

UROPEPSÍN U RŮZNÝCH CHOROB

Major MUDr. J. KVĚTENSKÝ, major MUDr. J. MAYER, vojenská nemocnice, Ružomberok

Laboratorní sledování aktivity uropepsínu (dále Up) v moči, stejně tak jako uplatnění této metody při diferenciální diagnostice různých chorob, je v posledních letech v popředí zájmu některých našich i zahraničních výzkumných pracovišť. Bohatá literatura vysvětluje všechny základní poznatky, proto není třeba tyto dále rozebírat. Pro rekapitulaci jen v krátkosti: Předpokládá se, že proenzym hlavních buněk žaludeční sliznice se z 99 % vylučuje do dutiny žaludeční, kde se mění na pepsín (účinkem HCl), a z 1 % se dostává do krve [15,18]. Z krve je vylučován ledvinami jako uropepsinogen. V moči pak dochází v kyselém prostředí k aktivaci na tzv. uropepsín. Tento se pak dá snadno zjistit laboratorní metodou pomocí vysrážení kazeinu z mléka. Existuje předpoklad, že sekrece pepsínu a HCl žaludečními buňkami je v určité vzájemné souvislosti, že tedy z hodnot Up v moči můžeme usuzovat i na hodnoty acidity žaludeční. Kladné výsledky, zdůrazňované některými autory při vyšetřování zvláště chorob gastrointestinálního traktu, poměrná jednoduchost této metody, malé zatížení nemocného při vyšetřování a časová úspora nás zaujaly zvláště proto, že z hlediska vojenského, v případě použitelnosti této metodiky, by tato mohla mít význam při masovém vyšetřování vojáků jak v míru, tak i ve válce. Odpadlo by časově náročné a do určité míry nefyziologické vyšetřování žaludeční acidity sondou.

Ve své práci, která je rozvržena na delší dobu, se chceme nyní zmínit o některých otázkách, které jsme se snažili řešit v první etapě výzkumu. Značná názorová nejednotnost autorů na některé problémy nás nutila ověřit si na vlastním materiálu nejdříve tyto problémy:

1. prověření metodiky;
2. stanovení normálních hodnot Up u skupiny zdravých vojáků zákl. sl. Současně hledat normální hodnoty u nemocných různého věku, pohlaví, zaměstnání atd. Vyšetřování nemocní byli hospitalizováni s takovou chorobou, u které jsme nepředpokládali ovlivnění výdeje Up;
3. prověřit vliv některých chorob na aktivitu Up;
4. sledovat závislost aktivity Up na některých faktorech jako na žaludeční aciditě, leukocytóze, věku, pohlaví atd.

Výsledky

Ad 1. Zpočátku jsme používali metodiky modifikované Kameníkem [15], a to z moči sbírané za 12 hodin.

Později jsme přešli na málo modifikovanou metodu podle West-Ellis-Scota [22]. Aktivitu Up v naší práci vyjadřujeme v jednotkách a tyto představují množství aktivovaného Up v jednodinovém objemu moče. Přitom jsme si vědomi chyby, které se dopouštíme při výpočtu, a na kterou upozornili Eysselt a Sedlák [4].

Zajímavé jsou výsledky, které jsme našli u zdravých jedinců kontrolní skupiny, vyšetřovaných za stejných podmínek, ze stejného vzorku moče, při nichž však mléčný substrát byl připraven jednak ze sušeného mléka Sunar, jednak Eviko. Vyšetřeno bylo stejným způsobem 140 zdravých jedinců. Zatímco u Sunaru jsme našli průměrné hodnoty 35,2 j/hod., se střední chybou $\pm m$ 0,3 s rozsahem od 6—76 j/hod., (sigma 17,43), při Eviku byla průměrná hodnota 58,95 j/hod., se střední chybou průměru 2,89 s rozsahem od 6—150 j/hod., (sigma 35,39). Rozptyl hodnot při Eviku byl statisticky téměř nehodnotitelný. Proto jsme v dalším přešli jen na používání Sunaru. Dalším důležitým poznatkem bylo (při vyšetřování Sunarem a Evikem), že hodnoty Up u stejného vyšetřovaného se ve výši jednotek za hodinu diametrálně lišily. Hodnoty u Evika byly proti Sunaru jednou vyšší, jednou nižší.

Ad 2. Ve druhé námi prověřované otázce jsme chtěli získat normální hodnoty u zdravých jedinců, a to pomocí metodiky výše uvedené, přičemž bylo použito mléčného substrátu připraveného ze Sunaru. Vyšetřili jsme jednak skupinu 140 vojáků zákl. sl., stejného věku (20 let), stejného výcvikového zatížení, kteří měli stejnou stravu i všechny ostatní životní podmínky. Vyšetřování byli nejdříve podrobeni lékařské prohlídce, abychom vyloučili eventuální ovlivnění hodnot Up chorobou, či jinými vlivy. Jak jsme již vzpomínali, byla nalezena průměrná hodnota 35,2 j/hod., sigma 17,43. V druhé kontrolní skupině jsme vyšetřovali stejnou metodikou 150 nemocných různého věku (od 12—76 roků), různého pohlaví a zaměstnání, kteří přišli do nemocnice buď na kontrolní vyšetření, nebo s takovou chorobou, u které jsme nepředpokládali ovlivnění hodnot Up (emfyzém plicní, arterioskleróza, kompenzované chlopenní vady, obezita, astenie atd.). Nemocní dostávali různou stravu, přibližně však stejně kaloricky hodnotnou. U této skupiny byla průměrná hodnota Up 34,6 j/hod., se střední chybou průměru $\pm m$ 0,8 s rozsahem od 4—80 j/hod. Je tedy vidět, že u obou vyšetřovaných skupin byly nalezeny hodnoty až velmi blízké. Jsme si vědomi, že u obou vyšetřovaných celků jsou skupiny co do počtu vyšetřovaných ještě nízké, ale

přesto se domníváme, že mohou být statisticky významné.

Průměrná hodnota u „normálních“ vyšetřovaných naší metodikou se tedy pohybuje okolo 35 jednotek za hodinu, s minimem 4 j/hod. a maximem 66 j/hod.

Ad 3: Po obdržení normálních hodnot jsme vyšetřili 480 dalších nemocných, u kterých jsme předpokládali podle literárních údajů změněné hodnoty, nebo u kterých jsme při běžném vyšetření Up našli určité významné závislosti. Jsme si přitom vědomi, že výsledky mohou snad být u této skupiny ovlivněny druhem diety, kterou nemocní u té které nemoci dostávali. Nejprve jsme se zaměřili na některá onemocnění GI traktu, u kterých byla aktivita Up kontrolována již mnohými jinými autory (viz seznam literatury), ale přesto se jejich výsledky značně liší. Převážná většina našich vyšetřovaných byli muži. S ohledem na náš výzkumný cíl jsme se zaměřili nejvíce na vředovou chorobu. Vyšetřili jsme 140 nemocných, u kterých jsme předpokládali čerstvé ložisko na dvanáctníku a u nichž též anamnestické údaje svědčily pro aktivitu procesu. Věk nemocných se pohyboval od 16–74 roků, s maximem nemocných ve věku od 19 do 30 roků. V této skupině jsme našli průměrnou hodnotu 34,4 jednotek Up za hodinu, se střední chybou průměru $\pm 1,31$ s rozsahem od 5 do 95 jednotek za hodinu. Průměrné hodnoty u nemocných s ložiskem na žaludku (celkový počet 25, věk od 19–65 roků s převahou nemocných okolo 30 roků) činily 32,6 jednotek za hodinu, se střední chybou průměru $\pm m = 1,78$ a s rozsahem od 10 do 70 jednotek. Dále bylo vyšetřeno 58 nemocných, u kterých anamnestické údaje, rtg. ani gastroskopické vyšetření neprokázalo vředové onemocnění a u kterých naše diagnóza zněla: Dyspeptický syndrom. U této skupiny byla průměrná hodnota 33,7 j/hod., se střední chybou 2,34 a s rozsahem od 5 do 84 jednotek za hodinu.

Sníženou průměrnou hodnotu jsme našli u nemocných s dyspeptickým syndromem a hypacidním typem sekreční křivky v žaludeční šťávě, a to 12,0 jednotek za hodinu s rozsahem od 5 do 25 j. Vyšetřeno bylo 11 případů. U poresekčních stavů (pro vředovou chorobu) jsme našli průměrnou hodnotu 12,5 j. Vyšetřeno bylo 10 nemocných. (Operace byla provedena nejméně před rokem.) U nemocných s postižením vývodových žlučových cest byla průměrná hodnota 35,1 j/hod., s rozsahem od 5–70 j. Vyšetřeno bylo 17 nemocných.

Z dalších zajímavých výsledků:

Ak. katar průdušek — vyšetřeno 20 nem., prům. hodnota 34,2 j., rozsah 11–73.

Chron. katar průdušek — vyšetřeno 32 nem., prům. hodnota 35,2 j., rozsah 16–70.

Pneumonie — vyšetřeno 20 nem., prům. hodnota 39,3 j., rozsah 5–90.

Asthma bronchiale — vyšetřeno 10 nem., prům. hodnota 47,7 j., rozsah 29–70.

Anémie nepernic. charakteru — vyšetřeno 6 nem., prům. hodnota 25,0 j., rozsah 11–41.

Chron. progres. hostec kl. — vyšetřeno 15 nem., prům. hodnota 27,6 j., rozsah 10–48.

Revmatická horečka — vyšetřeno 18 nem., prům. hodnota 41 j., rozsah 11–75.

Velmi zajímavé bylo pro nás zjištění, že u většiny nemocných s hypertonickou chorobou byly hodnoty Up sniženy. Šlo většinou o hypertenzi charakteru Ib–IIb. Věk nemocných se pohyboval od 22 do 70 roků. Vyšetřeno bylo 41 nemocných. Průměrná hodnota byla 18,8 j., se střední chybou průměru 0,84 s rozmezím od 5 do 60 j/hod., přičemž jen 4 hodnoty byly nad 28 j/hod. U ostatních nemocných, u kterých byl Up vyšetřován, jsme nenalezli statisticky významné závislosti, rozptyl byl značný, a proto je neudáváme.

Ad 4.: a) Podle literárních údajů (5) je známo, že někteří autoři předpokládají a zdůrazňují vztahy mezi sekrecí HCl a pepsinogenu buňkami žaludeční sliznice. Snažili jsme se ověřit si, u kolika vyšetření hodnoty acidity a Up budou souhlasit. Žaludeční aciditu jsme zjišťovali pořadovým čerpáním žaludeční šťávy a Up shora popsanou metodou. Celkem bylo takto vyšetřeno 245 nemocných. U 128, tj. v 52,25 %, souhlasily hodnoty acidity s výší hodnot jednotek Up (a to ať už šlo o zvýšené, normální nebo snížené hodnoty). U 117 se hodnoty lišily (47,75 %). Zajímavé je, že ve většině případů (78 %) snížených hodnot žaludeční kyselosti byly nalezeny i snížené hodnoty Up. U normacidních a hyperacidních typů křivek žaludeční kyselosti hodnoty Up značně kolísaly a nedají se hodnotit.

b) Někteří autoři hledají zdroj Up i mimo žaludeční sliznici (Hirschowitz). Upozorňují zvláště na to, že další možný zdroj Up je v leukocytech. Snažili jsme se najít souvislosti mezi výší Up a počtem leukocytů v periferní krvi. U 600 námi vyšetřovaných jedinců jsme nenašli nejmenší závislost mezi výší Up a počtem leukocytů. Ani u chorob, kde probíhaly hnisavé procesy, kde hladina leukocytů byla vysoká, jsme nenašli signifikantní závislosti, a to ani při aktivitě procesů, ani při odeznívání choroby, kdy jistě docházelo k zvýšenému odbourávání leukocytů. Nebyla nalezena žádná korelace mezi výší sedimentace erytrocytů a výší Up.

c) V další závislosti jsme hledali souvislost mezi věkem a výší hladiny Up. Ani ve skupině kontrolní, ani ve skupinách nemocných jsme nenašli žádnou vzájemnou závislost. Celkově bylo vyšetřeno 750 jedinců. Vztah k pohlaví jsme nemohli určit, protože skupina žen námi vyšetřovaných byla nepoměrně nižší než skupina mužů.

Diskuse

V jednotlivých námi sledovaných statistických celcích (I–IV) jsme chtěli prověřit literární poznatky a získat tak bázi k dalšímu výzkumu.

Zjistili jsme, že není lhostejno, které metody a jakých substrátů při vyšetřování se používá

a že různými metodami získané výsledky nejsou srovnatelné. Uvažujeme v budoucnosti prověřit metody polarografické, i když tyto pro rutinní vyšetřování mají nevýhodu v požadavku přístrojového vybavení. Pokud jsme srovnávali „normální“ hodnoty, získané vyšetřením zdravých vojáků a hodnoty skupiny „jinak“ nemocných (které se prakticky nelišily) s hodnotami u chorobných stavů, zvláště gastrointestinálního aparátu, byli jsme překvapeni zjištěním, že hodnoty Up v průměru nejsou u nemocných GI chorobami vyšší, jak se všeobecně udává, ale přibližně stejné, ba i nižší. Nenašli jsme typické závislosti, které by dovolovaly určit tuto metodu jako jedno z důležitých vyšetření při diferenciální diagnostice hlavně vředové choroby. Toto zjištění odpovídá názorům Varoa a do určité míry i Mackenzie a u nás Hradského. Důležitá závislost je jen u poresekčních stavů a u dyspeptických syndromů s hypaciditou, kde hodnoty Up jsou nižší a pokles odpovídá asi rozsahu postižení hlavních buněk.

Z řečeného je snad možno uzavírat, že problém Up není zdaleka vyřešen. Naše zkušenosti potvrzují literární, značně si odporující poznatky a zvl. ty, které zdůrazňují, že tato metoda při vyšetřování GI traktu jako rutinní není vhodná.

Už samotný rozptyl hodnot tzv. „normálních“ snižuje využitelnost. Můžeme jen podtrhnout názory některých autorů, zda není lépe při zjišťování Up nehledat výši jeho aktivity, ale potvrzovat fakt jeho přítomnosti jako schopnost hlavních buněk žaludeční sliznice vytvářet proferment pepsinogen, což by bylo důležité u některých onemocnění žaludku, zvláště u poresekčních stavů, rakoviny žaludku, perniciozních anemií, těžkých gastritid atd.

Pro nás velmi důležité bylo zjištění nízké aktivity Up u hypertonické choroby. Plně vysvětlit tento fakt se však neodvažujeme. Počet našich nemocných je malý a může jít o náhodný jev. Když si však uvědomíme, že Up proniká cévami klubička ledvinového a že existuje přímá závislost mezi vylučováním Up a glomerulární filtrací (6), a na druhé straně že hypertonická choroba je v závislosti do určité míry na funkčním i anatomickém stavu glomerulu, můžeme usoudit na logičnost výsledku. Značně snížené hodnoty Up u hypertonické choroby budeme dále prověřovat, sledovat současně glomerulární filtraci a funkční schopnost ledvin vcelku.

Při srovnání výše hodnot žaludeční kyselosti a Up jsme nenašli statisticky signifikantní závislost. Myslíme, že je celkem přirozené, že aktivita Up v moči nemůže vyjádřit výši žaludeční kyselosti, když si uvědomíme anatomické a fyziologické skutečnosti při složení a funkci buněk žaludeční sliznice a při koloběhu pepsinogenu krví. Je sice pravda, že účinek pepsinu je závislý v žaludku na koncentraci vodíkových

jontů, ale je diskutabilní, zda kyselost může být v závislosti na sekreci pepsinogenu do žaludku, popřípadě na jeho „inkreci“ do krve.

Závěr

V naší práci, týkající se otázek výzkumu uropepsinu, jsme se snažili prověřením známých skutečností získat bázi pro další plánovaný výzkum. Ze závěrů, které můžeme zatím provést, je třeba zdůraznit diskutabilní význam hodnot Up při vředové chorobě. Zjišťování Up má diferenciálně diagnostický význam u poresekčních stavů, což může mít klinické opodstatnění pro terapii. Za velmi důležitý poznatek považujeme zjištění nízkých hodnot Up u hypertonické choroby, což podrobíme dalšímu výzkumu.

Písemnictví

1. Asher L. M.: The meaning of variations in uropepsin excretion. *Gastroenterology* 29/1, 136, 1955.
2. Broh-Kahn R. H., Podore C. J., Mirsky I. A.: Uropepsin excretion by man, *J. clin. Invest.* 27, 825, 1948.
3. Dvorský A.: Příspěvky k otázkám výživy a gastroenterologie, *Slov. akademie věd* 1958, str. 70–81.
4. Eysselet M., Sedláček B.: Několik poznámek ke stanovení uropepsinu, *Vnitřní lékařství* 6, 665, 1959.
5. Gregor O.: Uropepsin, *Stát. nakladatelství, Praha* 1961.
6. Gregor O., Šůck O.: Rytmus vylučování uropepsinu ledvinami. *Acta Universitatis Carol. Medica* 1–3, 438, 1958.
7. Gregor O.: Uropepsin u perniciosní anemie. *Čas. lék. čes.* 50, 1379, 1956.
8. Gregor O., Šůck O.: Uropepsin excretion by the human kidney. *Amer. J. dig. Dis.* 2, 110, 1957.
9. Gregor O., Kalousek F.: The stability of uropepsin. *Physiologia Bohemoslovenica* 7, 335, 1958.
10. Hirschowitz B. I.: Urinary excretion of pepsinogen in gastroduodenal ulceration. *Lancet* 2, 66, 1953.
11. Hirschowitz B. I.: Pepsinogen in the blood. *J. Lab. clin. Med.* 46, 568, 1955.
12. Hirschowitz B. I., Streeten D. H. P., Polard H. M.: The effects of ACTH, hydrocortisone and corticosterone on gastric secretion in normal subjects. *Research. Proc.* 3, 131, 1955.
13. Janowitz H. D., Lewy M. H., Hollander F.: The diagnostic significance of urinary pepsinogen excretion in disease of the upper gastrointestinal tract. *Amer. J. med. Sc.* 220, 679, 1955.
14. Janowitz H. D., Hollander F.: The exocrine-endocrine partition of enzymes in the digestive tract. *Gastroenterology* 17, 4, 1951.
15. Kameník A., Prokopová V., Továrek J.: Uropepsin u chorob zažívacího traktu. *Vnitřní lékařství* 2, 2, 1956.
16. Marešová M., Kapslová T., Kobylik J., Indra Z.: *Čas. lék. čes.* 50, 1373, 1956.
17. Mirský, I. A., Futterman P., Broh-Kahn R. H., Kaplan S. M.: Plasma pepsinogen activity as an index of gastric secretion in various clinical states. *J. Lab. clin. Med.* 36, 967, 1950.
18. Ronský R., Skála I.: Problematika vyšetřování pepsinové aktivity žaludeční šťávy, séra a moče. *Vnitřní lékařství* 4, 412, 1959.
19. Ronský R., Skála I., Jablonská M., Burtánek J.: Vyšetření sérového pepsinogenu u nemocných jaterní cirrhosou. *Čas. lék. čes.* 4, 111, 1959.
20. Spiro H. R., Reifstein R. W., Gray S. J.: The effect of ACTH upon uropepsin excretion. *J. Lab. clin. Med.* 35, 899, 1950.
21. Varro V., Farendin J., Vovaszil F.: Vergleichende Untersuchung des Pepsingehaltes des Magensaftes und der Menge des Uropepsins. *Klin. Wschr.* 30, 108, 1952.
22. West P. M., Ellis F. W., Scott B. L.: A simplified method for determining the excretion rate of uropepsin. *J. Lab. clin. Med.* 39, 259, 1952.