

VLIV PENTOXIFYLINU A DEXAMETAZONU NA PŘÍTOMNOST HYALINNÍCH BLANEK U RADIČNÍ PNEUMONITIDY

¹Npor. MUDr. Jan ÖSTERREICHER, ¹doc. RNDr. Jiřina VÁVROVÁ, CSc., ¹Ing. Jiří KNÍŽEK, CSc., ²MUDr. Jan NOŽIČKA,

¹doc. MUDr. Pavel PETÝREK, CSc.

¹Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

(rektor: plk. doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.)

²Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

(přednosta: prof. MUDr. Ivo Šteiner, CSc.)

Úvod

Přehled morfologických změn a patogenetických mechanismů účinkujících při vzniku a rozvoji radiční pneumonitidy (RP) jsme již podali (41, 43). V histologickém obraze RP se popisuje především intersticiální a intraalveolární edém, zánětlivá infiltrace tkáně a přítomnost hyalinních blanek, přičemž Fajardo (15) popsal přítomnost hyalinních membrán u RP pouze jako příležitostnou. Naše skupina však prokázala, že výskyt hyalinních blanek v ozáření plicní tkáni je přímo úměrný dávce ionizujícího záření a je také závislý na délce intervalu po ozáření (42). Výskyt hyalinních blanek však není specifický pro RP, ale byl pozorován i u jiných příčin ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome), jako jsou tuková embolie, virová pneumonie, sepse, otrava paraquatem, poškození plic kyslíkem a mnoha dalších (25, 50). Hyalinní blanky pokrývající plicní alveoly jsou tvořeny z plazmatických proteinů, fibrinu a buněčné drtě (40). Dále byla, pomocí imunohistochemických a imunofluorescenčních technik, v hyalinních blankách prokázána přítomnost fibrinogenu, fibronektinu a komplementu (16).

Pentoxifylin (PTX) se v soudobé klinické praxi využívá především jako reologikum a vazodilatans. Je indikován zvláště u poruch periferního prokrvení, ischemických nemocí křečtin ve všech stadiích, chronických projevech cerebrovaskulární insuficience, diabetických angiopatií a angiopatiích různé etiologie. Funk a spol. (17) při pokusu s lidskými periferními mononukleárními buňkami, které byly stimulovány fytohemaglutininem, sledovali in vitro ovlivnění produkce cytokinů po přidání PTX samotného a PTX v kombinaci s dexametazonem (DXM).

Autoři uvádějí, že PTX samotný v koncentraci 50 µg/ml významně snižuje produkci TNF-α, IL-2 a IFN-γ. Naopak tvorba IL-6 nebyla signifikantně ovlivněna. Při aplikaci kombinace PTX (50 a 100 µg/ml) a DXM (1 µmol/buněčnou kulturu) byla produkce sledovaných cytokinů, mimo IL-6, statisticky významně snížena ve srovnání s kultivací se samotným PTX. Z jejich výsledků vyplývá, že PTX v experimentu in vitro tlumí tvorbu prozánětlivých cytokinů v kultuře lidských periferních mononukleárních buněk. Pokud je správná hypotéza, že právě cytokinová kaskáda (TNF-α, IL-1 aj.) indukuje expresi

RP, pak kauzální terapeutické období ovlivňující expresi cytokinů začíná okamžitě po ozáření, protože byla zjištěna zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů ihned po ozáření (47).

Vznik a rozvoj postradiačních plicních změn je možno ovlivnit i terapeutickým podáváním kortikosteroidů. V klinické praxi se při objevu symptomů RP a RF doporučuje podávat prednison v dávce 1 mg/kg/den (11). Aplikace kortikoidů je velmi rozšířený léčebný postup, i když není dostatečně objasněn mechanismus účinku, kterým se kortikoidy podílejí na prevenci vzniku či zmírnění příznaků RP a RF (11). Po ozáření plic klesá množství nově produkovaného surfaktantu a kortikoidy naopak stimulují syntézu surfaktantu, čímž pozitivně ovlivňují postradiačně alterovanou mechaniku dýchání (22, 38). Dalším mechanismem účinku, o kterém se uvažuje v souvislosti s kortikoidy, je jejich protizánětlivý efekt (14). Kortikoidy inhibují zmnožení neutrofilů a makrofágů v zánětlivé oblasti a snižují jejich schopnost adheze k endoteliálním buňkám (44). Práce zkoumající mechanismus působení kortikoidů na interleukiny za použití in vitro metodik potvrdily snížení produkce IL-1 (9). Gander a spol. (18) ověřili, že aplikace kortikosteroidů laboratorním potkanům snižuje tvorbu IL-1 také in vivo, a tím přispívá k inhibici zánětu.

Aplikace 0,05 mg/kg/den dexametazonu trvajících od 2. dne před ozářením do 21. dne po ozáření, kdy byli laboratorní potkani podrobeni broncho-alveolární laváži, významně snížila propustnost alveolo-kapilární membrány plic (14).

Phillips a spol. (45) sledovali léčebný účinek prednisolonu na mortalitu myši do 160. dne po ozáření oblasti hrudníku. Prednisolon byl podáván v dávce 10 mg/kg/den od 7. do 60. dne po ozáření. Výsledkem byl statisticky významný léčebný efekt na přežívání myši do 160. dne po ozáření. LD 50/160 se díky terapii prednisolonem zvýšila ze 13,24 Gy na 15,84 Gy (tj. DRF 1,2). Stejný DRF byl zjištěn také při podávání prednisolonu od 100. do 160. dne po expozici.

Berdjis a Brown (3) při pokusu s laboratorními potkany aplikovali kortikoidy od 3. dne před ozářením do 90. dne po ozáření poloviny hrudníku 30 Gy. Zjistili, že při histologickém vyšetření léčené skupiny je možno sledovat významné zlepšení mikro-

skopického obrazu, tj. významné snížení kolabovaných alveolů a zánětlivých buněk a nepřítomnost zánětlivých abscesů vůči kontrolní skupině. Zároveň se tyto autoři domnívají, že kortikoterapie v kratším časovém intervalu má menší léčebný efekt.

Gross a Narine (22) zjistili, že podávání methylprednisolonu v dávce 100 mg/kg/týden, mezi 11.-26. týdnem po ozáření laboratorních potkaních samců kmene Sprague Dawley, snižuje jejich mortalitu s DRF 1,2. Avšak po vysazení kortikoidů byl sledován v následujících 2-4 týdnech kumulativní nárůst mortality laboratorních zvířat. Autoři se domnívají, že při větším poškození plic ionizujícím zářením má podávání kortikoidů větší ochranný efekt proti nástupu RP a RF. Zjistili také, že aplikace velkých dávek kortikoidů 2,4 mg/1x týdně nemá větší účinek než dávky ve výši 0,6 mg/1x týdně. Bylo určeno, že dávka 1,5-2,0 mg/1x týdně je dávkou se středním terapeutickým účinkem a 2,4 mg/1x týdně jako dávka s maximálním léčebným účinkem. Naopak minimální terapeutický efekt vykazovala dávka 0,6 mg/1x týdně (22).

Castellino a spol. (6) zkoumali účinek kortikosteroidů u lidí s malignitami v oblasti hrudníku, kteří byli léčeni radioterapií a chemoterapií. Autoři uvádějí nástup klinických příznaků postradiačních plicních změn za několik týdnů po vysazení kortikosteroidů. Domnívají se, že kortikoidy pouze maskují projevy postradiačního poškození plicní tkáně. Také zaznamenali nesignifikanční zvýšení mortality po vysazení kortikoidů ve 20. týdnu po ozáření. Při vysazení kortikoidů po 30. týdnu po ozáření, tj. po uplynutí období typického pro výskyt RP, žádné zvýšení mortality již nebylo zaznamenáno (6).

Z uvedeného vyplývá, že optimální kortikoterapie po lokálním ozáření hrudníku ionizujícím zářením dávkami blízkých LD 50/180 by měla začít od 1. dne po ozáření a skončit minimálně po 30. týdnu po ozáření. Takový způsob terapie kortikoidy vyžaduje, vzhledem k nežádoucím účinkům, aplikaci co nejnižších účinných dávek.

V této práci chceme ověřit léčebný účinek aplikace PTX a DXM (samostatně i v kombinaci) podávaných od 1. dne do 30. týdne po ozáření podle výskytu hyalinních blanek v plicní tkáni.

Materiál a metoda

K pokusu byli použiti myši samci kmene (C57Bl/6xDBA/2)F₁ ve stáří 8-12 týdnů o hmotnosti 24-34 gramů. Pokusná zvířata byla ozářována lokálně na oblast hrudníku použitím kobaltového zdroje Chisotron Chirana ve vzdálenosti 1 m od zdroje dávkovým příkonem 0,3 Gy/min. Před ozářeními byla navozena lehká narkóza roztokem složeným z 1 dílu Rometaru (Spofa, Praha), ze 3 dílů Narkamonu (Léčiva, Praha) a ze 12 dílů fyziologického roztoku. Tento narkotizační roztok byl aplikován intramuskulárně v dávce 10 ml/kg. Lokální ozáření

hrudníku myši bylo realizováno ve fixační komoře s 10 cm silnou vrstvou olovených destiček zabráňujících ozáření ostatních částí těla dávkou větší než 2-3 % (52). První aplikace látek byla provedena v den ozáření, respektive za 2 hodiny po ozáření.

Ozářená laboratorní zvířata byla rozdělena do 6 skupin podle druhu léčiva aplikovaného subkutánně 2krát týdně. Každá skupina myši zahrnovala 6 jedinců ozářených 16 Gy a léčených 24 týdnů po ozáření a 8 zvířat ozářených dávkou 18 Gy s aplikací léčiv 180 dnů po ozáření. První podání bylo provedeno 2 hodiny po ozáření a poslední aplikace léčiv byla provedena dva dny před usmrcením pokusných zvířat pro histologické vyšetření. Uvedené schéma aplikace léčiv bylo zvoleno podle technických možností pracoviště:

1. kontrolní skupině byl aplikován fyziologický roztok.
2. skupině myši byl podáván PTX (Pentillin, Krka - jedna ampule 100 mg/5 ml) ředěný použitím fyziologického roztoku v dávce 3,5 mg/kg.
3. skupině laboratorních zvířat byl aplikován PTX v dávce 35 mg/kg.
4. skupině jedinců byl aplikován DXM (Dexona, Cadila Laboratories - 1 ampule 4 mg/1 ml) ředěný použitím fyziologického roztoku v dávce 1 mg/kg.
5. skupině byl podáván DXM v dávce 10 mg/kg.
6. skupině byla aplikována kombinace PTX v dávce 35 mg/kg a DXM v dávce 10 mg/kg.

Zvířata ozářená 16 Gy (6 myši v každé skupině) byla usmrcena a histologicky vyšetřena 24 týdnů po ozáření. Zvířata ozářená 18 Gy (8 myši v každé skupině) byla 180 dnů po ozáření usmrcena a jejich plíce byly histologicky vyšetřeny.

Histologické vyšetření

Po uplynutí daných časových intervalů byla zvířata usmrcena cervikální dislokací. Při pitvě odebrané plíce byly fixovány ve formolu, tkáňové partikule posléze zality do parafinu a histologické preparáty byly obarveny podle Malloryho (k určení hyalinních blanek) a Grammovým barvením (k posouzení bakteriální infekce).

Statistické hodnocení

Získané výsledky byly hodnoceny Fisherovým alternativním testem (pro určení nerovnosti parametrů π dvou nezávislých alternativních rozdělení) ke zjištění signifikantnosti rozdílů na 95% úrovni (26).

Výsledky

Před koncem časového intervalu 24 týdnů po ozáření dávkou 16 Gy byl celkový úhyn ve všech skupinách pouze 3 myši. Uhynula 1 myš 2. skupiny a 2 myši 6. skupiny. U myši přežívajících 180 dnů po ozáření dávkou 18 Gy došlo k celkovému úhynu 6 myši. Uhynuly 2 myši 3. skupiny. U ostatních skupin, mimo 2. skupiny, byl zaznamenán úhyn po 1 laboratorním zvířeti.

Při histologickém vyšetření plic laboratorních zvířat nebyla nalezena infekční agens.

Srovnáme-li jednotlivá léčebná schémata z hlediska vlivu na výskyt hyalinních blanek v ozářených plicích vidíme, že při ozáření 16 Gy a 24 týdnů po aplikaci fyziologického roztoku byl patrný jejich výskyt u 50 % jedinců (3/6). Samotný pentoxifylin (3,5 mg/kg) snížil jejich výskyt na 40 % (2/5) a vyšší dávka (35 mg/kg) na 33,3 % (2/6). Větší efekt měla aplikace dexametazonu, kde po dávce 1 mg/kg byla zjištěna přítomnost hyalinních membrán pouze u 16,7 % myši (1/6) a při zvýšení dávky na 10 mg/kg nebyly nalezeny vůbec. Také aplikace kombinace 35 mg/kg PTX a 10 mg/kg DXM zcela zamezila výskytu hyalinních blanek. Výsledky prezentuje graf 1.

Dávka 18 Gy vedla za 180 dnů po ozáření a aplikaci fyziologického roztoku k 85,7% (6/7) přítomnosti hyalinních blanek. Aplikace PTX při koncentraci 3,5 mg/kg významně snížily výskyt sledovaného markru na 12,5 % (1/8) a při vyšší koncentraci vedly k 33,3% přítomnosti hyalinních blanek. Také aplikace DXM snížila výskyt hyalinních membrán za 30 týdnů po ozáření 18 Gy. Po dávce 1 mg/kg byl zjištěn 57% (4/7) výskyt a po dávce 10 mg/kg 29% (2/7). Kombinace vyšších koncentrací PTX (35 mg/kg) a DXM (10 mg/kg) významně omezila výskyt hyalinních blanek na 14,3 % (1/7). Výsledek sumarizuje graf 2.

Diskuse

Buňkami zprostředkovaná imunitní reakce a sekrece prozánětlivých cytokinů je předpokládána jako možný mechanismus poškození u skupiny neinfekčních poškození plic (7). Za mediátor plicního poškození je považován TNF- α (46). Nadprodukce tohoto prozánětlivého cytokinu se objevuje nejen u plic již za 7 dní po ozáření dávkou 12,5 Gy (29), ale i u ostatních příčin ARDS (poškození plic po expozici toxických látek, reakce štetu proti hostiteli) a dokonce i u infekční pneumonie (2, 27, 32, 51, 54). TNF- α dále může stimulovat produkci IL-8 působícího jako chemotaktický faktor pro neutrofilní granulocyty a zvyšující jejich adhezenci (31). Dále se TNF podílí na aktivaci neutrofilů a buněk monocyto-makrofágové linie, včetně uvolnění kyslíkových radikálů (8), stimulaci proliferace T-lymfocytů (62) a také na vzestupu produkce IL-1 (36). Bylo také pozorováno zvýšení exprese ICAM-1 v mononukleárních buňkách vyvolané nadprodukcí TNF- α po předchozím podání teplem usmrcených bakterií kmene *Staphylococcus aureus* (63). Z dalších mechanismů reagujících na zvýšenou tvorbu TNF- α je, z hlediska RP, zajímavá TNF-dependentní kachexie (10) a uvolnění kyslíkových radikálů z neutrofilů a makrofágů. Volné kyslíkové radikály jsou následně příčinou poškození endoteliálních buněk plicních kapilár a zvýšení cévní permeability (4, 5, 20, 61).

V ozářené plicní tkáni byl zjištěn vzestup produkce IL-1 α už od dvou týdnů po ozáření přetrvávající do 26. týdne po lokálním ozáření hrudníku dávkou 5 i 12,5 Gy a zvýšení tvorby IL-1 β , které bylo zaznamenáno pouze 1 týden po ozáření dávkou 5 Gy (47). Naopak Johnston, a spol. (29) pozorovali zvýšenou přítomnost IL-1 α i β od 56. dne do 182. dne po ozáření hrudníku dávkou 12,5 Gy.

Za časové období manifestace RP považují Gross, Fajardo a Travisová (15, 21, 56) 2-6 měsíců po ozáření, resp. 4-6 měsíců po ozáření (15, 56). U námi sledovaného ukazatele byl výskyt hyalinních membrán poprvé zachycen až za 24 týdnů (tj. asi 5,5 měsíců) po ozáření dávkami 14-18 Gy. Zdá se, že v pracích popisujících nástup manifestace RP už za 2-4 měsíce po ozáření bylo použito více radiosenzitivních kmenů laboratorních zvířat, např. myši kmene CBA (56). Dále časnější nástup příznaků RP může být popsán u jedinců po předchozích aplikacích látek zvyšujících hladinu IL-1 v organismu a majících radioprotektivní efekt, což jsou imunomodulátory, například Ribomunyl. Bylo totiž zjištěno, že organismus se zvýšenou produkcí IL-1 a TNF je náchylnější k chemotaktickým stimulům, což je potenciálně nevhodné z hlediska patogenetických mechanismů vzniku a rozvoje RP (29, 47). Neposledním možným faktorem ovlivňujícím nástup známek RP je snížená funkce jater (30, 35, 39). Játra se sníženou funkcí nestačí efektivně zachytit a metabolizovat fyziologicky velké množství endotoxinu produkovaného gramnegativními bakteriemi ve střevech. Zvýšená hladina endotoxinu pak vyvolává aktivaci a vyplavení monocytokleárních buněk do krevního řečiště (34), kam se také uvolňuje zvýšené množství prozánětlivých cytokinů produkovaných v těchto buňkách, zejména TNF- α a IL-1. Není vyloučeno, že při lokálním ozařování hrudníku vyššími dávkami je někdy možné ozářit i játra. Uvedenými mechanismy lze potencovat již existující zvýšenou produkci TNF- α a IL-1 a urychlit nástup příznaků RP.

V současnosti je PTX považován za přípravek s rozmanitými imunomodulačními účinky, které byly prokázány in vivo už při plazmatických koncentracích 10 μ g/ml (17). Hlavním efektem PTX v imunitních reakcích je snížení tvorby TNF- α (17, 34, 57, 58), a to již na úrovni mRNA (12, 49). Vzhledem k tomuto efektu jsme PTX využili v léčbě RP. Dále způsobuje významné snížení exprese GM-CSF a IFN- γ v periferních mononukleárních buňkách (57). Vliv PTX na IL-1 je složitější. Doposud nebylo prokázáno ovlivnění IL-1 α po aplikaci tohoto léčiva. U IL-1 β nebylo zjištěno ovlivnění tvorby mRNA (49), ale byla pozorována alterace cílového proteinu (28, 37, 60). Zajímavou skutečností je suprese IL-10 po podání PTX (58). Tento fakt dokazuje negativní vliv PTX na produkci jak prozánětlivých, tak protizánětlivých cytokinů. Bylo také zaznamenáno, že endotoxinem zvýšené množství TNF- α u ozářené tkáně po transplantaci kostní dřeně se podílí na indukci apoptózy endoteliálních buněk v plicním řečišti (13).

V naší práci jsme se snažili snížit výskyt hyalinních blanek u RP aplikacemi PTX a DXM. Zkoumáním účinků PTX na buněčné úrovni se zjistilo, že toto léčivo inhibuje chemotaxi, degranulaci, adheenci neutrofilů k endoteliálním buňkám sloužící k infiltraci cílových tkání a také snižuje produkci superoxidu v neutrofilních granulocytech (24, 33, 48, 55, 64). Navíc Tanaka (55) zjistil na modelu Parquatem postižené tkáňové kultury tvořenou izolovanými plicními buňkami, že PTX nejen snižuje produkci kyslíkových radikálů, ale že PTX funguje jako zhášec (scavenger) volných radikálů. Tvzení o snížené adheenci neutrofilů k endoteliálním buňkám po aplikaci PTX podporuje zjištění Zeni a spol. (64), že PTX snižuje expresi ICAM-1 v mononukleárních buňkách in vitro, která byla indukována zvýšenou hladinou TNF- α po aplikaci teplem usmrcených bakterií rodu *Staphylococcus aureus*.

Co se týká vlivu PTX na tkáňové a orgánové úrovni, bylo zjištěno, že prevence nadprodukce TNF- α použitím PTX vede k viditelnému zlepšení poškození plicní tkáně (8). Dezube a spol. (10) zaznamenali při použití PTX inhibici TNF dependentní kachexie, což je důležité u všech ozařovaných jedinců jak v experimentální, tak v klinické praxi.

Protizánětlivé účinky DXM jsou dobře známou skutečností a protektivní efekt kortikosteroidů byl hodnocen podle přežití ozářených zvířat a DRF (dávku redukující faktor) byl stanoven roven 1,2 (23). Je znám supresivní vliv DXM na produkci IL-2 (19) pozorovatelný již na úrovni mRNA (1). In vitro byla také prokázána inhibice IL-1 (9, 53). Z hlediska vzniku hyalinních blanek je důležitým poznatkem omezení zvýšení permeability alveolo-kapilární membrány po opakovaných aplikacích DXM u lokálně ozářeného hrudníku (14). Gross a Narine (22) vysvětlují pozitivní efekt opakované aplikace kortikoidů proti rozvoji RP zvýšením proliferativní aktivity pneumocytů II. typu a zvýšením produkce surfaktantu v těchto buňkách.

Naše práce se snažila odpovědět na otázku, zda kombinace PTX a DXM bude působit synergicky v léčbě RP. Funk, a spol. (17) prokázali synergický účinek této kombinace in vitro na snížení exprese ICAM-1 a receptoru IL-2 sledovaný na periferních mononukleárních buňkách stimulovaných fytohemaglutininem, konkalavinem A nebo lipopolysacharidem, přičemž se zde jevil PTX účinnější než aplikace samotného DXM. Synergický efekt DXM a PTX se v naší práci projevil signifikantním poklesem přítomnosti hyalinních membrán a viditelným zlepšením histologického obrazu a podle dosud nepublikovaných výsledků se účinek kombinace DXM a PTX pozitivně podílel proti rozvoji infiltrace plicní tkáně neutrofilními granulocyty a také proti rozvoji intersticiálního edému, který se histologicky projevuje ztlustěním alveolárních sept (Österreicher, nepublikováno).

Pro sledování terapeutických účinků PTX a DXM byl zvolena dávka 16 Gy s vyšetřením za 168 dní (tj. 24 týdnů) po ozáření a dávka 18 Gy s vyše-

třením za 180 dní po ozáření. U ozářených myší (C57Bl/6xDBA/2) F_1 dávkou 16 Gy, podle našich zkušeností, nebyl do 24 týdnů pozorován významný úhyn. Dávka 18 Gy představovala u myší (C57Bl/6xDBA/2) F_1 dávku blízkou LD 50/180 (60). V tomto experimentu po lokálním ozáření hrudníku dávkou 18 Gy a po opakovaných aplikacích fyziologického roztoku uhynulo do 180. dne pouze 12,5 % myší (1 z 8).

Z našich výsledků vyplývá, že po opakovaných aplikacích PTX, DXM a kombinace obou látek dochází za 168 dnů (tj. 24 týdnů) po ozáření dávkou 16 Gy k nesignifikantní tendenci snížení přítomnosti hyalinních blanek. Podobný efekt byl pozorován i za 180 dnů po ozáření dávkou 18 Gy, kdy byla zjištěna statisticky významně nižší přítomnost hyalinních membrán ve skupině s aplikacemi PTX v dávkách 3,5 mg/kg a ve skupině po podávání kombinace PTX a DXM.

Závěr

Snižování exprese TNF- α a IL-1 v ozářených plicích nabývá na významu. Zvláště, když víme, že tyto cytokiny navzájem potencují svůj účinek. Použití PTX ve velmi malých koncentracích se jeví jako perspektivní. Je však nutné podrobně prozkoumat mechanismy PTX působící proti vzniku a rozvoji RP, tak aby bylo dosaženo možnosti předcházení RP po ozáření plic vysokými dávkami ionizujícího záření na základě ověřených znalostí.

Souhrn

Na myším kmenu (C57Bl/6xDBA/2) F_1 byla sledována přítomnost hyalinních blanek v plicích za 168 dnů (tj. 24 týdnů) po ozáření dávkou 16 Gy a za 180 dnů po ozáření 18 Gy. Laboratorním zvířatům byl 2krát týdně podáván pentoxifylin (3,5 a 35 mg/kg), dexametazon (1 a 10 mg/kg) a kombinace pentoxifylinu (35 mg/kg) a dexametazonu (10 mg/kg). Byla zjištěna signifikantně nižší přítomnost hyalinních blanek oproti kontrolní skupině u ozářených myší s opakovanými aplikacemi pentoxifylinu v dávkách 3,5 mg/kg a kombinace pentoxifylinu a dexametazonu, které byly vyšetřeny za 180 dní po ozáření dávkou 18 Gy. Podobná, ale nesignifikantní tendence byla zjištěna u všech skupin vyšetřených za 168 dní po ozáření dávkou 16 Gy.

Literatura

1. ARYA, SK. - WONG-STAL, F. - GALLO, RC.: Dexamethasone - mediated inhibition of human T cell growth factor and gamma interferon messenger RNA. *J. Immunol.*, 1984, vol. 133, p. 273-276.
2. BACHWICH, PR., et al.: Tumor necrosis factor production by human sarcoid alveolar macrophages. *Am. J. Pathol.*,

- 1986, vol. 125, p. 421.
3. BERDJIS, CC. - BROWN, RF.: Histopathology of the effect of cortisone on the irradiated rat lung. *Dis. Chest*, 1957, vol. 32, p. 481-492.
4. BEVILLACQUA, MP., et al.: Identification of an inducible endothelial-leucocyte adhesion molecule. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, vol. 84, p. 9238.
5. CAMMUSSI, G., et al.: Tumor necrosis factor α stimulates human neutrophils to release leukotriene B₄. *J. Exp. Med.*, 1987, vol. 166, p. 1390.
6. CASTELLINO, RA., et al.: Latent injury of the lungs or heart activated by steroid withdrawal. *Ann. Intern. Med.*, 1974, vol. 80, p. 81-92.
7. COOKE, KR., et al.: An experimental model of idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation: I. The roles of minor H antigens and endotoxin. *Blood*, 1996, vol. 8, p. 3230-3239.
8. CUI, X., et al.: Pentoxifylline ameliorates pulmonary damage caused by streptococcus pneumoniae infection in mouse. *Chin. Med. J.*, 1995, vol. 108, p. 864-869.
9. CUNHA, FQ. - CACINI, AT. - FERREIRA, SH.: Inhibition of the release of a neutrophil chemotactic factor from macrophages partially explains the anti-inflammatory action of glucocorticoids. *Agents Action*, 1985, vol. 17, p. 314-317.
10. DEZUBE, B., et al.: Down-regulation of tumor necrosis factor expression by pentoxifylline in cancer patients: a pilot study. *Cancer Immunol. Immunother.*, 1993, vol. 36, p. 57-60.
11. DIESKA, D., et al.: Vnútorné lékařstvo III. 1. vyd. Martin, Osveda, 1989. 508 s.
12. DOHERTY, GM., et al.: Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery*, 1991, vol. 110, p. 192-198.
13. EISSER, G., et al.: Critical involvement of transmembrane tumor necrosis factor α in endothelial programmed cell death mediated by ionizing radiation and bacterial endotoxin. *Blood*, 1995, vol. 86, p. 4184.
14. EVANS, LM., et al.: Use of steroids to suppress vascular response to radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1987, vol. 13, p. 563-567.
15. FAJARDO, LF.: Pathology of radiation injury. USA, Masson Publishing, 1980. 285 p.
16. FUKUDA, Y., et al.: The role of intra-alveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodelling in patients with diffuse alveolar damage. *Am. J. Pathol.*, 1987, vol. 126, p. 171-182.
17. FUNK, JO., et al.: Pentoxifylline exerts synergistic immunomodulatory effects in combination with Dexamethasone or Cyclosporin A. *Int. J. Immunopharmac.*, 1995, vol. 17, p. 1007-1016.
18. GANDER, GW. - BROWN, RE. - GOODALE, F.: Mechanism of the anti-pyretic action of glucocorticoids. *Endocrinology*, 1968, vol. 82, p. 195-198.
19. GILLIS, S. - CRABTREE, GR. - SMITH, KD.: Glucocorticoid-induced inhibition of T cell growth factor production. The effect on mitogen-induced lymphocyte proliferation. *J. Immunol.*, 1979, vol. 123, p. 1624-1631.
20. GOLDBLUM, SE. - NAVERT, H.: Tumor necrosis factor α -induced pulmonary vascular endothelial injury. *Infect. Immun.*, 1989, vol. 57, p. 1218.
21. GROSS, NJ.: The pathogenesis of radiation-induced lung damage. *Lung*, 1981, vol. 159, p. 115-125.
22. GROSS, NJ. - NARINE, KR.: Experimental radiation pneumonitis: Corticosteroids increase the replicative activity of alveolar type 2 cells. *Radiat. Res.*, 1988, vol. 115, p. 543-549.
23. GROSS, NJ. - NARINE, KR. - WADE, R.: Protective effect of corticosteroids on radiation pneumonitis. *Radiat. Res.*, 1988, vol. 113, p. 112-119.
24. HAMMERSCHMIDT, DE., et al.: Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function, including granulocyte-priming by platelet activating factor. *J. Lab. Clin. Med.*, 1988, vol. 11, p. 254-261.
25. HASLETON, PS. (ed.): Spencer's pathology of the lung. 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1997. 1283 p.
26. HÁTLÉ, J. - LIKEŠ, J.: Základy počtu pravděpodobnosti a matematické statistiky. Praha, SNTL - Nakladatelství technické literatury, 1972. 464 s.
27. HYERS, T., et al.: Tumor necrosis factor levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, vol. 144, p. 268.
28. CHAO, CC., et al.: Cytokine release from microglia: differential inhibition by pentoxifylline and dexamethasone. *J. Infect. Dis.*, 1992, vol. 116, p. 847-853.
29. JOHNSTON, CJ., et al.: Early and persistent alterations in the expression of interleukin-1 α , interleukin-1 β and tumor necrosis factor α mRNA levels in fibrosis-resistant and sensitive mice after thoracic irradiation. *Radiat. Res.*, 1996, vol. 145, p. 762-767.
30. KATZ, M. - GROSFELD, J. - GROSS, K.: Impaired bacterial clearance and trapping in obstructive jaundice. *Am. J. Surg.*, 1984, vol. 149, p. 511.
31. KELLEY, J.: Cytokines of the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, vol. 141, p. 63.
32. KUNKEL, SL. - STRIETER, RM.: Cytokine networking in lung inflammation. *Hosp. Prac.*, 1990, vol. 25, p. 63.
33. LEENEN, D. van, et al.: Pentoxifylline attenuates neutrophil activation in experimental endotoxaemia in chimpanzees. *J. Immunol.*, 1993, vol. 151, p. 2318-2325.
34. MÁNDI, Y., et al.: Inhibition of tumor necrosis factor production and ICAM-1 expression by pentoxifylline: beneficial effects in sepsis syndrome. *Res. Exp. Med.*, 1995, vol. 195, p. 297-307.
35. MATUSCHAK, G., et al.: Liver-lung interactions during E. Coli endotoxaemia. TNF- α : leukotriene axis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, vol. 149, p. 41.
36. MAWATARI, M., et al.: Effects of tumor necrosis factor and epidermal growth factor on cell morphology, cell surface receptors, and the production of tissue inhibitor of metalloproteinases and IL-6 in human microvascular endothelial cells. *J. Immunol.*, 1989, vol. 143, p. 1619-1627.
37. MOREIRA, AL., et al.: Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor α by enhancing mRNA degradation. *J. Exp. Med.*, 1993, vol. 177, p. 1675-1680.
38. MOSS, WT. - HADDY, FJ. - SWEANY, SK.: Some factors altering the severity of acute radiation pneumonitis: variation with cortisone, heparin and antibiotics. *Radiology*, 1960, vol. 75, p. 50-54.
39. NAKAO, A., et al.: The fate of intravenously injected endotoxin in normal rats and in rats with liver failure. *Hepatology*, 1994, vol. 19, p. 1251.
40. NASH, G. - FOLEY, FD. - LANGLINLAS, PC.: Pulmonary interstitial edema and hyaline membranes in adult burn patients: Electron microscopic observations. *Hum. Pathol.*, 1974, vol. 5, p. 149-160.
41. ÖSTERREICHER, J. - PETÝREK, P. - VÁVROVÁ, J.: Nové poznatky o patogenezi radiačního poškození plic. *Voj. zdrav. Listy*, 1997, roč. 66, č. 2, s. 37-39.
42. ÖSTERREICHER, J., et al.: The Correlation of the Presence of Hyaline Membranes in Radiation Pneumonitis to time and Radiation Dose. *Voj. zdrav. Listy*, 1998, vol. 67, Suppl. 1, p. 5-8.
43. ÖSTERREICHER, J., aj.: Postradiační plicní změny - vývoj a diagnostika morfologických změn. *Voj. zdrav. Listy*, 1998, roč. 67, s. 31-33.
44. PARILLO, JE. - FAUCI, AS.: Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. *Ann. Rev. Pharm. Tox.*, 1979, vol. 19, p. 179-201.
45. PHILLIPS, TL.: Radiation fibrosis. In FISHMAN, AP. (ed.). *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1988, p. 773-792.
46. PIGUET, PF., et al.: Pneumopathies of the graft-versus-host reaction. Alveolitis associated with an increased level of tumor necrosis factor mRNA and chronic interstitial pneumonitis. *Lab. Invest.*, 1989, vol. 61, p. 37.
47. RUBIN, P., et al.: A perpetual cascade of cytokines post-irradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, vol. 33, p. 99-109.
48. SATO, K., et al.: Pentoxifylline lessens the endotoxin induced increase in albumine clearance across pulmonary artery endothelial monolayers with and without neutrophils. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1991, vol. 4, p. 219-227.

49. SEMMLER, J., et al.: Xanthine derivatives: comparison between suppression of tumor necrosis factor - α production and inhibition of cAMP phosphodiesterase activity. *Immunology*, 1993, vol. 78, p. 520-525.
50. SEVITT, S.: Diffuse and focal oxygen pneumonitis: A preliminary study on the threshold of pulmonary oxygen toxicity in man. *J. Clin. Pathol.*, 1974, vol. 74, p. 21-30.
51. SCHMIDT, J., et al.: Silica - stimulated monocytes release fibroblast proliferation factors identical to interleukin-1. A potential role for interleukin-1 in the pathogenesis of silicosis. *J. Clin. Invest.*, 1984, vol. 73, p. 1462.
52. SKOPEC, F.: Metoda pro ozařování oblasti hlavy kryš. Sbor. věd. Práci VLVDÚ JEP Hradec Králové, 1. vyd., 1986, sv. 101, 177 s.
53. SNYDER, DS. - UNANUE, ER.: Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and interleukin - 1 production. *J. Immunol.*, 1982, vol. 129, p. 1803-1805.
54. SUTER, P., et al.: High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock or sepsis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, vol. 145, p. 1016.
55. TANAKA, R.: Effects of pentoxifylline on active oxygen-induced sister-chromatid exchange. *J. Toxicol. Sci.*, 1995, vol. 20, p. 401-406.
56. TRAVIS, EL.: The sequence of histological changes in mouse lungs after single doses of X-rays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1980, vol. 6, p. 345-347.
57. TSUJINO, A., et al.: Pentoxifylline down-regulates adhesion molecule expression and inflammatory cytokine production in cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *J. Neuroimmunol.*, 1997, vol. 73, p. 191-196.
58. VAN FURTH, AM., et al.: Effect of xanthine derivatives and dexamethasone on *Streptococcus pneumoniae*-stimulated production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta (IL-1 beta), and IL-10 by human leukocytes. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1995, vol. 2, p. 689-692.
59. VÁVROVÁ, J. - PETÝREK, P.: Radiační poškození plic. *Voj. zdrav. Listy*, 1991, roč. 60, č. 1, s. 33-37.
60. WEINBERG, JB. - MASON, SN. - WORTHAM, TS.: Inhibition of tumor necrosis factor - α (TNF- α) and interleukin - 1 β (IL-1 β) messenger RNA (mRNA) expression in HL-60 leukemia cells by pentoxifylline and dexamethasone: dissociation of acivicin - induced TNF- α and IL- β mRNA expression from acivicin-induced monocytoid differentiation. *Blood*, 1992, vol. 79, p. 3337-3343.
61. XING, Z., et al.: Polymorphonuclear leukocytes as a significant source of tumor necrosis factor - alpha in endotoxin challenged lung tissue. *Am. J. Pathol.*, 1993, vol. 143, p. 1009.
62. YOKOTA, S. - GEPPERT, TD. - LIPSKY, PE.: Enhancement of antigen - and mitogen - induced human T lymphocyte proliferation by tumor necrosis factor - alpha. *J. Immunol.*, 1988, vol. 140, p. 531-536.
63. ZENI, F., et al.: Effects of pentoxifylline on circulating cytokine concentrations and hemodynamics in patients with septic shock: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit. Care Med.*, 1996, vol. 24, p. 207-214.
64. ZHENG, H., et al.: Attenuation of tumor necrosis factor - induced endothelial cell cytotoxicity and neutrophil chemiluminescence. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, vol. 142, p. 1073-1078.

Klíčová slova: Radiační pneumonitida; Hyalinní blanky; Pentoxifylin; Dexametazon.

Do redakce došlo 8. 11. 1998