

Ukazatelé kostního obratu, denzity a endokrinních změn po polytraumatech a po popálení

R. DOLEČEK, L. PLEVA, A. POHLÍDAL, J. TYMONOVÁ, M. KADLČÍK, T. KARLÍK, Z. ŠVAGERA, R. ZÁVODNÁ

Fakultní nemocnice s poliklinikou, Ostrava-Poruba

SOUHRN

Doleček R., Pleva L., Pohlídal A., Tymonová J., Kadlčík M., Karlík T., Švagera Z., Závodná R.: **Ukazatelé kostního obratu, denzity a endokrinních změn po polytraumatech a po popálení.**

Vysvětlen pojem **Odezva akutní fáze**. Bylo sledováno **29 nemocných s polytraumaty**, (hodnoceno pomocí ISS) a **28 popálených** (hodnoceno popálením novým indexem, BI). V pravidelných intervalech byly vyšetřovány markery **kostní resorpce** i formace ACP, CTX, DPD, PHP i ALP, osteocalcin, PICP, dále iPTH, celkové i ionizované kalcium, 25OH vit. D₃, jakož i hladiny testosteronu (T), DHP (dihydrotestosteronu), volného testosteronu (VT), kortizolu, 17β-estradiolu, DHEA-S, Interleukin-6, IL-8, IL-10, sIL-ER, kachektin (TNFα). U popálených byly hladiny sledovány ve dnech 1-7-14-28-56-1/2 roku-1 rok, u polytraumat ve dnech 1-7-14-28. Po popálení byly sledovány denzitometrem za 1/2 roku a za rok změny BMD na L 1-4 a na krčku levé kosti stehenní. Po popálení (PO) i po polytraumatech (PT) byly dlouhodobě (u PO i více měsíců) zvýšeny markery kostní resorpce, později často i kostní formace. Velmi významně klesaly u mužů (**M**) veškeré androgeny (T, DHT, VT), často i DHEA-S (tyto i u žen). U **M** i **Ž** poměrně často stoupaly hladiny 17β-estradiolu, u **Ž** někdy i testosteronu. Kortizol bývá na zvýšených až vysokých hodnotách (v krvi i volný v moči). U PT i PO byly hodnoty IL-6, IL-8 i IL-10 zvýšené až vysoké, hlavně na začátku, u případných komplikací. Zvýšené byly i hodnoty TNFα. Hodnoty sIL-2R byly (PT i PO, **M** i **Ž**) značně zvýšené, při septických komplikacích krajně zvýšené, až téměř 5 000 kU/l. Ukazatelé kostní resorpce byly pravidlem zvýšené až velmi vysoké, u PO přetrvávaly i mnoho týdnů. I hodnoty kostní formace byly zvýšené, obvykle o něco později. Hladiny kalcia (celkového i ionizovaného) byly pravidlem brzy po PO nebo PT sniženy. Toto bylo poměrně často doprovázeno až značně vysokými iPTH. Hodnoty 25OH vit. D₃ byly nižší až nízké. Dlouhodobá kontrola těchto nemocných je nutná. Bude pravděpodobně vhodné (připravují se klinické zkoušky) podávání ihned po závažných PT i PO jednorázově i.m. vitamin D, případně anabolika a k ochraně kostní tkáně kalcitonin.

Klíčová slova: odezva akutní fáze, polytrauma, popálení, androgeny, estrogeny, cytokiny, markery resorpce kostí, markery formace, kalcium, iPTH, 25OH vitamin D₃, kortizol, BMD, denzitometrie, kostní změny, léčebné možnosti

SUMMARY

Doleček R., Pleva L., Pohlídal A., Tymonová J., Kadlčík M., Karlík T., Švagera Z., Závodná R.: **Markers of bone remodelling, bone density and endocrine response after polytraumas and burns.**

The concept of the **Acute Phase Response (APR)** is explained. 29 patients after polytraumas (evaluated by ISS criteria) and 28 burned patients (evaluated by their Burn Index, BI) were followed. At regular intervals their bone resorption (ACP, CTX, DPD, PHP) and bone formation (ALP, osteocalcin, PICP) markers were examined as well as iPTH, total and ionized calcium, inorganic phosphates (iP), 25OH vit. D₃, testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT), free testosterone (FT), cortisol, 17β-estradiol, DHEA-S, TNFα, Interleukin-6 (IL-6), IL-8, IL-10 and sIL-2R. The blood samples of the trauma patients were taken at days 1-7-14-28, of the burned at 1-7-14-28-56, as well as after 6 and 12 months. The changes of the BMD (*bone mineral density*) were examined (densitometry) 6 and 12 months after burns (L 1-4 and the femoral neck). After burns (BU) and after polytraumas (PT), the levels of bone resorption markers were increased for a long time (after BU even for months). The increased levels of bone formation markers were found later too. All androgens (T, DHT, FT) decreased significantly in the males (**M**), in whom DHEA-S dropped often as well (in females, **F**, too). In both **M** and **F**, the 17β-estradiol levels rose relatively often, as well as testosterone occasionally in **F**. Cortisol values were generally high or elevated (both in blood and as the free cortisol in urine). Both in PT and BU, the levels of IL-6, IL-8, and IL-10 were elevated or high, especially in the beginning, during complications. The TNFα levels were elevated too. The sIL-2R levels were high to very high, especially in septic events, both in **F** and **M**, in PT and BU. The bone resorption markers were high to very high, they remained high in BU for many weeks. The bone formation markers were elevated too, usually somewhat later. The calcium (total and ionized) was usually immediately post PT or BU decreased. The latter was relatively often followed by elevated or even very high PTH values. The values of 25OH vit. D₃ were generally in lower ranges, even very low sometimes. A long-term follow-up of the above patients is necessary. It is suggested (clinical studies are prepared) to administer immediately post BU or PT a single vitamin D₃ injection i.m., possibly anabolics as well. For bone protection, after severe BU or PT, calcitonin administration is suggested.

Keywords: acute phase response, polytrauma, burn injury, androgens, estrogens, cytokines, markers of bone resorption, markers of bone formation, calcium, iPTH, 25OH vitamin D₃, cortisol, BMD, densitometry, bone changes, therapeutic options.

Osteologický bulletin 2006;11(1):5-22

Adresa: Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc., Fakultní nemocnice s poliklinikou, Tř. 17. listopadu 1790, Ostrava-Poruba

Došlo do redakce: 16. 1. 2006

Přijato k tisku: 20. 3. 2006

Úvod

Nejrůznější poranění, infekce, alergické reakce, popálení, endotoxin, apod., spojené s poškozením, poraněním nebo nekrotizací buněk, vyvolávají v postiženém organismu soubor změn, nazývaný **odezva akutní fáze, OAF** (Acute Phase Response) navozený zvýšenou přítomností Interleukinu 1 (IL-1), IL-6, kachektinu (TNFα).

O koncepci OAF píše řada autorů [1-5]. Jaschke, Barrow a Hernon [6] uvádějí, že „OAF je kaskádou událostí, které přispívají k hypermetabolismu a katabolismu substrátů“. Cílem OAF je udržet, upravit homeostázu po zásahu nejrůznějších činitelů. Je nutno upozornit, že OAF, zřejmě podle velikosti inzultu a podle odezvy postiženého může mít za následek i vznik řady poruch, může ne-

jen poškodit některé tkáně a orgány, ale může svým rozsahem snad i znemožnit přežití. V *tabulce 1* jsou schematicky znázorněny některé projevy OAF. *Obr. 1* ukazuje základní souvislosti odezvy organismu na trauma, včetně OAF. IL-6 (IL-1) může proniknout i přímo do oblasti hypotalamu, hypofýzy, kůry nadledvin. V rámci cirkumventrikulárních orgánů, v *organum vasculosum laminae terminalis*, proniká IL-1 i IL-6 díky fenestrovaným kapilárám he-

mato-encefalickou bariérou [7]. Glukokortikoidy jsou nejen mohutnými inhibitory produkce prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6, kachektinu (TNF α), ale tlumí i jejich působení. Při tom snižují vznik prekursorů osteoblastů a zvyšují apoptózu osteoblastů a osteocytů, čímž při jejich delším užívání vzniká osteoporóza [8].

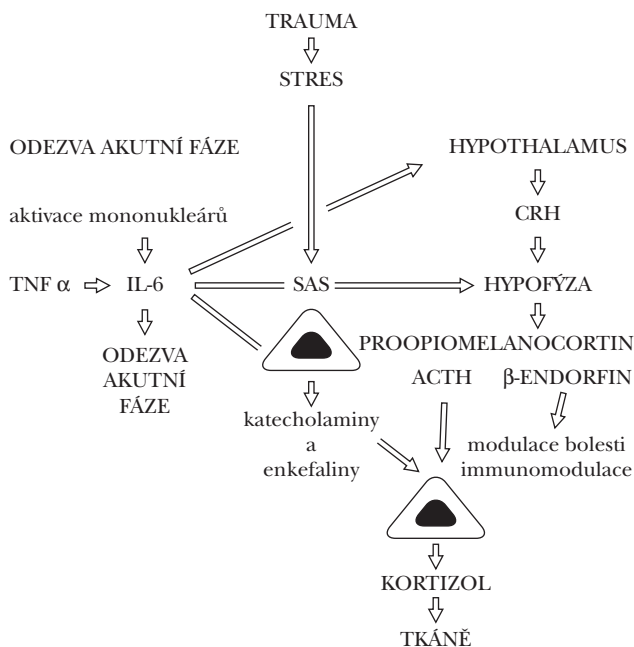
Mezi projevy OAF po popálení a po různých traumatech nutno uvést i možnost poškození kostní tkáně, které se může časem projevit **úbytkem BMD** (Bone Mineral Density) na denzitometrem sledovaných kostech, na L páteři, na krčku kosti stehenní [9,10]. Souběžně s tím se výrazně **zvyšují hodnoty ukazatelů (markerů) kostní remodelace, hlavně resorpce v krvi a moči** (*tabulka 2*), které mohou přetrvávat i mnoho týdnů, dokonce i řadu měsíců po postižení organismu. Nutno připomenout asi první odbornou zmínku o vzniku osteoporózy po popálení z roku 1949 [11]. U nás uvedli vznik osteoporózy po popálení v roce 1959 Doleček, Štěpánek [12] a Kolář, Vrabec [13]. Klein a spol. (1993) zavedli pojem „**kostní nemoc u popálených**“ („bone disease in burned patients“). U popálených, u kterých byla provedena biopsie na crista iliaca, měli zjištěnu sníženou formaci kosti, oblasti osteoidu [14]. Dále Klein a spol. zjistili [15], že závažně popálené děti mají dlouhodobě zmenšenou kostní masu, že je ohrožena tvorba jejich optimální kostní masy. Měly nižší hladiny osteokalcinu.

Během OAF velmi významně klesají u dospělých mužů všech věkových skupin **hladiny testosteronu, DHT** (dihydrotestosteron), **volného testosteronu (F-TESTO), u mužů i žen většinou i DHEA-S** (dehydroepiandrosteron sulfát). Jak uvádějí přehledy i původní nálezy [15–17], současně s nimi obvykle klesají i hladiny celkového trijodtyroninu (T3) a volného tyroxinu (FT4) (*tabulka 3*). Hladiny kortizolu v krvi a volného kortizolu v moči jsou ve stejné době většinou při horní hranici normálních hodnot, zvýšené až někdy velmi vysoké, jako ukazatelé přítomnosti látky, která vede ve zvýšených koncentracích ke stimulaci katabolismu v organismu. Nízké hladiny testosteronu i DHT u popálených mužů mohou přetrvat i několik měsíců a ukazují na pokles anabolicky působících androgenů. Nízké hladiny testosteronu zvyšují možnost výdeje prozánětlivých cytokinů IL-6 a TNF α a **snižují apoptózu** osteoklastů ($\rightarrow$ zvýšená možnost vzniku osteoporózy), normální nebo zvýšené hladiny testosteronu snižují výdej IL-6, **zvyšují apoptózu** osteoklastů. Guo a spol. [19] popsali po popálení zvýšené hladiny IL-6. Ve své práci o cytokinech po popálení De Bandt a spol. [20] zjistili vysoké hodnoty IL-6, zvýšené TNF α , u IL-1 β měli jen 13 % zvýšených (měřitelných) hodnot > 15 pg/ml. I u námi sledovaných pacientů byly zvýšené hodnoty IL-1 β téměř výjimkou. Dostatečné nebo zvýšené koncentrace DHEA, DHEA-S [21–23 aj.] podporují imunitní aktivaci, umožňují účinnější vzestup IL-2. Nízký DHEA (DHEA-S) snižuje imunitní aktivaci.

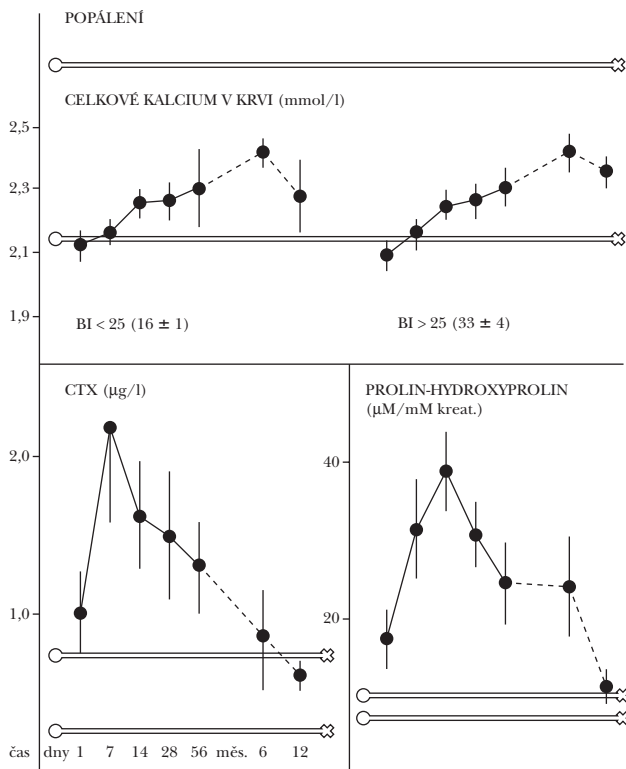
Interleukin-2 (IL-2) je významným činitelem při zajištění imunitní odpovědi. Při jeho vazbě na svůj receptor (je několik druhů těchto receptorů) na T-lymfocytech, vzniká celá kaskáda pochodů, s následnou aktivací a pomnožením T buněk, za vzniku T buněk helprů, supresorů a cytotoxických T buněk. Většina kladových T i B buněk, monocytů i granulocytů nemá na svém povrchu větší množství „exprimovaných“ receptorů (R). Při jejich aktivaci k expresi však dochází a uvolňuje se i **solubilní IL-2 receptor (sIL-2R)**, jehož **zvýšená přítomnost je ukazatelem infekce (seps)**, autoimunitních pochodů, různých malignit apod. O vysokých hladinách sIL-2R po popálení referovali opakovaně např. Teodorczyk-Injeyan a spol. [24]. Předpokládali, že vazba IL-2 na tento solubilní receptor může snižovat na IL-2 dependentní odezvu.

Materiál a metodika

V Popáleninovém a traumatologickém centru Fakultní nemocnice v Ostravě bylo během let 2003–2005 vyšetřeno a dlouhodobě sledováno (až jeden rok) **28 popálených** (zemřeli 4), a **29 nemocných s různými polytraumaty** (zemřel 1). **Závažnost popálení** byla do jisté míry hodnocena podle **Indexu popálení BI (Burn Index)**,



Obr. 1



Obr. 2

závažnost traumat podle ISS (Injury Security Score), které se hodnotí součtem bodů podle míst úrazů (*tabulky*). Podle BI se uvádí 1/2 bodu za každé procento popáleného povrchu II° a 1 bod za každé procento III°. U traumat ISS nad 30 znamená již těžké trauma. Závažnost popálení i traumatu závisí i od místa postižení a od řady různých okolností (např. nevelký BI se závažným postižením dýchacích cest, poškození mozku při traumatu hlavy, ischemická choroba srdce, apod.). **Průměrný BI u popálených** ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) **byl** 24 ± 2 (10–59), věku 44 ± 3 roky (16–78), v tom 24 mužů a 4 ženy. Vzorky krve při sledování různých ukazatelů byly odebírány ve dnech 1-7-14-28-56-1/2 roku-1 rok po popálení, vždy ráno v 7.00 hod. Popálených s **BI < 25** (16 ± 1) bylo 17, s **BI 25 až 59** (33 ± 4) 11. **Průměrný ISS byl** 32 ± 2 (15–50), věku 38 ± 3 roky (15–67), v tom 21 mužů a 8 žen, odběry krve byly prováděny ve dnech 1-7-14-28 po úrazu ráno v 7.00 hod. **ISS 13–20** (17 ± 1) bylo u 6 nemocných, **ISS 21–30** (26 ± 1) u 8, **ISS > 30** (41 ± 2) u 15.

V krvi a moči **byly sledovány**, kromě dalších ukazatelů, hladiny deoxypyridinolinu (DPD), prolinu-hydroxyprolinu (PHP), osteokalcinu (OC), C-telopeptid, Crosslaps (CTX), alkalické (ALP) i kyselé fosfatázy (ACP), **IL-6**, **IL-8**, **IL-10**, **TNF α** (kachektin), **sIL-2R** (solubilní receptor IL-2), hladiny **celkového (T-Ca)** i **ionizovaného kalcia**, **iPTH** (parathormon), **25OH vit. D3** (kalcidiol), **testosteron**, **DHT**, **F-TESTO**, **17 β -estradiol**, **kortizol (KORT)**, **DHEA-S**. Solubilní receptor IL-2 může být do jisté míry indikátorem přítomnosti IL-2. DPD, PHP, CTX, NTX i ACP jsou **markery kostní resorpce**. IL-1, IL-6 a **TNF α** zvyšují resorpci kostí. ALP, OC i P1CP (propeptid C terminalu prokolagenu typu I) jsou **markery kostní formace** [25].

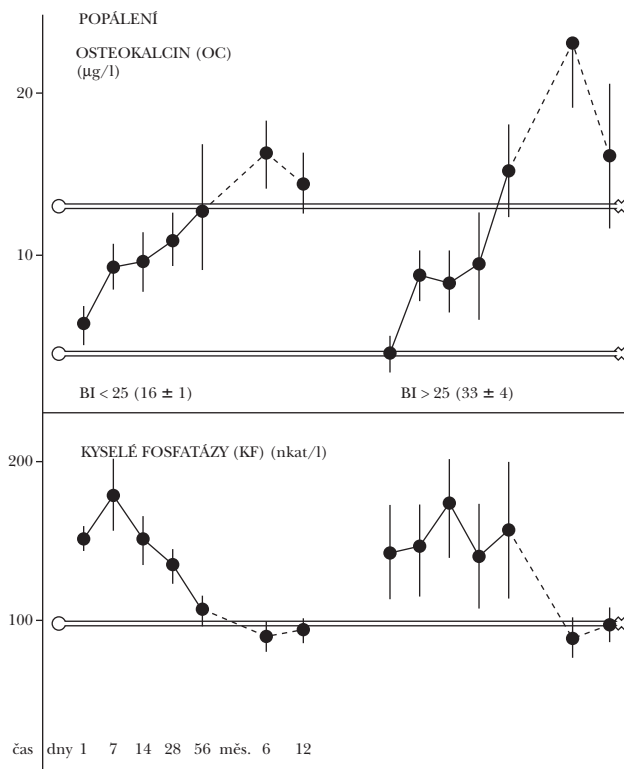
Při vyšetřování různých ukazatelů byly použity **ELISA** (CTX, bALP, bACP), **LEIA** (DPD, OC, iPTH, IL-6, IL-8, IL-10, sIL-2R, **TNF α**), **VIS-spektrofotometrie** (ALP, ACP, T-Ca), **potenciometrie přímá** (Ca-ioniz.), **vysoko účinná chromatografie s fluorescenční detekcí** (PHP). Testosteron, DHT, F-TESTO, 17 β -estradiol, KORT, DHEA-S a 25OH vit. D3 byly vyšetřovány na **Klinice nukleární medicíny FNŠP** v Ostravě. Normální hodnoty sledovaných ukazatelů jsou v *tabulce 4*. U hodnot IL-6 a **TNF α** , pokud byly uvedeny jako < 5, případně jako < 3, byla použita při statistickém zpracování hodnota 3.

U popálených byly sledovány **na denzitometru HOLOGIC 2000** změny na L 1–4 a na krčcích kosti stehenní (obvykle levé) za 1/2 roku a za 1 rok po popálení. V *tabulce 5* jsou uvedeny výsledky vyšetření denzitometrem 30 popálených, z toho 27 mužů a 3 žen. Jako výchozí hodnota byla použita měření brzy po popálení, jakmile to stav nemocného dovolil.

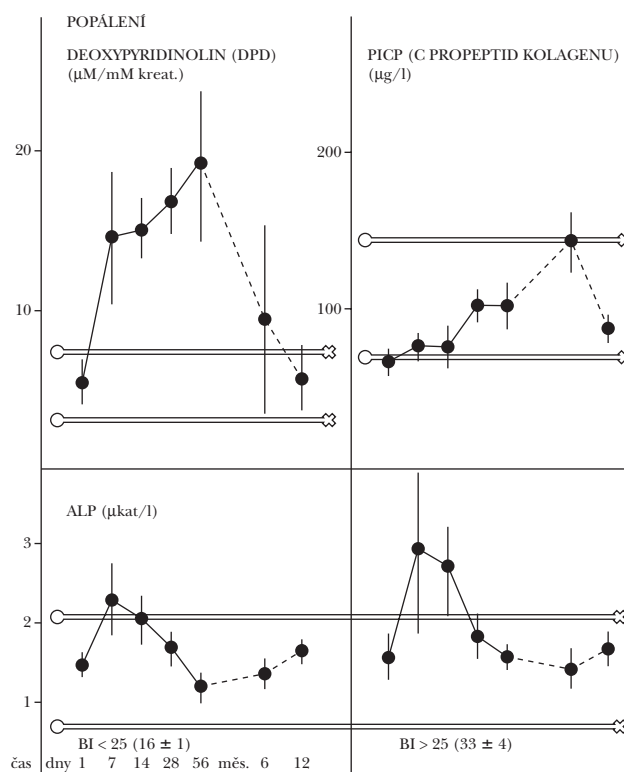
Výsledky

Jak ukazují výsledky různých skupin vyšetřovaných, **u všech popálených mužů a u mužů po různých traumatech dochází k významnému poklesu hladin testosteronu, DHT, F-TESTO, klesají i hladiny DHEA-S**, zatímco **17 β -estradiol často stoupá**, někdy po více dnech po úrazu, jindy při nastupujících komplikacích (např. sepse, po právě proběhlé operaci). U některých mužů byl zjištěn i náhlý vzestup 17 β -estradiolu premortálně (*tabulka 6*). **U žen 17 β -estradiol neklesá, může být i značně zvýšený** (*tabulka 21*). Byly zjištěny jeho významné vzestupy u popálených žen i po menopauze (*tabulka 23*). Testosteron u popálených žen nejednou stoupá (*tabulky 6, 23*). *Tabulka 7* udává výsledky u 15 popálených mužů z roku 2001 [9]. *Tabulka 8* má výsledky sledování závažných traumat z roku 2003 [27–29]. Při novém sledování dalších popálených, i pacientů s polytraumaty, se objevily podobné výsledky (*tabulky 9, 10, 11, 12*).

V nynější práci, současně s již uvedenými změnami, dochází **po popálení k významným vzestupům hladin deoxypyridinolinu, ALP, ACP, osteokalcinu, CTX, prolin-hydroxyprolinu, sIL-2R, TNF α** . (*obr. 2, 3, 4, 5*). Podobně stoupají i **hladiny IL-6**. Po poly-



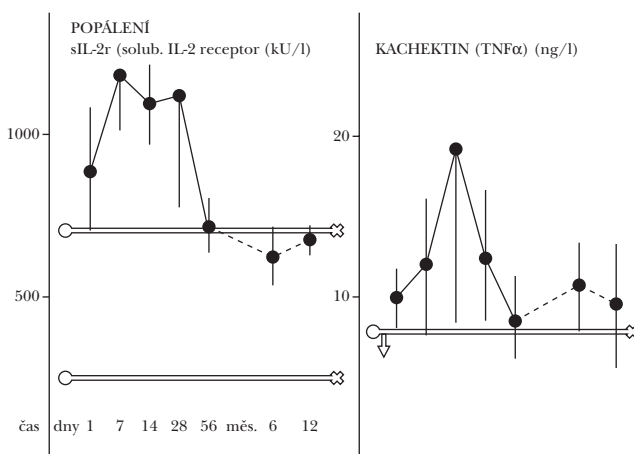
Obr. 3



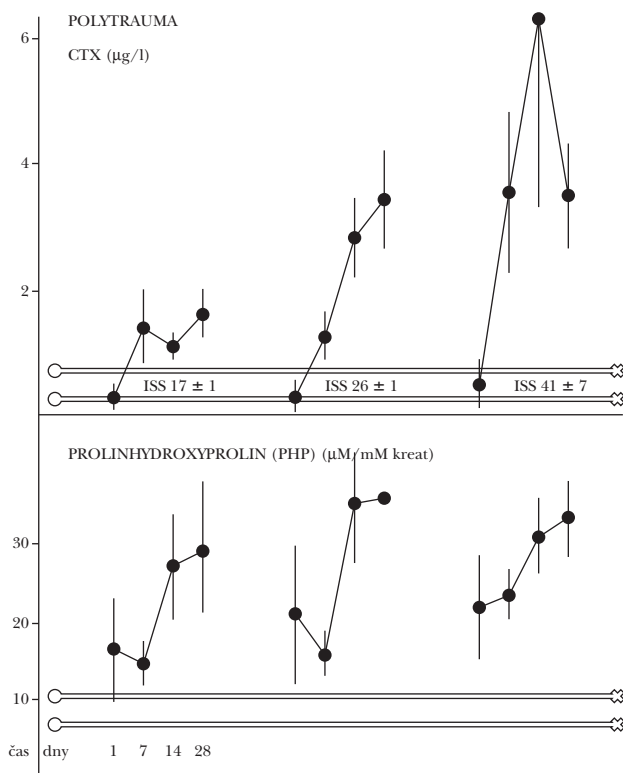
Obr. 4

traumatech dochází k obdobným změnám (obr. 6, 7, 8, 9), včetně sIL-2R a PICP. Jak po popálení, tak i po úrazech dochází na začátku obvykle k výraznému poklesu hladin celkového i ionizovaného kalcia, nejednou i k výraznému vzestupu iPTH (např. tabulky 13, 21, 23). Pacient z tabulky 13 (MO, 32 let) měl krajně nízké hodnoty 250H vit. D3, vysoké hodnoty CTX, jeho ISS bylo 36. Zajímavé je, že jeho testosteron a volný testosteron ještě „nestačily“ v den úrazu klesnout, zatím co se již hladina DHT nápadně snížila: enzymový systém (5α -reduktáza), který zajišťuje normální přechod testosteron $\rightarrow$ dihydrotestosteron byl již postižen (vysoký kortizol v krvi).

Odezva řady ukazatelů je větší u závažnějších traumat (podle ISS) i popálení (podle BI). Některé ukazatele mají, podle závažnosti stavu, i značně vysoké hodnoty SEM, jako doklad toho, jak



Obr. 5



Obr. 6

různorodě reagují postižené organizmy (věk, pohlaví, předchozí onemocnění, výchozí stav organismu, závažnost postižení, apod.). Tabulka 5 uvádí změny BMD u 30 popálených (27 mužů, 3 ženy) po 1/2 roce a po 1 roce po popálení při vyšetření denzitometrem HOLOGIC 2000. Jak z výsledků vyplývá, u většiny popálených bylo zjištěno snížení BMD, a to větší v oblasti obratlů (L 1–4), tedy na spongiózních kostech. U větší části sledovaných se stav BMD během roku zlepšil (např. DD, 24 let), u některých se naopak ještě zhoršil (např. MS, 42 let; VV, 74 let). Tabulka 14 udává jiné zpracování denzitometrických výsledků u 29 popálených.

Závažné polytrauma (tabulka 15), společně s těžkým popálením (BI 35) u muže VS, 44 let, je doprovázeno doslova katastrofálním poklesem hladin jak testosteronu, tak i DHT, volného testosteronu, T3, při značném zvýšení ALP i CTX, za normalizace hodnot osteokalcinu. Toto uvedené ukazuje i na výraznou přítomnost změn všech markerů kostní přestavby. Je přítomen i nápadný vzestup 17β-estradiolu. Staří lidé většinou hůř přežívají závažná traumata, popálení, někteří však naopak dobře. Nemocný JK, 80letý (!), ISS 29 (tabulka 16) měl po velmi bolestivém traumatu odpovídající pokles testosteronu, který se za necelé 2 měsíce zcela nečekaně vrátil k hodnotám normálním i pro mladého muže. Zřejmě kladným jevem u něho byly zvýšené hladiny 17β-estradiolu. Změny hodnot ukazatelů postihujících kosti (ACP, ALP, CTX, PTH, pokles hladin 250H vit. D3) byly u něho zřejmé. Další „úspěšný“ starší muž (VV, 74 let), který přežil těžké popálení (BI 32), byl opakovaně vyšetřován během roku po popálení (tabulka 17). Jeho testosteron byl krajně nízký, za rok se ale zvýšil. Krajně nízký DHEA-S však přetrvává. Příznivým ukazatelem byl, možná, po popálení výrazně zvýšený 17β-estradiol, přes opakovaně nízký IGF-1, nízké ionizované kalcium. Závažný úraz hlavy nemívá dobrou prognózu. Postižený nemocný MP, 47letý, ISS 25 (tabulka 18) měl enormní hladiny volného kortizolu v moči (téměř 2 500 nmol/24 hod.) a opakovaně zvýšený 17β-estradiol, krajně nízký testosteron i DHT.

Při sledování popálených po dobu jednoho roku, kteří se dobře hojí, je vhodné korelovat nálezy se skutečností nemocného. Těžce popálený DD, 24letý (tabulka 19) byl přijat v závažném šoku (viz krajně nízký kortizol, IGF-1, testosteron, DHEA-S, celkové kalcium, T3). Měl opakovaně vysoký volný kortizol v moči, při vysokých ACP a zvýšeném PTH. Nicméně se během roku většina ukazatelů normalizovala. Míval zvýšené hodnoty 17β-estradiolu (dobré znamení?). Jeho výrazné snížení BMD za 1/2 roku po popálení se za 1 rok poněkud zlepšilo (tabulka 5). U poměrně lehčejí popáleného muže PS, 30 let, (BI 15) (tabulka 20) byly nápadné jeho opakovaně velmi nízké hodnoty 250H vit. D3, nízké celkové kalcium, nízký „anabolický“ ukazatel DHEA-S. U popáleného byl však po určitém čase přítomen výrazně zvýšený „ukazatel anabolismu“, IGF-1, opakovaně vyšší až zvýšené hladiny 17β-estradiolu a nápadné zvýšení osteokalcinu, ukazatele formace kostí. Za rok po popálení, jeho poněkud snížené BMD (L 1–4, levý krček kosti stehenní) za 1/2 roku, se normalizovalo (tabulka 5).

Doslova obrovské změny ukazatelů kostního obratu, resorpce i formace, jsou v tabulce 21 (JL, 37letá žena, ISS 50). Těžce poraněná žena měla i vysoké hladiny 17β-estradiolu, buď jako projev OAF, odezvy nadledvin na stres, anebo přítomnost (?) údobí ovulace. Jako doklad přítomnosti sepse, měla krajně vysoké hodnoty sIL-2R. Hodnoty anorganického fosfátu (iP) byly u ní patologicky vysoké (situace u některých těžce popálených). Pacientka zemřela za 5 týdnů po úrazu.

Těžce popálený MV, 26letý muž (BI 59) (tabulka 22), sledovaný po dobu roku, měl nezvyklé zvýšení DHEA-S první 2 týdny po popálení, zatím co v tuto dobu obvykle dochází k jeho poklesu. Zřejmě dalším kladným jevem byly zvýšené hladiny 17β-estradiolu a zřejmě i IGF-1. Všechny 6 vyšetření CTX ukazovalo vysoké hodnoty tohoto ukazatele kostní resorpce, osteokalcin se po 1/2 roce výrazně zvýšil. Po roce bylo na denzitometru zjištěno snížení

BMD (L 1–4) o 5,55 % oproti výchozímu stavu.

Celá řada velmi významných změn různých laboratorních hodnot po závažném úrazu (ISS 36) je v *tabulce 23 (BC, 67letá)*. Kromě jedné hodnoty, měla pacientka 7krát snížené hladiny kalcia (celkového i ionizovaného), s jednou vysokou hodnotou PTH. I když mnoho roků po přechodu, měla opakovaně zvýšený 17β -estradiol, zvýšený testosteron, enormní hodnoty volného kortizolu v moči i kortizolu v krvi, vysoké hodnoty markerů kostní resorpce, nízký osteokalcin, kupodivu jen jednou ne příliš zvýšený sIL-2R, který nutno přirovnat s jeho obrovskou hodnotou 4785 kU/l u pacientky JL, 37leté s ISS 50 (*tabulka 21*). Za povšimnutí stojí i vysoké počáteční hodnoty IL-6 i IL-10, zvýšený IL-8.

Obr. 2–5 ukazují výsledky sedmi vyšetření u popálených při sledování během jednoho roku. Některé výsledky (OC, ACP, ALP, T-Ca) se vztahují odděleně na méně závažně popálené (BI 16 ± 1), a na více závažně popálené (BI 33 ± 4) (uvedeno $x \pm \text{SEM}$), ty ostatní se vztahují na celou skupinu více i méně popálených (DPD, PICP, CTX, PHP, sIL-2R, TNF α). **Obr. 6–9 ukazují výsledky čtyřech vyšetření u nemocných s polytraumaty**, při sledování během 4 týdnů. U všech byly odděleně vyšetřeny skupiny s různou závažností podle ISS: průměrné ISS 17 ± 1 (ISS ≤ 20), průměrné ISS 26 ± 1 (ISS 21–30), průměrné ISS 41 ± 7 (ISS > 30). U poslední skupiny se jednalo o celkově značně závažná poranění, ohrožující život.

Diskuze

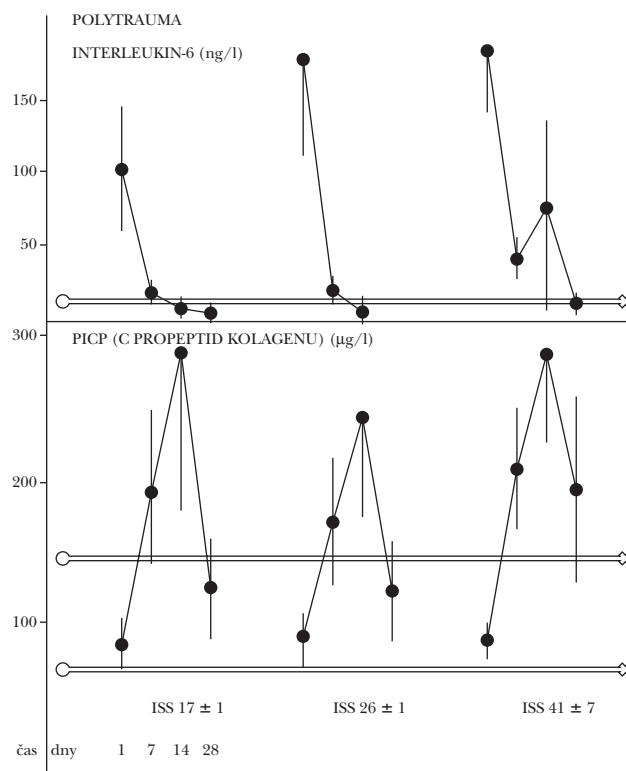
Rozsáhlé popálení a polytrauma představují největší možnou stresovou odezvu, největší možnou OAF, které mají zajistit i několik základních prvků pro přežití postiženého:

- a) zajistit dostatečnou dodávku energie (substrátu, „paliva“) ke krytí její vysoké spotřeby,
- b) zajistit dostatečnou dodávku aminokyselin pro nezbytné reparativní syntézy,
- c) udržení vodního a elektrolytového hospodářství,
- d) udržení teplotní homeostázy při obrovských ztrátách energie odpařováním rannými plochami popáleného; zvýšení teploty „podporuje“ imunitní odezvu,
- e) zajistit rychle odpovídající imunitní odezvu (na začátku nespecifickou), obranu před infekcí,
- f) tlumení vnímání bolesti, pokud je to možné.

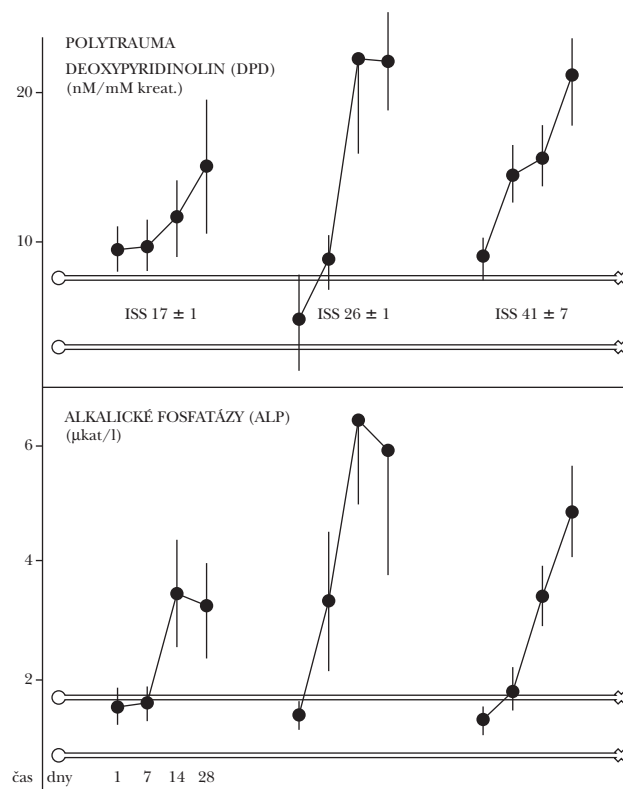
První týdny po popálení, po závažném úrazu, jsou ve znamení katabolismu, který doprovází mobilizaci energie. Přehnaný katabolismus, přehnaná „mobilizace zdrojů“, může zřejmě postiženého poškodit – u popálených se úspěšně zkoušelo podávání prostředků, různých tzv. „neuroplegických směsí“, které tuto přehnanou odezvu tlumily [29–32].

Pokud by se po popálení a po závažných úrazech hodnotily **markery kostní resorpce** (ACP, CTX, DPD, NTX, PHP), které jsou zvýšené až vysoké a porovnávaly se s parametry u nemocných s osteoporózou, jsou shodné. U popálených, kteří byli dlouhodobě sledováni, přetrvávají tyto patologické nálezy případně i řadu měsíců. U polytraumat byly, bohužel, sledovány jen po dobu měsíce. Tč. budeme sledovat i tyto nemocné, s vyššími hodnotami ISS po uběhnutí určité delší doby (např. 1–2 roky). Sledované **markery kostní formace** (ALP, OC, PICP) bývají také zvýšené, jako doklad snahy organismu po úpravě, i když např. OC (osteokalcin), částečně i PICP a ALP stoupají obvykle až později.

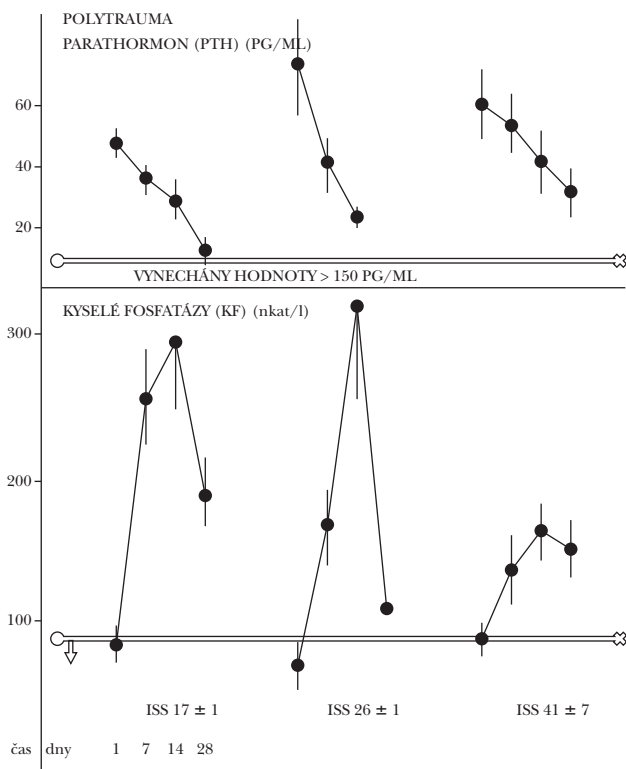
Ze sledovaných cytokinů, IL-2 (resp. jeho sIL-2R) velmi stoupá, jak po popálení, tak i po závažných traumatech, jako doklad vznikající imunitní stimulace, je ale nejednou i ukazatelem nastupujících komplikací (např. sepse). Význam změn IL-2 a sIL-2R byl již zmíněn v úvodu. Jako aktivátor OAF jsou přítomny zvýšené hladiny **IL-6 ihned po traumatu, po popálení**, které však nemusí kontinuálně doprovázet závažný stav, jsou nejednou indikátory, že se „něco nového“ děje. Toto ostatně odpovídá i „filozofie“ OAF. Podobná situace je zřejmě i u **kachektinu (TNF α)**. **IL-10** lze snad po-



Obr. 7



Obr. 8



Obr. 9

Tabulka 1
Odezva akutní fáze a její následky

Interleukin-6
↓
Odezva akutní fáze
↓
bílkoviny akutní fáze ↑
katabolismus bílkovin ↑
Fibroblasty, Endothelium ↑
aktivace T a B buněk ↑
aktivace neutrofilů ↑
horečka ↑
substance „S“ (→ spánek) ↑
Zn ↓ Fe ↓ Cu ↑
Lymfokiny (cytokiny) ↑ ACTH ↑
nespecifická rezistence ↑
aktivace komplementu ↑
aktivace monocytů, makrofágů ↑
mění se hladiny různých hormonů ↑

Aktivované mononukleární fagocyty i $\text{TNF}\alpha$ uvolňují interleukin-6. Endotoxin má stejný efekt (e.g., makrofágy → $\text{TNF}\alpha$ ≠ kachektin/)

Tabulka 2

IL-6, $\text{TNF}\alpha$ →	Remodelace kostí (resorpce)
	aktivita kyselý fosfatázy ↑
	deoxypyridinolin (DPD) ↑
	prolin-hydroxyprolin (PHP) ↑
	C-terminalní telopeptid (CTX) ↑
	N-terminalní telopeptid (NTX) ↑

Tabulka 3
Stres (trauma)**IL-6 ↑ → Odezva akutní fáze (muži)**

testosteron ↓↓
dihydrotestosteron (DHT) ↓↓
volný testosteron ↓↓
trijodotyronin (T3) ↓
volný tyroxin (FT4) ↓
DHEA, DHEA-S ↓
25OH cholecalciferol ↓ (±)
17β-estradiol ↑ (±)
IL-2 (sIL - 2r) ↑
$\text{TNF}\alpha$ (kachektin) ↑

kládat za jakéhosi „pacifikátora“ odezvy cytokinů, suprimujícího celulární imunitní odpověď, zatím co **IL-8** patří do skupiny prozánětlivých cytokinů. *Tabulka 24* ukazuje průměrné hodnoty IL-8 a IL-10 u 28 nemocných (8 žen, 20 mužů) po úrazech různé závažnosti, podle hodnocení ISS. Z *tabulky* jsou zřejmé značné rozptyly sledovaných ukazatelů, i když závažnější traumata jsou doprovázena vyššími hodnotami IL-8 i IL-10. Ohledně vzestupu IL-1 a IL-6 během OAF [33,34].

Po popálení a po polytraumatech dochází téměř jednoznačně u všech postižených k **poklesu celkového i ionizovaného kalcia**. Na změny v tomto smyslu upozornil Pruitt [35] aj. Jak již bylo uvedeno, není to následkem překotných ztrát kalcia močí nebo stolicí, popálenou plochou (toto u polytraumat chybí). Jedná se zřejmě o značný únik kalcia do velmi aktivovaných buněk, což dokazovaly zřejmě i vysoké naměřené hodnoty cAMP v krvi i moči [17]. Současně s nízkými hladinami kalcia jsou **nejednou přítomny i vysoké hladiny PTH**, které mohou být nicméně i nezvýšené u nízkých hladin kalcia a zvýšené u jeho normálních hladin. Byly opakovaně zjištěny i zvýšené hodnoty **iP** (anorganického fosfátu). Po úrazech, popálení jsou přítomny nižší až **někdy i vyloženě nízké hladiny 25OH vit. D3**, což také může mít vliv na hodnoty kalcia, případně na vznikající postižení kostí.

Velmi **významný pokles testosteronu, DHT, volného testosteronu u mužů** po popálení, po různých traumatech je pravidlem, který může mít i závažné následky, vzhledem k významně nízkým hodnotám androgenů jako anabolických činitelů. U žen tento dramatický pokles nenastává, je nejednou naopak přítomen i vzestup testosteronu. Tato skutečnost je zřejmá i z pozorování [17], že po i.m. podání ACTH dochází u mužů k dramatickému poklesu testosteronu, zatím co u žen testosteron naopak významně stoupá. U mužů se poměrně často po traumatech, popálení objevují zvýšené hodnoty 17β-estradiolu. Po i.m. ACTH u starších žen i starších

mužů dochází k vzestupu 17 β -estradiolu, u mladších nedochází. Po traumatech a popálení je kůra nadledvin zřejmě schopna na ACTH odpovědět i vzestupem 17 β -estradiolu, což pro nemocného může být kladným zjevem (imunitní odezva?, anabolické působení?). U starších mužů se tento vzestup zdá být výraznější.

Vzhledem k popsáným změnám po úrazech a popálení u mužů (významný pokles androgenů), nižším hodnotám 250H vit. D3 u mužů i žen, nápadným a dlouho přetrvávajícím významným vzestupům markerů resorpce kostí, téměř pravidelným poklesům hladin kalcia na začátku, je nutno se zamyslet, **jak klinicky a léčebně využít tyto změny**. Nebylo by vhodné podat rutinně po závažném traumatu nebo popálení ihned na začátku **i.m. vitamin D a anabolika** (např. Superanabolon, s přihlédnutím na jeho kontraindikaci u Ca prostateae), **doplňovat nízké hladiny vápníku**? Nebylo by vhodné u závažných úrazů a popálení, při jejich dlouhodobé léčbě, **podávat preventivně na „ochranu“ kostí** nějaký přípravek, který by tlumil kostní resorpci, případně mohl stimulovat kostní formaci, a neblokoval nezbytnou kostní remodelaci? Nabízí se zde **kalcitonin**. Ohledně přípravku **stroncium-ranelátu**, který tlumí resorpci a stimuluje kostní formaci, chybí zatím zkušenosti v tomto smyslu. U polytraumat s bolestivými frakturami by přechodné, více týdnů trvající podávání kalcitoninu, bylo jistě užitečné pro jeho analgetický účinek a pro tlumení činnosti osteoklastů, aniž by tyto byly trvale vyřazeny z činnosti, což je důležité pro normální remodelaci kostí. Výše uvedené ukazuje na nutnost výzkumu v tomto směru. Nezbytností by mělo být po těžkých úrazech a rozsáhlém popálení dlouhodobé sledování i markerů kostní remodelace, resorpce, případně denzitometrické vyšetření například 1/2 roku po závažném úrazu (popálení), protože kostní změny, aby se denzitometricky projevíly, potřebují určitý čas.

Tabulka 4
Normální hodnoty různých ukazatelů

Ukazatel	Normální hodnoty
Alkalické fosfatázy (ALP)	0,7–2,1 μ kat/l
Kyselé fosfatázy (ACP)	0–92 nkat/l Ž , 0–108 M
C- telopeptid, CTX	0,250–0,760 μ g/
(dříve)	0,340–4,430 nmol/l
N-telopeptid, NTX	3–63 nM/mM kreat.
PICP, C-terminal propeptid	
prokolagenu typu 1	69–47 μ g/l
Osteokalcin, OC	3,1–13,7 μ g/l
Deoxypyridinolin, DPD	2,3–5,4 nM/mM kreat. M , 3–7,4 Ž
Prolin-Hydroxyprolin, PHP	6,9–10,2 μ M/mM kreat.
Interleukin-6, IL-6	0–11 ng/l
Interleukin-8, IL-8	0–70 ng/l
Interleukin-10, IL-10	0–10 ng/l
sIL-2R, solubilní IL-2 receptor	223–710 kU/l
TNF α (kachektin)	0–8 ng/l
250H vit. D3, kalcidiol	9,5–45 μ g/l
iPTH	8–74 pg/ml
Calcium celkové (Ca-T)	2,1–2,70 mmol/l
Calcium jonizované	1,1–1,30 mmol/l
Kortizol	50–650 nmol/l
Kortizol volný, 24 hod./moč*	80–250 nmol/24 hod.
DHEA-S	M 30-50 let 6,4–15,0 μ mol/l**
Volný tyroxin, FT4	10–24 pmol/l
Trijodtyronin, T3	1,1–2,7 nmol/l
17 β -Estradiol (M)	30–160 pmol/l
Testosteron (M střed. věku)	10,5–42 nmol/l
(Ž střed. věku)	0,3–2,3 nmol/l
Dihydrotestosteron, DHT	
(M střed. věku)	900–2800 pmol/l
(Ž střed. věku)	140–760 pmol/l
Volný testosteron, F-TESTO	
(M střed. věku)	31–94 pmol/l
(Ž střed. věku)	0,1–5,4 pmol/l

* nmol, ** závisí od věku pacienta, ve stáří nižší, u žen nižší než u mužů [Stárka, Zamrazil, 2005]

Tabulka 5
Změny BMD během 6 and 12 měsíců po popálení u 30 pacientů (27M 3Ž), věk a BI

Jméno, pohl.		Věk	BI	BMD L 1-4	Po 1/2 roce Levý Krček	BMD L 1-4	Po 12 měsíc. Levý Krček
DD, M	šok	24	46	-6,44	-8,72	-5,94	+1,77
VV,	šok	74	32	-9,63	-4,97	-10,03	- 7,02
OH		49	9	-	-4,77	-7,95	-4,36
AŠ,	šok	59	32	-10,58	-	-10,77	- 2,38
VP		18	25	-6,77	+4,21	-	-
TR,	šok	21	38			-3,78	- 1,19
MB,	šok	19	41	-	-	+0,65	+5,19
ZS		34	25	-6,52	-1,05	-3,59	- 5,66
FG		69	17	-13,69	-1,84	-	-
FK		25	11	-	-	-4,44	- 2,39
VL,	šok	20	38	-	-	+4,34	+2,40
JCH	šok	48	23	-6,51	-2,33	-	-
OP		52	13	-11,74	-	-	-
JO,	šok	44	14	-	-1,05	-	-0,97
TK		20	8	-0,19	+1,89	-	-
DB		56	15	+2,72	-1,79	-2,45	+5,60
JC	šok	56	18	-11,00	+0,18	-5,32	+1,92
MV,	šok	26	59	-	-	-5,53	+0,26
MV		17	10	+0,66	+7,47	+0,68	+1,09
PS		30	15	- 4,42	- 2,30	+0,36	+0,06
JJ		36	25	-14,19	- 6,99	-2,47	-2,63
SP		49	17	-17,68	+1,53	-5,93	-3,05
FK	šok	56	15	+2,39	+5,02	+2,82	-2,21
LV		47	10	+6,56	-	+7,31	-
JJ	šok	50	10	+17,00	-13,73	+0,18	-4,52
JS	šok	42	38	-9,03	-0,63	-6,30	+1,05
MS	šok	42	25	+3,54	-1,41	-22,63 (?)	-8,84
DF, Ž		48	10	-	-1,88	-	-3,95
VB, Ž		72	11	-	-	-17,67	-1,78
EŽ, Ž	šok	49	42	-11,15	-2,04	-3,11	-1,06

Šok po popálení

Těžká popálení (BI 30 a výše) vyjádřena tučně

Tabulka 6
Endokrinní změny u dvou popálených, kteří zemřeli:
1.) **JK**, ♂, 63 let, **BI 15**, těžká ICHS, status lacunaris; 2.) **JP**, ♀, 43 let, **BI 44**, postižení plic

Dny	Kortizol nmol/l	Volný kortizol	Testosteron nmol/l	DHEA-S μmol/l	17β estradiol nmol/l	T 3	F T 4
JK, ♂ , 63							
1	–	233	2,61	3,07	0,24	1,20	5,2
8	–	–	3,21	9,73	1,39	0,70	9,7
9	Exitus letalis						
JP, ♀ , 43							
2	> 2000	259	0,13	6,05	0,07	0,40	9,1
9	271	385	0,53	2,79	0,14	0,31	5,8
15	267	74	2,32	1,45	0,23	0,66	7,7
38	Exitus let.						
	N T X* nkat/l	A C P mmol/l	Calcium pg/ml	P T H mmol/l	Joniz. Ca. ng/ml	hGH ng/ml	IGF-1
JK, ♂ , 63							
1	115,2	84	2,44	191	1,13	0,7	172
8	450,2	188	2,53	504	1,28	0,2	50
JP, ♀ , 43							
2	–	57	1,53	165	0,77	–	73
9	234,9	–	1,89	60	0,94	8,3	102
15	804,3	130	2,51	12	–	0,2	206

Zvýšené nebo vysoké hodnoty. Snížené nebo nízké hodnoty.

*) N-terminal telopeptid (nM/mM kreatininu). Dny po popálení. Volný kortizol v moči v nmol/24 hrs., T3 v nmol/l, FT4 v pmol/l (Doleček, Tymonová et al., 2001). ACP = kyselé fosfatázy

Tabulka 7
Různé ukazatele u 15 popálených mužů, 39 ± 20 (18 ± 74) let, průměrný BI 25 ± 13 (8 ± 46) (x ± SD)

Dny po popálení	4,8 ± 3,3	12,6 ± 5,1	26,9 ± 5,1	58,1 ± 12,5	387,2 ± 56,0
Ukazatelé					
Testosteron (nmol/l)	3,60 ± 4,73	2,48 ± 2,34	9,40 ± 8,91	11,42 ± 5,58	17,60 ± 6,30
DHEA-S (nmol/l)	5,4 ± 2,8	3,4 ± 2,9	4,8 ± 2,7	5,2 ± 2,9	5,4 ± 3,2
17β-estradiol (nmol/l)	0,25 ± 0,09	0,18 ± 0,07	0,17 ± 0,04	0,15 ± 0,05	0,12 ± 0,05
Kortizol (krev) (nmol/l)	390 ± 200	431 ± 160	420 ± 115	422 ± 140	400 ± 115
Volný kortizol (nmol/24h., moč)	303 ± 184	358 ± 282	296 ± 531	73 ± 58	56 ± 33
P T H (pg/ml)	42 ± 20	24 ± 16	23 ± 20	22 ± 12	40 ± 10
I G F – 1 (ng/ml)	135 ± 77	168 ± 115	209 ± 111	320 ± 113	268 ± 164
Ca celkový (mmol/l)	2,08 ± 0,10	2,19 ± 0,15	2,31 ± 0,15	2,50 ± 0,12	2,46 ± 0,10
Ca jonizovaný (mmol/l)	0,96 ± 0,08	1,00 ± 0,07	1,01 ± 0,08	1,11 ± 0,08	1,10 ± 0,11

Zvýšené nebo vysoké hladiny. Snížené nebo nízké hladiny (Doleček, Tymonová et al., 2001)

Tabulka 8
Hladiny ukazatelů u 12 mužů s polytraumaty, s průměrným věkem 38 ± 16 (24 až 82) let.

Dny po úrazu	1	7	14	28
Ukazatel				
Testosteron (nmol/l)	$7,5 \pm 4,7$	$4,0 \pm 2,6$	$5,6 \pm 4,0$	$12,1 \pm 9,5$
Dihydrotestosteron (pmol/l)		396 ± 189		
F A I (%)	12 ± 5	26 ± 13	40 ± 36	64 ± 25
17 β -estradiol (pmol/l)	100 ± 76	193 ± 57	148 ± 64	151 ± 46
S H B G (nmol/l)	–	23 ± 9	28 ± 15	26 ± 17
DHEA-S (μ mol/l)	$6,1 \pm 3,2$	$7,9 \pm 4,7$	$5,5 \pm 3,8$	$6,2 \pm 2,9$
Kortizol (nmol/l)	555 ± 377	554 ± 187	455 ± 14	392 ± 98
Volný kortizol (moč)*	492 ± 346	1025 ± 927	395 ± 201	452 ± 244
Trijodtyronin (nmol/l)	$1,09 \pm 0,38$	$1,06 \pm 0,31$	$1,08 \pm 0,36$	$1,25 \pm 0,30$
Volný tyroxin (pmol/l)	$12,7 \pm 2,8$	$14,6 \pm 2,8$	$14,3 \pm 3,4$	$15,4 \pm 3,1$
S T H (ng/ml)	$2,2 \pm 2,4$	$1,6 \pm 1,2$	$1,5 \pm 1,9$	$1,8 \pm 2,3$
IGF-1 (ng/ml)	197 ± 87	230 ± 110	217 ± 121	290 ± 146
P T H (pg/ml)	$28,6 \pm 11,7^{**}$	$41,4 \pm 25,3^{**}$	$30,6 \pm 17,4^{**}$	$17,0 \pm 7,7^{**}$
Kalcidiol (ng/ml)	$13,5 \pm 5,1$	$12,8 \pm 4,5$	$9,8 \pm 2,3$	$8,7 \pm 1,5$
Kalcium celk.(mmol/l)	$2,06 \pm 0,22$	$2,11 \pm 0,12$	$2,15 \pm 0,20$	$2,36 \pm 0,22$
Kalcium joniz.	$1,03 \pm 0,15$	$1,12 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,15$	$1,18 \pm 0,08$
A L P (μ kat/l)	$0,92 \pm 0,27$	$1,80 \pm 0,89$	$4,14 \pm 2,91$	$3,48 \pm 1,82$
C T X (nmol/l)	$3,1 \pm 2,1$	$4,9 \pm 2,7$	$9,4 \pm 5,2$	$13,1 \pm 3,1$
Osteokalcin (ng/ml)	$13,4 \pm 6,0$	$9,7 \pm 4,8$	$13,0 \pm 5,3$	$19,1 \pm 5,3$

* nmol/24 hod., ** vynechána jedna hodnota PTH nad 100 pg/ml, x $\pm$ SD, FAI – Index volného testosteronu, *snížené hodnoty*, **zvýšené hodnoty**

Tabulka 9
Hladiny testosteronu (nmol/l), dihydrotestosteronu (DHT) (pmol/l), volného testosteronu (F-TESTO) (pmol/l), 17 β -estradiolu (pmol/l), sIL-2r (kU/l) u **18 popálených mužů**, s BI **23 ± 3 , věk 42 ± 4 let ($x \pm SEM$)**. Vzorky ze dnů **1 – 7 – 14 – 28 – 56 – 365 po popálení**

Dny	1	7	14	28	56	365
Ukazatel						
Testosterone	$2,89 \pm 0,55$	$4,28 \pm 1,10$	$9,27 \pm 1,71$	$12,61 \pm 1,68$	$15,47 \pm 1,09$	$18,06 \pm 1,63$
D H T	308 ± 54	311 ± 64	552 ± 114	862 ± 162	1104 ± 118	1409 ± 48
F-TESTO	$7,59 \pm 2,04$	$6,16 \pm 2,14$	$20,48 \pm 6,26$	$28,07 \pm 5,71$	$39,40 \pm 3,94$	$43,89 \pm 6,76$
17 β -Estradiol	191 ± 21	204 ± 19	164 ± 15	168 ± 27	111 ± 11	121 ± 19
sIL-2r	$1\ 054 \pm 369$	$1\ 227 \pm 249$	$1\ 031 \pm 215$	$1\ 372 \pm 560$	680 ± 103	–
IL-6	$15,9 \pm 4,6$	$16,5 \pm 6,6$	*	**	< 5	

NNN – *snížené hodnoty*, **NNN – zvýšené hodnoty**, * jedna zvýšená hodnota 17 ng/l, další < 5 ng/l, ** jedna zvýšená hodnota 227 ng/l, další < 5 ng/l

Tabulka 10

Hladiny 25OH cholekalciferolu (25OH VIT D3), deoxyypyridinolinu (DPD) (nM/mM kreat.), prolin-hydroxyprolinu (PHP) (μM/mM kreat.), N-terminal telopeptidu (NTX) (nM/mM creat.), alkalické fosfatázy (ALP) (μkat/l), kyselých fosfatáz (ACP) (nkat/l) u 12 popálených mužů (47 ± 8) let, BI 23 ± 3 (x ± SEM). Odběr vzorků 7, 14, 28, 56 dnů po popálení

Dny	1	7	14	28	56
Ukazatel					
25OH VIT. D	14,38 ± 1,47	13,11 ± 1,47	13,94 ± 1,62	13,89 ± 1,96	17,92 ± 1,54
D P D	9,30 ± 2,96	11,40 ± 5,86	14,39 ± 1,85	11,16 ± 2,48	7,40 ± 1,83
P H P	30,95 ± 7,82	30,66 ± 20,1	33,88 ± 14,7	24,56 ± 6,21	22,54 ± 3,02
N T X	126 ± 83	121 ± 53	80 ± 32	74 ± 35	106 ± 51
A L P	1,53 ± 0,14	2,48 ± 0,55	1,98 ± 0,35	1,54 ± 0,13	1,45 ± 0,14
A C P	242 ± 20	311 ± 81	143 ± 32	108 ± 25	122 ± 54

NNN – zvýšené hodnoty. Normální 25OH vit. D3 hodnoty: 9,5–45 μg/l, hodnoty 10–20 μg/l lze pokládat za nižší

Tabulka 11

Hladiny testosteronu (nmol/l), dihydrotestosteronu (DHT) (pmol/l), volného testosteronu (F-TESTO) (pmol/l), 17β-estradiolu (pmol/l), sIL-2r (kU/l), IL-6 (ng/l) u 11 mužů po polytraumatech, 38 ± 5 let (x ± SEM). Odběry vzorků 1 – 7 – 14 – 28 dnů po traumatu

Dny	1	7	14	28
Ukazatel				
Testosteron	9,27 ± 1,64	3,48 ± 1,91	3,99 ± 1,40	6,98 ± 2,96
D H T	1 221 ± 432	326 ± 76	284 ± 53	398 ± 76
F-TESTO	22,64 ± 9,79	9,43 ± 5,15	13,84 ± 5,56	32,34 ± 9,77
17β-estradiol	91 ± 22	153 ± 23	138 ± 12	187 ± 61
sIL-2r	528 ± 112	1 132 ± 209	1 094 ± 184	1 080 ± 292
IL-6	24,7 ± 8,3	18,4 ± 3,6	10,5 ± 3,2	8,1 ± 2,4

NNN – snížené hodnoty, NNN – zvýšené hodnoty

Tabulka 13

Hladiny některých ukazatelů u muže MO, 32 roků, se závažným polytraumatem: fraktura acetabuli l. sin., cruris et antebrachii sin., claviculae, contusio thoraci

Datum odběru	14. 06.	21. 06.	28. 06.	12. 07.
Ukazatel				
Testosteron (nmol/l)	13,10	0,88	0,13	8,67
Dihydrotestosteron (pmol/l)	514	209	–	–
Volný testosteron (pmol/l)	64	5,9	0,50	–
Kortizol (nmol/l)	918	576	–	309
17β-estradiol (pmol/l)	67	216	62	154
Trijodtyronin (nmol/l)	1,27	0,55	0,77	0,68
Parathormon (pg/ml)	342	103	187	17
25OH vit. D3 (ng/ml)	11,1	7,9	7,9	6,6
CTX (nmol/l)	4,62	9,92	> 17,0	> 17,0
Kalcium celkové (mmol/l)	–	2,24	2,04	2,20
Jonizované kalcium (mmol/l)	1,03	1,15	1,02	1,3
Anorgan. fosfát (iP) (mmol/l)	–	1,04	1,86	1,72

Úraz dne 14. 06. 2002. Zvýšené hodnoty. Snížené hodnoty.

Tabulka 12

Hladiny 25OH-cholekalciferolu (25OH VIT. D3) (μg/l), deoxyypyridinolinu (DPD) (nM/mM kreat.), prolin-hydroxyprolinu (PHP) (μM/mM creat.), N-terminal telopeptidu (NTX) (nM/mM kreat.), alkalických fosfatáz (ALP) (μkat/l), kyselých fosfatáz (ACP) (nkat/l) u 11 mužů, 38 ± 5 let (x ± SEM).

Vzorky odebrány 1 – 7 – 14 – 28 dnů po traumatu

Dny	1	7	14	28
Ukazatelé				
25OH VIT. D	15,2 ± 2,1	16,5 ± 2,1	18,3 ± 3,7	18,2 ± 2,5
D P D	7,66 ± 1,30	10,41 ± 1,46	11,94 ± 1,97	14,26 ± 3,55
P H P	37,79 ± 17,33	18,89 ± 3,99	31,14 ± 5,98	34,35 ± 5,75
N T X	41 ± 13	124 ± 23	150 ± 47	109 ± 31
A L P	1,38 ± 0,16	2,25 ± 0,31	4,13 ± 0,51	3,45 ± 0,43
A C P	114 ± 24	222 ± 27	230 ± 35	180 ± 30

NNN – zvýšené hodnoty

Tabulka 14

Ztráta hustoty kostního minerálu (BMD) u 29 popálených (27 M 2 Ž) v L 1–4 a v levém krčku femoru, po 6 a 12 měsících po popálení. Průměrný věk 41 ± 3 let, průměrný BI 23 ± 2. (x ± SEM)

Čas po popálení	6 měsíců	12 měsíců
L 1–4	–8,64 ± 1,15 % (n = 15) +5,48 ± 2,67 % (n = 6)	–5,80 ± 0,99 % (n = 16) +2,33 ± 1,09 % (n = 7)
Levý krček femoru	–4,04 ± 1,06 % (n = 15) +3,01 ± 1,32 % (n = 6)	–3,47 ± 0,59 % (n = 15) +2,15 ± 0,66 % (n = 9)

n – počet popálených, + – zvýšené BMD, – – snížené BMD

Tabulka 15

Nemocný VS, 44letý, se závažnými polytraumaty, těžkým popálením, BI 35 (68 % II.°, 1% III.°), šok, fraktura dvou obratlů

Datum odběru	31. 05. 02	07. 06. 02	21. 06. 02
Ukazatel			
Testosteron (nmol/l)	0,23	0,36	0,23
D H T (pmol/l)	153	83	159
Volný testosteron (pmol/l)	0,5	0,8	0,8
17β-estradiol (nmol/l)	0,095	0,163	0,359
S H B G (nmol/l)	30	28	25
Trijodtyronin (nmol/l)	0,58	1,09	0,37
Volný tyroxin (pmol/l)	13,9	10,5	6,9
Alkal.fosfatáza (μkat/l)	1,2	2,9	7,3
Kyselé fosfatázy (nkat/l)	119	118	87
C T X (nmol/l)	9,18	> 17	> 17
Osteokalcin (ng/ml)	2,8	11,0	15,0
250H vit. D (ng/ml)	11,9	12,7	12,3
P T H (pg/ml)	41	18	21

Úraz 27. 05. 02. Zemřel 17. 07. 02.

Zvýšené až vysoké hodnoty. Snížené až nízké hodnoty.

Tabulka 16

Některé ukazatele u pacienta JK, 80letého, sledovaného po závažném polytraumatu (mnohočetné fraktury obličej. skeletu, devastující poranění měkkých tkání.(Úraz byl dne 16. 10. 2000.)

datum odběru	16. 10.	23. 10.	6. 11.	6. 12.
ukazatel				
Testosteron (nmol/l)	4,65	1,12	2,32	16,75(!)
17β-estradiol (nmol/l)	0,159	0,247	0,133	0,203
DHEA-S (μmol/l)	2,37*	2,93*	1,65	1,69
Kortizol (nmol/l)	198	429	359	468
Volný kortizol (moč) (nmol 24 h.)	315	50	143	–
Trijodtyronin (T3) (nmol/l)	1,16	1,22	1,33	1,37
Volný tyroxin FT4) (pmol/l)	12,9	11,9	14,0	14,1
250H vit.D (kalcidiol) (μg/l)	18,4	13,3	9,5	9,9
Parathormon (PTH) (pg/ml)	34	88	59	20
Osteokalcin (ng/ml)	10,2	14,5	12,9	15,0
C T X (nmol/l)	2,04	6,34	14,9	17,1
S T H (ng/ml)	1,1	1,6	0,5	1,0
I G F – 1 (ng/ml)	130	157	96	111

Dne 6. 11. 2000 byla **kyselé fosfatáza 123** nkat/l, **A L P 11,7** μkat/l, **Ca v séru 2,0** mmol/l, **jonizované Ca 1,07** mmol/l; * nízké i vzhledem k věku. **Zvýšené až vysoké hodnoty. Snížené až velmi nízké hodnoty.**

Tabulka 17

Denzitometrie a hladiny různých hormonů u popáleného muže (VV, 74 let, BI 32)

Zvýšené nebo vysoké hodnoty. Snížené nebo nízké hodnoty.

Dny po popálení	3	10	28	57	163	361
Ukazatel						
Testosteron (nmol/l)	0,68	0,53	0,35	3,10	–	4,38
DHEA-S (μmol/l)	1,61	1,00	0,51	0,46	–	0,80
17β-estradiol (nmol/l)	0,32	0,18	0,11	0,11	–	0,06
Calcium v seru (mmol/l)	2,12	2,11	2,22	2,38	–	2,46
Joniz. calcium v seru (mmol/l)	0,88	1,01	1,06	1,13	–	1,12
P T H (pg/ml)	66,9	65,9	66,2	19,0	–	–
I G F – I (ng/ml)	110	42	48	105	–	108
S T H (ng/ml)	0,3	0,3	0,1	0,4	–	0,8
Trijodtyronin (nmol/l)	1,10	0,84	0,88	1,79	–	1,43
Volný tyroxin (FT4) (pmol/l)	14,4	16,5	15,0	13,8	–	13,8
Kortizol v seru (nmol/l)	508	398	337	303	–	400
Volný kortizol (nmol/24hod.,moč)	377	404	242	47	–	104
Změny v BMD – L 1-4	–	–	–	–	–9,63%*	–10,03%*
Změny v BMD – Levý krček	–	–	–	–	–4,97%*	–7,02%*

BMD – Bone Mineral Density. * změny přepočítané na rok

Tabulka 18
Některé ukazatele pacienta MP, 47letého,
ošetřovaného pro střelnou ránu do hlavy

Datum odběru krve	07. 03. 2002	14. 03.
Ukazatel		
Testosteron (nmol/l)	3,24	0,95
Dihydrotestosteron (pmol/l)	242	221
17β-estradiol (nmol/l)	0,173	0,217
D H E A – S (μmol/l)	1,26	1,00
Kortizol (nmol/l)	768	367
Volný kortizol (nmol/24 h.)	2 435	335
S T H (ng/ml)	2,7	0,1
I G F – 1 (ng/ml)	127	78
Trijodtyronin (T3) (nmol/l)	1,62	1,48
Volný tyroxin (FT4) (pmol/l)	16,1	10,4
A L P (μkat/l)	2,1	4,6
Kalcium celk.v séru (mmol/l)	2,09	1,82
Joniz.Ca (mmol/l)	1,16	1,15
Anorgan.fosfáty (iP) (mmol/l)	0,83	0,73
Parathormon (PTH) (pg/ml)	–	38
C T X (nmol/l)	–	4,91

Datum úrazu 01. 03. 2002

Zemřel 16. 03. 2002

Tabulka 19
Kostní denzitometrie a hladiny různých hormonů u těžce popáleného muže (DD, 24 let, BI 46)

Dny	1	9	23	51	168	365
Kortizol (nmol/l)	10	332	585	429	–	400
Volný kortizol*	–	856	1 942	52	–	–
Testosteron nmol/l	0,84	0,62	2,61	6,14	–	17,83
DHEA-S (μmol/l)	1,99	1,08	3,72	3,97	–	5,29
P T H (pg/ml)	73,3	20,4	5,4	10,00	–	44,4
I G F – 1 (ng/ml)	44	–	156	155	–	217
17β-estradiol(pmol/l)	70	170	210	130	–	200
H G H (ng/ml)	5,1	2,6	0,2	0,9	–	0,1
Ca celkové (mmol/l)	1,82	2,02	2,12	–	–	2,41
Ca ioniz. (mmol/l)	1,02	1,01	1,03	–	–	0,88
T 3 (nmol/l)	0,76	0,92	1,23	1,38	–	1,83
F T 4 (pmol/l)	13,1	9,7	13,3	15,1	–	19,2
A C P** (nkat/l)	195	62	–	–	–	62
BMD L 1–4 (g/cm ²)					–6,44	–5,94
BMD levý krček (g/cm ²)					–8,72	+1,77

* nmol/24 hod. v moči; ** Kyselé fosfatázy. BMD – Bone Mineral Density, rozdíl v % oproti hodnotě brzy po popálení.

Zvýšené nebo vysoké hodnoty. Snížené nebo nízké hodnoty.

Tabulka 20
Hodnoty různých ukazatelů u popáleného PS, ♂, 30 let, BI 15, popáleného 29. 11. 2001

Dny vyšetření	03. 12. 01	11. 12.	28. 12.	01. 02. 02	05. 06.	12. 12.
Kortizol (nmol/l)	678	744	242	479	495	337
Volný kortizol (24h./moč)	317	246	55	95	165	128
Testosteron (nmol/l)	2,26	12,95	10,58	13,98	10,91	13,95
Dihydrotestosteron (pmol/l)	751	629	1 200	776	1 015	1 352
Volný testosteron (pg/ml)	–	–	–	–	29,3	44,5
17β-Estradiol (nmol/l)	0,199	0,167	0,135	0,079	0,043	0,177
DHEA-S (μmol/l)	5,69	1,77	2,84	2,70	2,49	3,78
SHBG* (nmol/l)	38	38	36	43	36	27
Triiodothyronin (nmol/l)	0,70	1,41	2,35	1,33	1,69	1,39
Volný tyroxine (pmol/l)	11,0	14,5	16,2	11,4	15,6	14,4
h G H (ng/ml)	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,6
I G F – I (ng/ml)	153	276	454	417	380	337
Calcium (celkové) (mmol/l)	2,02	2,04	2,04	2,54	2,38	2,31
Calcium (joniz.) (mmol/l)	1,07	1,08	1,12	1,14	0,88	1,16
P T H (pg/ml)	22	28	13	24	50	26
Anorg. fosfát (mmol/l)	0,87	1,30	1,06	0,94	1,12	0,85
Alk. fosfatázy, ALP (μkat/l)	0,8	1,0	1,3	1,2	1,2	1,2
Kys. fosfatázy, ACP(nkat/l)	100,7	125,0	140,3	97,5	116,4	76,4
Calcidiol (25OH vit. D) (ng/ml)	6,9	6,8	8,6	7,8	14,3	8,5
Osteokalcin (ng/ml)	12,1	19,9	32,9	30,5	19,0	25,8
C T X (nmol/l)	5,62	9,86	4,78	4,54	5,15	4,22
Magnesium (mmol/l)	0,78	0,76	0,71	0,73	0,70	0,71

* Sex Hormone Binding Globulin. **Zvýšené nebo vysoké.** Snížené nebo nízké hodnoty.

Tabulka 21
JL, 37let, žena, těžké poranění (ISS 50) – kontuze thoraxu,
fraktura žeber VI-VIII
I dx, pneumotorax, hemothorax, subkapsulární hematoma jater
a pravé ledviny

Datum	13. 04.	20. 04.	27. 04.	11. 05. 04
Ukazatel				
Testosteron (nmol/l)	–	0,25	0,78	0,11
Dihydrotestosteron (pmol/l)	–	241	270	178
Volný testosteron (pmol/l)	–	6,10	9,70	0,80
Kortizol (nmol/l)	–	762	422	> 2 000
DHEA-S (μmol/l)	–	5,07	6,08	0,71
17β-estradiol (nmol/l)	–	0,204	0,333	0,886
25OH vit.D3 (μg/l)	–	18,5	22,5	18,4
Volný kortizol (24h./moč)	–	228	–	415
sInterleukin-2 (sIL-2R) (kU/l)	520	1774	4765(!)	4508(!)
IL-6 (ng/l)	152	171	766(!)	15,6
IL-8 (ng/l)	19,1	127	79	76
IL-10 (ng/l)	98	37	24	50
Kachektin (TNFα) (ng/l)	5,9	7,1	18	32,6
Kalcium celkové (mmol/l)	1,77	2,29	2,06	2,12
Kalcium joniz. (mmol/l)	0,97	0,72	0,99	1,10
Anorgan.fosfor (iP) (mmol/l)	2,13	2,19	2,06	3,66
ALP (μkat/l)	1,40	0,87	2,40	4,04
ACP (nkat/l)	97	70	97	133
PTH (pg/ml)	376(!)	861(!)	115	99
CTX (nmol/l)	9,46	11,93	20,60	6,71
NTX (nM/mM kreat.)	52	427	–	576
PHP (μM/mM kreat.)	1,9	24,3	–	55,0
DPD (nM/mM kreat.)	4,7	17,8	–	38,4
PICP (μg/l)	199	531	744	290
Osteokalcin, OC (μg/l)	< 1	< 1	4,4	2,3

Úraz 13. 04. 2004. Zemřela 18. 05. 2004.

Tabulka 22
MV, 26 let, muž, popálený 8. listopadu 2001. **BI 59** (popálení 55 % III°, 8 % II°)
Popáleninový šok, sepse po popálení, bronchopneumonie

Odběry vzorků:	12. 11. 01	19. 11.	03. 12.	02. 01. 02	15. 05.	13. 11. 02
Ukazatel						
Testosteron (nmol/l)	3,07	3,18	4,14	2,64	15,82	21,33
Dihydrotestosteron (pmol/l)	350	313	298	256	1446	1854
17β-estradiol (nmol/l)	0,192	0,183	0,140	0,128	0,169	0,232
Kortizol (nmol/l)	945	732	457	344	302	534
Volný kortizol (moč/ 24hod.)	602	84	388	551	106	123
DHEA-S (μmol/l)	18,13	16,40	9,04	8,72	4,24	7,79
T3 (nmol/l)	0,52	0,58	0,62	0,81	2,28	1,45
Volný T4 (FT4) (pmol/l)	8,9	16,8	14,5	15,0	10,3	12,2
S T H (ng/ml)	1,1	0,5	0,1	0,1	0,1	0,1
I G F – 1 (ng/ml)	166	389	243	267	422	308
P T H (pg/ml)	29	9	5	15	13	14,0
Calcium (celk.) (mmol/l)	2,18	2,16	2,31	2,47	2,53	2,31
Calcium (joniz.) (mmol/l)	1,07	1,09	1,15	1,29	1,20	1,22
iP (mmol/l)	0,95	1,21	1,41	1,91	1,44	1,23
Magnesium (mmol/l)	0,75	0,76	0,75	0,75	0,70	0,80
A L P (μkat/l)	1,6	1,6	1,7	1,7	2,0	1,8
A C P (nkat/l)	99,1	98,5	78,3	62,5	110,7	67,6
Kalcidiol (ng/ml)	17,9	17,5	14,4	11,9	24,3	15,7
CTX (C terminal) (nmol/l)	11,2	17,9	18,0	15,3	11,5	12,9
Osteokalcin (ng/ml)	7,2	10,4	11,0	16,7	32,8	25,1
SHBG (nmol/l)	28	26	23	14	45	26

Zvýšené nebo vysoké hodnoty. Snížené nebo nízké hodnoty.

Denzitometrické vyšetření za rok po popálení ukázalo snížení BMD v oblasti L 1–4 o –5,55% (v této souvislosti viz i po celý rok vysoké CTX).

Tabulka 23
BC, 67letá, závažná poranění, **ISS 36**.
Postižené končetiny, plíce, pohmoždění tkání

Datum	08. 07. 2003	15. 07.	22. 07.	05. 08.
Ukazatel				
Testosteron (nmol/l)	1,32	1,12	3,12	0,18
Dihydrotestosteron (pmol/l)	229	234	253	136
Volný testosteron (pmol/l)	<0,5	2,60	13,20	1,40
Kortizol (nmol/l)	397	572	518	2 947
Volný kortizol (moč/24h.)	–	3 570	602	1 172
DHEA-S μ mol/l)	1,23	2,13	6,14	1,49
17 β -estradiol (nmol/l)	0,015	0,204	0,288	0,024
25OH vit. D3 (μ g/l)	11,6	11,2	31,1	12,9
sInterleukin-2R (kU/l)	262	674	991	400
IL-6 (ng/l)	151	24	<5,0	7,1
IL-8 (ng/l)	96	12	61	43
IL-10 (ng/l)	59	8,1	<5,0	–
Kachektin (TNF α) (ng/l)	5,1	7,7	10,2	7,4
Kalcium celkové (mmol/l)	<i>1,74</i>	<i>1,77</i>	<i>2,09</i>	<i>2,06</i>
Kalcium joniz.(mmol/l)	<i>0,99</i>	<i>1,01</i>	1,15	<i>1,03</i>
Anorgan.fosfát (iP)(mmol/l)	1,02	1,14	1,44	0,92
ALP (μ kat/)	0,60	1,00	3,80	5,70
ACP (nkat/l)	49	58	113	83
PTH (pg/ml)	52	53	156	61
CTX (μ g/l)	0,140	0,510	1,680	0,810
NTX (nM/mM kreat.)	79	99	236	248
Osteokalcin, OC (μ g/l)	3,6	<1	<i>1,0</i>	<i>1,3</i>
PICP (μ g/l)	63	100	156	61
PHP (μ m/mM kreat.)	71,5	20,7	47,5	34,3
DPD (nM/mM kreat.)	5,3	15,4	7,9	15,1

Tabulka 24

Hladiny Interleukinu-8 a Interleukinu-10 (v ng/l) u 28 nemocných po poranění, ve dnech 1-7-14-28 po úrazu. ISS od 13 do 50. ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Interleukin		ISS 13–19 (n = 4)	ISS 20–30 (n = 11)	ISS > 30 (n = 13)
IL-8	Den 1	8,3 ± 2,5	18,6 ± 3,2	44,7 ± 9,3
		(13,5 – < 5)	(43,2 – 6,3)	(96,4 – 8,1)
	7	53,8 ± 50,5	11,3 ± 1,9	64,3 ± 31,6
		(185 – 10)	(24,5 – < 5)	(372 – < 5)
	14	17,3 ± 8,8	20,6 ± 9,0	30,6 ± 7,7
		(23 – < 5)	(74,1 – < 5)	(79 – < 5)
IL-10	28	4,3 ± 1,6	12,9 ± 6,5	37,8 ± 14,8
		(6,9 – < 5)	(41,6 – < 5)	(157,2 – < 5)
	Den 1	115,3 ± 98,5	146,1 ± 62,3	206,7 ± 45,4
		(365 – < 5)	(709 – 13)	(513 – 30,4)
	7	4,4 ± 1,0	12,2 ± 6,6	10,5 ± 3,1
		(6,4 – < 5)	(77 – < 5)	(37 – < 5)
	14	< 5	18,7 ± 13,4	14,1 ± 4,2
		< 5	(91 – < 5)	(50 – < 5)
	28	< 5	15,0 ± 10,9	18,0 ± 6,0*
		< 5	(75 – < 5)	(50 – < 5)

* neuvedena jedna hodnota > 1 000 ng/l

Literatura

- Dinarelo CA Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. N Engl J Med 1984;311:1413–18.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. Biochem J 1990;265: 621–36.
- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunology Today 1994;15:74–80.
- Berczi I. Neurohormonal host defence in endotoxin shock. In: McCann SM, et al. (eds.). Neuroimmunomodulation. Ann NYAS 1998;840: 787–801.
- McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF Pathophysiology of Disease. 4 Ed. New York, Lange-McGraw Hill, 2003.
- Jaschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. Arch Surg 2004;139:641–47.
- Ganong WF Review of Medical Physiology. 20 Ed. New York, Lange-McGraw Hill, 2001.
- Rizzoli R. Atlas of Postmenopausal Osteoporosis. London, Science Press Ltd., 2004.
- Doleček R, Tymonová J, Adámková M, Kadlčík M. Popálení a kosti: endokrinní a denzitometrické změny. Ost. Bulletin 2001;6:106–10.
- Doleček R, Tymonová J, Adámková M. et al. Endocrine changes after burns: The bone involvement. Acta Chir plast 2003;45:95–103.
- Owens N. Osteoporosis following burns. Brit J Plast Surg 1949;1:245–56.
- Doleček R, Štěpánek V. Funkční hyperkortikalismus u těžce popáleného, doprovázený vznikem difúzní osteoporózy a nefrolithiázy. Acta Chir Ortop Traumat Czech 1959;26:334–38.
- Kolář J, Vrabec R. Periarticular soft tissue changes as a late consequence of burns. J Bone Joint Surg 1959;42:103–11.
- Klein GL, Herndon DN, Rutan TC, et al. Bone disease in burn patients J Bone Miner Res 1993;8:337–45.
- Klein GL, Herndon DN, Langman BC, et al. Long-term reduction of bone mass after severe burn injury in children J Pediatr 1995;126:252–56.
- Doleček R Burn stress and its endocrine consequences. Acta Chir Plast 1984;26:107–28.
- Doleček R, Brizio-Molteni L, Molteni A, Traber DL. Endocrinology of Thermal Trauma. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990.
- Doleček R Endokrinologie popálení a polytraumat. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I, et al. (eds.) Endokrinologie. Bratislava, Academic Electronic Press, 2004, 881–94.
- Guo Y, Dickerson C, Chrest FJ, et al. Increased levels of circulating interleukin-6 in burn patients. Clin Immunol Immunopath 1990;54:361–71.
- De Bandt JP, Chollet-Martin S, Hervann A, et al. Cytokine response to burn injury: Relationship with protein metabolism. J Trauma 1994;36:624–28.
- Manolagas SC The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone. In: McCann SM, Sternberg EM, Lipton JM, et al. (eds.). Neuroimmunomodulation. New York, Ann NYAS 1998;840: 94–204.
- Štercl I, Zamrazil V. Imunoendokrinologie. In: Stárka L et al. (eds.) Aktuální endokrinologie. Praha, Maxdorf, 1999;598–619.
- Chrousos DP Stress response and immune function. In: Conti A, Maestroni GJM, McCann SM, et al. (eds.). Neuroimmunomodulation. New York, Ann NYAS 2000;917: 38–67.
- Teodorczyk-Injeyan JA, Sparkes BG, Mills GB, et al. Impairment of T cell activation in burn patients: a possible mechanism of thermal injury-induced immunosuppression. Clin Exp Immunol 1986;65:570–81.
- Broulík P. Osteoporóza. Praha, Maxdorf., 1999.
- Stárka L, Zamrazil V. Základy klinické endokrinologie. Praha, Maxdorf 2005.
- Doleček R Endokrinologie popálení a polytraumat. Klimakter Med. 2003; 8:12–21.
- Doleček R, Pleva L, Pohlídal A. Odezva organismu na polytrauma. Úraz Chir 2003;11:1–8.
- Doleček R, Kalina J, Klabusay L. Neuroplegics and hormones in the treatment of burns. Acta Chir Plast 1959;1:115–39.
- Doleček R, Endryáš L, Kalina J, et al. Neuroplegics in the treatment of burns. Experimental and clinical results. J Trauma 1965;5:24–42.
- Doleček R, Endryáš L, Kalina J, et al. Metabolická odezva organismu po popálení. Praha, St. Zdr. Nakl., Albertova sb. 47, 1964.
- Doleček R, Endryáš L, Kalina J, et al. Metabolic Response of the Burned Organism. Springfield, C Thomas, 1969.
- Dinarelo CA. Biologic basis for Interleukin-1 in Disease Blood 1996;87: 2095–147.
- Mackiewicz A, Koj A, Sehgal PB, (eds.). Interleukin-6-Type Cytokines. New York, Ann NYAS 1995;762.
- Pruitt BA. Complications of thermal injury Clin Plast Surg 1974;1:667–91.