

*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 popsání 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, Neuhaus 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 transplantací 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 transplantární nefropatii pozorovanou u člověka.

V této experimentální práci byla hypertenze u dárce 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- $\alpha$  (tumor nekrotizující faktor) a MIP-1 $\alpha$  (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- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ , perforin, Fas-ligand a interferon- $\gamma$  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 transplantární ne-

fropatii. Hypertenze dárce tak – bez ohledu na přítomné histologické změny – představuje riziko pro vznik chronické transplantací nefropatie. V patofyziologii uvedeného postižení hraje zjevnou roli fakt, že ještě před transplantací jsou v „hypertenzních“ ledvinách zvýšeně exprimovány některé zánětlivé cytokiny, které umožňují snazší a rychlejší imunitní rozpoznání po transplantaci.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Tato na první pohled nenápadná práce významně doplňuje desítky prací skupiny spolupracovníků kolem prof. Tilneyho z Bostonu, zabývající se nyní již vlastně 15 let chronickou rejekcí (v případě transplantací ledvin je tento proces v poslední době nazýván chronickou transplantací nefropatií – chronic allograft nephropathy). Ta se významným způsobem podílí na ztrátě funkce transplantované ledviny v dlouhodobém sledování. Práce Pratschkeho a spol. poprvé v literatuře demonstruje, že ledviny odebrané od hypertenzního dárce jsou více imunogenní a jako takové snáze a rychleji po transplantaci podléhají procesu chronické transplantací nefropatie. Jistě, jedná se o práci experimentální a navíc provedené na kmenech laboratorních potkanů. Můžeme tedy vůbec vztáhnout výsledky této pozoruhodné práce k transplantacím u lidí? Domníváme se, že do určité míry můžeme.*

*V posledních letech byl vzestup, respektive udržení počtů transplantací ledvin skutečně díky akceptování dárce tzv. marginálních, tedy takových, kteří jsou starší, mají nekontrolovanou hypertenzi nebo dokonce diabetes. Je jisté, že dlouhodobé přežití takovýchto ledvin je omezené i když krátkodobé výsledky jsou dobré (Tullius, 2001; Viklický, 2002). Transplantace těchto ledvin umožňuje život bez dialýzy desítkám i stovkám nemocným také v České republice. Nejednou se tak v ordinaci můžeme setkat s nemocným, který po třech letech od transplantace chválí svou „babičku“ pro setrvalý kreatinin 250 mmol/l. Rozhodnutí, které ledviny jsou ještě vhodné a které již nikoli, usnadňují tzv. biopsie nulové hodiny, tedy ještě před transplantací. Pokorná a spol. však demonstrovali, že rozsah glomerulosklerózy sám o sobě není vhodný prognostický faktor (Pokorná, 2001). Právě výše uvedená experimentální práce Pratschkeho a spol. zapadá dobře do tohoto konceptu. Histologické změny v čase „0“ mají malý – pokud vůbec jaký – význam pro odhad krátko- a střednědobé prognózy transplantace. Je ale nepochybné, že dlouhodobá funkce takovéto transplantované ledviny bude omezena.*

*V poslední době se i v České republice více rozšířily počty transplantací od žijících dárce. Požadavek na absolutní zdraví je ve světě stále dokonalejších diagnostických metod iluzí. Někdy jsou pak akceptováni jako dárce lidé, u kterých byla zachycena poprvé esenciální hypertenze. Pratschkeho pozorování o zvýšené*

*imunogenicitě ledvin odebraných od dárce s hypertenzí (minimálně nekontrolovanou nebo špatně kontrolovanou) bude pravděpodobně univerzální. Ve světle popsanych experimentů by pak byla – v případě transplantace ledviny od dárce s hypertenzí – ztracena jedna z výhod transplantace ledviny od žijícího dárce v porovnání s dárce se smrtí mozku. U kadaverózních dárce totiž globální ischemie parenchymatózních orgánů vyvolaná autonomní bouří při mozkové smrti způsobuje vyšší expresi cytokinů a adhezivních molekul. Antigenní struktury těchto ledvin jsou pak imunitním systémem příjemce snáze rozpoznány a následně snáze a rychleji odhožovány (Pratschke, 2000).*

*Jednou větou lze tedy tuto práci shrnout takto: Ledvina odebraná od dárce s hypertenzí bude mít po transplantaci, bez ohledu na prakticky normální morfologický nálezn před transplantací, omezenou dlouhodobou funkci.*

## Literatura

Tullius SG, Volk HD, Neuhaus P. Transplantation of organs from marginal donors. Transplantation 2001;72:1341–1349.

Viklický O, Bohmová R, Heemann U. Ledviny, stárnutí a transplantace. Čas lék Čes 2002;141:765–768.

Pokorná E, Vítka Š, Chadimová M, Schück O, Ekberg H. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. Transplantation 2000;69:36–43.

Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, et al. Accelerated rejection of rat renal allografts from brain death donors. Ann Surg 2000;232:263–271.

**Zvýšená koncentrace homocysteinu zvyšuje expresi transkripčního faktoru pro zánětlivé cytokiny v experimentálním modelu – příspěvek k poodhalení patogeneze renálního postižení u nemocných s hyperhomocysteinemií?**

Fan Zhang, Yaw L. Siow, Karmin O. Hyperhomocysteinemia activates NF-κB and inducible nitric oxide synthase in the kidney. Kidney Int 2004;65:1327–1338.

**H**yperhomocysteinémie je již dlouho známa jako nezávislý rizikový faktor pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. Kromě genetických predispozic, deficitu folátů a vitamínu B, vyššího věku a menopauzy, se hyperhomocysteinémie vyskytuje také u nemocných v renální insuficienci: čím je renální funkce horší, tím vyšší je i hodnota celkového homocysteinu. Současné studie ukázaly, že se hyperhomocysteinémie uplatňuje v cévní remodelaci a v poškození renálního intersticia, stejně tak jako v glomerulárním poškození.