

močových cest s teplotou a jedním z dalších příznaků – bolesti štetu, dysurie, třesavka, cystitida. Nemocní byli léčeni antibiotiky dle citlivosti, intravenózně do doby, než ustoupily teploty, a následně perorálně. V případě recidivující pyelonefritidy byli nemocní vyšetřeni urologem.

Autoři pro účely analýzy rozdělili soubor na tři skupiny. První skupina byla tvořena těmi nemocnými, kteří nikdy neměli infekci močových cest, druhou skupinu ti, kteří měli jen nekomplikované infekce močových cest, a třetí skupinu ti, kteří měli akutní pyelonefritidu.

Během pětiletého sledování prodělalo 75 % nemocných alespoň jednu infekci močových cest, nejčastěji se tyto infekce vyskytly během prvních tří měsíců. Častěji onemocněly ženy než muži. Během prvních pěti týdnů po transplantaci byly nejčastějšími patogeny infekcí močových cest *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. a *E. cloacae*, mezi 6. a 12. týdnem po transplantaci *Enterococcus* sp. a *E. coli*. Patogeny, vyskytující se po třetím měsíci po transplantaci, byly častěji rezistentní na co-trimoxazol. Akutní pyelonefritidu prodělalo 18,7 % nemocných, polovina případů byla způsobena *E. coli*. Mnohorozměrová analýza prokázala, že ženské pohlaví, anamnéza akutních rejeckí a počet infekcí močových cest byly signifikantními riziky pro vznik akutní pyelonefritidy po transplantaci ledviny. Ukázalo se také, že akutní pyelonefritida byla nezávislým rizikovým faktorem spojeným s poklesem funkce štetu, ale nikoli rizikem pro ztrátu štetu ve sledovaném období. Autoři této studie tak uzavírají, že pro zlepšení dlouhodobých výsledků transplantací ledvin je nezbytná kontrola infekcí močových cest a akutních pyelonefritid transplantovaných ledvin.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Zatímco ve většině transplantčních center přežívá nyní první rok více než 90–93 % transplantovaných ledvin, střední doba funkce štetu se během posledních 15 let výrazně nezlepšila. Jedním z vysvětlení tohoto neúspěchu jsou i častější infekce močových cest a pyelonefritidy. Výskyt akutních rejeckí je nyní kolem 15–25 %. Dosáhlo se toho pomocí indukční imunosuprese monoklonálními a polyklonálními protilátkami, a především účinnou udržovací imunosupresí. Tato imunosuprese tak může být spojena s vyšším rizikem infekcí močových cest. Dalším z vysvětlení je častější používání ureterálních stentů a konečně i častý vývoj rezistentních kmenů v důsledku neodůvodněného používání širokospektrých antibiotik a nedodržování zásad antibiotické léčby. Každopádně je dnes jasné, že akutní pyelonefritidy představují nejčastější příčinu hospitalizací nemocných po transplantaci ledviny (Kamath a spol., 2006). Patogeny, které ji způsobují, se liší centrem od centra, ale problémem je jejich rezistence. Léčba komplikovaných infekcí močových cest a pyelonefritid transplantovaných ledvin způsobených rezistentními kmeny klebsií, enterokoků, *E. coli* a pseudomonád představuje pro poskytovatele zdravotní péče významné ekonomické náklady, a navíc je spojena se zvýšeným rizikem úmrtí nemocných (Abbott a spol., 2004).

Studie Pellého a spol. velmi dobře popsala výskyt a rizika akutních pyelonefritid během prvních pěti let po transplantaci. I když pyelonefritidy neměly významný vliv na přežití transplantovaných ledvin, způsobily významný úbytek renální funkce štetu. Je tak možno soudit, že při dlouhodobém sledování by bylo dosaženo statistické významnosti i v přežití štetu. Je pozoruhodné, že i když je výskyt akutních pyelonefritid štetu vysoký, nejsou k dispozici žádné kvalitní prospektivní studie, které by studovaly nové přístupy k jejich léčbě. Podobně jako ostatní dosud provedené byla také tato studie retrospektivní, a navíc nebyla provedena u velkého souboru nemocných. Přesto je přínosná, protože ukazuje na jasný klinický problém, s nímž se klinický transplantolog

potýká každý den. Lze jen doufat, že i editoři významných časopisů budou i v budoucnu upřednostňovat tento typ klinických publikací.

Literatura

Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:353–362.
Kamath NS, John GT, Neelakantan N, et al. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006;8:140–147.

Nová klasifikace histologických nálezů transplantovaných ledvin

Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff'05 meeting report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy („CAN“). *Am J Transplant* 2007;7:518–526.

Osmá konference o patologiích transplantovaných ledvin se konala v kanadském Banffu 15.–21. 7. 2005. Na této konferenci se sešli patologové, klinici a vědci, s cílem aktualizovat dosud používanou klasifikaci s ohledem na recentní poznatky.

Hlavním tématem diskutovaným na této konferenci bylo vyřazení pojmu chronická nefropatie alloštetu (chronic allograft nephropathy – CAN) z patologické klasifikace. Pojem CAN byl do Banffské klasifikace zařazen již v roce 1991. Tehdy se používal velmi nepřesný pojem *chronická rejecke*. Ten vlastně popisoval pouze alloantigen-dependentní imunitní reakce. Nezahrnoval ale vliv ostatních, často se uplatňujících mechanismů „neimunitní“ povahy, na pozdní nespecifické změny, jakými jsou fibróza intersticia a tubulární atrofie. Pojem CAN byl zaveden s cílem popsat jinými slovy pozdní nespecifické následky řady patologických procesů v transplantované ledvině. V současnosti ale existuje více než 550 prací, které popisují CAN jako nemoc, a tyto práce často dokonce studovaly její patogenezi.

Protože je léčba CAN nemožná (nelze léčit následky různých patologických procesů), je v současnosti její delší používání nevhodné. Klasifikace zavádí nově pro nespecifické změny kategorii intersticiální fibróza a tubulární atrofie. Ty jsou následkem specifických, potenciálně léčitelných onemocnění, jakými jsou hypertenze, toxicita kalcineurinových inhibitorů, chronická obstrukce, bakteriální pyelonefritida nebo virové infekce. Patolog by měl být schopen všechny tyto jednotky odlišit, a klinik je pak adekvátně léčit.

Tato nová klasifikace zahrnuje chronickou humorální rejecku, kterou jsme nyní schopni rozpoznat pomocí metod zobrazení C4d složky komplementu v transplantované ledvině. Nově zavedený pojem pozdní nebo chronická rejecke zprostředkovaná protilátkami (chronická humorální rejecke) je definován těmito diagnostickými kritérii: 1) morfologickými změnami zahrnujícími transplantační glomerulopatii (zdvojení nebo dvojité kontury bazální membrány glomerulů, skóre cg 1–3) anebo vícevrstevnou bazální membránu peritubulárních kapilár, anebo intersticiální fibrózu/tubulární atrofii nebo fibrózní zúžení intimy arterií, 2) difúzní C4d depozice v peritubulárních kapilárách, 3) přítomnost dárcovské specifické protilátce. Nejsou-li tyto protilátky přítomny anebo není-li prokázána depozice C4d složky komplementu, je možno na chronickou humorální rejecku pomyšlet, ale je obtížné se vyjádřit k aktivitě tohoto procesu.

Tato nová klasifikace také zavádí pojem chronická aktivní rejecke zprostředkovaná T-buňkami. Pro ni jsou typické infiltráty mononukleárních buněk ve fibróze přítomné v intimě arterií a tvorba neointimy.

Kategorie intersticiální fibróza a tubulární atrofie nespecifické etiologie je rozdělena do tří stupňů podle rozsahu fibrózy v kůře

(< 25 %, 26–50 %, > 50 %), i když mohou obsahovat různě vyjádřené další nespecifické změny cév a glomerulů.

Auťoři sdělení také diskutovali o roli infiltrátů B-lymfocytů pro patologii alloštěpů a o současných možnostech funkční genomiky a proteomiky a o jejich možném budoucím využití. Aktuální Banffská klasifikace tak vypadá následovně:

Diagnostická kritéria pro biopsie transplantovaných ledvin (05^o update Banffské klasifikace z roku 1997)

1. Normální nález
2. Protilátkami zprostředkovaná rejekce
 - a. Akutní protilátkami zprostředkovaná rejekce
 - i. ATN-podobná, C4d+, minimální zánět
 - ii. Marginace kapilár anebo trombózy, C4d+
 - iii. Arteriální –v3, C4d+
 - b. Chronická aktivní rejekce zprostředkovaná protilátkami
3. Hraniční změny: suspektní pro rejekci zprostředkovanou T-buňkami
4. Rejekce zprostředkovaná T-buňkami
 - a. Akutní rejekce zprostředkovaná T-buňkami
 - i. Typ IA (>25 % infiltrátu v intersticiu a střední tubulitida – t2)
 - ii. Typ IB (>25 % infiltrátu v intersticiu a těžká tubulitida – t3)
 - iii. Typ IIA (lehká až střední intimální arteriitida – v1)
 - iv. Typ IIB (těžká arteriitida > 25 % lumina cévy)
 - v. Typ III (transmurální arteriitida, nekrózy, infiltrace arterií lymfocyty)
 - b. Chronická aktivní rejekce zprostředkovaná T-buňkami
5. Intersticiální fibróza a tubulární atrofie nespecifické etiologie
 - a. Mírná (<25 % kortikální oblasti)
 - b. Střední (26–50 % kortikální oblasti)
 - c. Těžká (>50 % kortikální oblasti)
6. Ostatní nerejekční změny

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Banffská klasifikace nabrzdila počátkem devadesátých let (Solez a spol., 1993) roztržičnou a nejednotnou hodnocení patologických nálezů v transplantované ledvině, která se do té doby do značné míry lišila v různých zemích i centrech. Vlastně jediným konkurentem této klasifikace zůstala i po letech klasifikace CADI (chronic allograft damage index), která je kompozitním skórovacím systémem histopatologických nálezů a která se zatím používá jen při posuzování chronických změn v experimentálních studiích (Yilmaz a spol., 2007). Jednotné posuzování histologických nálezů si ve skutečnosti vynutily velké multicentrické a mezinárodní studie, kdy již nebylo technicky schůdné hodnotit biptické nálezy jedním patologem. V průběhu let byla Banffská klasifikace průběžně doplňována a aktualizována, poslední doplněk se týkal klasifikace humorálních rejekcí (Racusen a spol., 1999, 2003). Již před rokem na Světovém transplantacním kongresu v Bostonu byly avizovány další změny v Banffské klasifikaci, ale teprve v březnu t.r. byly tyto změny publikovány. Hlavní změnou, jak je uvedeno dokonce v nadpisu práce, je zrušení pojmu chronická transplantacní nefropatie (CAN) a nahrazení pojmem intersticiální fibróza/tubulární atrofie. Ve skutečnosti nejde o náhradu, ale o zbytek z původního pojmu, protože se nově zavedly pojmy chronické rejekce zprostředkované dárčovsky specifickými protilátkami (chronická humorální rejekce) a zprostředkované T-buňkami (chronická arteriopatie alloštěpu). Zvláště druhá z nich je v našich končinách často zcela opomíjeným nálezem. Tato nová klasifikace ji však jasně definuje a určuje jasná kritéria pro

tuto rejekční vaskulopatii. Zavedení obou typů chronické rejekce je kritické pro zkoušení nových terapeutických přístupů. Bez úpravy této klasifikace by nebylo možno připravit ani nové prospektivní intervenční studie, které by sledovaly úspěšnost léčby chronických rejekcí. To proto, že by vážlo hodnocení biptických materiálů.

Tato další úprava Banffské klasifikace hodnocení histologických nálezů transplantovaných ledvin se po řadu dalších let stane základním prostředkem dorozumívání se mezi patologi a klinickými transplantology. Je jisté, že bude i v budoucnu opravena, tak jak budou k dispozici nové poznatky. Je možné, že již bude doplněna i o metody molekulárně biologické (genové exprese, exprese proteinů), které pomohou vyjádřit se k prognóze lépe než dosud používané metody.

Literatura

- Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993;44:411–422.
- Yilmaz S, McLaughlin K, Paavonen T, et al. Clinical predictors of renal allograft histopathology: A comparative study of single-lesion histology versus a composite, quantitative scoring system. *Transplantation* 2007;83:671–676.
- Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713–723.
- Racusen LC, Colvin RB, Solez K. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:708–714.

Vysoké dávky a dlouhodobé podávání candesartanu tlumí zánětlivé procesy v ledvinách

Yu Ch, Gong R, Rifai A, Tolbert EM, Dworkin LD. Long-term, high-dosage candesartan suppresses inflammation and injury in chronic kidney disease: non-hemodynamic renal protection. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:750–759.

V patogenezi progresu chronické renální insuficience (CHRI) hraje nepochybně zásadní roli angiotensin II (ATII). Angiotensin II se zvyšuje především v důsledku systémové a následně i glomerulární hypertenze, které se objevují při poškození ledvin uniformně, nezávisle na vyvolávající etiologii. Angiotensin II kromě hemodynamického účinku v ledvinách hraje zřejmě i roli prozánětlivého faktoru, který ovlivňuje infiltraci renálního parenchymu makrofágy, a tím spouští kaskádu celé řady dějů, včetně uvolnění růstových faktorů, cytokinů, chemokinů a adhezních molekul. Na zvířecích modelech bylo ukázáno, že infuze ATII myším způsobila infiltraci glomerulů a renálního intersticia zánětlivými elementy. Ty na druhou stranu zvýšeně produkují ATII, a tím se uzavírá jakýsi bludný kruh chronického zánětlivého procesu v renálním parenchymu. Angiotensin II zprostředkovává většinu svých účinků prostřednictvím receptoru 1 pro ATII (AT₁R). Tento receptor má sedm transmembránových domén a exprimuje ho celá řada buněk (včetně epiteliálních buněk ledvin, endoteliálních buněk, buněk hladkého svalstva cév). Blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB, sartany) byly vyvinuty především jako antihypertenziva, nicméně se předpokládá, že zpomalují i progresi chronické renální insuficience. Tento efekt není pravděpodobně zprostředkovaný jen jejich antihypertenzním účinkem, ale větší dávky ARB omezují akumulaci extracelulární matrix a vedou k regresi glomerulosklerózy. Mechanismy, jimiž těchto pozitivních účinků dosahují, nejsou ale dosud zcela vyjasněny.

Cílem studie bylo posoudit účinnost dlouhodobě podávané, vysokodávkované terapie candesartanem (představitelem ARB) na rozvoj renálního poškození a pokusit se odhalit mechanismus, jímž tyto léky renální poškození tlumí.