

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

Práce předkládá rozvahu o vztahu hyperparathyreózy a anémie (resp. rezistence na erythropoetin) u dialyzovaných pacientů. Zvažuje možné mechanismy, jimiž parathormon na erythropoetinu působí, a uvádí charakteristiku prací, které v experimentu či klinickém pozorování tyto mechanismy potvrzují (či naopak jejich platnost neprokazují).

Práce demonstrující zvýšení koncentrace endogenního erythropoetinu po parathyreoidektomii pocházejí ze začátku devadesátých let, neboli z období, kdy terapie rekombinantním erythropoetinem nebyla natolik rozšířená, jak je tomu v současné době. Další studie v tomto obvodu by v současné době byly metodicky problematické, neboť těžko si lze představit, že by byl sestaven dostatečně početný soubor pacientů bez terapie rHuEPO. Navíc, v době širokého používání rHuEPO je podstatně důležitější zajistit jeho optimální efektivitu než samotné zvýšení koncentrace endogenního erythropoetinu (to je z podstaty selbání ledvin značně limitované).

Přímý inhibiční vliv parathormonu na progenitory erythropoezy je nepravděpodobný. Dokládá to například Komatsuda (2001), který studoval kultury buněk kostní dřeně šesti zdravých osob – dobrovolníků. Nejistil inhibici erythropoezy (BFU-e, CFU-e) ani granulocytopenie (CFU-GM) v experimentu in vitro ani při koncentraci intaktního PTH 5 000 pg/ml, tedy 100krát vyšších, než fyziologické hladiny a nejméně 4–5krát vyšších, než jsou koncentrace při velmi pokročilých hyperparathyreózách. Metodika prací, které přímý inhibiční vliv mezi parathormonem a funkcí vývojové řady erythropoezy nalézaly, nebyla s touto studií srovnatelná: inhibiční efekt PTH se například týkal syntézy bemu v kulturách fetálních hepatocytů u myši či ve vývojových buňkách červené krevní řady v kostní dřeni rovněž u myši.

Vztah mezi parathormonem a fragilitou červených krvinek (resp. polocasem jejich přežívání) autor diskutované práce jen zmiňuje. Druke (2002) v podobném přehledu uvádí citace prací, které zvýšenou fragilitu při hyperparathyreóze nacházejí, i odkazy na publikaci, která žádný analogický vztah nezjistila, a to u pacientů s primární i sekundární hyperparathyreózou. Jednoznačný závěr v tomto smyslu tedy není znám.

Fibrotizace kostní dřeně je průvodním jevem sekundární hyperparathyreózy, resp. jejího projevu na strukturách kostního aparátu, a je hlavním faktorem mezi těmi, které se na vztahu mezi hyperparathyreózou a anémií podílejí. Je důležité, že při úpravě hyperparathyreózy je fibrotizace kostní dřeně (kromě velmi pokročilých stavů) reverzibilní (přinejmenším parciálně). Tím je dána možnost i zlepšení krvetvorby.

Sledování parametrů červeného krevního obrazu při intravenózním podávání kalcitriolu (2 µg třikrát týd-

ně po hemodialýze po dobu 12 měsíců) u 28 hemodialyzovaných pacientů, kteří měli dostatečné zásoby železa v organismu, ukázalo zvýšení koncentrace hemoglobinu ze 106 g/l na 122 g/l u „responderů“, tj. u pacientů, u nichž se sekundární hyperparathyreóza upravila (Komatsuda, 1998). Mezi dávkou erythropoetinu a stupněm snížení koncentrace parathormonu však nebyla zjištěna závislost. Naopak, u non-responderů (tj. při přetrvávající hyperparathyreóze) byl mezi koncentrací PTH a spotřebou erythropoetinu prokazatelný přímý vztah. Tato studie tedy patří k těm, které potvrzují hyperparathyreózu jako faktor rezistence na erythropoetin.

I když faktorů snižujících účinnost rekombinantního erythropoetinu je celá řada a prokazatelně mezi nimi má nejvyšší význam absolutní či relativní stav zásob železa, má prevence a léčba hyperparathyreózy pro úpravu anémie dialyzovaných pacientů velký význam.

Literatura

Druke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 5):28–31.

Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz MA, et al. Intravenous calcitriol improves anemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephron* 1998;78:23–27.

Komatsuda A, Hirokawa M, Haseyama T, et al. Human parathyroid hormone does not influence human erythropoiesis in vitro. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2088–2091.

NKF-DOQI. Clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 3):S192–S240.

Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993;328:171–175.

Washio M, Iseki K, Onayama K, et al. Elevation of serum erythropoietin after subtotal parathyroidectomy in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:121–124.

Hodnota hematokritu v jednotlivých kompartmentech cévního řečiště není konstantní. Je toto zjištění klinicky významné pro sledování změn hydratace během dialýzy?

Mitra S, Chamney P, Greenwood R, Farrington K. The relationship between systemic and whole body hematocrit is not konstant during ultrafiltration on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:463–469.

Autoři ve své zcela originální práci ověřují základní předpoklad klinického využití kontinuálního sledování změn intravaskulárního objemu během hemodialýzy. Tímto předpokladem je zachování konstantního množství cirkulujících komponent krve a jejich rovnoměrná distribuce v cévách.

Zachování komponent krve, tj. masy červených krvinek (volíme-li přístroj sledující kontinuálně hematokrit, například Critline), lze považovat za jisté (pocho-

pitelně pokud během dialýzy nenastanou krevní ztráty). Rovnoměrná distribuce hmoty červených krvinek v cévách však takto samozřejmě není. Za fyziologických okolností je v makrocirkulaci, neboli v tepnách a žilách, hodnota hematokritu vyšší než v mikrocirkulaci, kde probíhá přestup tekutiny z intersticia. Vyjádřením je tzv. „Fcell ratio“ (poměr průměrného hematokritu v organismu vůči hematokritu v makrocirkulaci, Hct_w/Hct_{sys} , w = průměrná hodnota v celém cévním systému, sys = hodnota v systémové cirkulaci). Fyziologická hodnota tohoto poměru je 0,86. Cílem práce bylo zjistit, zda poměr Hct_w/Hct_{sys} zůstává během hemodialýzy stálý, či zda se mění.

Bylo sledováno celkem 10 hemodialyzačních procedur u 10 chronicky hemodialyzovaných osob. Podstatnou modifikací jinak běžné procedury byla zvolená intermitentní ultrafiltrace. Celkové množství odstraňované vody bylo rozděleno na čtyři části (40 %, 20 %, 20 % a 20 % celkového požadovaného objemu). Takto stanovené jednotlivé objemy tekutiny byly ultrafiltrovány rychlostí 3 000 ml/h. Po dosažení jednotlivého zadaného množství byla ultrafiltrace na předepsanou dobu zastavena, tak, aby nastalo ekvilibrium rozložení tělesných tekutin (intravaskulární a extravaskulární).

Celkem čtyřikrát během hemodialýzy (před první ultrafiltrací, v době ekvilibria po jejím ukončení a analogicky před a po poslední ultrafiltraci) byl stanoven objem plazmy, celková dosažená ultrafiltrace a aktuální hodnota hematokritu. Výsledky těchto tří parametrů byly použity k výpočtu poměru Hct_w/Hct_{sys} . Zatímco první měření odpovídalo rozložení tekutin a krve v organismu před dialýzou, další tři již odrážely redistribuci tekutin po ultrafiltraci (po odstranění 40 %, 90 % a 100 % celkového požadovaného množství).

Metoda stanovení objemu plazmy byla založena na detekci barviva po diluci. Zvolené barvivo je z organismu výlučně eliminováno v játrech, a to během několika minut, proto lze měření během hemodialýzy opakovat. Předpokladem je zcela normální funkce jater, normální jaterní testy byly předpokladem zařazení pacienta do sledování.

Ze znalosti objemu plazmy a hodnoty průměrného tělesného hematokritu lze vypočítat absolutní objem krve. Ten je dán poměrem mezi objemem plazmy a rozdílem (1-Hct). Objem plazmy byl stanoven přímo, průměrná hodnota hematokritu byla vypočítána z přímo změřené hodnoty hematokritu v systémové krvi (změřený hematokrit korigován faktorem 0,86).

Z objemu krve byla vypočítána velikost objemu erytrocytární hmoty jako ta část objemu krve, která odpovídá relativní hodnotě hematokritu (tj. objem krve vynásobený relativně vyjádřeným hematokritem).

Stejným způsobem byl ze změřeného objemu plazmy a hodnoty průměrného hematokritu vypočítán objem krve v průběhu dialýzy (druhé, třetí a čtvrté měření) a z něho stanoven objem erytrocytární hmoty. Objem

plazmy sice během dialýzy klesal, ale objem erytrocytární hmoty by měl být konstantní.

Objem erytrocytární hmoty se však ve výpočtech postupně během hemodialýzy snižoval. To znamená, že jeho výpočet nebyl správný a že některý ze zadaných parametrů neodpovídá skutečnosti. Do výpočtu se dosazují tři parametry: objem plazmy (přímo změřená hodnota), aktuální hematokrit (přímo změřená hodnota, Hct_{sys}) a poměr Hct_w/Hct_{sys} . Protože Hct_w neznáme, do výpočtu byl dosazen předpokládaný poměr 0,86. Je tedy zřejmé, že příčinou nesprávnosti výpočtu byl onen předpoklad 0,86, jinými slovy, že hodnota poměru Hct_w/Hct_{sys} se během hemodialýzy mění.

Poslední fází výpočtů bylo stanovení skutečné hodnoty tohoto poměru v průběhu dialýzy. Výpočet tentokrát vycházel z konstantního objemu erytomy a hledal pro změřený objem plazmy hodnotu poměru Hct_w/Hct_{sys} . Vypočítaná hodnota byla vyšší než 0,86 a během dialýzy se postupně zvyšovala, a to až na průměrnou hodnotu 0,94 ve 3. a 4. intervalu měření.

Interpretace nálezu zvyšující se hodnoty Hct_w/Hct_{sys} je následující: během hemodialýzy přechází tekutina nejen z intersticia do cév, ale redistribuuje se i v rámci cirkulace, a sice z mikrocirkulace do makrocirkulace. Mikrocirkulace může sloužit jako jakýsi rezervoár tekutiny a při poklesu objemu krve dochází k doplnění systémového objemu z tohoto prostoru. Proto metodika sledování intravaskulárních změn založená na kontinuálním monitorování změn systémového hematokritu může velikost úbytku celkového krevního objemu podhodnotit.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

Kontinuální monitorování změn intravaskulárního objemu se stává velmi cenným pomocníkem při optimalizaci ultrafiltrace během dialýzy. Příliš velká strmost úbytku intravaskulárního objemu je suspektní z podhodnocené „suché hmotnosti“ pacienta, naopak, pokud se i přes odstraňování tekutin během hemodialýzy intravaskulární objem nemění, je to pravděpodobným ukazatelem převodnění (přestup tekutin z intersticia do cév plně kompenzuje úbytek intravaskulárního objemu, tj. v intersticiu je velké množství tekutiny). Průkopnické práce na tomto poli odvedl u nás Lopot, který je i autorem originálních interpretací některých typů křivek (Lopot 1996, 1998).

Při znalosti klinické interpretace je při kontinuálním monitorování změn intravaskulárního objemu možné podstatně snížit výskyt intradialyzační hypotenze a tím přispět ke zkvalitnění hemodialyzační léčby (Santoro, 1996). Byly i ověřeny systémy pracující na principu automatické zpětné vazby (biofeedback), kdy ultrafiltrace, resp. její velikost byla automaticky regulována dle kontinuálních změn intravaskulárního objemu (Santoro, 2002).

Předkládaná práce je srozumitelná až při opakovaném čtení, a to jen za předpokladu znalostí z oblasti kontinuálního monitorování intravaskulárního objemu v odezvě na ultrafiltraci během dialýzy. Obsahuje řadu vzorců a může na první pohled čtenáře odradit. Přitom však je v dané oblasti zcela průkopnická, přináší do oblasti monitorování změn relativního objemu krve během hemodialýzy zcela nový aspekt. Tím je nerovnoměrné a měnící se rozložení intravaskulárního objemu během hemodialýzy. Ukazuje se, že v odezvě na ultrafiltraci se více snižuje objem tekutiny v mikrovaskulárním prostoru než ve velkých cévách. S tímto zjištěním je v souladu například i popsané snížení objemu erytrocytů ve slezině během hemodialýzy (Yu, 1997), a přinejmenším zčásti je tak i vysvětlitelná interindividuální variabilita chování změn intravaskulárního objemu dialyzovaných pacientů.

Sami autoři v závěru poznamenávají, že jejich nálezy by mohly představovat východisko pro navržení protokolu dalších studií, které by charakterizovaly změny mikrocirkulace v odezvě na ultrafiltraci při hemodialýze.

Literatura

Lopot F, et al. Use of continuous volume monitoring for detecting inadequately high dry weight. *Int J Artif Organs* 1996;19:411–414.

Lopot F. Hodnocení stavu hydratace a stanovení optimální hmotnosti u dlouhodobě dialyzovaných pacientů. Závěrečná zpráva grantu IGA MZ ČR, 3594-3, 1996–1998.

Santoro A, Mancini E, Paolini F, et al. Blood volume monitoring and control. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 2):42–47.

Santoro A, Mancini E, Basile C, et al. Blood volume controlled hemodialysis in hypotension-prone patients: A randomized, multicenter controlled trial. *Kidney Int* 2002;62:1034–1045.

Yu AW, Nawab ZM, Barnes WE, et al. Splanchnic erythrocyte content decreases during hemodialysis: a new compensatory mechanism for hypovolemia. *Kidney Int* 1997;51:1986–1990.

Hypertenze dárce negativně ovlivňuje prognózu transplantované ledviny

*Pratschke J, Paz D, Wilhelm MJ, Laskowski I, Kofla G, Vergopoulos A, MacKenzie HJ, Tullius SG, Neubaus P, Hancock WW, Volk HD, Tilney NL. Donor hypertension increases graft immunogenicity and intensifies chronic changes in long-surviving renal allografts. *Transplantation* 2004;77:43–48.*

V této experimentální práci se autoři z Humboldtovy univerzity v Berlíně a z Harvardovy univerzity v Bostonu věnovali aktuálnímu tématu současné transplantční medicíny, a to vlivu hypertenze dárce na osud transplantované ledviny. V experimentu byl použit model chronické rejekce F344/LEW, kdy ledviny potkanů kmene Fischer (F344) jsou transplantovány nefrektomovaným potkanům kmene Lewis (LEW). Protože se tyto dva kmeny liší jen v méně významných histokompatibilitních antigenech, je potřeba jen malé přechodné imunosuprese cyklosporinem A podávané

muskulárně prvních 10 dní. Následně zvířata přežívají bez imunosuprese – avšak vyvíjejí morfologické a funkční změny, které připomínají chronickou transplantční nefropatii pozorovanou u člověka.

V této experimentální práci byla hypertenze u dárcovského kmene potkanů navozena částečnou okluzí jedné renální arterie. Hypertenze byla ověřena pomocí měření krevního tlaku na ocase. Po 10 týdnech byla za účelem transplantace odstraněna ledvina, která nebyla vystavena přímému účinku stenózy renální tepny (kontralaterální k renální svorce). Doba deseti týdnů byla použita proto, že není spojena se vznikem ireverzibilního renálního poškození.

Autoři následně rozdělili zvířata do dvou skupin. V první skupině byly normotenzním příjemcům transplantovány ledviny odebrané od zvířat s navozenou hypertenzí a ve druhé skupině byly transplantovány ledviny od normotenzních kontrol. Zvířata pak byla sledována až po dobu 32 týdnů, v jejichž průběhu byl měřen krevní tlak a byla stanovována proteinurie. Histologické a molekulárně biologické vyšetření renální tkáně bylo provedeno v čase 0 (ještě před transplantací) a dále po 2, 12, 24 a 32 týdnech od transplantace (v každé skupině bylo vždy 6 zvířat).

Autoři pozorovali v průběhu celého experimentu vyšší proteinurii a rovněž i vyšší hodnoty sérového kreatininu u transplantací od hypertenzních dárců v porovnání s normotenzními kontrolami. Rovněž při morfologickém vyšetření byly pozorovány závažnější morfologické změny v případě transplantací ledvin od dárců s hypertenzí. Největší rozdíly byly pozorovány na konci experimentu, po 32 týdnech, kdy „hypertenzní“ ledviny měly závažnou arteriosklerózu a glomerulosklerózu a četnou kulatobuněčnou infiltraci. Pomocí RT-PCR metody (polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí) pak byla sledována exprese genů pro zánětlivé cytokiny. Největší rozdíly mezi skupinami byly pozorovány v případě exprese TNF- α (tumor nekrotizující faktor) a MIP-1 α (makrofágový zánětlivý protein). Rozdíly v případě interleukinu 2 a 4 byly jen nepatrné.

Zajímavé bylo rovněž i pozorování dynamiky vzniku renálního poškození po transplantaci „hypertenzní“ ledviny. Na počátku byla přítomna jen mírná vakuolizace endotelu, ale po transplantaci se již po dvou týdnech začala objevovat fibróza, glomeruloskleróza a místy i proliferace intimy. Tyto změny v průběhu experimentu dále progredovaly a současně se zvyšovala intenzita kulatobuněčného infiltrátu. Již v čase 0, tedy před transplantací, byla pozorována vyšší exprese mRNA (odpovídající přepisu genu) pro TNF- α , MIP-1 α , perforin, Fas-ligand a interferon- γ v ledvinách odebraných od hypertenzních zvířat.

Tato experimentální práce tak dokazuje, že i když ledviny odebrané od hypertenzních dárců v čase „0“ nemusejí vykazovat závažné histologické změny, v delším časovém úseku od transplantace rychleji vyvíjí změny typické pro chronickou transplantční ne-