

Enkapsulující peritoneální skleróza

L. Fantová^{1,3}, R. Šafářová^{1,2}, S. Vaňková^{1,2}

¹ Dialyzační středisko EuroCare, Praha 4, vedoucí prim. MUDr. Světlana Vaňková

² 3. lékařská fakulta UK, Praha

³ Nefrologická ambulance Centromed a.s., Praha, ředitelka MUDr. Milana Dokulilová

Souhrn: Enkapsulující peritoneální skleróza (EPS) je vzácná komplikace peritoneální dialýzy (PD) charakterizovaná extenzivní peritoneální fibrózou a střevní obstrukcí. Názor na etiopatogenezu není jednotný. Závažným faktorem se jeví být samotné provádění peritoneální dialýzy a expozice peritonea nefyziologickým vlivům (výskyt roste s délkou léčby peritoneální dialýzou). Existuje ale i určitá individuální vnímavost pacienta, která je zřejmě daná různou imunologickou odpovědí. Důsledkem EPS jsou těžké anatomické i funkční změny peritonea, které vedou nejen ke ztrátě dialyzační funkce peritonea, ale i k poruchám funkce střeva a těžké malnutrici. V diagnostice EPS mají velký význam zobrazovací metody (ultrazvuk, computerová tomografie), potvrzení diagnózy je histologické. Zatím neexistují laboratorní ukazatele, které by včas signalizovaly rozvoj EPS. Způsoby léčby jsou různé, provádějí se různé chirurgické zásahy (rozvolnění střevních kliček, resekce peritonea), je snaha ovlivnit imunologický proces. Lékem volby zůstávají kortikosteroidy, slibným je tamoxifen. Přesto zůstává mortalita u EPS velmi vysoká, mezi 56–93 %. Onemocnění často progreduje i po ukončení peritoneální dialýzy. Článek shrnuje dosavadní poznatky o enkapsulující peritoneální skleróze, její diagnostice a terapii.

Klíčová slova: peritoneální dialýza – peritoneální skleróza – peritoneální roztok – peritonitida – střevní obstrukce – imunosuprese

Encapsulating peritoneal sclerosis

Summary: Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) is a rare complication of peritoneal dialysis (PD) characterized by extensive peritoneal fibrosis and bowel obstruction. Opinions on its etiopathogenesis diverge. It appears that the performance of peritoneal dialysis itself and the exposition of the peritoneum to non-physiological influences (the incidence increases in proportion to the length of peritoneal dialysis treatment) is an important factor. Yet there is also patients' individual sensitiveness, which apparently depends on individual immunological response. EPS causes severe changes in peritoneal anatomy and functions, resulting both in the loss of the transport function of the peritoneum, and in bowel malfunction and serious malnutrition. Imaging methods (ultrasound, computer tomography) are very important in diagnosing EPS; the diagnosis is confirmed histologically. No laboratory markers have been discovered yet to allow for timely indication of EPS development. There are different treatment strategies, including different surgical interventions (liberation of bowel loops, peritoneum resection) and the effort to influence the immune process. Corticosteroids remain the medication of choice; also promising is Tamoxifen. In spite of that, EPS mortality is still very high, ranging between 56 and 93 %. The disease often progresses even after peritoneal dialysis has finished. The article summarises the existing knowledge about encapsulating peritoneal sclerosis, its diagnosis and therapy.

Key words: peritoneal dialysis – peritoneal sclerosis – peritoneal solution – peritonitis – bowel obstruction – immunosuppression

Úvod

Peritoneální dialýza (PD) je v současnosti plně uznávaná metoda náhrady funkce ledvin. Podmínkou úspěšného provádění PD je udržení anatomické a funkční integrity peritonea, které slouží jako dialyzační membrána. PD má samozřejmě řadu komplikací, nejčastějšími jsou infekce, především peritonitidy a záněty výstupu peritoneálního katétru. Peritoneální infekce a expozice peritonea bioinkompatibilnímu dialyzačnímu roztoku patří mezi nejdůležitější rizikové faktory rozvoje perito-

neální sklerózy. Její nejtěžší formou je enkapsulující peritoneální skleróza (EPS), závažná porucha s vysokou mortalitou. EPS byla poprvé popsána v souvislosti s PD v roce 1980 a tehdejší prevalence byla stanovena na 0,5–0,9 %. Nedávné studie, zahrnující pacienty na dlouhodobé terapii, hovoří o prevalenci 1–3 % [1]. Australská studie uvádí prevalenci peritoneální sklerózy až 20 % u pacientů léčených 8 let, nešlo však vždy o enkapsulující formu [2]. Dle dostupných informací se u nás dosud vyskytlo 5 případů EPS.

Autorky práce se za svou praxi setkaly se 3 pacienty s různým stadiem onemocnění, v současné době je v jejich péči pacient úspěšně léčený již 2. rokem.

Etiologie a patogeneza

Zatímco prostá peritoneální skleróza je důsledkem dlouhodobé expozice peritonea nefyziologickým dialyzačním roztokům, příčiny EPS jsou multifaktoriální. Predisponující faktory rozvoje EPS můžeme rozdělit na ty, které souvisejí s PD, a na ty, které k ní

nemají žádný vztah. Společným jmenovatelem pro všechny rizikové faktory je jejich schopnost narušit fyziologii peritoneální membrány a nastartovat zvýšenou tvorbu vaziva, která může vyústit v EPS. Vnímavost pacientů je však individuální.

Mezi příčiny úzce související s peritoneální dialýzou patří:

- a) Těžké, protrahované, perzistující a relabující peritonitidy způsobené především infekcí *Staphylococcus aureus*, pseudomonádami a mykotické peritonitidy. Důsledkem peritonitidy je masivní exfoliace mezotelu, narušení bazální membrány a přilehlé pojivové tkáně. Mezotel je ložiskově nahrazen fibrózní tkání, části peritonea jsou pokryty fibrinem. Přetrvává exprese mRNA pro TGF- β 1 (transforming growth factor), který má největší vliv na nadměrnou produkci a depozici extracelulární matrix.
- b) Dlouhodobá léčba PD byla prokázána jako rizikový faktor rozvoje EPS v australské studii, pravděpodobně na podkladě protrahované expozice peritonea bioinkompatibilním roztokům [2]. Glukóza je nejčastější osmotické činidlo v peritoneálním dialyzačním roztoku. Nefyziologické množství glukózy v roztoku snižuje životnost mezoteliálních buněk, suprimuje imunkompetentní buňky, inhibuje buněčnou proliferaci, snižuje množství glutathionu a stimuluje syntézu peroxidu. Glukóza také zvyšuje koncentraci růstového faktoru β , což je profibrotický protein. Laktát, který se do roztoků přidává k acidifikaci na pH 5,2–5,5, aby se zabránilo karamelizaci glukózy během tepelné sterilizace, významně potencuje negativní účinky glukózy. Nízké pH je cytotoxické, inhibuje leukocyty a peritoneální buňky, způsobuje výraznou acidifikaci cytoplazmy. Během sterilizace vznikají degradační produkty glukózy (např. 5-hydroxymethyl-2-fluraldehyd),

kteří jsou též cytotoxické. Byla rovněž dokumentována neenzymatická glykozylace proteinů (Schiffovy báze, Amadoriho produkty) a depozice produktů pokročilé glykace (AGE) v peritoneální dutině. Ty se vážejí pevně na proteiny a dochází k jejich kontinuální akumulaci. Vazba AGE na specifický receptor přítomný na makrofázích, endoteliích a svalových buňkách cévní stěny indukuje oxidativní stres. Rozvíjí se porucha permeability cév na podkladě endoteliální dysfunkce a mikroangiopatie, charakteristická expanzí intersticiální matrix a hyalinizací kolagenu. Histologické změny imitují nálezy při diabetické mikroangiopatii.

- c) Jako další rizikové faktory rozvoje EPS byly identifikovány cizí těleso resp. peritoneální katétr (stimulací fibroblastů), talek, škrobový prášek a latexové proteiny z chirurgických rukavic. Ty stimulují makrofágy a monocyty k uvolňování velkého množství TNF- α , interleukinu-1, prostaglandinu E2, tromboxanu B2 a hydrogenperoxidu, které mají negativní vliv na viabilitu mezotelií. Tento děj, iniciovaný cizími částicemi, je nadále udržován cytokiny, volnými kyslíkovými radikály a eikosanoidy a může vést k tvorbě granulomatózního zánětu [1].
- d) Nepoměr mezi tvorbou a odstraňováním fibrinu se také podílí na vzniku EPS. Za normálních okolností je fibrin odstraňován fibrinolyzou a dialyzátem. Příčinou akumulace fibrinu může být ukončení PD, které přerušuje odstraňování fibrinu dialyzátem a dále peritonitida, kde se na tvorbě fibrinu podílí bakteriální koagulázy [3]. Akumulovaný fibrin je nahrazován granulomatózní tkání, která podléhá konverzi ve fibrózní tkáň.
- e) EPS vzniká rovněž bez souvislosti s PD. Rizikovými faktory jsou opakované břišní operace, intraperitoneální chemoterapie, jaterní cirhóza s ascitem, systémový lupus erythe-

matodes, intraabdominální tuberkulóza, léčba beta-blokátory. Vliv betablokátorů spočívá zřejmě v inhibici tvorby surfaktantu, hlavně fosfatidylcholinu [1,3]. Byla popsána i takzvaná idiopatická forma EPS, která se vyskytuje u mladých dívek v tropických oblastech a bývá dávána do souvislosti s retrográdní menstruací. U mužů jsou známy dosud jen 4 případy idiopatické EPS.

Patologie

Určitý stupeň tzv. peritoneální sklerózy mají téměř všichni pacienti delší dobu léčení peritoneální dialýzou. Po relativně dlouhou dobu nemá funkční ani klinické následky. Zahrnuje ztrátu mikrovilózních struktur, rozvolnění mezibuněčných spojení, hyperplazii a degenerativní změny endoplazmatického retikula a edém mitochondrií. Mezotelové buňky podléhají kuboidní transformaci a oddělují se od bazální membrány, která bývá zdvojená s různým stupněm edému. Cévní změny jsou jen nenápadné, projevují se ztluštěním bazální membrány a cévní stěny a neoangiogenezí. Peritoneální skleróza bývá omezena na parietální peritoneum. Tloušťka sklerotického peritonea je 40–270 μ m. U prosté peritoneální sklerózy nenacházíme buněčnou infiltraci ani kalcifikace [3]. Jejím vztah k EPS není zcela jasný [4]. Nebyla dokumentována přechodná stadia ani morfologické známky progresu prosté peritoneální sklerózy v EPS. Z histologických nálezů se zdá, že EPS je samostatná nozologická jednotka s odlišnou etiopatogenezí [1].

EPS se na rozdíl od peritoneální sklerózy projevuje dramatickými anatomickými změnami. Již makroskopický vzhled peritonea je těžce alterován. Plocha peritonea je redukována, vzniká hrubá membrána, která způsobuje rigiditu střev. Nejpostiženější místa tvoří hmatný pseudotumor obsahující střevní kličky a opouzdrěný ascites. Mikroskopicky dominuje skleróza, postiženo bývá zejména viscerální peritoneum. Sklerotická tkáň

dosahuje tloušťky až 4 000 μm a komprimuje svalovou vrstvu. Je patrná ztráta mezotelu a buněčná infiltrace intersticia leukocyty, erytrocyty, makrofágy a obrovskými buňkami. Ta je spolu s exsudací fibrinu projevem chronického zánětu. Existují také acelulární formy, vyznačující se přítomností nadměrného množství kolagenu. Významné jsou u EPS vaskulární změny, charakterizované ztlusněním tunica intima, media i adventitia a cévní okluzí. Téměř pravidelným nálezem bývají peritoneální kalcifikace, které mohou dominovat celému makroskopickému nálezu [3]. Popisují se i případy osifikace peritonea [5].

Klinický obraz

EPS je často provázena poruchou transportu solutů i vody, jejímž důsledkem je pokles ultrafiltrace. Jsou však popsány i případy těžkých anatomických změn s relativně normální peritoneální dialyzační kapacitou. Postižení střeva se manifestuje poruchou střevní motility a následně i snížením absorpčních funkcí. Enkapsulující proces vede až k obstrukčnímu ileu, může být hmatná břišní či pánevní rezistence. Neléčené onemocnění se komplikuje nekrózou tenkého střeva a tvorbou enterokutánních píštělí. Narušení střevních funkcí se projevuje nauzeou, zvracením, pocitem plnosti, bolestí břicha, anorexií a váhovým úbytkem. Příčinou může být i destrukce myenterického plexu fibrotickým procesem. Peritoneální fibróza blokuje lymfatické cesty, což vede k tvorbě ascitu [6].

EPS může rovněž probíhat pod obrazem rekurující či nehojící se peritonitidy. Na EPS by mělo být na prvním místě pomýšleno u pacientů s nehojící se peritonitidou a negativním kulti-vačním nálezem. Tito pacienti jsou často indikováni k extrakci peritoneálního katétru, při které bývá náhodně diagnostikována EPS. EPS je občas provázena přítomností intermitentního či perzistujícího hemoragického dialyzátu [6].

Diagnostika

V diagnostice EPS mají kromě klinického vyšetření velký význam zobrazovací metody. Prostý nativní skiagram břicha však bývá často zcela normální a může oddálit stanovení diagnózy. Nejrozšířenějšími metodami zůstávají ultrasonografie a počítačová tomografie. Ultrasonografie je nejcitlivější metoda v detekci EPS schopná identifikovat již časně změny: zesílenou střevní stěnu s trilaminárním vzhledem, adheze mezi střevními kličkami a břišní stěnou. Patologické změny při počítačové tomografii jsou patrné později, jsou však pro EPS nejtypičtější. Nejdříve je možno identifikovat ztlusťelé, adheující střevní kličky a dilatované tenké střevo. Mezi pozdější nálezy patří lokalizovaný i difúzní ascites, zvýšená denzita mezenterálního tuku, kalcifikace peritonea a střevní stěny a pseudotumor tvořený střevními kličkami [1,6].

Histologické vyšetření představuje invazivní metodu, je však často jedinou možností, jak získat definitivní diagnózu. Řada střevních onemocnění totiž může napodobovat klinické projevy, sonografický i radiologický obraz EPS, histologie však bývá typická.

Laboratorní nálezy jsou nespecifické, bývá přítomno zvýšení CRP, anémie, známky malnutrice. Je snížena hladina CA-125 v dialyzátu, což bývá interpretováno jako známka úbytku mezotelových buněk. Tato interpretace má řadu limitací. Mimo velikost mezoteliální masy ovlivňuje množství CA-125 řada dalších faktorů (věk pacienta, zánět, nekróza mezotelií, množství glukózy aj). Vzhledem k rozdílným plnicím objemům i ultrafiltraci není vhodné vyšetřovat koncentraci v objemové jednotce, ale zjišťovat rychlost tvorby v jednotkách za minutu (obvykle po čtyřhodinové prodlevě). Pro značné interindividuální rozdíly neexistují ani doporučená rozmezí. Význam má tedy snad pouze sledování dynamiky produkce u jednotlivých nemocných. Některé práce uvádějí jako možné ukazatele EPS zvýšené hladiny

hyaluronanu či prokolagenu I a III v dialyzátu [1].

V diferenciální diagnóze je nutno vyloučit všechny další procesy narušující střevní motilitu a způsobující střevní obstrukci, například tuberkulózu a karcinomatózu peritonea, peritoneální mezoteliom či pseudomyxom. Většina z nich má akutnější rozvoj symptomů než EPS.

Léčba

Kauzální léčba EPS není známa a v literatuře je uváděna řada různých léčebných schémat. Vzhledem ke sporadickému výskytu onemocnění jsou léčebné postupy omezeny na kazuistická sdělení či malé soubory nemocných. Žádný z terapeutických postupů zatím nebyl zcela úspěšný. Největší limitací úspěšné léčby je pozdní diagnostika.

Téměř všechny práce doporučují ukončení PD, odstranění peritoneálního katétru a převedení na hemodialýzu. U 2/3 pacientů však byla stanovena diagnóza či došlo ke značnému zhoršení až po řadě měsíců po převedení na hemodialýzu, a proto se o prospěšnosti okamžitého ukončení PD začalo nyní spíše pochybovat. Peritoneální roztok totiž odděluje střevní kličky a může bránit vzniku adhezí. Ukončením PD dále přestává být odstraňován fibrin z peritoneální dutiny. Výjimkou jsou časná stadia, kdy může být ukončení PD dostatečným opatřením. Navzdory výše uvedeným rizikům zůstává převedení na hemodialýzu ve stadiu ireverzibilních změn jedinou možností [5]. Peritoneální katétr se obvykle odstraňuje až s určitým odstupem po převedení na hemodialýzu. Slouží k monitoraci změn v peritoneální dutině, eventuálně k odstraňování fibrinu krátkými výplachy.

Dojde-li ke střevní obstrukci, je nutná plná, dlouhodobá parenterální výživa. Chirurgická léčba EPS se řídí těmito zásadami: upřednostnění resekce sklerotické membrány, u nezvratitelného poškození střeva či nekrózy provést resekci a založit enterostomii

v místě nejproximálnějšího postižení, neprovádět střevní anastomózy. Ztlustělé peritoneum způsobuje špatné hojení anastomóz, vede tak k většímu výskytu leaku a enterokutánních píštěl s následným rozvojem často infaustní sepse. Chirurgické řešení u ascitu, asymptomatické EPS či subakutní střevní obstrukce je indikované pouze z vitální indikace. Pooperační prognóza je obvykle špatná. V případech úplné obstrukce dosahuje mortalita až 60 %, zejména na pooperační komplikace [7].

V případě absence obstrukce tenkého střeva může dojít ke zlepšení včetně vymizení nově formované tkáně při konzervativní terapii. Jejím základem je převod na hemodialýzu a udržování střeva v klidovém stavu pomocí totální parenterální výživy.

V posledních 10 letech se uplatňuje imunosupresivní léčba [3,6,8–11]. Od roku 1995 jsou dokumentovány případy dramatického zlepšení EPS po transplantaci ledviny. Imunosuprese samotná či v kombinaci s adheziolýzou může vést k dlouhodobé remisi a přežívání nemocných s EPS. Iniciální imunosuprese před operací též zlepšuje operabilitu. Nejčastější kombinací jsou steroidy (30–50 mg prednisonu denně) s cyklofosfamidem, který je v poslední době nahrazován azathioprimem (100–125 mg denně). Steroidy jsou lékem volby [3,12,13]. Někteří autoři doporučují indukční terapii kolchicinem [11]. Kolchicin je schopen inhibovat produkci kolagenu ve fibroblastech a působí i na útlum produkce některých cytokinů T lymfocyty. Kolchicin byl podáván po dobu dvou měsíců v dávce 1 mg denně. Slibnou se jeví terapie tamoxifenem [14–16]. Tamoxifen je nesteroidní antiestrogen, který je úspěšně užíván např. v léčbě retroperitoneální a mediastinální fibrózy. Pravděpodobný princip účinku tamoxifenu je stimulace metalloproteinázy-9, která degraduje kolagen typu IV a denaturovaný kolagen. Při terapii EPS byl po-

dáván tamoxifen v dávce 10–40 mg denně po dobu několika měsíců.

V léčbě EPS se dále předpokládá možný efekt podávání fosfatidylcholinu nebo glykosaminoglykanů [3], ale příznivé účinky této léčby je nutno potvrdit na větším množství případů.

Závěr

EPS je vzácná a velmi závažná komplikace PD charakterizovaná extenzivní intraperitoneální fibrózou, zapouzdřením střevních kliček, malnutricí a střevní obstrukcí. Přes různé způsoby léčby zůstává mortalita u EPS velmi vysoká, mezi 56–93 %. Až 60 % pacientů umírá v prvních 4 měsících od stanovení diagnózy, většinou na sepsi, chirurgické komplikace či na malnutrici. Vzhledem k velmi špatné prognóze EPS by byla velmi výhodná její prevence. Bohužel účinná prevence tohoto onemocnění dosud neexistuje. Přesto se jeví jako výhodné redukovat v maximální míře bioinkompatibilitu peritoneální dialýzy využíváním bikarbonátové báze a neglukózových osmotických činidel v peritoneálních dialyzačních roztocích a vyvarovat se intraperitoneálnímu podávání léků mimo antibiotika. Absolutní prioritou zůstává prevence a léčba peritonitidy. Časná diagnostika a léčba EPS může významně zlepšit přežívání nemocných. Z tohoto hlediska je důležité pravidelné vyšetřování peritoneálního transportu a sledování ultrafiltrace a pečlivé sonografické, radiologické a histologické vyšetření při jakémkoliv podezření na EPS. Je nezbytné, aby vyšetření prováděl zkušený examinator předem s problematikou EPS obeznámený. Zvláště pečlivá monitorace je nutná u pacientů léčených peritoneální dialýzou déle než 3 roky. Slibným se jeví stanovování markeru mezoteliální masy CA-125 v dialyzátu, což však zatím naráží na problémy s interpretací získaných hodnot. Není vyloučeno, že v budoucnu bude možné detekovat nemocné s vyšším rizikem rozvoje EPS, například na podkladě geneticky dané modifikace zá-

nětlivé odpovědi. Zavedení imunosuprese do léčby EPS může vhodně ovlivnit narušené imunologické mechanismy a významně zlepšit prognózu nemocných.

Poděkování

Děkujeme doc. MUDr. S. Opatrné, Ph.D. a MUDr. V. Bednářové, CSc. za ochotné poskytnutí údajů z jejich pracovišť a konzultaci.

Literatura

1. Cancarini GC, Sandrini M, Vizzardi V et al. Clinical aspects of peritoneal sclerosis. *J Nephrol* 2001; 14(Suppl. 4): 39–47.
2. Rigby RJ, Hawley CM. Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 154–159.
3. Garosi G. Different aspects of peritoneal sclerosis. *Contrib Nephrol* 2003; 140: 18–29.
4. Nakayama M, Maruyama Y, Nemata M. Encapsulating peritoneal sclerosis is a separate entity: con. *Perit Dial Int* 2005; 25: 107–109.
5. Di Paolo N, Sacchi G, Lorenzoni P et al. Ossification of the peritoneal membrane. *Perit Dial Int* 2004; 24: 471–477.
6. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: Definition, etiology, diagnosis and treatment. *Perit Dial Int* 2000; 20: 43–55.
7. Klimopoulos S, Katsoulis IE, Margellos V et al. Sclerosing encapsulating peritonitis secondary to CAPD: the effect of fibrotic debridement on further dialysis. *J R Coll Surg Edinb* 2002; 47: 485–490.
8. Martins LS, Rodrigues AS, Cabrita AN et al. Sclerosing encapsulating peritonitis: a case successfully treated with immunosuppression. *Perit Dial Int* 1999; 19: 478–481.
9. Junar BJ, McMillan MA. Immunosuppression in sclerosing peritonitis. *Adv Perit Dial* 1993; 9: 187–189.
10. Afthentopoulos IE, Passadakis P, Oreopoulos DG et al. Sclerosing peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: one center's experience and review of the literature. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 353.
11. Fagugli RM, Selvi A, Quintaliani G et al. Immunosuppressive treatment for sclerosing peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1343–1345.

12. Rajani R, Smyth J, Hoffman CG et al. Differential effect of sirolimus vs prednisolone in the treatment of sclerosing encapsulating peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2278–2280.

13. Mori Y, Matsuo S, Sutoh H et al. A case of a dialysis patient with sclerosing peritonitis successfully treated with corticosteroid therapy alone. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 275–278.

14. Allaria PM, Giangrande A, Gandini E et al. Continuous ambulatory perito-

neal dialysis a sclerosing encapsulating peritonitis: Tamoxifen as a new therapeutic agent? *J Nephrol* 1999; 12: 395–397.

15. Del peso G, Bajo MA, Gil F et al. Clinical experience with tamoxifen in peritonea fibrosing syndroms. *Adv perit Dial* 2003; 19: 32–35.

16. Evrenkaya TR, Atasoyu EM, Unver S et al. Corticosteroid and tamoxifen therapy in sclerosing encapsulating peritonitis in a patient on continuous ambulatory

peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2423–2424.

MUDr. Lucie Fantová

www.cebtromed.cz

e-mail: lucie.fantova@centromed.cz

Doručeno do redakce: 18. 8. 2006

Přijato po recenzi: 24. 10. 2006

www.kardiologickeforum.cz