genů. Pro působení epigenetických vlivů i na plod svědčí to, že podobné snížení metylace DNA bylo popsáno i v pupečnickové krvi novorozenců narozených matkám kouřících aktivně i pasivně (26). Změny metylace DNA iniciované prenatální expozicí matčinu kouření přetrvávají nadále v dětském a dospívajícím věku (33).

Výsledky těchto studií tedy svědčí pro kauzální etiologickou účast kouření. Pokud jsou těmto xenobiotikům exponovány pohlavní buňky rodičovského páru v době oplodnění, dochází v nich k dynamické demetylací DNA a k transgeneračnímu přenosu změněného fenotypu (34). Podle současných znalostí můžeme tedy konstatovat, že všechny dosavadní studie zatím jednoznačně potvrzují souvislosti mezi prenatální expozicí kouření a poruchami metylace DNA. Další výzkum by měl odhalit kritická „okna“ vysoké vnímavosti k působení xenobiotik i podrobnější mechanismy jejich působení.

NEKÓDUJÍCÍ RNA (ncRNA)

Na eukaryotické transkripci se podílí velký počet RNA kódujících proteiny, ale i RNA s malým nebo nulovým kódujícím potenciálem. Novější studie se zaměřily na možnou úlohu RNA v epigenetickém programování; naznačují, že RNA není jen produktem transkripce DNA, ovlivňující složení a produkci proteinů, ale že nekódující RNA (ncRNA) mají i určitou schopnost vlastní regulační aktivity. V současné době jsou studovány 3 formy ncRNA: mikro-RNA (miRNA), piRNA (reagující s Piwi proteiny) a dlouhé (long ncRNA) (4, 35). V centru efektorových komplexů obsahujících mikro- a Piwi RNA jsou proteiny Argonaute. Skládají se z centrální oblasti obsahující komplex PAZ (podle proteinů PIWI, Argonaute a Zwiille - váže se na 3' článek vlákna RNA a má specifickou úlohu u miRNA) a uhlíkový terminál PIWI, s nímž jsou v interakci piRNA (36).

miRNA byly popsány v roce 1993 a při dalším výzkumu se ukázalo, že jsou klíčovými regulátory vývoje. Ovlivňují genovou expresi prostřednictvím vazeb komplementárních k bázím cílové mRNA a mohou způsobit buď degradaci mRNA, nebo zabránit její transkripci.

Zralé formy miRNA obsahují kolem 22 nukleotidů, mají vlásenkovitou strukturu a byly nalezeny nejen u mnoha živočišných druhů (kromě savců i u červů a much), ale i u rostlin a virů. Byla popsána jejich regulační úloha v různých biologických procesech, zahrnujících diferenciaci, proliferaci, apoptózu, reakci na stres (24). Genovou expresi ovlivňují cestou potlačení transkripce, degradací mRNA nebo modifikací chromatinu (22). U člověka bylo identifikováno přes 700 miRNA, předpokládá se však, že jich je ve skutečnosti více než 1000 (37). Tkáňově specifické miRNA jsou v srdeční tkáni, placentě, rakovinových buňkách různých zhoubných nádorů. Byly popsány jejich anti-apoptické, onkogenetické a tumorsupresivní vlastnosti. Předpokládá se, že výsledky základních výzkumů budou využitelné při diagnostice i léčbě nemocí srdce a rakoviny. Mají klíčovou úlohu i při diferenciaci a regulaci zánětlivých buněk. Mohly by být využívány jako biomarkery pro časnou detekci nemocí souvisejících s molekulárními a genetickými změnami (38). Mezi environmentálními

faktory, které změny v miRNA vyvolávají, je nejčastěji studován vliv kouření.

Expozice buněk normální a rakovinové plicní tkáně kondenzátu cigaretového kouře vyvolala v obou kulturách zvýšení miR-31 (podtypu mikro-RNA) provázené v tumorogenní tkáni výrazným zvýšením proliferace nádorových buněk. Je možné, že tímto mechanismem se kouření uplatňuje v promoci plicního karcinomu (39). Jiní autoři našli v bronchiálních epitelálních buňkách kuřáků sníženou expresi u 28 podskupin miRNA v porovnání s nekuřáky; nejvýraznější bylo snížení exprese miR-218. I tato práce naznačuje možný mechanismus, kterým se kouření uplatňuje v etiologii respiračních nemocí (40). Signifikantně vyšší výskyt aberantních miRNA v tkáních plic a jater byl zjištěn u experimentálních potkanů exponovaných tzv. pasivnímu kouření. Vnímavost buněk obou orgánů na cigaretový kouř vyjádřená expresí miRNA však byla ovlivněna předcházející expozicí jiným chemickým látkám (včetně různých chemopreventivních substancí jako N-acetylcystein, indol-3-carbiol, 5-6-benzoflavon, fenetyl-isocyanát): v plicích se vnímavost k indukci aberantních miRNA snížila, v játrech naopak výrazně zvýšila (4). Práce podněcuje k dalším studiím, jejichž výsledky by byly v praxi použitelné pro prevenci i terapii. Aberantní miRNA (miR-16, miR-21 a miR-146a) byly nalezeny v buněčných kulturách z lidské placenty po expozici nikotinu a benzo-a-pyrenu. Autoři své výsledky interpretují jako vysvětlení mechanismu horší funkce placenty u kuřáček, která přispívá k následně intrauterinní růstové retardaci (6, 41).

V lidských spermích bylo identifikováno více než 100 druhů miRNA; exprese až pětiny z nich byla významně odlišná u kuřáků ve srovnání s nekuřáky. Čtyři změněné miRNA byly opakovaně nacházeny v testes, seminální plazmě a spermích neplodných mužů (např. 10). Autoři těchto studií předpokládají, že tyto změněné miRNA se účastní procesů buněčné proliferace, diferenciaci a zániku a změn apoptózy. Pokud spermie obsahující změněné miRNA oplodní vajíčko, přenesou změnu fenotypu i do další, přímo neexponované generace, což už bylo experimentálně prokázáno na myších (42). Změněné miRNA mohou také působit nepřímo, a to prostřednictvím iniciace změn v metylaci DNA a/nebo modifikaci histonů (10). Poruchy reprodukce u mužských potomků kuřáků patří mezi nejčastější klinické projevy změny fenotypu miRNA indukované kouřením (34, 43, 44).

Třídy piRNA a PIWI proteinů byly objeveny v roce 2006 a studovány u much (*Drosophila melanogaster*), ryb a v ovariích a testes savců (myší). Studium tvorby piRNA i faktorů, které je mohou modifikovat, je teprve v začátcích, ale otevírá novou dimenzi poznání o genové regulaci. piRNA obsahují 24-30 nukleotidů a jsou pokládány za esenciální podmínku při zabezpečení mnoha klíčových procesů u vývojové linie pohlavních buněk v embryonálním období savců a následně i při spermiogenezi, aktivaci oocytů a fertilitě u dospělých jedinců (45). PIWI proteiny se vyskytují jak v cytoplazmě, tak v jádrech zárodečných buněk. Mezi obratlovci mají piRNA odlišnou a jedinečnou úlohu u samčích zárodečných buněčných linií, protože tyto buňky průběžně procházejí mitózami a meiózami v dospělosti a během vývoje od spermatid k pohyblivým spermím prodělávají velké změny (45).

Hlavní funkcí piRNA je potlačení stále se přepisujících genomových „parazitů“ v zárodečných buňkách; tyto elementy se mohou přemísťovat do jiných oblastí genomu, a tím poškozovat geny. V experimentech na myších již bylo prokázáno, že deficit piRNA vyvolává závažná poškození gametogeneze.

piRNA také ovlivňují metylaci DNA, zbývá odhalit, jakým mechanismem (46). Piwi proteiny byly lokalizovány i v somatických buňkách, a tak není vyloučeno, že piRNA mají vliv na širší spektrum biologických procesů (45). Dosud nevíme, které faktory tvorbu nebo změny piRNA vyvolávají.

Dlouhé nekódující RNA (lnc RNA) obsahují 100–100 000 bází. Řada studií dokumentuje, že jsou specifické pro různé živočišné druhy (dosud byly identifikovány u více než 60 druhů) i pro buňky různých tkání stejného druhu. U mnohých ještě neznáme jejich funkci, u jiných byly popsány kontrolní zásahy v procesu imprintingu. Výzkum je teprve v začátcích, ale víme, že souvisejí se vznikem řady nemocí: zvyšují riziko některých zhoubných nádorů, Alzheimerovy choroby, koronární nemoci srdeční, diabetu 2. typu, virových infekcí (35).

Nejvíce poznatků je zatím o long ncRNA nazvané Xist; má zřejmě klíčovou roli v inaktivaci chromozomu X (Xi) v samičích placentě savců, aby byla zachována aktivita pouze jednoho chromozomu X. Nachází se pouze u placentárních savců. Chromatin v inaktivovaném Xi se chová dynamicky; chromozom X se opakovaně inaktivuje a reaktivuje v buněčné mase blastocytu, který se vyvine v embryo, zatímco v buňkách somatických je stabilní. Embryonální buňky mají při své diferenciaci značný programovací potenciál, a studium funkce Xist proto umožňuje vyšetřovat epigenetickou souvislost vývoje různých buněk, např. v hematopoetickém systému nebo v maligních tkáních (2).

Další výzkum směřuje k objasnění případných účastí long ncRNA v karcinogenezi a jejich ovlivnění environmentálními faktory. Dosavadní poznatky nasvědčují, že ke zvýšení exprese lnc RNA dochází po expozici tkání karcinogennímu nitrosaminu NNN (vyskytuje se specificky v tabáku a vzniká také při metabolismu nikotinu) a že se častěji a ve větším počtu vyskytují ve zhoubných nádorech plic a prsu (47). Přestože naše znalosti o účincích cigaretového kouření na expresi a funkci ncRNA jsou teprve v začátcích, první výsledky svědčí o tom, že tyto epigenetické mechanismy mohou ovlivňovat nejen fetální vývoj, ale i výskyt onemocnění a poruch v pozdějším věku cestou přeprogramování fyziologických funkcí na buněčné úrovni. Dosavadní poznatky nastolují otázky pro zkoumání mezigeneračního přenosu změn ncRNA způsobených vlivem cigaretového kouře na zárodečné buňky (4).

MODIFIKACE HISTONOVÝCH PROTEINŮ

Každý histon je složen ze strukturované části a nestrukturované „vlečky“ složené z aminokyselin. Kovalentní modifikace na této koncové části se uskutečňuje např. acetylací, metylací, fosforylací aj. Modifikace histonů katalyzují četné enzymální metyltransferázy, acetyltransferázy, deacetylázy. Různé kombinace těchto modifikací mohou nepříznivě ovlivňovat metylaci DNA, reparace genotoxických poškození, genovou expresi, inaktivaci chromozomu X, případně aktivovat doposud „mlčící“ faktory (48). Klinicky se tyto změny mohou projevit zvýšeným výskytem mnoha onemocnění, a proto i v této oblasti pokračuje intenzivní výzkum. Modifikace histonů v placentě ovlivňuje růst a diferenciaci placenty a toleranci v jednotce matka–plod. (6). V experimentech byly prokázány souvislosti modifikace histonů vyvolané cigaretovým kouřem s intrauterinní růstovou retardací, diabetem, jaterními změnami i markery kardiovaskulárního rizika (22).

ZÁVĚR

Aktuální poznatky o epigenetických mechanismech, kterými zevní faktory mohou působit na utváření vrozeného genotypu, přinášejí důležité informace o kauzálních příčinách četných onemocnění, která se manifestují v dospělém věku. Mnohé z nich jsou iniciovány během intrauterinního života, nebo dokonce přenášeny prostřednictvím zárodečných buněk na další, dosud přímo neexponovanou generaci. Publikované výsledky potvrzují, že ve většině prostudovaných epigenetických procesů se uplatňuje kouření.

Zkratky

| | |
|------------|-------------------------------------|
| CpG | cytosin/guanin |
| long ncRNA | dlouhé RNA |
| miRNA | mikro-RNA |
| ncRNA | nekódujících RNA |
| piRNA | mikro-RNA reagující s Piwi proteiny |

Literatura

1. Bird A. Perception of epigenetics. *Nature* 2007; 447: 396–398.
2. Wutz A. Xist function: bringing chromatin and stem cells. *Trends Genet* 2007; 23: 457–464.
3. Reamon-Buettner M, Mutschler V, Borlak J. The next innovation cycle in toxicogenomics environmental epigenetics. *Mut Res* 2008; 659: 158–165.
4. Maccani MA, Knopik VS. Cigarette smoke exposure-associated alterations to non-coding RNA. *Front Gene* 2012, April; 3: 53 doi:10.3389/fgene.2012.00053.
5. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 253–262.
6. Maccani MA, Marsit CJ. Epigenetics in the placenta. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62: 78–89.
7. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Amer Coll Nutr* 2004; 23: 588S–595S.
8. Hofhuis W, Jongste JC, Merkus PI. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1086–1090.
9. Landau LI. Tobacco smoke exposure and tracking of lung function into adult life. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 39–43.
10. Marczylo EL, Amoako AA, Konje JC, Gant TW, Marczylo TH. Smoking induces differential miRNAs expression in human spermatozoa. *Epigenetics* 2012. 7 May. <http://dx.doi.org/10.4161/epi.7.5.19794>
11. Doherty SP, Grabowski J, Hoffman C, Ng SR, Zelikoff JT. Early life insult from cigarette smoke may be predictive of chronic diseases later in life. *Biomarkers* 2009; 14(Suppl 1): 97–101.
12. Kiechl-Kohlendorfer U, Raiser B, Pupp Peglow U, Reiter G, Griesmaier E, Trawogger B. Smoking in pregnancy: a risk factor for adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1016–1019.
13. Miller T, Rauh VA, Glied SAM, Hattis D, Rundle A, Andrews H. The economic impact of early life environmental tobacco smoke exposure: early intervention for developmental delay. *Environ. Health Perspect* 2006; 114: 1585–1588.
14. Orhon FS, Ulokol B, Kahya D, Cengiz B, Baskan S, Tezcan S. The influence of maternal smoking on maternal and newborn oxidant and antioxidant status. *Eur J Paediatr* 2009; 168: 975–981.
15. Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer. *Science* 1994; 266: 1821–1828.
16. Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996; 20: 115–126.

17. **Andersen KV, Hermann N.** Placenta flow reduction in pregnant smokers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 707–709.
18. **Jauniaux E, Burton GJ.** The effect of smoking in pregnancy on early placental morphology. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 645–648.
19. **Genbacev O, Bass KE, Joslin RJ, Fisher SJ.** Maternal smoking inhibits early human cytotrophoblast differentiation. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 245–255.
20. **Hrubá D.** Riziko kouření v těhotenství se stále podceňuje. Tolerovat kouření v těhotenství je neoborné a neetické. *Prakt Gyn* 2011; 15: 34–39.
21. **Skinner MK.** Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. *Epigenetics* 2011; 6: 838–842.
22. **Suter MA, Abramovici A, Aagard-Tillery KM.** Genetic and epigenetic influences associated with intrauterine growth restriction due to in utero tobacco exposure. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 8: 94–102.
23. **Hales BF, Grenier L, Lalancette C, Robaire B.** Epigenetic programming: from gametes to blastocyst. *Birth Defects Res. A Clin Mol Teratol* 2011; 91: 652–665.
24. **Crane-Godreau MA, Maccani MA, Eszterhas SK, Warnwer SL, Jukosky JA, Fiering S.** Exposure to cigarette smoke disrupts CCL20-mediated antimicrobial activity in respiratory epithelial cells. *Open Immunol J* 2009; 2: 86–93.
25. **Daxinger L, Whitelaw E.** Transgenerational epigenetic inheritance: more questions than answers. *Genome Res* 2010; 20: 1623–1628.
26. **Suter MA, Aagard-Tillery KM.** What changes in DNA methylation take place in individuals exposed to maternal smoking in utero? *Epigenomics* 2012; 4: 115–118.
27. **Ehrlich M.** DNA methylation in cancer: too much but also too little. *Oncogene* 2002; 21: 5400–5413.
28. **Liu L, Wylie RC, Andrews LG, Tollefsbol TO.** Ageing, cancer and nutrition: the DNA methylation connection. *Mech Ageing Dev* 2003; 124: 989–998.
29. **Michels KB, Harris HR, Barault L.** Birthweight, maternal weight trajectories and global DNA methylation of LINE-1 repetitive elements. *PLoS ONE* 2011; 6: e25254.
30. **Pavanello S, Bollati V, Pesatori AC, Kapka L, Bolognesi C, Bertazzoli PA.** Global and gene-specific promoter methylation changes are related to anti-BaP DNA adduct levels and influence micronuclei levels in polycyclic aromatic hydrocarbon-exposed individuals. *Int J Cancer* 2009; 125: 1692–1697.
31. **Jensen TJ, Novak P, Winek SM, Gandolfi AJ, Futscher BW.** Arsenicals produce stable progressive changes in DNA methylation patterns that are linked to malignant transformation of immortalized urothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 241: 21–29.
32. **Huang D, Zhang Y, Qi Y, Chen C, Ji W.** Global DNA hypomethylation rather than reactive oxygen species (ROS), a potential facilitator of cadmium-stimulated K562 cell proliferation. *Toxicol. Lett* 2008; 179: 43–47.
33. **Breton CV, Byun HM, Wenten M.** Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 462–467.
34. **Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C.** Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2010, 21: 214–222.
35. **Amaral PP, Clark MB, Gascoigne DK, Dinger ME, Mattick JS.** A reference database for long noncoding RNAs. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: D146–151.
36. **Du T, Zamore PD.** Beginning to understand microRNA function. *Cell Research* 2007; 17: 661–663.
37. **Kukreja EC, Yin C, Salloum FN.** MicroRNAs: New players in cardiac injury and protection. *Mol Pharmacol* 2011; 80: 558–564.
38. **Banerjee A, Luettich K.** MicroRNAs as potential biomarkers of smoking-related diseases. *Biomarkers Med* 2012; 6: 671–684.
39. **Xi S, Yang M, Tao Y, Xu H, Shan J, Inchauste SW, Zhang M, Mercedes L, Hong JA, Ran M, Schrupp DS.** Cigarette smoke induces C/EBP β -mediated activation of miR-31 in normal human respiratory epithelium and lung cancer cells. *PLoS ONE* 2010; 5: e13764; doi:10.1371/journal.pone.0013764
40. **Schembri F, Sridhar S, Perdomo C, Gustafson AM, Zhang XH, Bowers J, Vaziri C, Ott K, Sensinger K, Collins JJ, Brody JS, Getts R, Lenburg ME, Spirs A.** MicroRNAs as modulators of smoking-induced gene expression changes in human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 2319–2324.
41. **Maccani MA, Marsit CJ.** Exposure and fetal growth-associated miRNA alternations in the human placenta. *Clin Epigenetics*. 2011; 2: 401–404.
42. **Cuzin F, Rassoulzadegan M.** Non-Mendelian epigenetic heredity: gametic RNAs as epigenetic regulators and transgenerational signals. *Essays Biochem* 2010; 48: 101–106.
43. **Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S.** Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 76–95.
44. **Walker DM, Gore AC.** Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 197–207.
45. **Thomson T, Lin H.** The biogenesis and function of PIWI proteins and piRNAs: progress and prospect. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009; 25: 355–376.
46. **Siomi MC, Sato K, Pezic D, Aravin AA.** PIWI interacting small RNAs: the vanguard of genome defence. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol* 2011; 12: 246–258.
47. **Silva JM, Perez DS, Pritchett JR, Halling ML, Tang H, Smith DI.** Identification of long stress-induced non-coding transcripts that have altered expression in cancer. *Genomics* 2010; 95: 355–362.
48. **Lennartsson A, Ekwall K.** Histone modification patterns and epigenetic codes. *Biochem Biophys Acta* 2009; 1790: 863–868.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Drahošlava Hrubá, CSc.
 Ústav preventivního lékařství LF MU
 Kamenice 5, 625 00 Brno
 e-mail: hruba@med.muni.cz

Certified Tobacco Treatment Specialist (CTTS) – edukace specialistů pro léčbu závislosti na tabáku na Mayo Clinic

Alexandra Kmeťová

Již od roku 2005 pořádá Mayo Clinic, Nicotine Dependence Center, kurz Certified Tobacco Treatment Specialist (CTTS), který představuje velmi podrobnou a extenzivní edukaci zdravotníků (zejména nelékařů) v oblasti léčby závislosti na tabáku. Koná se 4krát ročně a pro svoji vysokou kvalitu se může pochlubit účastníky z více než 20 zemí světa. Edukace trvá týden, tedy 30 hodin. CTTS je zakončen testem sestávajícím z kazuistik a teoretické části formou multiple-choice testu. Úspěšné absolvování testu (tj. alespoň 80% úspěšnost) je podmínkou získání certifikátu. Dalším důležitým aspektem je nutnost kontinuálního vzdělávání v podobě kreditů pro obnovení certifikace. Jelikož je medicína rychle se rozvíjející obor včetně léčby závislosti na tabáku, je tento požadavek zcela na místě.

Program je velice důmyslně propracován na jednotlivá témata obsahující nejen teoretickou, ale také praktickou část. Ta spočívá ve skupinovém nácviku intervencí. CTTS je známým pojmem mezi danými odborníky po celém světě a je hodnocen jako špička v oboru. Kromě obecně dostupných informací mohu posloužit osobním dojmem, absolvovala jsem tento týdenní program v červnu 2012.

Začátek týdne byl věnován závislosti na tabáku jako chronické nemoci – zdravotní, ekonomické a sociální dopady užívání tabáku na společnost. Neurobiologie závislosti přiblížila mechanismy odehrávající se v mozku kuřáků po potažení z cigarety, což je základní podstatou vzniku fyzické závislosti a umožňuje uvědomit si mechanismus a význam užívání farmakoterapie. Důležité byly odkazy na medicínu založenou na důkazech. Zbytek prvního dne byl věnován motivačním rozhovorům jako naprosto esenciální formě komunikace s pacienty závislími na tabáku. Velký prostor patřil praktickému procvičování tohoto způsobu intervencování, jehož cílem je snížení rezistence a zvýšení motivace ke změně oproti stávajícímu chování. Komunikačními metodami jsou především otevřené otázky (Co můžete říct o...? Jaký je Váš dojem...? atd.), afirmace, dále reflektivní naslouchání a poslední komponentou je sumarizace toho, co nám pacient sdělil.

Druhý den začíná tematikou skupinových terapií, schématem vedení skupinových sezení, jejich náplní tím, dále se probírají základní etické aspekty týkající se léčby závislosti na tabáku a práce odborníka v této oblasti. Následuje další praktický nácvik motivačních rozhovorů, zbytek dne je věnován jednotlivým typům farmakoterapie – jejich indikacím, způsobu užití, dávkování, kontraindikacím, nežádoucím účinkům a v neposlední řadě i možným kombinacím léků. Zajímavým postřehem je daleko častější indikace kombinací terapie než u nás, což pravděpodobně mimo jiné souvisí i s tím, že u nás není farmakologie léčby závislosti na tabáku hrazena ze zdravotního pojištění, a to ani částečně.

Třetí den, středa, začíná edukací o dotaznících a škálách, které mohou být užity při diagnostice, následuje metodika založení a udržení provozu center pro závislé na tabáku. Velice podrobně je zpracovaná problematika kouření v těhotenství včetně zdůraznění nutnosti osobitého přístupu k těmto pacientkám. Zmíněny jsou i další specifické populace – závislí na jiných drogách, mentálně nemocní, adolescenti. Bohužel naprostá většina psychiatrů, zejména u nás, považuje léčbu závislosti na tabáku za tabu – zjevně opak je pravdou! Léčba závislosti na tabáku u stabilizovaných psychicky nemocných je nejen indikovaná, ale například pomáhá snížit dávky psychofarmak po zanechání kouření.

Vzhledem ke stále zvyšujícímu se počtu uživatelů bezdýmého tabáku je do curricula zahrnuta i tato oblast. Bezdýmý tabák je právě tou oblastí, kam se zejména v rozvinutých zemích s nekuřáckými veřejnými prostory přesouvá hlavní portfolio tabákového průmyslu. Zajímavým poznatkem je modifikace Fagerströмова testu závislosti na nikotinu pro uživatele porcovaného tabáku, kterých je v USA mnohem vyšší počet než v České republice. Následně je probírána i tematika ENDS (Electronic Nicotine Delivery Systems, u nás populární elektronické cigarety), která je vysoce aktuální. Dle legislativy FDA (Food and Drug Administration, USA) se jedná o tabákový výrobek, což kopíruje i česká legislativa. Dosavadní studie prokázaly stopový obsah tabákové specifických nitrosaminů, lidských karcinogenů a obsah nikotinu i v náplních označených názvem „bez obsahu nikotinu“. Ačkoliv se zcela jistě jedná o méně škodlivý tabákový výrobek než cigarety, studie prokazující bezpečnost a účinnost ENDS jako prostředku pro odvykání kouření nejsou k dispozici. Proto je také nelze doporučovat v rámci evidence-based medicine.

Závěrem lze shrnout vysokou úroveň kurzu, všichni přednášející patří mezi přední odborníky v dané oblasti. A navíc je zjevné, že jejich práce je baví!

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Alexandra Kmeťová

Centrum pro závislé na tabáku

III. interní klinika 1. LF UK a VFN a

Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN

Karlovo náměstí 32, 121 08 Praha 2

e-mail: alexandra.kmetova@lf1.cuni.cz

13. dermatologické sympozium „Jak léčím já“

Ústí nad Labem, 20. října 2012

Dne 20. října 2012 se v Ústí nad Labem konalo pod záštitou České dermatovenerologické společnosti ČLS JEP dermatologické sympozium. Sympozia se zúčastnilo 153 zdravotnických pracovníků, převážně lékařů, dermatologů, praktických lékařů, zdravotních sester z dermatologických pracovišť a laboratoří.

Sympozium zahájil předseda ČDS profesor MUDr. Petr Arenberger, DrSc. (Praha). Ve své přednášce „Je melanom (ne) léčitelný?“ uvedl, že i u pokročilých stadií melanomu existuje naděje na zastavení progresu a dokonce navození remise. Ipilimumab (biologikum) stabilizoval onemocnění v souboru 35 nemocných u 33 osob, u dvou pacientů došlo ke kompletní remisi.

MUDr. Monika Arenbergerová, MBA (Praha) uvedla základní principy „Ošetřování zralé, stárnoucí kůže“. Zdůraznila nutnost hydratace kůže nejen s použitím kosmetických preparátů, ale také dostatečným přísunem vody perorálně. Podrobněji se věnovala flavonoidům – univerzálním rostlinným pigmentům. Přestože hlavní vlastností flavonoidů je jejich „venoaktivita“, tzn. snižování kapilární permeability a fragility, jejich nezanedbatelnou vlastností využívanou v kosmetologii je ochrana proti škodlivému vlivu UV záření. Flavonoidy vychytávají volné radikály uvolňované působením slunečního záření. Volné radikály jsou zodpovědné za poškození nukleových kyselin, jsou schopny destruktivně reagovat s fosfolipidovou membránou buněk (princip „zasítování“ buněčných membrán) s následným vysušením až zánikem buněk. (Obecně se tento proces označuje jako „programovaná smrt buněk“.)

MUDr. Hana Zelenková (Slovensko) v přednášce „Mini-invasivní postupy v kosmetické dermatologii“ doporučila a vysvětlila nové metody rejuvenace (omlazení) kůže, řešení vrásek, jizev, celulitidy a strií. Uvedla výsledky lipoliftingů, kryoliftingů, použití hedvábných vláken a výsledky po aplikaci různých typů masek.

MUDr. Hana Duchová, DrSc. (Ústí nad Labem) v přednášce „Léčba tří typů alopecie“ uvedla klasifikace alopecie odlišných příčin a metody léčby. Mezi nejčastější difuzní nejživčí alopecie patří alopecie androgenetická. Příčinou je vazba androgenních hormonů na vlasové struktury a snížené cévní zásobení. Léčba u mužů spočívá v blokádě enzymu 5- α -reduktáza konvertující neaktivní testosteron na jeho aktivní formu DHT (dihydrosteron) – finasterid – (Propecia, Proscar, dutasterid Avodart). U žen lze aplikovat antiandrogeny (cyproteron), estrogeny nebo kombinace (DIANE 35). Místní léčba u obou pohlaví je stejná – jedná se o preparáty zvyšující cévní zásobení vlasových struktur (minoxidil – Neocapil, Aminexil SP94, Neoptide, Kerium, Renokin a další). Léčba je dlouhodobá. Mezoterapie – znamená vpravování účinných látek injekčně k vlasovým strukturám do oblasti mezodermu, proto mezoterapie. Efekty léčby jsou dobré, pokud se nejedná o velmi pokročilou alopecii, u níž došlo k ireverzibilní involuci (zániku) vlasových folikulů. Jizvící alopecie: k jizvení dochází v důsledku

různých chorob (hluboké mykózy a podobně). U dalších jizvících alopecií (pseudopelade, jizvící frontální alopecie) s neznámou etiologií je léčba neúčinná. „Folliculitis decalvans“ s klinicky výraznými zánětlivými perifolikulárními změnami je ovlivnitelná antibiotickou léčbou. Ložiskové alopecie s předpokladem iniciace onemocnění autoimunitními mechanismy jsou ovlivnitelné celkově aplikovanými kortikosteroidy. Krátkodobá pulzní léčba je vhodnější než dlouhodobá aplikace malými dávkami kortikosteroidů. Místně se doporučují imunologicky nebo iritačně působící látky – diphencypron, dithranol (cignolin).

MUDr. Marta Hašková (Ústí nad Labem) v přednášce „Akné – nevhodná a vhodná léčba“ s respektováním doporučení expertní skupiny Evropských odborníků (2012) seznámila lékaře s klasifikací akné a novými metodami léčby precizněji navazujícími na klasifikaci. V léčbě acné comedonica jsou doporučeny lokální retinoidy (deriváty vitamínu A), nebo azelaová kyselina (Skinoren) nebo benzoyl peroxid BSA (Eclaran). Nedoporučují se celková ani lokální antibiotika, hormonální antiandrogeny, isotretinoin (Roaccutane). V léčbě acné papulopustulosa je doporučen adapalene (lokální retinoid) a benzoyl peroxid BSA. Doporučená je dále fixní kombinace clindamycin (Dalacin) a benzoyl peroxid BSA. Alternativou je azelaová kyselina (Skinoren). U závažné formy papulopustulózní akné se doporučuje místní léčba kombinovaná s aplikací systémových antibiotik (doxycyklin, aminocyklin, azitromycin). U velmi závažných forem papulopustulózní akné, u acné nodularis/conglobata – nejzávažnějších forem akné – lze aplikovat isotretinoin (Roaccutane). Antiandrogeny nejsou zahrnuty do prověřených metod léčby akné. Riziko trombózy je nutné vzít v úvahu (European-based Guidelines for the Treatment of Acne. JEADV 2012; 26(Suppl 1)).

MUDr. Hana Duchková, DrSc. (Ústí nad Labem) v přednášce „Rosacea – léčba“ uvedla nejen nový názor na etiologii onemocnění, ale také novou klasifikaci a vhodnost léčby s přihlédnutím k symptomům onemocnění. Rosacea je primárně zánětlivé onemocnění klasifikované podle klinických příznaků na stadia: 1. rosacea erythematosa teleangiectatica, 2. rosacea papulopustulosa a 3. glandulární hyperplastická rosacea. Oční rosacea není definovaná jako zvláštní stadium. Podobně tak rosacea fulminans není variantou rosacey. V etiologii rosacey se v poslední době přisuzuje význam antimikrobiálním peptidům – cathelicidinům. Cathelicidiny za normálních okolností slouží jako „antibiotika lidské kůže“. Ve zvýšených hodnotách indukují zánět a zvyšují cévní permeabilitu. Přítomnost *Helicobacter pylori* a *Demodex folliculorum* a jejich působení představují rizikové, zhoršující faktory, nemají kauzální význam. Mezi místní léky patří metronidazol, kyselina azelaová a preparáty se sírou. Mezi celkové léky patří doxycyklin, minocyklin a azitromycin. Pro závažná stadia je doporučen isotretinoin. (Elewski BE, et al. Rosacea – global diversity and optimized outcome: International consensus from the Rosacea international Expert Group. JEADV 2011; 25: 188–200).

ABSTRAKTA

MUDr. Nina Benáková (Praha) v přednášce „Úskalí v léčbě rosacey“ navázala na předchozí téma „rosacea – léčba“. Obě přednášky byly prezentované formou diskuze. Rosacea představuje jednu z nejčastějších obličejových dermatóz. Její průběh je chronický, střídají se období relativní stability s obdobími exacerbace. Vzhledem k této lokalizaci se jedná o psychosociálně výrazně stigmatizující chorobu. I přes pokroky v odhalování etiopatogeneze a různá publikovaná doporučení představuje rosacea nadále heterogenní skupinu z několika hledisek.

Toto sdělení bylo prezentováno formou diskuzních vstupů do hlavní přednášky prim. H. Duchkové. Novinky jsou čerpány především z recentní (září 2012) edukační přednášky Management of rosacea pro americký doškolovací portál Medscape Dermatology Education, vedené předními specialisty – prof. Webster GF, prof. Thiboutot D, prof. Leyden JJ. (www.medscape.org).

Prim. MUDr. Lubomír Drlík (Kožní oddělení Šumperk) přednesl velmi zajímavou přednášku „Akarodermatitidy (detektivní pátrání)“ s dokonalou ikonografií na téma velmi častých, ale často nepoznaných kožních změn vyvolaných parazity. Akarodermatitidy představují svým častým výskytem a divergentními klinickými obrazy zajímavou oblast dermatologie. Mnohé případy jsou chybně diagnostikovány a léčeny. Autoři shrnují letité zkušenosti v této oblasti. Mimo teorie a klinických případů ukazují také na zajímavé histopatologické souvislosti.

RNDr. Eva Holubová (Praha) přednesla sdělení na téma léčivé byliny a dermatologie „Léčivé byliny používané v dermatologii“. Racionální fytoterapie popisuje farmakologicky účinné procesy, které zásadně podléhají vzorci Dávka – Účinek – Vztah. Je známo velké množství částečně chemicky definovaných chemických látek, jejich účinek a obzvláště vzájemné spolupůsobení jsou ale většinou zcela neznámy. Rostlinné obsahové látky působí často synergicky, jsou účin-

nější než čisté substance. Evropa dnes používá k léčebným účelům asi 200 bylin, celosvětově je používáno cca 10 000. Zevně účinné skupiny účinných látek: saponiny, flavonoidy, fytoosteroly, éterické oleje, třísloviny. Cílem přednášky byla prezentace léčivých bylin, jejich historie a okruhů použití v dermatologii.

Alexandr Moróc (Ústí nad Labem) věnoval přednášku metodám flebologického vyšetření, a spolu s primářkou H. Duchkovou prezentoval sdělení na téma Atopická dermatitida WET-WRAP metodou.

Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc., prezentoval přednášku „Fotodynamická léčba – je úspěšná?“ Fotodynamická léčba (PDT) představuje fotodestrukci kožních nádorů intenzivním viditelným světlem (600–800 nm) po předchozí (poměrně selektivní) fotosenzibilizaci derivátem hematoporfyrinu. Některá pracoviště korektivní dermatologie začínají využívat PDT k fotorejuvenaci kůže.

MUDr. Hana Zelenková (Slovensko) s kolegyní přinesly poznatky z denní praxe pod názvem „Čo život dal alebo ... a čo ste ešte možno nevideli, nevedeli a nepočuli“.

MUDr. Jaroslav Dragon (Ústí nad Labem) proslovil přednášku „Zajímavá kazuistika méně častého kožního onemocnění“.

MUDr. Eduard Hrnčíř (Ústí nad Labem) uvedl kazuistiku „Aplasia cutis congenita“.

MUDr. Václava Pospíšilová (Liberec) přednesla přednášku „Problematika alergií na kovy ve stomatologii, ortopedii a jiných oborech“.

MUDr. Hana Duchková, DrSc.

Kožní sanatorium s.r.o.
Velká Hradební 47, 400 01 Ústí nad Labem
e-mail: duchkova@koznisanatorium.cz

Miniinvazívne postupy v kozmetickej dermatológii

H. Zelenková, A. Nejdková

Neštátne zdravotnícke zariadenie, dermatovenerologické oddelenie sanatórneho typu – DOST Svidník, Slovenská republika

V estetickej medicíne stále viac pacientov aj lekárov dáva prednosť minimálne invazívnym a cenovo dostupným metódam, ktoré nevyžadujú nákladné prístrojové vybavenie. Samozrejmosťou je ale očakávaný výborný estetický efekt. Ošetrovania sa môžu vykonávať samostatne, alebo sa využívajú možnosti účelnej kombinácie rôznych, už v praxi dávno overených metód. Ide predovšetkým o metódy rejuvencie a riešenia vrások, či jaziev, celulitídy, strií. Lipolifting, kry-

olifting, Ligth face botox, aplikácia PRP, hodvábne vlákna, masky DIZAO by mali patriť do portfólia dermatológa zaoberajúceho sa estetickou dermatológiou.

Léčba tří typů alopecií

H. Duchková

Kožní sanatorium, Ústí nad Labem

Klasifikace: 1. nejizvící alopecie (telogenní, anagenní), 2. jizvící alopecie, 3. ložisková alopecie.

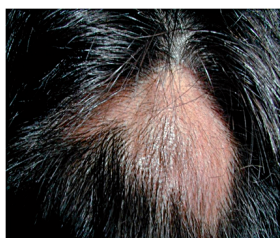
Mezi nejčastější difúzní alopecie patří **alopecie androgenetická**. Vznik podmiňují androgenní hormony a snížené cévní zásobení vyživovací papily a vlasového folikulu. Léčba u mužů: medikamentózní blokáda enzymu 5- α -reduktázy



Obr. 1 Alopecia areata před léčbou



Obr. 2 Alopecia areata – po léčbě (celkové kortikosteroidy, místně cygnolin)



Obr. 3 Alopecia areata před léčbou



Obr. 4 Alopecia areata po léčbě (místní léčba cignolin)

může proces alopecie zastavit, někdy zvýšit množství vlasů. Používá se finasterid – Propecia, Proscar, dutasterid Avodart. Preparáty mohou snižovat prostatický antigen – signál rakoviny prostaty. U žen se aplikují (ne příliš často) antiandrogeny (cyproteron), estrogeny nebo kombinace. Preparáty mají řadu vedlejších účinků. Místní léčba u obou pohlaví je stejná – jedná se o preparáty zvyšující cévní zásobení folikulů (Minoxidil, Aminexil SP94 – zvyšuje prokrvení a likviduje zaškrucující kolagenní struktury kolem folikulů, preparáty s estrogeny a kortikosteroidy – efekt léčby není jednoznačný. Nověji prověřované preparáty Neoptide, Kerium a Renokin (obsah peptidů je důležitou součástí preparátů) mají při dlouhodobé aplikaci dobrý efekt (příklad: Neoptide – jedno balení = 3 měsíce, nutné opakovat, Renokin = za 5 měsíců zlepšení). Mezoterapie – znamená vpravování účinných látek injekčně k vlasovým strukturám, do hloubky 4 mm. **Jizvící alopecie:** jediná z jizvících alopecií má relativní naději na úspěch léčby – folliculitis decalvans (antibiotika eliminují stafylokoky). **Ložiskové alopecie:** jednoznačně se přechodně zlepšení u ložiskových alopecií docíluje po aplikaci kortikosteroidů, nejlépe v pulzech, jednorázových vyšších dávkách (Prednison 60 mg/die/3 dny). Dlouhodobá léčba malými dávkami kortikosteroidů nemá význam. Selhal také cyklosporin. Místně se doporučují iritující látky – diphencypron, dithranol.



Obr. 5 Pseudopelade – jizvící alopecie, alopecia cicatricata

Akné – nevhodná a vhodná léčba

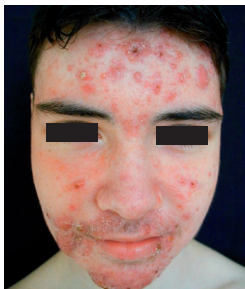
M. Hašková
Kožní sanatorium, Ústí nad Labem

Klasifikace akné podle „European-based Guidelines for the Treatment of Acne“ 2012: acne comedonica, acne papulopustulosa (mírná forma), acne papulopustulosa (těžká forma), acne nodularis/conglobata. Ve sdělení jsou uvedeny nedoporučené a doporučené léčebné postupy.

V patofyziologii akné se uplatňují čtyři patogenetické faktory:

1. produkce mazu mazovými žlázami,
2. porucha keratinizačního procesu,
3. *Propionibacterium acnes* – folikulární kolonizace,
4. uvolňování zánětlivých mediátorů.

V léčbě akné je třeba rozhodnout, zda léčit místně, kterými prostředky, a kdy je nutné aplikovat systémovou terapii. U nemocných s mírnou formou akné – acne comedonica se doporučují lokálně retinoidy, azelaová kyselina nebo benzoyl peroxid. U středně závažné formy akné – acne papulopustulosa se doporučují různé kombinace místních léků: Adapalene + benzoyl peroxid (BPO) nebo BPO + clindamycin. Vhodné jsou i kombinace místních léků se systémově aplikovanými antibiotiky (doxycyklin, azitromycin). Doporučená je kombinace adapalene + celková antibiotika, nebo azelaová kyselina + systémová antibiotika, nebo BPO a systémová antibiotika. U závažných papulopustulózních a nodulárních forem je kromě výše uvedených kombinací doporučen isotretinoin. Isotretinoin je také indikován u nejtěžší formy akné – acne conglobata. Alternativou pro akné u žen je hormonální antikoncepce + lokální léčba nebo antibiotika systémově a antikoncepce. Mezi lokální léky patří clindamycin a erytromycin. Clindamycin je účinnější než erytromycin, BPO je účinnější než lokální antibiotika – clindamycin a erytromycin. Některé studie dokazují, že BPO je účinnější než azelaová kyselina. Fixní kombinace adapalene s BPO je účinnější než samotná aplikace adapalenu a účinnější než samotný BPO. Systémová léčba je obecně chápána jako účinnější než léčba lokální. Nebylo to však potvrzeno ve všech randomizovaných studiích. Naopak některé studie svědčí pro superioritu lokální terapie. Zásadním lékem u těžkých forem akné je isotretinoin, který je indikován při selhání antibiotik a lokální terapie. U velmi těžkých forem akné je isotretinoin nezbytným lékem, dokonce lékem první volby. Jeho včasná aplikace může zabránit pozdější



Obr. 6 Acne vulgaris conglobata před léčbou (Foto M. Hašková)



Obr. 7 Zlepšení po celkové léčbě isotretinoinem (Foto M. Hašková)

ABSTRAKTA

tvorbě jizev. Počáteční dávka isotretinoinu je 0,5 mg/kg/den. Isotretinoin se nedoporučuje aplikovat u dětí mladších 12 let. Dlouhodobá aplikace lokálních antibiotik může vést k navození rezistence bakterií lokalizovaných na kůži, celkově aplikovaná antibiotika mohou vést k rezistenci na bakteriální flóru celého těla.

Rosacea – léčba

H. Duchková

Kožní sanatorium, Ústí nad Labem

Rosacea je primárně zánětlivé onemocnění klasifikované podle klinických příznaků na stadia:

1. rosacea erythematoso teleangiectatica,
2. rosacea papulopustulosa a
3. glandulární hyperplastická rosacea.

Oční rosacea není definovaná jako zvláštní stadium. Podobně tak rosacea fulminans není variantou rosacey. V etiologii rosacey se v poslední době přisuzuje význam antimikrobiálním peptidům – cathelicidinům. Cathelicidiny za normálních okolností slouží jako „antibiotika lidské kůže“. Ve zvýšených hodnotách indukují zánět a zvyšují cévní permeabilitu. Přítomnost *Helicobacter pylori* a *Demodex folliculorum* a jejich působení představují rizikové, zhoršující faktory. Mezi místní léky patří metronidazol a kyselina azelaová a sufacetamide 10% + síra. Mezi celkové léky patří doxycyklin, minocyklin a azitromycin. Pro závažná stadia je doporučen isotretinoin.



Obr. 8 Rosacea granulomatosa s postižením obličeje a krku (Foto H. Duchková)



Obr. 9 Rosacea – zvláštní granulomatózní forma

Úskalí v léčbě rosacey

N. Benáková

Medicinské centrum Praha a Dermatovenerologická klinika
1. LF UK, Praha

Rosacea představuje jednu z nejčastějších obličejových dermatóz. Její průběh je chronický, střídají se období relativní stability s obdobími exacerbace. Vzhledem k této lokalizaci se jedná o psychosociálně výrazně stigmatizující chorobu. I přes pokroky v odhalování etiopatogeneze a různá publikovaná doporučení představuje rosacea nadále heterogenní skupinu, a to jak z hlediska:

1. etiopatogeneze: neuropeptidy a neurogenní zánět versus antimikrobiální peptidy, resp. postižení cév versus folikulů, „který cytokin je hlavní?“,
2. fenotypu: angiektázie versus papulopustuly versus pyéma,
3. terapie: „ekzémový“ versus „akné přístup“.

Další úskalí v léčbě a zvládnání této choroby představuje někdy rozpor mezi teorií a praxí, mezi doporučeními vycházejícími z publikovaných prací (kde ale nejsou zahrnuty magistraliter preparáty, resp. co není publikováno v časopisech s impakt faktorem, jako by neexistovalo) a empirickou zkušeností lékaře. V reálném životě navíc není řídká situace, kdy současně s rosaceou probíhá v obličeji ještě jiná dermatóza. Ty lze nazvat (podobně jako pět nejvýznamnějších zvířát v Africe) velkou pětkou: akné, seboroická dermatitida/seborea, atopická dermatitida/atopie, periorální dermatitida a intolerantní pleť/reaktivní kůže.

Tedy je třeba sledovat novinky v odborné literatuře a aktualizovat své léčebné postupy, ale současně i používat zásady zdravého rozumu. U každého pacienta se doporučuje postupovat individuálně, nicméně zkušenosti z malých souborů pacientů nelze paušálně zobecňovat. Na druhé straně je třeba v klinické praxi hledat souvislosti a analogie – „náhoda přeje připraveným“. A konečně i při čtení seriózních klinických prací je třeba brát v potaz fakt, že se studované populace mohou od „naší české“ lišit jak geneticky, tak působením zevních vlivů, tj., nelze tyto zkušenosti mechanicky převádět do naší praxe.

Léky používané k léčbě rosacey nemají jednotný mechanismus účinku, ve světle současných poznatků se označují jako imunomodulační či protizánětlivé. V lokální léčbě sem patří v první linii doxycyklin, metronidasol, azitromycin, klindamycin a kyselina azelaová. Ve druhé řadě jsou uváděny další, které vypovídají o uvedeném souběhu s jinými dermatózami, tedy síra, ichtamol, benzoylperoxid, výjimečně též pimekrolimus či takrolimus (jsou totiž popsány případy nejen folikulitidy, ale přímo i rosacey indukované lokálními imunomodulátory).

Optimální postup při vyšetřování pacienta zahrnuje tyto položky:

1. podrobná anamnéza – včetně dotazů na atopii a její markery, předchozí léčbu, veškerou dermokosmetiku, celkové léky aj. vypořádané zhoršující či zlepšující vlivy,
 2. důkladné lokální vyšetření – i mimo obličej a s použitím diaskopie,
 3. edukace – o chorobě, prevenci, možnostech a limitacích léčby,
 4. volba léčby a péče o kůži (dermokosmetika, fotoprotekce) – včetně instruktáže – toleranční test a správná aplikace léčiv,
 5. termín příští kontroly – compliance, úprava léčby.
- Jako u jiných chronických dermatóz je smyslem pacienta naučit svou chorobu zvládat, tedy kromě režimových opatření umět správně zvolit a používat léky pro akutní a udržovací léčbu.

Akarodermatitidy (detektivní pátrání)

L. Drlík¹, L. Pock²

¹Nemocnice Šumperk

²Dermatohistopatologická laboratoř s.r.o., Praha

Akarodermatitidy – onemocnění způsobená roztoči – jsou v běžné praxi dermatologa poměrně frekventovanou diagnózou. V některých případech mohou představovat značný diagnostický a léčebný problém. V přednášce jsou představeny zhruba 17leté zkušenosti s těmito onemocněními. Pacienti přicházejí s dermatitidami poměrně širokého klinického spektra od velmi nenápadných projevů charakteru prurigo acuta – subacuta, scabieiformními dermatitidami a na druhé straně až po generalizované makulózní nebo multiformní obrazy, dokonce s projevy imitujícími imunobulózní dermatózy (bulózní pemphigoid, dermatitis herpetiformis Dühring – a to i histologicky). V některých případech byla nutná hospitalizace pacienta s celkovou léčbou kortikosteroidy, většinou však stačí symptomatická terapie antihistaminiky a zevními steroidy společně s eliminací roztočů z domácího nebo pracovního prostředí.

Původci bývají nejčastěji *Cheyletiella* (postižení zejména chovatelé psů), čmelíkovití – *Dermanyssus gallinae*, *Eulaelaps stabularis* (chovatelé slepic, lidé provozující domácí hospodářství, při řezání staršího uskladněného dříví apod.), roztoči ze skupiny *Acarinae* – *Acarus tritici*, *Acarus siro* při práci s uskladněným obilím. Ke stanovení diagnózy je potřebná zejména pečlivá anamnéza (koupe domácího zvířete, brigádnické práce, topení v krbu), klinický obraz (diagnóze může pomoci případný nález centrálních vpichů), léčebná odpověď, epidemiologické souvislosti, eliminační a expoziční test, mikroskopická identifikace roztoče (z prachu, ze srsti zvířat), vliv provedené dezinfekce. V některých popisovaných případech byla hlášena nemoc z povolání. Šlo o masivní napadení pracovníků kravína roztoči migrujícími z opuštěných vlaštovčích hnízd dermatitidami, které si vynutily pracovní neschopnost. V dalším případě to byli zaměstnanci statku, kteří vyklízeli slámu kontaminovanou masivně pomnoženými roztoči z hnízd myšovitých hlodavců.

Diagnostické určení bývá v mnoha případech pro zkušeného lékaře otázkou několika cílených anamnestických údajů a klinického obrazu, mnohé případy ale byly odhaleny až na základě návštěvy parazitologa v ohnisku nákazy, případně delšího sledování postižených v čase a epidemiologických souvislostí. Téma akarodermatitid bylo publikováno v časopisu Česko-slovenská dermatologie v roce 2001 a v Referátovém výběru z dermatovenerologie v roce 2011.



Obr. 10 Akarodermatitida



Obr. 11 Akarodermatitida - detail

Léčivé byliny používané v dermatologii

E. Holubová

Naturprodukt CZ, spol. s r.o., Praha

Racionální fytoterapie popisuje farmakologicky účinné procesy, které zásadně podléhají vzorci Dávka – Účinek – Vztah. Je známo velké množství částečně chemicky definovaných chemických látek, jejich účinek a obzvláště vzájemné spolupůsobení jsou ale většinou zcela neznámy. Rostlinné obsahové látky působí často synergicky, jsou lépe účinné než čisté substance.

Evropa dnes používá k léčebným účelům asi 200 bylin, celosvětově je používáno cca 10 000. Zevně účinné skupiny účinných látek: saponiny, flavonoidy, fytosteroly, éterické oleje, tříslovinny.

Cílem přednášky je prezentace léčivých bylin, jejich historie, obsahových látek a okruhů použití v dermatologii.

Metody flebologického vyšetření

A. Moróc

Kožní sanatorium, Ústí nad Labem

Flebologické vyšetření je vyžadováno před chirurgickým výkonem na žilách dolních končetin, před skleroterapií, při kvantifikaci chronické venózní insuficience a odhalení dalších hemodynamických změn v žilním systému dolních končetin.

Po dokonale odebrané anamnéze se provádí zevrubné přístrojové vyšetření.

Předmětem sdělení je seznámení s typy vyšetření, které nabízí přístroj Smartdop 45 (vyšetření rychlosti toku krve (bidirekcionální Doppler), digitální fotopletysmografie a pneumopletysmografie).

WET-WRAP metoda - video - atopická dermatitida

A. Moróc, H. Duchková

Kožní sanatorium, Ústí nad Labem

V posledních dvou dekadách je wet-wrap terapie (WWT) obhajována jako relativně bezpečná a účinná intervence u dětí s těžkým či refrakterním typem atopické dermatitidy. WWT je definována jako léčebná metoda používající dvou vrstev tubulární bandáže nebo gázy, s první vrstvou vlhkou a druhá vrstva je suchá.

WWT se aplikuje v kombinaci s ředěnými kortikosteroidy a je pokládána za léčbu vhodnou u dětí s atopickou dermatitidou. Oceňován je okamžitý chladivý efekt, ústup mokvání, rychlé zlepšení kožního zánětu a markantní redukce stresujícího svědění.

ABSTRAKTA

Fotodynamická léčba – je úspěšná?

K. Ettlér, J. Bartoňová

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK, Hradec Králové

Fotodynamická léčba (PDT) představuje fotodestrukci kožních nádorů intenzivním viditelným světlem (600–800 nm) po předchozí (poměrně selektivní) fotosenzibilizaci derivátem hematoporphyrinu. Jako prekurzor fotosenzibilizátoru se v dermatologii používá kyselina 5-aminolevulová (ALA) nebo její metylester (Metvix® creme). K výhodám PDT patří selektivita, kosmetický výsledek, k nevýhodám hlavně vysoká cena metody, časová náročnost a bolestivost pro pacienta. I když PDT je indikována pro povrchové nádorové afekce jako aktinická keratóza, těžký bazaliom a m. Bowen, lze ji využít i pro některé dermatózy. Ložiska psoriázy, bradavice, m. Darieri, mycosis fungoides. Použití u psoriázy však zatím nepřechází standardní fototerapii UVB 311 nm, naopak je pro bolestivost špatně snášena.

Slibné se zdá mezioborové použití: např. PDT těžké aktinické cheilitidy může předejít vermiliektomií (lip-shaving), nebo PDT kraurosis vulvae může zabránit trvalém zmrzačení vulvektomií. PDT lze navíc mnohokrát opakovat i kombinovat s jinými léčebnými metodami (např. kryoterapií).

Nedocenitelnou službu může poskytnout fotodynamická diagnostika (PDD): detekce fluorescence akumulovaného protoporphyrinu po ozáření Woodovým světlem určí rozsah kožního nádoru, jehož klinické ohraničení není zřetelné, a umožní tak kompletní odstranění nádorové tkáně nebo posouzení úspěšnosti zákroku.

Některá pracoviště korektivní dermatologie začínají využívat PDT k fotorejuvenaci kůže.

Čo život dal alebo ... a čo ste ešte možno nevideli, nevedeli a nepočuli

H. Zelenková, Stracenská J.

DOST Svidník, Slovenská republika

Práca dermatológa je nielen náročná a krásne kreatívna, ale pacienti často vedú vylúdiť svojimi výrokmi na tvári terapeuta údiv. Niekedy pre pacienta nepríjemné a stresujúce situácie v konečnom dôsledku tiež zasluhujú láskavý úsmev a porozumenie. S čím sa dá na ambulancii stretnúť, uvidíte...

Zajímavá kazuistika méně častého kožního onemocnění

J. Dragon

Privátní ordinace, Ústí nad Labem

Prvním krokem při léčbě pacientů je stanovení diagnózy, což nemusí být vždy úplně jednoduché.

Druhým krokem je zvolení vhodné adekvátní léčby, což u některých diagnóz je crux medicorum.

Stačí vždy tyto dva kroky k vyléčení pacienta?

Aplasia cutis congenita

E. Hrnčíř

Kožní oddělení Nemocnice Ústí nad Labem

Kazuistika prezentuje případ genodermatózy, která je charakterizovaná absencí části kůže při narození, s variabilním rozsahem postižení.

Problematika alergií na kovy ve stomatologii, ortopedii a jiných oborech

V. Pospíšilová

Kožní oddělení Nemocnice Liberec

Dermatovenerologie s možností vyšetřování kontaktní alergie je dobrým pomocníkem pro jiné obory, kde alergie na kovy, pryskyřice, příp. jiné materiály bývá závažnou komplikací mnohdy složitých, ekonomicky náročných operací. Nejčastější komplikace jsou způsobeny alergiemi na kovy – nikl, kobalt a chrom. Kontaktní alergie ve stomatologii, ortopedii byly mnohdy odhaleny až po použití pro pacienta nevhodného materiálu – alergenu. Mnohdy prokázána alergie způsobuje nejen lokální komplikace, ale je i spouštěcím faktorem celkových reakcí. Vyšetření epikutánních testů u pacientů s anamnestickým kontaktním ekzémem může snížit riziko alergických komplikací při chirurgických zákrocích.

Konference psychosomatické medicíny v Liberci

Liberec, 10. až 12. října 2012

Ve dnech 10. až 12. října 2012 se v Liberci sešli zastánci psychosomatické medicíny na své 14. celostátní konferenci s mezinárodní účastí. Téma konference pokrývalo široké spektrum problematiky: Tělo – Duše – Vztah. Odeznělo 18 přednášek a proběhlo 15 workshopů. Jak je zde zvykem, všichni přednášející mají k dispozici 30 minut, ve kterých mohou využít dostatek času na diskuzi k přednášenému tématu. Přednášky probíhají v plénu, takže nikdo nemusí přebíhat, jak je běžné na většině konferencí. Většina z asi 200 účastníků zůstává po celé 3 dny.

Další pozoruhodnou tradicí těchto libereckých konferencí je fakt, že je pořádána nezávisle na farmaceutických firmách a obchodnících se zdravotní technikou a materiálem. Sponzorem bývá nadace Zdraví Preciozy, a.s. Nezávislost je pro tuto oblast medicíny zřejmě velmi důležitá, a to zdaleka ne jen materiální. Bez dostatečné podpory ministerstva rezortu, bez opory výzkumu, bez lékařských kateder na univerzitách je obtížné udržet solidní úroveň lékařské praxe s psychosomatickým zaměřením. To, co je motorem snahy udržet a rozvinout psychosomatickou medicínu také u nás, je stále stoupající počet pacientů, kteří se bez komplexní, bio-psycho-sociálně orientované léčby nemohou vyléčit. Také stoupající informovanost veřejnosti v tom hraje svou roli. Zdá se, že i ekonomický tlak na medicínu může být užitečný, když němečtí kolegové tvrdí, že každé euro, které vloží do psychosomatické medicíny, se jim trojnásobně vrátí. Tohle všechno však se tentokrát účastníků konference jakoby netýkalo.

První den se věnovali tématu u nás dlouho zanedbávanému, totiž práci s tělem. Po úvodní přednášce psychiatricky Aleny Večeřové-Procházkové (Od somatizace k vědomému bytí), pokračovala Daniela Stackeová z fakulty tělesné výchovy a sportu UK (Využití kinezioterapie v terapii psychosomatických pacientů), Běla Hátlová z Ústecké PF (Psychomotorická terapie, historická východiska a současnost), pak Clara-Maria Lewitová (Propriocepce a exterocepce: vnitřní a vnější: propojený svět), Květa Palusková (Práce s tělem v biodynamické psychoterapii) a sérii žen završila vynikající přednáškou o svérázném vlastním výzkumu tělového přenosu v taneční terapii Angličanka Andrea Mala. Prvním mužem, který přerušil tuto sérii vynikajících přednášejících žen, byl anglicky hovořící Eli Weidenfeld, který měl na svůj výklad

tělové terapie celých 90 minut. V dalších workshopech se představili Jana Lewitová, V. S. Lenz a R. S. Roeberts, taneční terapeuté ze sousedního Saska, Monika Stehlíková Lešková a Michal Kryl. Další den byl orientován více na psychoterapii a vztah s pacientem. Vedle prezidenta konference Jana Poněšického (Co léčí ve vztahu?), vystoupil i doc. Jiří Šimek (Fenomenologie psychosomatických poruch) a Ingrid Strobachová (Pane, pojďte si hrát). V dalším bloku plný sál pozorně naslouchal filozofické úvaze prof. Anny Hogenové (Tělo a čas) a odměnil ji bouřlivým potleskem. Psychiatr Martin Konečný přednášel na téma Základní a speciální psychosomatická péče v ordinaci psychiatra a psychoterapeuta a Radana Syrovátková uzavřela přednáškou na téma raný pohybový vývoj ve světle somatických projevů „já“ a naopak. V odpoledních dílnách se představili Vladimír Dvořáček, Michal Vančura, Lucie Pelková, Jarmila Klímová, R. A. Machander.

Konference vyvrcholila společenským rautem s koncertem. Krajská vědecká knihovna poskytuje pro přátelské setkání tohoto druhu vynikající prostředí. V sobotu bylo stále ještě co sledovat. Ať už Karel Balcar (Uvádění studentů 3. LF UKJ do psychosomatického uvažování), tak především Marek O. Vácha byli vynikající řečníci a sklidili oprávněný potlesk. Téma výuky bylo v centru pozornosti i doc. Marcely Bendové z Brněnské LF MU. Ta také obdržela za svůj přínos pro psychosomatiku Cenu Jana Poněšického. V posledním bloku přednášek se dále drželo téma spirituální dimenze, které výtečně zahájil Marek O. Vácha. Jak Ludmila Bartůšková (Spirituální dimenze nemoci), tak Debora Martásková (Duchovní psychoterapeutická péče) byly velmi příznivě přijaty. Závěr konference patřil Ivetě Zedkové s tématem Pohyb ve vztahu, vztah v pohybu. V kuloárech se šušovalo, že to nebyla konference, ale psychosomatický svátek. Sejdeme se zase za 2 roky. Více informací o konferenci včetně nahrávek přednášek najde zájemce na www.lirtaps.cz.

MUDr. Vladislav Chvála

Středisko komplexní terapie
psychosomatických poruch
Jáchymovská 385, 416 10 Liberec
e-mail: chvala@sktlib.cz

Konference Otevřené inovace pro zdraví: strategie do roku 2020 – Innovahealth v rámci předsednictví Kypru Evropské Unii

Kypr, 11. až 13. října 2012

Ve dnech 11. až 13. října 2012 se na Kypru v rámci kyperského předsednictví EU konala mezinárodní konference Otevřené inovace pro zdraví: strategie do roku 2020 – Innovahealth, kterou spolupořádala Evropská Komise (EK). Cílem konference bylo vytvořit fórum pro otevřenou diskuzi o významu „Open Innovation“ (OI) jako platformě, na níž se budou diskutovat a řešit hlavní problémy v oblasti zdraví v EU s výhledem do roku 2020 a v souladu s připravovaným rámcovým programem EU, HORIZONT 2020. Proto byli pozváni vědečtí pracovníci, zástupci průmyslu, patientských organizací, ministerstev a investorů, zejména významní představitelé farmaceutického průmyslu a významných evropských iniciativ, jako např. Iniciativy pro inovativní léčiva (IMI), Evropské federace farmaceutického průmyslu a asociací (EFPIA) apod.

Konferenci zahájil dr. Stavros Malas, ministr zdravotnictví Kypru přestavením globálních problémů, jímž Evropa v současnosti čelí v oblasti zdraví a biomedicínského výzkumu: „Velká většina členských států EU čelí širokému spektru zdravotních problémů svých občanů. Evropská strategie 2020 směřuje k „Inovační Unii“, jejímiž hlavními body jsou zlepšení podmínek a přístupu k financování výzkumu a inovací a přenosu inovativních myšlenek do produktů a služeb, které podpoří růst a nové pracovní příležitosti.“

Následovaly krátké projevy eurokomisařů; Maire Geoghean Quinnová, eurokomisařka pro výzkum a inovace a Johna Dalli, eurokomisaře pro zdraví a spotřebitelskou politiku. Maire Geoghegan Quinnová zmínila mimo jiné projekty financované EU v 7. rámcovém programu (7.RP), bylo a je financováno více než 700 výzkumných projektů, s dotací více než 30 bilionů EURO, spolupracuje na nich více než 100 států z celého světa a hlavními tématy vědecko-výzkumných projektů jsou vzácné choroby, traumatické poranění mozku (TBI), výzkum v oblasti rakoviny, kardiovaskulární choroby, diabetes a obezita, apod. M. Quinnová dále uvedla akce a aktivity, které se vztahují k podpoře biomedicínského výzkumu a vývoje v oblasti výchovy a vzdělávání nejen zdravotnických profesionálů, ale i laické veřejnosti a vedou ke zdravému životnímu stylu, zlepšení kvality života nejen formou zlepšené zdravotní péče, ale větší osobní zainteresovanosti a odpovědnosti za „své“ zdraví.

Excelentní biomedicínský výzkum bude významně finančně podporován i v připravovaném rámcovém programu EU na roky 2014–2020, HORIZONT 2020 (H2020), v jehož rámci budou podporovány inovace a investice z privátní sféry. M. Quinnová představila základní rysy H2020: nárůst investic 80 bil EUR v letech 2014–2020 na vědu, výzkum a inovace, program bude jednodušší ve všech aspektech (jako např. příprava a podávání návrhu projektu, zjednodušení finančních schémat, IPR, etických pravidel apod.), počítá se s větší podporou malých a středních podniků. EK bude významně podporovat technologické platformy a iniciativy, jako např. IMI a Evropskou platformu pro klinické testy (European and Developing Countries

Clinical Trials Partnership, EDCTP). Mezi priority bude patřit excelence výzkumu, „open access“ publikace, a konkurenceschopnost. Bude významněji stimulována účast průmyslu ve výzkumných projektech a podporována další témata jako nové business modely odpovídající „open innovation“, patenty a prototypy. Závěrem M. Quinnová konstatovala, že OI je nejlepší využití stávajících znalostí a inovací v péči o pacienta a biomedicínském výzkumu.

John Dalli zdůraznil, že OI je směřována k široké a vysoce kvalitní péči o pacienty, k využití moderních technologií, udržování kontinuálního inovativního procesu, a je plně inkluzivní, tj. zahrnující všechny možné aktéry: průmysl, občanskou společnost, policy makers, eHealth, personalizovanou medicínu (PM), výživu, výchovu a vzdělávání. Cílem OI je lepší péče pro více občanů EU, narovnat vztahy pacient a poskytovatel zdravotní péče, zabezpečit kontinuitu zdravotní péče pro všechny, podpořit interoperabilní systémy pro výměnu informací, širší a významnější využití eHealth aplikací a nástrojů. V nejbližší době bude prevence chronických chorob významnější ve vztahu ke stárnoucí populaci v celé EU. Bude třeba větší podpora wellbeing, vynaložit další úsilí k omezení kouření, alkoholismu, drog, obezity a významně podpořit zdravou výživu zejména u dětí, EK bude usilovat o větší kontrolu cukrů a solí a aditiv v potravinách a nápojích. EK bude nadále podporovat „společné programové iniciativy (JPI) “More years -better lives“ a “ Healthy ageing “. Cestou inovací se akceleruje proces zlepšení zdraví občanů EU a národní zdravotní systémy a následně evropský systém zdravotní péče.

Poté následoval program rozdělený do workshopů: personalizovaná medicína, preventivní zdraví a wellness, eHealth pro udržitelnou zdravotní péči, výchova a vzdělávání, výživa a zdravotní péče, tvorba otevřeného inovačního ekosystému.

Na **workshopu** věnovaném **personalizované medicíně** se představili dva řečníci – Jacky Vonderscher, viceprezident firmy Roche, a Ian Walker, viceprezident firmy Caris Life Sciences. J. Vonderscher charakterizoval současné pojetí personalizované medicíny (PM). PM je personal healthcare, tedy osobní zdravotní péče. Charakterizoval hlavní aspekty personalizované medicíny; lidé nejsou stejní a stejně nereagují na určitou terapii, léky apod. Jen 50 % stávajících pacientů profituje ze stávající léčby, ale ceny výzkumu, klinických testů a léků dramaticky rostou.

Klíčovými momenty nejbližší budoucnosti jsou stanovit vhodné péči pro každého jednotlivého pacienta s využitím posledních vědeckých poznatků technologií, přístupů a postupů.

J. Vonderscher zmínil významnou bariéru pro lepší přijetí PM veřejností, vhodné a objektivní nasměrování médií, aby zpřístupnila a otevřela pochopitelně problematiku PM nejširší veřejnosti tak, aby byla PM přijímána veřejností mnohem vstřícněji a s větší důvěrou a to v celém procesu PM: od výzkumu a vývoje biomarkerů, sekvenování třetí generace, principy epigenetiky, vstupu farma sektoru do

výzkumu a vývoje, a také základní principy farmakogenetiky a farmakogenomiky a stratifikace pacientů.

Potřeby pro nejbližší budoucnost jsou: nový design klinických testů, zavedení, resp. zavádění principů a metod systémové biologie, modelování a simulace, biomarkery, výchova a vzdělávání a nové metody klasifikace a taxonomie nemocí.

Ian Walker se zaměřil na individualizovanou onkologickou léčbu.

Firma Caris Life Sciences se specializuje na výrobu onkologických léků. Individualizovaná léčba rakovin je jedním z příkladů aplikace principů PM v onkologické léčbě. I. Walker uvedl seznam stávajících léků, dnešní léky jsou sice cílené, ale vysoce toxické a tento problém vyřeší přijetí a aplikace principů PM: v současné době se hledají další specifické biomarkery; I. Walker představil přehled cílených terapií za posledních 30 let, za poslední 3 roky nastal významný pokrok, například u malobuněčné rakoviny plic – bylo objeveno mnoho mutací k primární rezistenci, proto je nyní širší škála přístupu k rozhodování o vhodnosti terapie pro každého. Je však potřeba nové taxonomie nemocí, jsou třeba nové nástroje pro rozhodování lékaře jak zvolit vhodnou terapii, např. TI = terapeutický index hodnotící zlepšení stavu pacienta. Individualizovaná péče využívá komplementární technologie, které ne vždy fungují optimálně. Bude třeba se zaměřit na pochopení individualizací rakovin, nové diagnostiky, rostoucí počet cílených terapií, to je stávající problém PM. Zmenšuje se skupina pacientů, kteří nezabírají na žádnou léčbu, a to je pozitivní zpráva.

Situace v USA je daleko před EU, a proto je třeba akcelarovat inovativní přístupy.

Na **workshopu** věnovaném **vzdělávání a výchově**, vystoupili Alastair Benbow, prezident Evropské rady pro výzkum mozku (EBC) a Theodoros Kyprianou z jednotky intenzivní péče všeobecné fakultní nemocnice v Nikózii.

A. Benbow představil EBC jako organizaci, která sdružuje pacienty, profesionály, vědce, průmysl, patientské organizace apod. Míse organizace je podpořit výzkum v oblasti mozku, zlepšit kvalitu života pacientů s poškozením mozku,

a různými formami „brain disorders“. V následující části prezentace se A. Benbow zaměřil na vzdělávací programy, které jsou k dispozici v rámci EU. V prezentaci byly představeny moduly vzdělávání podporované IMI a EK, které jsou k dispozici na webových stránkách IMI, <http://www.imi.europa.eu/#&panel1-2>“panel1-2.

A. Benbow představil aktivity EBC na následující období; velkou kampaň zaměřenou na význam výzkumu mozku postupně v Evropě v roce 2014, v Severní Americe v roce 2015 a v Asii v roce 2016, veškeré informace o této iniciativě jsou na stránkách: <http://www.ageofthebrain.org/>.

T. Kyprianou, situaci ve vzdělávání zhodnotil z pohledu akutní péče. Celkový počet lůžek v nemocnicích (nejen na Kypru) klesá, ale rostou počty lůžek akutní zdravotní péče. Pacient odchází z nemocnice do domácí péče tak rychle, jak je to možné, a je snaha přizpůsobit podmínky domácí péče co nejpodobněji nemocničnímu režimu léčby. K tomu je možné a třeba využívat stávající technologie, počítače a počítačové aplikace, mobilní přístroje přes internet a GSM spojení s lékařem a vzdělávat nejen zdravotní profesionály, ale i pacientovy blízké, kteří o něj v domácím prostředí pečují. Přes tyto možnosti se ale celková péče o pacienty po propuštění v domácí péči nezlepšuje adekvátně.

Nedostatečně využíváme všechny možnosti výchovy a vzdělávání nejen budoucích profesionálů.

Výstupem konference INNOVAHEALTH bude společné prohlášení, které bude předloženo Radě pro konkurenceschopnost a Radě zdravotních ministerstev v prosinci 2012.

Veškeré informace o konferenci jsou uvedeny na webových stránkách konference a kyperského předsednictví: <http://www.innovahealth.ws/>

doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.

Technologické centrum AV ČR
Ve Struhách 27, 160 00 Praha 6
e-mail: kinkorova@tc.cz

Psychotraumatológia – Attachment – Psychoterapia, bio-psycho-sociálne aspekty

Trenčín, 8. novembra 2012

Dňa 8. novembra 2012 sa v Trenčíne konala konferencia s názvom Psychotraumatológia- Attachment-Psychoterapia, bio-psycho-sociálne aspekty, ktorá mala multidisciplinárny charakter. Organizačne a/alebo záštitou sa na nej podieľali viaceré inštitúcie z SR, ČR a dve medzinárodné inštitúcie. Súčasťou konferencie boli prednáškové bloky, workshopy a posterové prezentácie. Prezentovaných bolo 15 prednášok, 9 workshopov a 14 posterov.

Prvý prednáškový blok bol venovaný vzťahovej väzbe (attachment), druhý psychickej traume a tretí neuro/

biológii vzťahovej väzby, psychickej traumy a psychoterapie. Paralelne s tretím prednáškovým blokom prebiehali workshopy.

Prednášky boli limitované na maximálne 13 minút. Aby boli minimálne 2 minúty na diskusiu, workshopy mali rezervovaných 90 minút. Postery boli k dispozícii počas celej konferencie.

Na konferencii sa zúčastnilo 465 účastníkov prevažne z SR a ČR. Išlo o lekárov, psychológov, sociálnych pracovníkov, sestry magisterky a študentov v uvedených odboroch.

SJEZDY

Konferencia sa stretla s pozitívnymi ohlasmi, diskusie boli živé. Bola publikovaná tlačová správa pre médiá (<http://www.changenet.sk/?section=spr&x=693310>, <http://www.topky.sk/cl/13/1330695/Konferencia-Psychotraumatologia--Attachment---Psychoterapia--P-A-P->). Pasívni účastníci mali pridelené 4 kredity od SACCME.

Keďže prednáškové bloky a 4 workshopy boli audiovizuálne zaznamenávané, časom budú uverejnené na www.vydavateststvo-f.sk.

Prednášky, postery, a workshopy prepracované do článkov budú publikované v časopise Psychiatria Psychoterapia Psychosomatika (www.psychiatria-casopis.sk).

doc. MUDr. Jozef Hašto, PhD.

Pro mente sana
Palackého 21, 911 01 Trenčín, SR
e-mail: j.hasto.tn@gmail.com

XV. Liberecké osteologické dny

Liberec, 8. a 9. listopadu 2012

Jubilejní osteologické dny proběhly letos v termínu 8. a 9. listopadu 2012 opět v Naivním divadle, které poskytlo opravdu reprezentativní prostory s velmi dobrou akustikou sálu. Odborná náplň prvního dne obsahovala vzdělávací přednášky o vyšetřovacích metodách od prostého snímku až k metodám MR.

V první bloku tří přednášek shrnul dr. Jan Beran problematiku poranění celé páteře s jejich základním rozdělením a s přehledem a praktickými ukázkami vyšetřovacích metod u jednotlivých oblastí.

Dr. J. Hořejš z VFN Praha se ve své přednášce věnoval jednotlivým kasuistikám, sdruženým do bloků s problematikou RTC hodnocení náhrad kloubů a kostních nádorů.

V dalším průběhu přednesl doc. J. Šprindrich dvě sdělení Úrazy lopatky – tato oblast je málo vyšetřovaná, ale často se na lopatky při úrazech hrudníku příliš nepomýšlí. Druhá prezentace, označená jako Čestná přednáška MUDr. Jaroslava Berana, CSC., pojednávala o vyšetřování pacientů s revmatologickými onemocněními.

Čtvrteční část byla tradičně zakončena přednáškou o ušlechtilých destilátech a večerním posezením v restauraci Ene Bene,

ale, vzhledem k 15. výročí akce, bylo mezi obě aktivity vloženo představení Naivního divadla, Budulínka, oceněné za sezonu 2011/2012 několika cenami. Jako poslední dostala hra Cenu Divadelních novin v kategorii Alternativní divadlo.

Páteční část byla opět rozdělena na přehledné přednášky, ty byly věnované problematice ligamentum costoclaviculare (dr. J. Koudelová, FN Plzeň), přímé MR artrografii (dr. A. Šprláková-Puková, FN Brno) a zobrazení femoropatelního kloubu (dr. J. Brtková, FN Hradec Králové). Závěr pátečního dopoledního bloku vyplnily krátké přednášky, velmi dobře připravené a věnované celému rozsahu vyšetřování pohybového aparátu od klasického RTC zobrazení přes sonografii po magnetickou rezonanci.

Akce se zúčastnilo 60 radiologů.

MUDr. Jan Beran, Ph.D.

ZRIR IKEM
Videňská 1958/9, 140 00 Praha 4
e-mail: honza.beran@gmail.com

3. Zirmův olomoucký diskuzní den

Olomouc, 17. listopadu 2012

V sobotu 17. listopadu 2012 se v prostorách Právnické fakulty Univerzity Palackého v Olomouci uskutečnil 3. Zirmův olomoucký diskuzní den, kterého se zúčastnilo 298 oftalmologů (258 z České republiky, 40 ze Slovenské republiky). Ačkoliv jsou cílovou skupinou oftalmologové první linie či zaměstnanci menších nemocnic, byli k našemu potěšení přítomni opět i kolegové pracující ve fakulturních nemocnicích.

Každý ze tří bloků byl moderován specialistou v dané oblasti z týmu lékařů Oční kliniky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci (LF UP) a Fakultní nemocnice Olomouc a (FNOL). Na začátku bloku panelisté uvedli dané téma soubornými referáty, po nichž byla téměř celá hodina věnována diskusi, rozebírání minikazuistik a reakcím na dotazy

z auditoria. Ke všem tématům a jejich úskalím se také mohli všichni účastníci vyjádřit během četných hlasování, která probíhala v diskuzních částech bloků.

První blok moderovaný MUDr. Martou Karhanovou, FEBO, byl věnován binokulárnímu refrakčnímu vyvážení (ideální kombinaci brýlových skel). RNDr. František Pluháček, Ph.D. (Katedra optiky Přírodovědecké fakulty UP) podrobně rozebral metody používané k docílení binokulární akomodační rovnováhy. Bc. Ing. Ivan Vymyslický (PPO – První poradenská optická) nás velmi poutavou formou zavedl do pravidel předpisu prizmatické korekce (vyrovnání neparalelního postavení očí optickým hranolem). Pro většinu z nás bylo velmi překvapivé zjištění, že asi u 75 % nositelů brýlí je přítomno



Obr. Organizační tým a panelisté (zleva):
 doc. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO (přednosta Oční kliniky LF UP a FNOL), MUDr. Hana Pešková (Oční ambulance, Praha), MUDr. Bc. Barbora Varadyová (Dětská oční klinika LF MU a FN, Brno), MUDr. Marta Karhanová, FEBO (Oční klinika LF UP a FNOL), doc. MUDr. Šárka Pitrová, CSc., FEBO (předsedkyně České oftalmologické společnosti, Privátní oční klinika JL, Praha), prim. MUDr. Klára Marešová, Ph.D. (Oční klinika LF UP a FNOL), prim. MUDr. Erika Vodrážková (předsedkyně Slovenské oftalmologické společnosti, Očná klinika SZU a UNB, Bratislava), MUDr. Pavlína Hrabčíková (Oční klinika LF UP a FNOL), doc. MUDr. Zuzana Hlinomazová, Ph.D. (Oční klinika LF MU a FN, Brno; Evropská oční klinika Lexum)

skryté šilhání. MUDr. Bc. Barbora Varadyová (Dětská oční klinika LF MU a FN, Brno) se zaměřila na praktická doporučení pro správné vyplnění brýlového receptu. Prim. MUDr. Klára Marešová, Ph.D., se ujala organizace druhého bloku, který se zabýval sledováním progresu glauko-

mu. Přední čeští glaukomatologové a prezidentka Slovenské glaukomové společnosti prim. MUDr. Erika Vodrážková (Očná klinika SZU a UNB, Bratislava) představili aktuální možnosti monitorování dynamiky strukturální (změny na terči zrakového nervu a ve vrstvě nervových vláken sítnice) a funkční (defekty v zorném poli) progresu glaukomu.

Ve třetím bloku vedeném MUDr. Pavlínou Hrabčíkovou jsme se zabývali problematikou neinfekčních keratitid (zánět rohovky v souvislosti s celkovými autoimunitními chorobami). Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc. (III. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická LF UP a FNOL) nás seznámil s pohledem revmatologa na oční postižení u revmatických chorob. Stanovisko dermatologa na imunitně podmíněná kožní onemocnění související s očním postižením prezentoval MUDr. Jan Šternberský (Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FNOL). Přednáškovou část bloku uzavřela přední specialista na onemocnění rohovky doc. MUDr. Zuzana Hlinomazová, Ph.D. (Oční klinika LF MU a FN, Brno; Evropská oční klinika Lexum) svoji přednáškou na téma Onemocnění rohovky v souvislosti s imunologicky podmíněnými onemocněními.

V předvečer odborného programu probíhaly již tradičně kurzy vedené zkušenými optometry s tématem Stanovení subjektivní refrakce, které se opět setkaly s velkým zájmem oftalmologů.

Diskuzní den ukončila svým vystoupením doc. MUDr. Šárka Pitrová, CSc., FEBO (předsedkyně České oftalmologické společnosti), která ocenila vysokou odbornou kvalitu diskuzního dne při zachování praktičnosti doporučení pro naši každodenní práci.

Děkujeme Konferenčnímu servisu UP za organizační zajištění diskuzního dne.

MUDr. Petr Mičák

Oční klinika LF UP a FNOL
 I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
 e-mail: mlcakpetr@seznam.cz

20. onkologicko-urologické sympozium a 16. mammologické sympozium

Praha, 21. až 23. listopadu 2012

Ve dnech 21. až 23. listopadu 2012 se uskutečnilo již 20. onkologicko-urologické sympozium a 16. mammologické sympozium pořádané Onkologickou klinikou 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice a Nadačním fondem Onkologie pro 21. století ve spolupráci s Urologickou klinikou 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol a Radioterapeuticko-onkologickým oddělením FN Motol. Prostory pro jednání poskytl Zdravotnické zařízení MV ČR a a Policejní akademie ČR.

Hlavní organizátorkou obou sympozií byla opět profesorka MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., primářka Onkologické kliniky 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, společně s profesorem MUDr. Markem Babjukem, CSc., přednostou Urologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, a prim. MUDr. Janou Prausovou,

PhD., MBA, z Radioterapeuticko-onkologického oddělení FN Motol. Záštitu na sympozii měl ředitel Thomayerovy nemocnice MUDr. Karel Filip, CSc., MBA, Česká onkologická společnost a Česká urologická společnost ČLS JEP. Účastníci získali kredity České lékařské komory.

Témata onkourologické konference tradičně alterují a letošní setkání bylo věnované karcinomu močového měchýře a karcinomu ledviny. Nádory močového měchýře patří v České republice mezi nejčastější lokality. Většina z nich je diagnostikována v nepokročilém stadiu, ale jejich průběh je spojen s vysokým rizikem recidiv. Největší část přednášek byla věnována diagnostickým postupům a chirurgické léčbě nádorů močového měchýře. Pro účastníky byly asi

SJEZDY



nejužitečnejší diskuze o multimodalitní terapii. Právě toto symposium je jedním z mála, které tyto mezioborové diskuze umožňuje a stimuluje díky účasti urologů, radiačních a klinických onkologů.

V nádorech ledviny je Česká republika dlouhodobě na prvním místě na světě, a to z dosud nejasných příčin. Přednášky se věnovaly celému spektru problematiky – od diagnostiky přes chirurgickou léčbu až po cílenou léčbu pokročilého/metastatického renálního karcinomu.

Řada přednášejících zdůraznila význam hodnocení prognostických faktorů v jednotlivých fázích terapie. Přednášející přední urologové upozornili na expandující možnosti chirurgické léčby karcinomu ledviny, včetně minimálně invazivních postupů.

Účastníci symposia si svoje klinické vědomosti mohli ověřit a konfrontovat s panely vybraných expertů v rámci prezentací kazuistik.

Navazující 16. mammologické symposium obsahovalo tři sekce věnované diagnostice, onkologické léčbě a chirurgické léčbě karcinomu prsu. Zazněly zajímavé prezentace o mamografickém screeningu a vyšetřování žen s vysokým rizikem

karcinomu prsu. Největší diskuzi stimulovaly přednášky o současných trendech radioterapeutické a chirurgické léčby, v nichž jde o minimalizaci terapie při zachování léčebných výsledků a snížení rizika dlouhodobých komplikací multimodalitní terapie. Část vystoupení pojednávala také o podpůrné terapii pacientek s karcinomem prsu, včetně prevence a léčby kostních metastáz a neurotoxicity spojené s chemoterapií.

Abstrakta ze symposií byla publikována ve sborníku vydaném nakladatelstvím Galén (Vybrané otázky – Onkologie XVI., Praha 2012, ISBN 9788072629527).



doc. MUDr. Tomáš Büchler, PhD.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice
Vítěnská 800, 140 59 Praha 4
e-mail: e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

XIV. Beskydské alergologické a imunologické dny

Malenovice, 23. a 24. listopadu 2012

Opět po roce na podzim se setkali alergologové a kliničtí imunologové na svém tradičním odborném semináři v Malenovicích pod Lysou horou.

Dvoudenní seminář byl sestaven z mnoha různorodých témat, která spojovala problematika jejich společné klinické odbornosti. Páteční odpolední seminář byl zahájen zajímavou přednáškou na téma Imunonutrice (RNDr. Petr Šíma, Mikrobiologický ústav AV Praha). Z imunonutritologie jsme přeskočili do infekcologické tematiky. MUDr. Pavlína Hrabčíková z oční kliniky FN Olomouc se zaměřila na klinické aspekty diagnostiky a léčby herpetických keratitid. Zajímavou diskuzi rozpoutala následující prezentace pana primáře MUDr. Zenona Lasoty z novojičínské nemocnice,

která byla orientována na imunologickou léčbu těžkých forem dětského atopického ekzému.

Své nezastupitelné místo mají na Beskydských dnech klinické kazuistiky. Letos se kazuistikami obtížně léčitelného astmatu zabývala MUDr. Patricie Popelková (FN Ostrava) a doc. MUDr. Jaromír Bystroň (FN Olomouc).

Sobotní dopolední odborný program započala velmi prakticky zaměřená přednáška MUDr. Jaroslava Matušky z Brna na téma Kojenecká strava z pohledu evropské gastroenterologie a možnosti ovlivnění alergického stavu kojence. S úskalími interpretace nádorových markerů nás renomovaně seznámil doc. RNDr. Kristián Šafarčík, Ph.D. z FN Ostrava. Do problematiky složitosti transplantace plic nás zaskvětila opět

MUDr. Patricie Popelková z plicní kliniky FN v Ostravě. Závěrem zazněla přednáška MUDr. Boženy Kalabusové z Přerova o zkušenostech s léčbou novými antihistaminiky a velmi přínosným zakončením semináře bylo sdělení doc. MUDr. J. Bystroně o novinkách v oboru alergologie a klinické imunologie.

Letošní Beskydské dny alergologie a klinické imunologie se opět pokusily přispět k rozšíření teoretických i praktických znalostí a zkušeností lékařů. Příští rok nás čeká již 15. ročník

a my se budeme snažit vytvořit interaktivní a přínosný program pro všechny zájemce o tento zajímavý lékařský obor.

MUDr. Mořic Jurečka

ambulance AKI Příbor

742 58 Příbor

e-mail: moric.jurecka@seznam.cz

EFMA Forum 2013

March 21–22, Riga, Latvia

The European Forum of Medical Associations (EFMA) meeting is going to take place in the capital city of Latvia – Riga on March 21–22, 2013. For 30 years EFMA has organized this annual Forum together with the WHO Regional Office for Europe. The 2010 EFMA Forum took place in St. Petersburg, in 2011 in Brussels and in 2012 in Yerevan.

The 2013 EFMA Forum is supported by the World Health Organization (WHO) Regional Director for Europe Mrs. Zsuzsanna Jakab and the Minister for Health of the Republic of Latvia Mrs. Ingrida Circene.

Organizers: The Forum is organized by EFMA Secretary General, Leah Wapner and the President of the Latvian Medical Association, Pēteris Apinis, together with the EFMA Liaison Committee. The Director for the organization of the Forum is Professor Dzintars Mozgis (Latvia).

Participants: The medical associations, unions and chambers from the WHO European Region are invited to participate in the EFMA Forum.

EFMA is the only forum which brings medical associations from all parts of the European Region, East and West, together. It therefore provides an excellent ground for these culturally and socially diverse nations to come together and exchange experiences. This is an opportunity to discuss the different systems, traditions and possibilities. We hope that representatives from all of the European Region will attend the forum.

Objectives: The goal of the Latvian Medical Association and EFMA-WHO for the Forum in Riga is to create a dialogue and a bridge between different medical organizations in Europe, placing an emphasis on the exchange of experience between medical associations from all countries.

There is great diversity in the experiences among European countries regarding issues concerning the possibilities of medical NGO's to solve problems connected to public health in their respective countries.

Topics to discuss

Ways and channels to foster Public Health information literacy within medical communities following the European policy framework Health 2020.

How national medical unions, chambers and associations are disseminating the most important information to all the doctors in their respective countries by means of professional

journals, web sites, smart phones or other communication channels.

For this reason we are inviting the Chief Editors of national medical associations', chambers' and associations' journals and website's Creative Editors to attend the EFMA 2013 Forum.

Doctors and pharmaceuticals: attitudes, choices, cooperation

The relationship between doctors and the pharmaceutical industry, will be discussed looking at their cooperation, and possible dependence. Activities in the distribution of over-the counter drugs and food supplements together with drug pricing, research and innovation will be presented in the session.

Mental health among health professionals

Mental health of doctors, auto medication, burn out on the one hand, prevention and support on the other – all this and concrete experiences will be presented and discussed.

Professional autonomy and Self-Governance

Providing health care in the best interest of our patients – how much independence is necessary?

The Latvian Medical Association and the EFMA-WHO organizing committee are working to find the most proficient, interesting, knowledgeable, popular and attractive lecturers for all four main topics as well as looking forward to most interesting discussions under the leadership of excellent moderators.

The Latvian Medical Association is organizing a Forum with a rich scientific program with a high quality of speakers. There will be a social event program on March 20–22 including an official reception at the Latvian Medical Association, daily cultural program for accompanying persons and final after Forum event on March 23.

Organizing committee (Latvia)

Dr. Peteris Apinis, President of Latvian Medical association
peteris@arstubiembra.lv

Prof. Dzintars Mozgis dzintars@mozgis.lv

Dr. Liene Puke liene@arstubiembra.lv (contact person)



Profesor MUDr. Jaroslav Páv, DrSc., přední osobnost české diabetologie

Každý rok, když přijedu v dubnu na výroční sjezd českých a slovenských diabetologů do Luhačovic, se mi vybaví řada osobností z domova i ze zahraničí, které jsem v tomto lázeňském městě poznal.

Na mnohé z nich mám osobní vzpomínky, neboť pro mne znamenali uvedení do diabetologické obce; mnozí z nich již nejsou mezi námi. Právě takovou osobností, o níž jsem slyšel mnohem dříve, a to již za dob studií na gymnáziu a později na fakultě, byl můj učitel profesor MUDr. Jaroslav Páv, DrSc. Vlastně jsem měl obrovské štěstí, že již za studií jako studentská vědecká síla v Laboratoři pro endokrinologii a metabolismus při III. interní klinice Fakulty všeobecného lékařství v Praze jsem se věnoval vztahům mezi zevně a vnitřně sekretorickou částí slinivky břišní. A právě tato oblast mě přivedla do pracovního kontaktu s profesorem Pávem, který působil na III. interní klinice. Již první setkání mě utvrdila v představě, že profesor Páv je člověk mimořádných osobních kvalit. Ale vraťme se nejprve zpět a připomeňme alespoň některá biografická data.

Narodil se v Manětíně u Plzně 26. ledna 1923. Po maturitě v Praze v roce 1942 pracoval jako chemický laborant, neboť nemohl za protektorátu studovat na vysoké škole. Po válce se ihned přihlásil na lékařskou fakultu v Praze, kterou ukončil v roce 1949. V nemocnici v České Lípě získal první zkušenosti jako sekundární lékař a již zde se začal zajímat o endokrinologii a metabolismus. Pracoval nejprve v ambulanci pro onemocnění štítné žlázy a posléze i v poradně pro diabetiky. V roce 1953 byl přijat na místo vědeckého pracovníka do Ústavu pro výzkum výživy lidu v Praze, kde se věnoval diabetu. Zde vznikla jeho kandidátská práce „Lipoproteinová lipáza a metabolismus tuků u diabetu“. V roce 1961 nastoupil po konkurzu na III. interní kliniku Fakulty všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze, kde získal široký pohled na internu pod vedením profesora Josefa Charvátka. Intenzivně rozvíjel nejen činnost léčebně-preventivní, ale i vědecko-výzkumnou a pedagogickou. Právě pobyt na III. interní klinice mu umožnil uplatňovat hluboké znalosti, a to jak z oblasti diabetu a metabolismu, tak z interny jako celého oboru. V roce 1968 se habilitoval prací „K otázce vztahu mezi metabolismem glycidů a tuků“ a v roce 1981 mu byla udělena hodnost doktora lékařských věd na základě obhajoby práce „Význam stanovení inzulinémie u poruch přeměny sacharidů“. V roce 1985 byl jmenován profesorem pro obor vnitřní nemoci.

Od roku 1951 působil v České lékařské společnosti JEP (jako člen odborné společnosti diabetologické, endokrinologické a gastroenterologické), v roce 1955 se stal členem Společnosti pro racionální výživu. Od roku 1966 jako člen výboru České diabetologické společnosti prosazoval moderní směry v diagnostice a terapii diabetu. V roce 1990 byl jednomyslně zvolen předsedou této odborné společnosti, čímž její členové jasně

ocenili jeho význam pro českou diabetologii. Dále se aktivně podílel jako místopředseda Spolku lékařů českých v Praze na organizování jeho činnosti. Byl vyznamenán řadou cen České lékařské společnosti (Diabetologické společnosti, Spolku lékařů českých a Společnosti pro racionální výživu). Profesor Páv byl zvolen předsedou Organizačního výboru 28. výročního kongresu Evropské společnosti pro studium diabetu, který se konal v Praze v roce 1992. Tato velmi úspěšná akce, jež se stala do té doby největším lékařským kongresem pořádaným v naší republice (na kongrese bylo přes 5000 účastníků), byla vysoce oceněna čelnými představiteli nejen evropské, ale i celosvětové diabetologie. Dodnes mnozí z účastníků – a dnes čelní evropští diabetologové – vzpomínají právě na osobnost profesora Páva.

Profesor Páv byl především zkušeným široce vzdělaným internistou, jehož vizity na klinice směřovaly do hloubky problémů u každého nemocného. Vycházel z Charvátovy tradice, že vizita musí vést k myšlenkovému obohacení všech zúčastněných lékařů. Vždy měl přitom na mysli především dobro pacienta. Svým postojem byl příkladem medikům, které na klinice vychovával v medicínském myšlení. Věnoval se intenzivně pedagogické činnosti, a to jak na úrovni pregraduální, tak postgraduální. Neúnavně pracoval ve zkušebních komisích na fakultě i při atestacích z interny či diabetologie. Byl nekompromisním, ale přitom spravedlivým examinatorem, jehož základním požadavkem bylo lékařovo vzdělání. Vyvrcholením jeho didaktické práce v diabetologii se stala jeho monografie „Klinická diabetologie“ vydaná v roce 1988.

Hluboce se věnoval diabetologii, kterou na klinice průkopnický vedl. Stál u zrodu prvního stanovení koncentrace inzulinu v krvi v Československu. To bylo právě v Laboratoři pro endokrinologii a metabolismus krátce poté, co byl inzulin poprvé na světě stanoven Yallowovou a Bersonem v roce 1961. Studoval význam protilátek proti inzulinu. Jeho práce o této problematice publikovaná v časopisu The Lancet v roce 1963 je citována i v současných monografiích o diabetu vydaných v USA. Publikoval 175 prací v domácích i zahraničních časopisech, byl autorem čtyř samostatných monografií. Vedle ryze odborných článků je s jeho jménem nerozlučně spjata praktická diabetologie, totiž základy dietoterapie. Jeho monografie se staly zdrojem informací pro početné řady diabetiků, jimž pomohly pochopit význam dietního režimu v jejich životě.

Profesor Páv promítal do vědecko-výzkumné práce praktické problémy diabetologie. Tento přístup podmíněný letitými zkušenostmi byl vždy obohacením výzkumné činnosti a byl zpětně přínosem medicínské praxi. Profesor Páv založil na III. interní klinice v Praze diabetologickou školu, která vychází ze širokého pojetí interny, na níž navazuje diabetologie jako obor vyžadující hlubokou znalost biochemických a fyziologických zákonitostí a vztahů. To je bezesporu i základem současné moderní koncepce tohoto specializovaného oboru.

Byl jsem proto potěšen, že jsem od roku 1982 mohl výzkumnou činnost zaměřit do oblasti diabetu, a tak i více poznat osobnost pana profesora. Poznal jsem jeho skromnost a po-

koru, které byly tím zřetelnější, čím více toho věděl. Hlubší poznání vedlo k nejistotě, jestli to, co se nám původně zdálo jasné, je správné.

Profesora Páva jsem si vždy vážil nejen jako zkušeného odborníka, jehož pracovní styl jsem poznal jak na klinice, tak ve výboru České diabetologické společnosti, ale především jako člověka se vzácnými charakterovými vlastnostmi. Vždy si zachoval svůj zásadový a přitom vysoce humánní postoj, jímž byl oporou lékařského kolektivu i v dobách, kdy podobné

vlastnosti nebyly příliš moderní. Není proto náhodou, že se po roce 1989 stal předsedou Etické komise nemocnice a fakulty. Stal se váženou a uznávanou osobností jak na svém pracovišti, tak v naší odborné diabetologické společnosti.

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Ivan Illich LIMITY MEDICÍNY Nemesis medicíny – zaprodané zdraví

Brno: Emitos, spol. s r.o. 2012; 177 s. ISBN 978-80-87171-26-4.

Zásluhou MUDr. Radkina Honzáka jako překladatele a pracovníků brněnského nakladatelství Emitos vychází knížka poprvé publikovaná před šestatřiceti lety v Anglii pod titulem „Limits to Medicine. Medical Nemesis: The Expropriation of Health“. Ještě v témže roce byla přeložena do sedmi jazyků, znovu vydána v roce 1995 a naposledy roku 2010, což svědčí o její aktualitě, jak bylo nedávno připomenuto v British Medical Journal a jak zhodnotil v zasvěcené předmluvě k českému vydání MUDr. Vladislav Chvála. Poznává, že se může zdát, že nakladatelství přichází s touto knížkou se zpožděním o čtvrtstoletí, pozdě – s křížkem po funuse. Ale připomíná, že když zvážíme zpoždění, které má naše společnost díky specifickým historickým okolnostem za západním světem, lze říci, že přichází právě včas. A dodává, že po vlastní více než třicetileté zkušenosti s pacienty v praxi a po konfrontaci se současným zdravotnickým systémem a jeho důsledky, může jen potvrdit většinu toho, co Ivan Illich v této knížce píše – respektive psal.

Jde v podstatě o úvahu o důsledcích toho, co popsal roku 1999 jako „Vzestup a pád moderní medicíny“ James le Fanu a před ním již v roce 1989 Petr Škrabánek a James McCornick pod titulem (v českém překladu) „Pošetilosti a omyly v medicíně“. (O obou jsme referovali). Knížka I. Illiche je založena na rozboru rozsáhlého materiálu o postupné změně medicíny (téměř) v celém světě a o důsledcích medicinalizace života vlivem nové vyšetřovací a léčebné techniky, „farmaceutické invaze“, znevážením role lékaře, objevem nových nemocí a novou definicí zdraví – jednak jako ctnosti a něčeho, na co máme nárok a právo: a nakonec i ekonomizací smrti.

Problematiku „zaprodaného zdraví“ probírá autor v mnoha aspektech ve čtyřech oddílech, nadepsaných „klinická, sociální a kulturní iatrogenéza“ (I–III), jak to lze sledovat

v historii pojetí nemoci a způsobů její léčby, až po přehnané zdůrazňování prevence a snahu po eliminaci nemoci. O tom pojednává IV. oddíl pod titulem „politika zdraví“. Ze tří posledních kapitol v tomto oddíle o „specifické kontraproduktivité“, „politických protiopatřeních“ a „návratu zdraví“, je patrna autorova výtečná informovanost o ekonomické, kulturní a sociálně-politické situaci v různých zemích a jeho schopnost osvětlit souvislost mezi rozmáhající se technizací, zvědečtění života s problematickou už chybějící schopností člověka nepodlehout tomuto vývoji: Prosperující technika vede u většiny lidí k představě, že vše je možné, tedy i zajistit zdraví, definované dnes jako „wellbeing“, podle jednoho starého anglického lékaře jako schopnost pracovat, milovat a spát (Brit Med J 2011; 343: d5362)! Některé argumentace autorovy jsou již nečasové, ale jeho stanovisko k vývoji medicíny – zejména klinické/praktické, platí. (V též P. Lukl: Dvojí tvář lékařství dnes).

Je velikou zásluhou MUDr. Honzáka, že text, který není zrovna jednoduchý, výborně přeložil, že brněnské nakladatelství knížku vydalo, redakce přidala pod čarou vysvětlivky odborných výrazů a vazeb, že text je bez chyb a dobře se čte. Jde o problematiku znovu aktuální: Jistě je mnoho čtenářů, kteří v současné medicíně nevidí ani zaprodané zdraví ani neuznávají její limity. Nicméně věta, kterou autor knihu otevírá, stojí – dnes více než před 30 lety – právě u nás (jako jinde) za zamyšlení: Medicínský establishment se stal významným nebezpečím pro zdraví. A poslední věta je (doufejme) časným varováním: Nemesis medicíny je negativní zpětná vazba sociální organizace, která si stanovila za cíl zlepšení a zrovnoprávnění možnosti každého člověka vystupovat autonomně, a končí tím, že tuto možnost zničila.

MUDr. Pavel Jerie

Pavel Pavlovský a kolektiv
SOUDNÍ PSYCHIATRIE A PSYCHOLOGIE

Praha: Grada Publishing 2012; 232 s., 389 Kč. ISBN 978-80-247-4332-5.

Soudní psychiatrie a soudní psychologie jsou aplikované disciplíny řazené pod forenzní psychiatrii a forenzní psychologii. Vzájemně se v praxi doplňují, někdy i částečně překrývají – např. při hodnocení osobnosti člověka a jeho motivace. Řeší úkoly týkající se kupříkladu přítomnosti či nepřítomnosti duševní poruchy u člověka vyšetřovaného pro podezření ze spáchání trestného činu, vyjadřují se k možnostem jeho resocializace (nápravy), samozřejmě za předpokladu, že mu bude prokázána vina a bude odsouzen. Důležitá a nesnadná je i oblast věrohodnosti výpovědi u svědků (i dětských) a v uvádění příkladů z oblasti trestního práva by bylo možné dlouho pokračovat. Z občanskoprávní problematiky pro ilustraci zmíníme spory pozůstalých o dědictví, velmi rozsáhlé a nejednou mimořádně dramatické (a znalecky náročné, možná nejnáročnější) bývají řízení před opatrovnickými soudy mezi rodiči a někdy i prarodiči ohledně svěření dětí do péče a „úpravy styku“, řečeno jazykem opatrovnických soudů. Vidíme, že soudní znalci nalézají široké a nezastupitelné uplatnění v soudní praxi a napomáhají soudci (případně senátu) při rozhodování a naplňování pojmu spravedlnost, který je osou v životě rozvinutých lidských společností.

Recenzovaná práce vychází již ve 4. (aktualizovaném) vydání, přičemž prvé vydání knihy spatřilo světlo světa v roce 2001. Již tato skutečnost svědčí o její užitečnosti a potřebnosti.

A proč uveřejňujeme recenzi v Časopisu lékařů českých? Je tomu proto, že duch doby vede k nárůstu stížností a žalob na lékaře v klinické praxi. Tento jev je podporován ze strany advokacie – o motivaci tohoto trendu raději pomlčme. Pro lékaře je užitečné, aby byli více informováni o činnosti soudních znalců psychiatrů a psychologů. Lékaři by kupříkladu měli vědět, že na písemné dotazy soudů je správnou odpovědí jen odpověď lakonická – pouze zda určitá osoba je či není pacientem a v dalším je třeba odkázat na znalecký posudek. V kontaktu s advokáty doporučujeme co největší opatrnost až „podezíravost“. Rozhodně varujeme před dobrou vůlí a sdílností, neboť velmi lehce se pak staneme součástí soudního řízení a sporu. Může se stát, že pak proti nám bude zahájeno řízení související s ochranou osobnosti, porušením mlčenlivosti, poškozením pacienta apod.

Autorský kolektiv sestává ze čtyř zkušných soudních znalců, jež čtenáře seznamují s tím, co detailně znají ze své každodenní a mnohaleté praxe. Vedoucím týmu a editorem je doc. MUDr. Pavel Pavlovský, CSc., který zpracoval prvou část, v níž se věnuje zejména obecné psychopatologii a speciální psychiatrii. Druhá část je z pera dětské psychiatričky doc. MUDr. Evy Malé, CSc., jejímž tématem je pochopitelně forenzní pedopsychiatrie. MUDr. Ladislav Procházka do publikace přispívá zpracováním soudní sexuologie a psycholožka PhDr. Ludmila Šrutová pak pojednává o psychologické znalecké činnosti.

Tyto relativně samostatné části čtenářům recenze ještě více přiblížíme uvedením hlavních kapitol a podkapitol knihy.

1. Úvod – Pavel Pavlovský – (Historické poznámky. Legislativa. Psychiatrický znalecký posudek).
2. Obecná psychopatologie – Pavel Pavlovský – (Poruchy vědomí. Poruchy myšlení. Poruchy vnímání. Poruchy emotivity.

Poruchy jednání. Poruchy paměti. Poruchy intelektu. Poruchy pudů. Poruchy osobnosti. Vyšetřovací metody v psychiatrii.)

3. Speciální psychiatrie – Pavel Pavlovský – (Organické duševní poruchy Foo-Fo9. Duševní poruchy a poruchy chování vyvolané účinkem psychoaktivních látek F10-F19. Schizofrenie, schizofrenní poruchy s bludy a poruchy s bludy F20-F29. Afektivní poruchy F30-F39. Neurotické poruchy, poruchy vyvolané stresem a somatoformní poruchy F40-F47. Behaviorální syndromy spojené s fyziologickými poruchami a somatickými faktory F50-F59. Poruchy osobnosti a chování u dospělých F60-F69. Mentální retardace F70-F79.)

4. Forenzní pedopsychiatrie – Eva Malá – (Úvod a historické poznámky. Posuzování trestní odpovědnosti dětí a mladistvých. Posuzování svěřování dětí do péče. Hodnocení věrohodnosti. Týrané, zanedbávané a sexuálně zneužívané dítě. Problematika odškodňování. Způsobilost k právním úkonům. Základní rysy delikvence mladistvých v České republice.)

5. Soudní sexuologie – Ladislav Procházka – (Úvod. Sexuální chování. Forenzní posuzování sexuálního chování. Poruchy pohlavní identity. Poruchy sexuální preference. Poruchy sexuální preference a sexuální delikvence. Ochranné léčení sexuálních delikventů. Posuzování bolesti a ztížení společenského uplatnění u sexuálních poruch.

6. Psychologická znalecká činnost – Ludmila Šrutová – (Úvod. Psychologie, psychodiagnostika, metody psychologického vyšetření. Osobnost. Motivace. Věrohodnost.)

Použitá a doporučená literatura je vždy uvedena za každou kapitolou, závěrem celé knihy pak nalezneme poměrně stručný věcný rejstřík, jmenný rejstřík nebyl vypracován.

Za hlavní pozitivum recenzované práce považuji, že renomovaní znalci nám nabízejí sjednocující postoje k nejrůznějším aspektům závažné forenzní psychiatrické, sexuologické a psychologické problematiky. Jak již bylo řečeno, množství a úpornost soudních sporů, v nichž jsou vyžadovány znalecké posudky, narůstá (i kvalita práce advokátů), proto je požadavek shody v posouzení pochopitelný a správný. Je také důležité, že oblast soudní psychiatrie a soudní psychologie je v knize zpracována s ohledem na výrazné legislativní změny, které se dotýkají i znalecké činnosti (např. v roce 2010 vstoupil v platnost nový trestní zákoník).

Rád bych vyzdvihl i didaktickou úroveň knihy a práci editora. Text je přehledný, sdělení jasná, ke čtivosti a názornosti přispívají i kazuistické zlomky a příklady z praxe. Za určitý (avšak pochopitelný) nedostatek považuji, že autoři z důvodu rozsahu publikace jsou nuceni se vyjadřovat úsporně, mnohdy ve zkratce. Jinak vyjádřeno: každá část by zasloužila rozvedení a zpracování v samostatné publikaci.

Publikaci Soudní psychiatrie a psychologie lze na prvním místě doporučit lékařům a psychologům, kteří se zabývají soudně znaleckou posudkovou činností. To je pochopitelné. Její přečtení rozhodně přinese užitek i lékařům a psychologům v klinické praxi, neboť předběžná opatrnost při jednání se soudy a stranami v soudních sporech nabývá (bohužel) na významu.

prof. PhDr. Jan Vymětal

ÚHSL 1. lékařské fakulty UK v Praze
 Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné tiskové strany v časopisu je 1800 Kč, včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si autor článku přeje uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod. zašle na adresu: Nakladatelské a tiskové oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, k rukám Marcely Havlíkové (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz) písemnou objednávku k publikaci práce, kterou je možné stáhnout z www.cls.cz (sekretariát organizace, formuláře ke stažení, objednávka publikace – adresa: http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka_publicace.doc). Částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez objednávky budou sice redakci posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak ČLS JEP objednávku neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtána. Na stejné www.cls.cz/dokumenty/prohlasi_atoru.doc naleznou autoři i prohlášení autorů, které podepsané všemi zúčastněnými autory zašlou na výše uvedenou adresu. Prohlášení autorů je třeba poslat ke každému odbornému příspěvku do časopisu.

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, abstrakta, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- a postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – publikovanými v plném překladu v Čas. Lék. čes. 2000; 139(1): 31.

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze příspěvek, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí. Rukopisy zašlete pouze v elektronické formě. Soubory větší než 5 Mb pošlete na adresu vedoucího redaktora (viz níže) na elektronickém nosiči. Text v elektronické podobě graficky neupravujte! Kromě emailové adresy korespondujícího autora uvádějte také telefonní číslo.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. Korektury vracejte osobně, nejspíše do 8 dnů od data odeslání z redakce. Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international d'Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

NÁZVY LÉČIV

U léčivých specialit je nutné vedle výrobního názvu uvést i generický název.

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte. Na závěr příspěvku uveďte seznam zkratk s jejich vysvětlivkami v abecedním pořadí.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. Odkaz na číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel. Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. Macek1.tif). Autor je povinen zavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Odkaz na číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tři až deset klíčových slov uveďte pod souhrnem/abstraktem. Užívejte termínů/hesel z Index Medicus (thesaurus MeSH).

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu. V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1). Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními. Příklady citací monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci (2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4), na internetu (5):

1. Hainer V, et al. Základy klinické obezitologie. Praha: Grada Publishing 2011.
2. Jiskra J. Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soudobé endokrinologie, Štitná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.
3. Dunovský J. Umluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotné sociální fakulta JU 2003; 5–15.
4. Rosina J, Horák J, Hendrichová M, Krátká K, Vrána A, Živčák J. Statistika v klinické a experimentální medicíně. Čas. Lék. čes. 2012; 151: 383–388.
5. Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, příp. osobního sdělení. Písemné potvrzení zašlete Nakladatelskému a tiskovému oddělení ČLS JEP spolu s prohlášením autorů (viz výše).

ETICKÉ ASPEKTY

Je-li referováno o pokusech na lidech, přiložte čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místní etickou komisí. **Zásadně neuvádějte na ilustrujícím materiálu jména nebo iniciály nemocných nebo nemocniční či protokolová čísla.** U pokusů na zvířatech uveďte, zda byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální používání zvířat, nebo přiložte čestné prohlášení o souhlasu místní etické komise.

STŘET ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil. Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují. Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

Aktuální téma, Přehledový článek, Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení
Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Souhrn: česky a anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text – seznam použitých zkratk – literatura.

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora. Původní práce, Vyšetřovací metody

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Strukturovaný abstrakt: česky a anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

Východisko: 2–4 věty charakterizující stav problému, 2–3 věty udávající cíl práce. Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti.

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

Vlastní text – metody – výsledky – diskuze – seznam použitých zkratk – literatura.

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu původní práce a vyšetřovací metody jsou od 1. ledna 2008 redakcí přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlém recenzním řízení a případných úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekvalitní překlad vrátit autorovi k přepracování.

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Vlastní text

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora. U všech forem rukopisů

Pod seznamem použité literatury se uvádí informace o případné podpoře grantem (plný název agentury a číslo grantu), dále přesná adresa pracoviště i bydliště a rodné číslo prvního autora.

Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází zdvojnásobeným recenzním řízením. Nepřijaté práce jsou na vyžádání vráceny zpravidla do 3 měsíců.

Redakce nepřijme práce: které neodpovídají uvedeným požadavkům; které byly nepříznivě posouzeny recenzenty; jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala; není-li v záměru redakce a poslání časopisu danou problematiku publikovat; pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zašlete na adresu vedoucího redaktora, která je uvedena v tiráži časopisu.

RENATO DULBECCO

(1914–2012)

V roce 1975 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři američtí badatelé na poli virologie a molekulární biologie – v New Yorku narozený David Baltimore, rodilý Ital Renato Dulbecco a rodák z Filadelfie Howard Martin Temin.

Renato, syn Leonarda Dulbecca, stavebního inženýra původem ze severoitalské Ligurie, přišel na svět 22. února 1914 ve městě Catanzaro v Kalábrii, odkud pocházela i jeho matka Maria Virdia. V létě toho roku byl otec povolán do války a matka s chlapcem ho následovala nejprve do piemontského Cunea, později do centra Piemontu Turína. Po válce se Dulbeccovi přestěhovali do města Imperia, které od roku 1923 na ligurském pobřeží nedaleko San Rema budoval Mussolini. Renato sledoval otcovu práci i chod meteorologické observatoře, obsluhované místním lékárníkem. Sám postavil elektronkový rozhlasový přijímač, aby matka mohla poslouchat opery, a také jeden z prvních elektronických seizmografů. Vedle matematiky zůstala fyzika jeho nejoblíbenějším předmětem i na gymnáziu, ale příklad strýce chirurga i matčino přání rozhodly, že v roce 1930 začal teprve šestnáctiletý Renato na univerzitě v Turíně studovat medicínu.

Po prvním ročníku, v němž hned vynikl, se stal nejmladší ze všech studentů pracovníkem anatomického ústavu, jehož přednostou byl profesor Giuseppe Levi, mezinárodně proslulý neuroanatom a histolog a otec budoucí spisovatelky Natalie Ginzburgové. Pod Leviho vedením se Renato zasvětil do práce s tkáňovými kulturami a do experimentální biologie stejně jako jeho noví přátelé, o 2 roky starší Salvatore Luria a o 5 let starší Rita Levi-Montalciniová. S výborným prospěchem dosáhl Dulbecco v roce 1932 bakalářského stupně z patologie a v roce 1936 i doktorátu lékařství. Poté si v letech 1936–1938 odbyl 2 roky vojenské služby jako důstojník zdravotnictva. Na turínskou patologii se pak vrátil s vědomím, že spíše než v klinické medicíně vidí svou budoucnost v základním biologickém výzkumu.

Na prahu 2. světové války se asistent turínského ústavu patologické anatomie Dulbecco stačil ještě oženit s Giuseppinou Salvo, s níž měl potom syna Petera Leonarda a dceru Marii Vittorii, načež byl znovu povolán k armádě a poslán na francouzskou, v roce 1941 pak na ruskou frontu. Za ofenzívy Rudé armády na Donu v roce 1942 utrpěl vážné zranění ramene, několik měsíců pobyl v nemocnici a na doléčení byl poslán domů. Po pádu Mussoliniho a obsazení Itálie wehrmachtem v roce 1943 se ale místo návratu k armádě uchýlil na piemontský venkov a do konce války ošetřoval raněné partyzány v jedné odlehle vsi, odkud se však stále vracel do Turína, kde působil jako člen městského „výboru pro národní osvobození“ a v ústavu s kolegou Giacometem Motturou organizoval podzemní politickou činnost. Stal se pak radním v první poválečné turínské městské radě, brzy se mu však politická práce znechutila a on se z radnice rád vrátil na univerzitu. Povzbuzován Ritou Levi-Montalciniovou studoval při práci fyziku se záměrem zkoumat v budoucnosti fyzikálními metodami

genetiku jednoduchých organismů. V létě 1946 přecházel z ústavu patologické anatomie zpět na Leviho anatomický ústav a právě tehdy navštívil Turín bývalý kolega od Leviho Salvatore, od roku 1940 žijící v USA jako Salvador Luria a na Indianské univerzitě v Bloomingtonu studující kolifágy. Nabídl Renatovi práci ve své skupině a Rita Levi-Montalciniová, chystající se sama k odchodu do USA, přesvědčila Dulbecca k přijetí Luriovy nabídky.

Na podzim 1947 oba odcestovali do USA – Rita do Saint Louisu, Renato do Bloomingtonu. S Luriou a později i s jeho studentem Jamesem Watsonem tu sdílel podkrovní laboratoř, kde se rychle proměnil v molekulárního biologa. První vskutku vědecký článek publikoval v roce 1948 s Luriou o fágové genetice (Lethal Mutations, and Inactivation of Individual Genetic Determinants in Bacteriophage. *Genetics* 1948; 33: 618; s Luriou). Zkoumal Luriův objev reaktive organismů poškozených zářením jakožto výsledku Delbrückovy a Hersheyovy rekombinace (Genetic Recombinations Leading to Production of Active Bacteriophage from Ultraviolet Inactivated Bacteriophage Particles. *Genetics* 1949; 34: 93–125; s Luriou). Samostatně přitom **objevil fotoreaktivaci fágů inaktivovaných ultrafialovým světlem**, když zjistil, že ultrafialovým světlem zdánlivě usmrcené fágy mohou obnovit aktivitu po vystavení bílému světlu kratší vlnové délky. Dále pak **objevil, že pouze některé z fágů napadnuvších tutéž buňku poskytnou potomstvu geny**, a experimentálně **prokázal „princip časové výlučnosti“**, totiž mnohem větší naději na potomstvo u fága, který buňku napadl jako první (Reactivation of Ultra-Violet-Inactivated Bacteriophage by Visible Light. *Nature* 1949; 163: 949–950). Objevy upoutaly pozornost Maxe Delbrücka a ten Dulbecca pozval do Kalifornského technologického institutu (Caltech) v Pasadeně.

V létě 1949 převezl Renato rodinu a skrovný majetek ve starém automobilu s malým přívěsem do Kalifornie a v Pasadeně pokračoval v kvantitativní analýze růstu, rekombinace a reaktive fágů (Experiments on Photoreactivation of Bacteriophages Inactivated with Ultraviolet Radiation. *J Bacteriol* 1950; 59: 329–347). Když však v roce 1950 získal Caltech 100 000 dolarů na výzkum živočišných virů a Delbrück oslovil Dulbecca, ten od bakteriální virologie ochotně přešel k virologii živočišné. Cítil její slabinu v dosavadním nedostatku kvantitativního přístupu, usiloval tedy o obdobu plakových testů užívaných u bakteriofágů. Během necelého roku **vyvinul techniku plakových testů pro živočišnou virologii**, otevírající tento obor kvantitativnímu studiu, a **prokázal tvorbu plaků jednotlivými částicemi živočišného viru**, nejprve viru západní koňské encefalomyelitidy (Production of Plaques in Monolayer Tissue Cultures by Single Particles of an Animal Virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1952; 38: 747–752).

Brzy po něm přišla do Caltechu z Německa o rok starší viroložka Marguerite Vogtová. Dulbecco, od roku 1952 mimořádný profesor, od roku 1953 naturalizovaný Američan a od roku 1954 řádný profesor, v ní získal ideální spolupra-

covníci pro výzkum živočišných virů plakovou technikou (Some Problems of Animal Virology as Studied by the Plaque Technique. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1953; 18: 273-279; s Vogtovou). S Marguerite úspěšně *in vitro* **kultivoval a geneticky purifikoval poliovirus** (Plaque Formation and Isolation of Pure Lines with Poliomyelitis Viruses. J Exp Med 1954; 99: 167-182; s Vogtovou) a zkoumal jeho mutace (Study of the Mutability of d Lines of Polioviruses. Virology 1958; 5: 220-235; s Vogtovou). Vypracování plakové metody pro živočišnou virologii umožnilo pak i přípravu Sabinovy atenuované vakcíny proti poliomyelitidě. Poliovirus však mezitím Dulbeccovi zastínilo onkogenní viry: Když Harry Rubin a student Howard Martin Temin zkoumali v Caltechu virus Rousova sarkomu, vrhl se Dulbecco na nedávno objevený hlodavčí polyomavirus a brzy i na příbuzný opičí virus SV40. Popsal schopnost polyomaviru tvořit plaky v kultuře ledvinových buněk myšího zárodka a metodu měření titrů viru (Plaque Production by the Polyoma Virus. Virology 1959; 8: 396-397; s Freemanem), ve studiích interakcí viru s buňkou pak s Marguerite **prokázal u polyomaviru v buňkách myšího zárodka produkci viru**, kdežto v buňkách křeččího zárodka transformaci bez produkce viru, což odpovídá onkogenicitě polyomaviru u křečka (Steps in the Neoplastic Transformation of Hamster Embryo Cells by Polyoma Virus. Proc Natl Acad Sci USA 1963; 49: 171-179; s Vogtovou). Také **prokázal, že polyomavirus má cirkulární DNA (Evidence for a Ring Structure of Polyoma Virus DNA)**. Proc Natl Acad Sci USA 1963; 50: 236-243; s Vogtovou).

Dne 17. července 1963 se oženil se Skotkou Maureen Muirovou, s níž pak měl dceru Fionu. Na sklonku roku se stal jedním ze zakládajících pracovníků nového Salkova institutu pro biologická studia v La Jolle. Dříve však pobyl na Glasgowské univerzitě u prvního britského profesora virologie Michaela Stokera (Cell Transformation by Different Forms of Polyoma Virus DNA. Proc Natl Acad Sci USA 1964; 52: 148-152; s Crawfordem, Friedem, Montagnierem a Stokerem), než nastoupil v laboratoři na větrném útesu nad Pacifikem, následován Marguerite Vogtovou jako členkou jeho skupiny. S Leem Hartwellem a Vogtovou tu **prokázal, že polyomavirus indukuje v myších buňkách syntézu buněčné DNA** jako podmínku replikace DNA viru (Induction of Cellular DNA Synthesis by Polyoma Virus. Proc Natl Acad Sci USA 1965; 53: 403-410; s Hartwellem a Vogtovou). S Heinerem Westphalem a Joem Sambrookem **prokázal trvalou integraci sekvencí virové DNA do DNA buněk transformovaných virem SV40** – kritický krok v transformaci buňky z normální v maligní – **a usoudil, že virus předává buňkám geny a ty způsobují nádor** (The Integrated State of Viral DNA in SV40-Transformed Cells. Proc Natl Acad Sci USA 1968; 60: 1288-1295; se Sambrookem, Westphalem a Srinivasanem). S Walterem Eckhartem **prokázal, že některé termosenzitivní mutanty polyomaviru vyvolávají termodependentní vlastnosti buněk**, což znamená nezbytnost stále přítomnosti virem kódované bílkoviny pro transformaci (Temperature-Dependent Properties of Cells Transformed by a Thermosensitive Mutant of Polyoma Virus. Proc Natl Acad Sci USA 1970; 67: 1775-1781; s Eckhartem).

V roce 1972 opustil Dulbecco s Maureen a Fionou La Jollu a nastoupil v londýnských laboratořích Imperiálního fondu pro výzkum nádorů jako náměstek ředitele pro výzkum. Se svými bývalými studenty – profesorem biolo-

gie a členem Střediska pro výzkum nádorů MIT Davidem Baltimorem a profesorem virové onkologie a buněčné biologie v Madisonu Howardem Martinem Teminem – podělil se v roce 1975 „za své **objevy týkající se interakce mezi nádorovými viry a genetickým materiálem buňky**“ o Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu. Na slavnosti ve Stockholmu 10. prosince 1975 představil trojici laureátů jménem Královské švédské akademie biochemik Peter Reichard z Královského Karolinského institutu a 12. prosince 1975 měl Dulbecco nobelovskou přednášku (From the Molecular Biology of Oncogenic DNA Viruses to Cancer. Science 1976; 192: 437-440). V Londýně pak on a Jošiaki Itó charakterizovali T antigeny, virové bílkoviny odpovědné za transformaci. S Itóem Dulbecco **prokázal, že virus exprimuje tři rozdílné T antigeny** (Characterization of Polyoma Virus T Antigen. Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74: 1259-1263; s Itóem a Spurrem), a dále **prokázal spojení T antigenu transformujícího fibroblasty s buněčnou membránou** (Virus-Specific Proteins in the Plasma Membrane of Cells Lytically Infected or Transformed by Polyoma Virus. Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74: 4666-4670; s Itóem a Brocklehurstem). Rozhodnut soustředit se nyní na výzkum nádorů významných pro humánní medicínu, zvolil rakovinu mléčné žlázy.

V roce 1977 se vrátil do Salkova institutu a výzkum karcinogeneze zahájil určováním buněčných typů na různých stupních vývoje normální žlázy (Differentiation of a Rat Mammary Cell Line in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 1256-1260; s Bolognou a Ungerem) s užitím monoklonálních protilátek jako vysoce selektivních markerů k identifikaci povrchových bílkovin (Immunological Markers in the Study of Development and Oncogenesis in the Rat Mammary Gland. J Cell Physiol Suppl 1982; 2: 19-22). Přispěl článkem také do pražského odborného časopisu (Genes in Cancer. Folia Biol/Praha/ 1983; 29: 9-17). Výzkum směřoval k lidské rakovině, k její diagnóze a léčbě (Two Monoclonal Antibodies Selective for Human Mammary Carcinoma. Cancer Res 1985; 45: 1337-1343; s Whiteovou, Rossem, Bowmanovou a Armstrongovou). Ve dvou přednáškách v letech 1985 a 1986 navrhoval katalogizaci všech lidských genů v zájmu pokroku výzkumu nádorů, pokaždé bez odezvy. Následující článek o potřebě studia lidského genomu (A Turning Point in Cancer Research: Sequencing the Human Genome. Science 1986; 231: 1055-1056) měl zato veliký ohlas, zprvu sice odmítavý, brzy však se obrací v účinnou podporu. Dulbecco tímto vystoupením **podnítil zrod mezinárodního projektu lidského genomu**.

Za onemocnělého Frederica de Hoffmanna řídil v letech 1988-1992 Salkův institut tak zodpovědně, že svou laboratoř na ty 4 roky zavřel. Pak dělil svůj čas mezi Ameriku a Evropu, kde v letech 1992-1995 vedl Italský genomový projekt – ten však se pro izolovanost badatelů a omezenost prostředků do pěti let zhroutil – a v letech 1995-2006 jako prezident milánského Istituto di Tecnologia Biomedica Avanzate pokračoval ve výzkumu rakoviny prsu se skupinou Ileany Zucchiové. V roce 2003 se dožil dokončení projektu lidského genomu. Itálii opustil poslední publikací s milánskou skupinou (Distinct Populations of Tumor-Initiating Cells Derived from a Tumor Generated by Rat Mammary Cancer Stem Cells. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 16940-16945; se Zucchiovou a kol.), od počátku roku 2006 pak v La Jolle sledoval práci Salkova institutu a věnoval se hře na klavír. Zemřel ve svém domě 19. února 2012.

LAUREÁTI NOBELOVY CENY/ZPRÁVY

Literatura

- 1. Baltimore D.** Retrospective: Renato Dulbecco (1914–2012). *Science* 2012; 335(6076): 1587.
- 2. Dulbecco R.** Autobiography. In: Lindsten J. (ed.) *Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1971–1980*. Singapore: World Scientific 1992; 229–231.
- 3. Eckhart W.** Renato Dulbecco: Viruses, Genes, and Cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(13): 4713–4714.
- 4. Gellene D.** Renato Dulbecco, 97, Dies; Won Prize for Cancer Study. *The New York Times* 2012; Feb 21: A16.
- 5. Hunter T.** Renato Dulbecco: A Renaissance Scientist. *Cell* 2012; 149: 9–10.
- 6. Kevles DJ.** Renato Dulbecco and the New Animal Virology: Medicine, Methods, and Molecules. *J Hist Biol* 1993; 26(3): 409–442.

7. Magill FN. (ed.) *The Nobel Prize Winners*. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 3: 1215–1224.

8. Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark. *Kronika Nobelových cen*. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 349–350.

9. Verma IM. Renato Dulbecco (1914–2012). *Nature* 2012; 483(7390): 408.

10. Wasson T. (ed.) *Nobel Prize Winners*. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 269–271.

MUDr. Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz

ZEMŘEL BÝVALÝ GENERÁLNÍ ŘEDITEL SVĚTOVÉ ZDRAVOTNICKÉ ORGANIZACE

Ženeva, 28. ledna 2013. Dr. Hiroshi Nakajima, bývalý generální ředitel SZO, zemřel po krátké nemoci v sobotu 26. ledna ve francouzském Poitiers ve věku 84 let.

Po začátcích v neurofarmakologickém výzkumu pracoval dr. Nakajima od roku 1974 u SZO, kde pomáhal vyvinout koncepci základních léčiv. Od roku 1978 do roku 1988 pracoval jako ředitel regionálního úřadu SZO pro západní Pacifik a v letech 1988–1998 jako čtvrtý generální ředitel SZO.

Mnoho ze současných nejúspěšnějších programů SZO vděčí za svůj vznik činnosti dr. Nakajimy v uvedeném údobí. Zde jsou některé z nich:

- DOTS (Directly-Observed Treatment, Short course), strategie pro léčbu a kontrolu tuberkulózy, kterou SZO zahájila v roce 1995;
- the Integrated Management of Childhood Illness Initiative (Iniciativa pro integrovanou léčbu dětských nemocí);
- rozšíření celosvětového programu očkování v dětství.

Když dr. Margaret Chanová oznamovala zprávu o úmrtí dr. Nakajimy výkonnému výboru SZO, který právě zasedá v Ženevě, prohlásila: „Všechny tyto iniciativy dokládají, jak mnoho mu leželo na srdci jejich dopad na lidské zdraví. Jednou z jeho největších vášní byla eliminace poliomyelitidy. Dnes se k tomuto cíli blížíme a naše snaha by měla být také příspěvkem k památce dr. Nakajimy“.

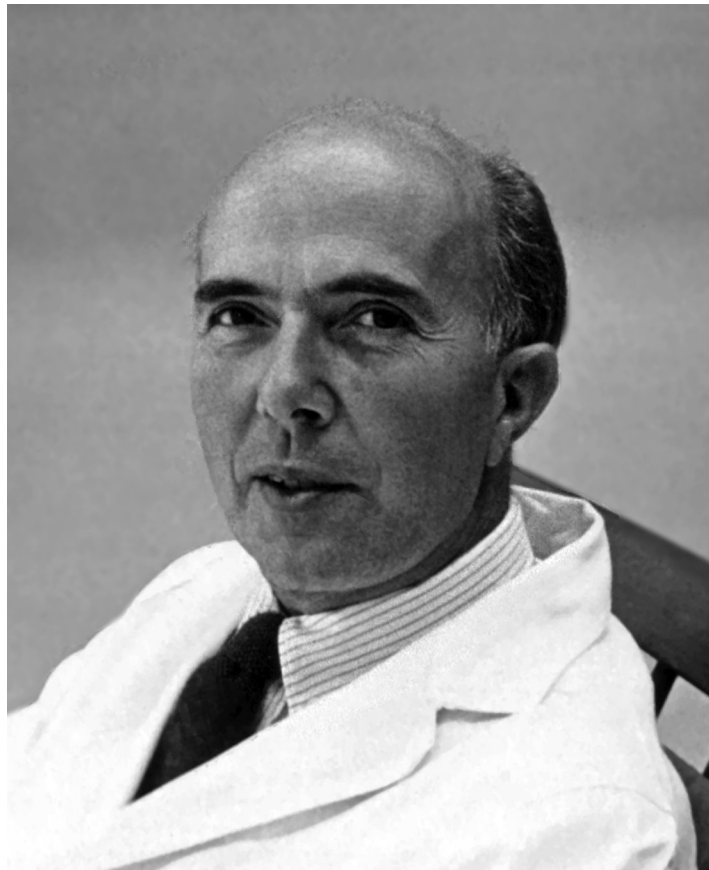
Jeho přínos veřejnému zdravotnictví si připomněly také členské státy, občanská společnost, zaměstnanci a další účastníci zasedání výkonného výboru minutou ticha. Dr. Nakajima po sobě zanechal ženu Marthu a dva syny.

Další informace:

Tarik Jasarevic

WHO Communications Officer, Geneva
e-mail: asarevict@who.int

LAUREÁTI NOBELOVY CENY



Renato Dulbecco
(22. února 1914 - 19. února 2012)

Mladá fronta a. s.
divize Medical Services

Váš
profesionální
partner

Každý lékař v ČR
čte minimálně jeden
z titulů Mladé fronty,
Medical Services

MEDICAL
SERVICES

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR