

PRIMÁRNE IMUNODEFICIENCIE A POHĽAD DO ČINNOSTI IMUNITNÉHO SYSTÉMU

MUDr. Peter Čižnár, CSc.

1. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Imunitný systém chráni organizmus pred vonkajšími faktormi najmä infekčného charakteru, ale súčasne udržiava kontrolu nad vnútornými procesmi ako je zánik a obnova tkanív. Porucha v ktorejkoľvek zložke imunitného systému sa môže navonok prejaviť infekčnou komplikáciou, autoimunitným, alergickým alebo lymfoproliferatívnym ochorením. O imunodeficienciách hovoríme vtedy, ak vznikne morfológický alebo funkčný defekt v niektorej časti imunitného systému, ktorý spôsobí zvýšenú vnímavosť na infekcie. Oveľa častejšie sa stretávame so sekundárnymi imunodeficienciami. Pacienti s primárnymi vrodenými chybami predstavujú špeciálnu skupinu chronicky chorých pacientov, ktorí sú vo všetkých rozvinutých krajinách sveta sledovaní na úzko špecializovaných pracoviskách. V posledných rokoch sa popri klasických imunodeficienciách podarilo identifikovať viacero porúch, ktoré vedú k infekciám s veľmi úzkym okruhom patogénov. Včasná diagnostika a nové terapeutické možnosti zlepšujú prognózu pacientov s primárnymi imunodeficienciami.

Kľúčové slová: imunitný systém, primárne a sekundárne imunodeficiencie, diagnostické protokoly, liečba.

Pediatr. prax, 2008; 4: 192–197

Úvod

Úlohou imunitného systému je chrániť organizmus pred vonkajšími faktormi najmä infekčného charakteru, ale aj udržiavať kontrolu nad vnútornými procesmi ako je zánik a obnova tkanív. Morfológicky tvoria imunitný systém bunky, ktoré majú spoločný základ v pluripotentných kmeňových bunkách kostnej drene a látky, ktoré tieto bunky produkujú. Za primárne lymfoidné orgány označujeme kostnú dreň a tymus, ktorý je špecifickým miestom pre dozrievanie lymfocytov T. Bunky imunitného systému vycestúvajú v priebehu ontogenézy do sekundárnych orgánov ako sú lymfatické uzliny, slezina a špecializované lymfatické tkanivá ako sú tonzily a Payerove plaky v stene čreva. Akoby samostatnú zložku imunitného systému tvoria bunky rozptýlené na styčných plochách vonkajšieho a vnútorného prostredia, na koži a slizniciach (MALT – z anglického názvu mucosal associated lymphatic tissue). Podľa ich lokalizácie hovoríme o lymfatickom tkanive dýchacích ciest (BALT – bronchial associated lymphatic tissue), gastrointestinálneho (GALT) a uropoetického traktu alebo lymfatickom tkanive kože. V širšom slova zmysle môžeme považovať za súčasť obranných mechanizmov aj bariérovú funkciu kože a slizníc.

Fylogeneticky môžeme imunitný systém rozdeliť na staršiu nešpecifickú časť imunity a mladšiu špecifickú, výstižnejšie označovanú ako adaptívnu zložku imunity. Zatiaľ čo nešpecifická imunita je plne funkčná už pri narodení a zaisťuje takmer okamžitú odpoveď, adaptívna zložka vyžaduje čas na dozrievanie, aby bola pripravená na cieľnú a vysoko účinnú odpoveď, ktorá navyše zanecháva imunologickú pamäť. Z pohľadu pediatrickej praxe sú týmto obdobím najmä prvé tri roky života.

Poruchy imunitného systému

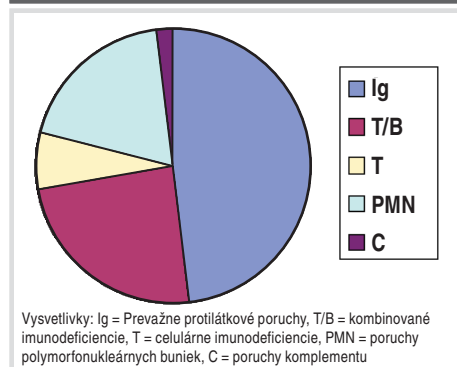
Porucha v ktorejkoľvek zložke imunitného systému sa môže navonok prejaviť rôznym spôsobom. Zlyhávajúce *protiinfekčnej funkcie* sa prejaví závažnými a opakovanými infekciami. Narušením mechanizmov imunologickej tolerancie vznikajú *autoimunitné* a *alergické ochorenia*, a narušenie imunologického dohľadu nad bunkami vedie k nekontrolovanému množeniu – *lymfoproliferatívnym ochoreniam*.

O imunodeficienciách hovoríme vtedy, ak vznikne morfológický alebo funkčný defekt v niektorej časti imunitného systému, ktorý spôsobí zvýšenú vnímavosť na infekcie. Z klinických skúseností vieme, že rovnaký defekt môže mať pomerne variabilný klinický obraz a naopak, rôzne typy porúch môžu viesť k podobným symptómom. Rovnako je známe, že klinicky závažnejšie bývajú poruchy v štádiu dozrievania imunitného systému, teda u detí, keď ešte nie sú vyvinuté alternatívne mechanizmy obrany.

Za primárne považujeme všetky poruchy, ktoré sú vrodené a majú genetický podklad. Za sekun-

dárne imunodeficiencie považujeme také, ktoré sú spôsobené faktormi mimo imunitného systému. Príčiny sekundárnych imunodeficitov môžu spočívať v patologických dejoch v organizme alebo mimo neho. Tabuľka 1 uvádza najčastejšie príčiny sekundárnych imunodeficiencií. Prevalenciu a incidenciu sekundárnych imunodeficiencií nepoznáme, ale mnohonásobne prevyšuje prevalenciu primárnych porúch.

Graf. 1. Zastúpenie klinických foriem primárnych imunodeficiencií



Tabuľka 1. Najčastejšie príčiny sekundárnej imunodeficiencie

Infekcie	
	Vírusy (HIV, kongenitálna rubeola, EBV, CMV)
	Bakteriálne septikémie
Lieky	
	Cytotoxické a imunosupresívne
	Nežiadúce účinky II. typu (napr. antikonvulzíva)
Lymforetikulárne malignity (leukémie, myelómy)	
Poruchy výživy	
	Proteínovo-energetická malnutícia
	Deficit vitamínov a stopových prvkov – vit. A, Zn, Se
Metabolické ochorenia (najmä postihujúce pečeň a obličky)	
Trauma	
Syndrómy spojené so stratou bielkovín (nefrotický syndróm, enteropatie, lymfangiektázie)	

Primárne imunodeficiencie

Primárne imunodeficiencie sa vo všeobecnosti považujú za zriedkavé ochorenia. V ostatných rokoch, ako sa zlepšujú diagnostické možnosti sa ukazuje, že sú častejšie ako sme doposiaľ predpokladali. Frekvencia najčastejšej poruchy, ktorou je deficiencia imunoglobulínu A, je v kaukazskej populácii približne 1:500. Bežná variabilná imunodeficiencia (CVID), ktorá je najčastejšou klinicky významnou poruchou má frekvenciu až 1:10 000, a ťažké kombinované poruchy majú frekvenciu až 1:100 000 (1, 2). Dve tretiny z postihnutých sú chlapci, pretože dedičnosť mnohých porúch je viazaná na chromozóm X. Napriek tomu, že až 80% primárnych porúch sa prejaví už v detstve, CVID má najvyššiu incidenciu v období medzi 20. až 30. rokom života. Najvyšší podiel medzi primárnymi imunodeficienciami predstavujú poruchy tvorby protilátok. Graf 1 ukazuje zastúpenie jednotlivých skupín primárnych imunodeficiencií.

V oblasti výskumu imunodeficiencií nastal v posledných 10 rokoch významný pokrok. Dnes je identifikovaných viac ako 100 génových defektov a viac ako 120 klinických jednotiek. Napríklad, v skupine agamaglobulinémií sa okrem X viazanej formy klasickej Brutonovej agamaglobulinémie identifikovali ďalšie 4 defekty dozrievania B lymfocytov v kostnej dreni, ktoré majú autozomálne recesívny charakter dedičnosti a predstavujú približne 10% všetkých agamaglobulinémií (3). V prípade klinickej jednotky Hyper IgM syndrómu (HIGM) v súčasnosti hovoríme o syndrómoch, keďže už poznáme 5 génových defektov – z toho len jeden je viazaný na X chromozóm, a len dva sú čisto poruchou B lymfocytov (4). O bežnom variabilnom syndróme (CVID) vieme, že ide o nehomogénnu skupinu, ktorej príčina nie je presne známa. Aktuálne sa u malej časti pacientov zistili poruchy v troch génoch, ktoré kódujú molekuly zodpovedné za terminálnu diferenciaciu B lymfocytov a kostimulačnú molekulu dôležitú pre komunikáciu medzi T a B lymfocytmi (5). Mechanizmus u 90% prípadov CVID zostáva ale stále neznámy.

Klasické a nové primárne imunodeficiencie

Za klasické formy primárnych imunodeficiencií považujeme dávnejšie známe poruchy ako sú napríklad agamaglobulinémie, ťažké kombinované deficiencie, delečné syndrómy typu DiGeorge alebo enzýmové poruchy fagocytózy, ktoré vedú k zvýšenej vnímavosti voči pomerne širokému spektru mikroorganizmov. Popri týchto poruchách sa v ostatných rokoch identifikovalo viacero nových imunodeficiencií, ktoré sa na rozdiel od klasických vyznačujú práve úzkym spektrom patogénov, voči ktorým sa jedinec nevie brániť.

Tabuľka 2. Diagnostické znaky svedčiace pre možnú primárnu imunodeficienciu

Tabuľka 3. Klinická manifestácia a predpokladaný typ imunodeficiencie

	Klinická manifestácia	Patogény	Predpokladaná imunodeficiencia
1.	Opakované infekcie v otorinolaringologickej oblasti, v oblasti dolných dýchacích ciest a pľúc	Extracelulárne baktérie. Menej často S. aureus, meningokokus, streptokoky A, M. pneumoniae, C. jejuni, Giardia lamblia	Deficit protilátok, deficit komplementu, niektoré poruchy fagocytov, WAS
2.	Neospievanie u dojčiat	Najmä vírusy: CMV, EBV, VZV, HSV; kvasinky a huby, protozoa (Pneumocystis jiroveci)	Deficity T lymfocytov, HIV
3.	Opakované pyogénne infekcie	S. aureus, niekedy klebsiella, E.coli, pseudomonas, serratia, salmonela, invazívne hubové infekcie	Deficity fagocytózy
4.	Neobvyklé infekcie alebo neobvykle ťažký priebeh infekcií	Prevažne intracelulárne baktérie, vírusy, huby a protozoa	Deficit T lymfocytov, XLP
5.	Opakované infekcie rovnakým typom patogéna	Neisseria, mykobaktérie, S. aureus, HSV	Komplement, IL12 – INFgama, TLR1 – nukleárny faktor kappa B, TLR3 – IFN α/β
6.	Autoimúnne alebo chronické zápalové ochorenia, lymfoproliferatívne ochorenia		Imunodysregulácia pri tvorbe protilátok (CVID, deficit IgA), defekty komplementu a celulárnej imunity, defekty v apoptóze, XLP, APECED, IPEX
7.	Charakteristická kombinácia klinických príznakov		Ataxia-telangiektázia, Nijmegenský syndróm, EDA-ID
8.	Angioedém		Deficit inhibítora C1

Vysvetlivky: CMV = cytomegalovírus, EBV = Epstein-Barrovej vírus, HSV = Herpes simplex vírus, CVID = bežný variabilný imunodeficit, WAS = Wiskott-Aldrichov syndróm, XLP = X viazaný lymfoproliferatívny syndróm, EDA-ID = X viazaná ektodermálna dysplázia s anhidrózou a s imunodeficienciou, APECED = Autoimúnna polyendokrinná kandidiáza ektodermálna dystrofia, IPEX = X viazaná imunitná dysregulácia, polyendokrinná enteropatia.

Príkladom takýchto „dier“ v imunitnom systéme je deficit properidínu alebo terminálnych komponentov komplementového systému, ktoré predisponujú k infekciám kmeňom Neisseria (6). Podobne deficit v signálnej molekule regulujúcej proliferáciu buniek (SAP) nemá žiadne klinické prejavy až do okamihu infikovania sa vírusom Epstein-Barrovej, kedy dôjde k rozvoju X viazaného lymfoproliferatívneho syndrómu (7).

Novšími z takýchto porúch sú genetické defekty na úrovni osí IL12 – INFgama (interleukín 12 – interferón gama). U pacientov je narušená obranyschopnosť voči mykobaktériám a postihnutí trpia závažnými infekciami netuberkulóznymi mykobaktériami, menej často salmonelami (8). Na Slovensku bolo popísaných už niekoľko prípadov detí s takýmito poruchami, ktoré sa prejavili systémovou disemináciou vakcinačného kmeňa BCG (9). Podobná porucha v dráhe receptoru TLR1 – nukleárny faktor kappa B – predisponuje jedincov k závažným systémovým infekciám kmeňom Streptococcus pneumoniae, menej často stafylokoki (10). Nakoniec, len nedávno sa zistilo, že príčinou encefalitídy vyvolanej vírusom Herpes simplex môže byť defekt dráhy TLR3 – IFN α/β (Toll receptor 3 – interferón alfa a beta) (11).

Dieťa s opakovanými infekciami

Pre detský vek je charakteristické, že sa nezrelý imunitný systém postupne stretá s rôznorodým mikrobiálnym prostredím, čo vedie k podstatne vyššej frekvencii infekcií ako u dospelých. Podľa epidemiologických štúdií 1- až 3-ročné zdravé deti prekonajú ročne v priemere 5 až 6 infekcií, zatiaľ čo 10- až 12-roční len 2–3 infekcie. Na otázku, koľko je ešte norma, a kedy už ide o signál poruchy, neexistuje jednoznačná odpoveď. Podrobná anamnéza zameraná na mikrobiálnu expozíciu je veľmi dôležitá. Aj dieťa, ktoré nenavštevuje pravidelne kolektívne zariadenie, môže mať dostatok nepravidelných kontaktov so svojimi rovesníkmi alebo staršími deťmi, čo postačuje na opakované získanie infekcie. Oveľa významnejší ako počet infekcií je preto ich charakter, typ patogénov a celkový priebeh ochorenia. Na primárnu imunodeficienciu by sme mali myslieť najmä v prípade závažnej rodinnej anamnézy, alebo ak ide o netypický a zdĺhavý priebeh ochorenia. Tabuľka 2 uvádza niektoré dôležité diagnostické znaky svedčiace pre možnú primárnu imunodeficienciu.

Veľmi dôležité je správne vyhodnotiť laboratórny nález, najmä s ohľadom na vekovo špecifické refe-

renčné hodnoty. Počet lymfocytov pod $2,5 \times 10^9$ exp9 u dojčťaťa musí okamžite vzbudiť podozrenie na ťažkú kombinovanú imunodeficienciu. V protiklade k tomu napríklad hodnoty IgA u detí do 2 rokov nemajú veľkú diagnostickú hodnotu.

Napriek veľkému pokroku v laboratórnej medicíne sa vyšetrenie pacienta s podozrením na imunodeficienciu začína analýzou klinických symptómov. Prvými príznakmi primárnej imunodeficiencie paradoxne nemusia byť vždy infekcie. Neospievanie u dojčiat alebo hypokalcémia, bývajú prvými znakmi závažného deficitu T lymfocytov, resp. DiGeorgeovho syndrómu. Morfológické zmeny, ako napríklad mikrocefalia alebo neurologická symptomatológia cerebelárnej ataxie, predchádzajú rozvoju imunodeficiencie pri syndrómoch zvýšenej fragility chromozómov akými sú Nijmegenický syndróm alebo Ataxia-telangiektázia.

Pri posudzovaní symptómov musíme uvažovať aj o neinfekčnej príčine zápalových zmien akou je alergia. K opakovaným infekciám môže na druhej strane dochádzať aj v dôsledku rôznych anatomických defektov. Veľmi cenná, a pritom v praxi

mnohých pediátrů málo využívaná, je identifikácia kauzálnych patogénov. Práve na tomto princípe bolo v ostatných rokoch postavených viacero diagnostických schém.

Klinická pracovná skupina Európskej spoločnosti pre imunodeficiencie nedávno publikovala stupňovité protokoly pre diagnostiku primárnych imunodeficiencií (12). Klinická prezentácia a druh patogénov sa tu delí do ôsmich skupín, na ktoré nadväzujú laboratórne diagnostické protokoly v troch krokoch, od jednoduchších – k podrobnejším. Tabuľka 3 ukazuje vedúcu klinickú manifestáciu a pravdepodobný typ imunodeficiencie podľa vyššie uvedených protokolov.

Záver

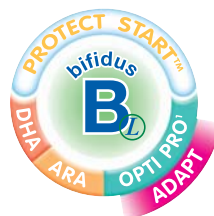
Nové a zdokonalené možnosti liečby vrodených porúch imunity ako sú domáca substitučná liečba imunoglobulínmi, transplantácia kmeňových buniek, cytokínová liečba, enzýmová liečba a profylaktická antiinfekčná liečba, dávajú stále väčšiu nádej tejto špecifickej skupine pacientov. Predpokladom úspešnej liečby je včasná diagnostika, pomocou ktorej sa môže predísť závažným a ireverzibilným komplikáciám.

Nie vždy rozhoduje podrobné laboratórne imunologické vyšetrenie. Napriek stále sa zlepšujúcim laboratórnym metódam ostáva základom diagnostiky dôkladné klinické vyšetrenie a jednoduché laboratórne vyšetrenia s identifikáciou príčinných patogénov. V budúcnosti nám podrobné genetické vyšetrenia umožnia identifikovať oveľa vyšší počet pacientov s vrodenými defektmi imunity a cielenejšie predchádzať komplikáciám týchto ochorení.

MUDr. Peter Čiznár, CSc.
1. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbova 1, 833 40 Bratislava
e-mail: ciznar@mail.t-com.sk



NOVÁ



S AKTÍVNIMI PROBIOTICKÝMI KULTÚRAMI

- ◆ Jediná výživa, ktorá obsahuje probiotické baktérie bifidus BL už v počiatkovej dojčenskej výžive, a tak sa vyrovná efektu materského mlieka.
- ◆ Novými klinickými štúdiami bolo preukázané zastúpenie probiotických baktérií v materskom mlieku matiek a teda ich nezastupiteľné miesto vo výžive novorodencov, dojčiat a malých detí.^{1,2}
- ◆ Bifidus BL = Prirodzene posilňuje obranyschopnosť detí. Účinne pôsobí proti hnačkám, zápche a nadúvaniu. Znižuje riziko vzniku alergií.



Nestlé Beba 1 Premium s bifidus BL je unikátna výživa, ktorá navodzuje Bifidus dominantnú črevnú mikroflóru a posilňuje imunitu bez ohľadu na spôsob pôrodu.

Zloženie črevnej mikroflóry je do značnej miery určené spôsobom pôrodu. Deti narodené cisárskym rezom sú menej osídlené zdravými bifidobaktériami, čo môže byť príčinou, prečo sa u nich

významne a častejšie objavujú hnačky a rôzne ďalšie precitlivenosti na potraviny.³ Počet detí narodených cisárskym rezom sa na celom svete trvalo zvyšuje.⁴ Nezávisle od spôsobu pôrodu, dojčenie je najlepší spôsob výživy pre všetky deti. Poskytuje im všetky živiny esenciálne pre optimálny fyzický a mentálny vývoj a zároveň aktivuje ich imunitný systém. Pre deti, ktoré nie sú dojené, Nestlé

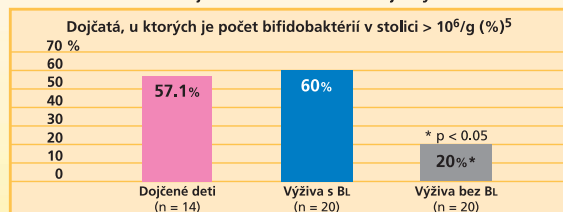
predstavuje novú Nestlé Beba 1 Premium, vóbec prvú počiatkovú výživu s jedinečnou kombináciou živín vrátane bifidus BL. Beba 1 Premium s bifidus BL zlepšuje osídlenie črevného traktu bifidobaktériami a posilňuje obranyschopnosť u všetkých detí, dokonca aj v prípade deprimovanej črevnej flóry po pôrode cisárskym rezom.

Informácia pre pracovníkov v zdravotníctve

1. Perez PF et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: Lessons from maternal cells? Pediatrics 2007; 119: 724-732
2. Perez PF et al. A natural bacterial inoculum in maternal milk. ESPGHAN, Barcelona 2007
3. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I et al. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Steptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. Lancet 1994; 344: 1046-9.
4. Nestlé Nutrition. World of babies 2005. Data on file. 5. Langhendries JP, Detry J, Van Hees J et al. Effect of a fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21: 177-81.

Potravina určená pre zvláštnu výživu. Viac informácií na www.nestle-nutrition.sk alebo www.dojcenskavyziva.sk

Prítomnosť bifidobaktérií v stolici detí živých výživou obohatenou o B. lactis je rovnaká ako u detí dojených.⁵



Preukázaný účinok na vývoj zdravej črevnej mikroflóry!



Literatúra

1. Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, Geha R; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency diseases classification committee. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 677–87.
2. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, eds. *Immunologic disorders in infants and children*, 5th edn. Philadelphia: 2004: 289–355.
3. Gaspar HB, Conley ME. Early B cell defects. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 383–389.
4. Vassiliou Lougaris V, Badolato R, Ferrari S, Plebani A. Hyper immunoglobulin M syndrome due to CD40 deficiency: clinical, molecular and immunological features. *Immunological Reviews* 2005; 203: 48–66.
5. Wehr C, Peter HH, Warnatz K. Improving classification in CVID. *Blood* 2008; 112 (2): 446–447.
6. S. Mathew S, Overturf GD. Complement and properdin deficiencies in meningococcal disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25: 255–256.
7. Sumegi J, Huang D, Lanyi A, Davis JD, Seemayer TA, Maeda A, Klein G, Seri M, Wakiguchi H, Purtilo DT, Gross TG. Correlation of mutations of the SH2D1A gene and Epstein-Barr virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2000; 96: 3118–3125.
8. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20: 581–620.
9. Ulrichs T, Fieschi C, Nevicka E, Hahn H, Brezina M, Kaufmann SH, Casanova JL, Freceerova K. Variable outcome of experimental interferon-gamma therapy of disseminated *Bacillus Calmette-Guerin* infection in two unrelated interleukin-12Rbeta1-deficient Slovakian children. *Eur J Pediatr.* 2005 Mar; 164(3): 166–72.
10. Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K, Soudais C, Dupuis S, Feinberg J, Fieschi C, Elbim C, Hitchcock R, Lammas D, Davies G, Al-Ghonaïum A, Al-Rayes H, Al-Jumaah S, Al-Hajjar S, Al-Mohsen IZ, Frayha HH, Rucker R, Hawn TR, Aderem A, Tufenkeji H, Haraguchi S, Day NK, Good RA, Gougerot-Pocidal MA, Ozinsky A, Casanova JL. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003; 299, 5615: 2076–9.
11. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, Puel A, Yang K, Alcais A, Picard C, Mahfoufi N, Nicolas N, Lorenzo L, Plancoulaine S, Sénéchal B, Geissmann F, Tabeta K, Hoebe K, Du X, Miller RL, Héron B, Mignot C, de Villemeur TB, Lebon P, Dulac O, Rozenberg F, Beutler B, Tardieu M, Abel L, Casanova JL. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006; 311: 308–12.
12. deVires E. for Clinical Working Party of the ESID. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol.* 2006 Aug;145(2): 204-14.

Slovenská onkologická spoločnosť, Slovenská lekárska spoločnosť, spoločnosť SOLEN a časopis Onkológia organizujú



XLV. ročník

**BRATISLAVSKÉ
ONKOLOGICKÉ DNI**

1. – 3. október 2008, Bratislava, Holiday Inn

Hlavná téma:

VYUŽITIE CIELENEJ LIEČBY V ONKOLÓGII

ORGANIZAČNÝ SEKRETARIÁT:

Michaela Malová, SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, tel.: 02/5465 1385, fax:02/5465 1384, malova@solen.sk, www.solen.sk