

ISSN 1213-810X
ČÍSLO 1

STUDIA

PNEUMOLOGICA

ET PHTHISEOLOGICA

ÚNOR 2022
ROČNÍK 82

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Zástupce šéfredaktora: Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
Prof. MUDr. Peter Krištůfek, CSc.
Doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.
Doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.
Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Doc. MUDr. Ján Plutinský, CSc.
Doc. MUDr. Vladimír Pohanka, CSc.
Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Doc. MUDr. Milan Sova, Ph.D.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

Vydavatel: TRIOS, s. r. o., Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Vychází šestkrát ročně. Předplatné na rok 300,- Kč/12,- €
Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Táborská 31, 140 00 Praha 4

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o., Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

Studia pneumologica et phthiseologica, Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

J. Wallenfels: Tuberkulóza v době covidové	3
J. Tupý, I. Solovič: Anémia asociovaná s tuberkulózou – charakteristika v podmienkach vstupného deficitu železa	4
N. Šťastná, K. Brat: Upper airway cough syndrome (postnasal drip syndrome, syndrom zadní rýmy, sinobronchiální syndrom) – opomíjená příčina chronického kašle	13
V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšovská: Pohledy pneumocytologa 3: Bronchoskopická diagnostika lymfatických uzlin plicních hilů a mediastina	16
M. Dvořáček, P. Bitnar, K. Neumannová: Vliv edukačního programu se cvičením na adherenci k terapii CPAP u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe – kazuistické sdělení	24
V. Vondra, M. Malý: Stručná informace o úmrtnosti na respirační onemocnění v roce 2019 v České republice	32
Obsah 81. ročníku	34
Rejstřík 81. ročníku	35

Contents

J. Wallenfels: Tuberculosis in the COVID-19 era	3
J. Tupý, I. Solovič: Anemia associated with tuberculosis – characteristics under conditions of initial iron deficiency	4
N. Šťastná, K. Brat: Upper airway cough syndrome (postnasal drip syndrome) – a missed cause of chronic cough	13
V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšovská: Pulmonary cytopathologist's perspectives 3: Bronchosopic diagnosis of hilar and mediastinal lymph nodes	16
M. Dvořáček, P. Bitnar, K. Neumannová: Effect of an educational program with exercise on CPAP adherence in patients with obstructive sleep apnea – a case study	24
V. Vondra, M. Malý: Brief report on respiratory disease mortality in the Czech Republic in 2019	32
Contents of Vol. 81	34
Index of Vol. 81	35

Tuberkulóza v době covidové

J. Wallenfels

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, FN Bulovka, Praha

Úvodník k číslu Studií věnovanému tuberkulóze píše již počtvrté, poprvé to bylo před 14 lety, v roce 2008. Pojdme se krátce ohlédnout zpátky a připomenout si, jaká byla situace s tuberkulózou tehdy, jaké problémy její kontroly jsme řešili, a co z toho je aktuální i v dnešní době.

Celkem bylo v České republice v roce 2007 (tehdy poslední dostupný údaj o počtu hlášených případů za rok) hlášeno 871 onemocnění tuberkulózou (8,4/100 000), bylo to nejméně v historii a průměrný meziroční pokles hlášených případů v předcházející dekádě činil téměř 7 %. Při teoreticky neměnném tempu poklesu výskytu tuberkulózy v budoucnu to znamenalo dosažení eliminace tuberkulózy (tj. stav, kdy incidence je menší než jedno onemocnění na 1 milion obyvatel za rok) v České republice v hodně vzdáleném roce 2068. A jak jsme na tom v současnosti? V roce 2020 bylo u nás hlášeno 368 onemocnění tuberkulózou (3,4/100 000), o 58 % méně ve srovnání s rokem 2007. Jde nepochybně o významný pokles výskytu tuberkulózy. Přesto průměrný meziroční pokles v poslední dekádě zpomalil asi na 4,5 %, což znamená teoretické posunutí dosažení eliminace až na rok 2083!

V mezinárodním srovnání jsme na tom dobře, patříme mezi země s nejnižším výskytem tuberkulózy v Evropě i na světě, ale např. porovnání se Slovenskem již tak dobře nevychází. Zatímco na Slovensku v roce 2007 byla hlášená incidence tuberkulózy 12,6/100 000, o třetinu vyšší než tehdy u nás, dnes je 2,9/100 000, tj. o 15 % nižší než u nás. Rozdíl mezi Českou republikou a Slovenskem lze však vysvětlit významně vyšším podílem případů tuberkulózy u osob narozených v zahraničí v České republice. Ten nyní činí asi 34 % a setrvale mírně narůstá. Pro srovnání v roce 2007 byl 18 %. Na Slovensku je tento podíl v podstatě neměnně nízký, v současnosti asi 4 %. Potěšitelné je, že ani u nás nenarůstá absolutní počet cizinců s tuberkulózou.

Epidemiologickou situaci tuberkulózy v České republice ovlivňuje mnoho faktorů. Jedním z nich je nepochybně i situace s tuberkulózou ve světě. Ta se celkově až do vypuknutí pandemie covid-19 v posledních letech zlepšovala, i když geograficky značně nerovnoměrně a pomalu. Pandemie covid-19 však tento pozitivní trend zastavila a v některých oblastech bohužel i obrátila. Podle zprávy Světové zdravotnické organizace o tuberkulóze, vydané v loňském roce, došlo globálně mezi roky 2019 a 2020 k poklesu počtu diagnostikovaných a hlášených

případů tuberkulózy z 7,1 milionu na 5,8 milionu, tj. o 18 % a na úroveň roku 2012! Odhadovaný počet nových případů tuberkulózy za rok se však nezměnil a činil 10 milionů. Horší přístup k diagnóze a léčbě tuberkulózy se promítl do nárůstu počtu úmrtí na tuberkulózu na úroveň roku 2017. Ještě horší dopad pandemie covid-19 na situaci tuberkulózy se přitom očekává v letech 2021 a 2022. Dříve se projeví dopad na mortalitu, incidence reaguje až s určitým zpožděním. Rozvrat poskytovaných služeb v oblasti diagnostiky a léčby tuberkulózy se totiž nejprve projeví u těch, kteří již tuberkulózu mají, což vede ke zvýšení počtu úmrtí. Druhým důvodem je relativně dlouhá doba mezi nákazou a rozvinutím onemocnění u tuberkulózy.

V České republice pandemie covid-19 bohužel (i když pochopitelně) zcela zastavila diskuzi o důležitých tématech, která souvisejí s kontrolou tuberkulózy. Jde například o otázku, zda je nezbytná povinná hospitalizace všech osob (tj. i těch, u kterých je předpoklad dodržení léčby) i jen s podezřením na jakoukoliv formu tuberkulózy (včetně neověřených a mimoplicních), zřízení registru a hlášení latentní tuberkulózní infekce, přechod z používání papírových formulářů povinného a kontrolního hlášení tuberkulózy na elektronické formuláře atd. Věřme, že se těmto otázkám budeme moci brzy opět věnovat.

Na závěr se ještě jednou vrátím ke svému úvodníku z roku 2008 a připomenou tehdy horké téma, a sice úvahy o zrušení revakcinace a následně i plošné primovakcinace proti tuberkulóze v České republice, ke kterému následně v letech 2009, resp. 2010 skutečně došlo. Vždy jsem byl a nadále jsem přesvědčen, že zrušení plošné primovakcinace (o správnosti zrušení revakcinace snad není třeba diskutovat) bylo v podmínkách České republiky správné, že pozitiva zrušení plošné kalmetizace převážila nad případnými benefity jejího zachování. Data o výskytu dětské tuberkulózy v České republice jsou přesvědčivá. V roce 2020 byly hlášeny jen 2 případy tuberkulózy ve věkové skupině 0–14 let. Přesto se stále občas vynořují hlasy kritizující toto zrušení. Naposledy v počátku pandemie covid-19, kdy Česká republika patřila mezi "best in covid" a kdy se v odborné literatuře objevily práce, ve kterých autoři spekovali nad negativní korelací mezi proočkovanosí populace proti tuberkulóze a morbiditou a mortalitou na covid-19 (tj. vyšší BCG proočkovanosť je spojená s nižší morbiditou a mortalitou na covid-19). Tyto hlasy však poměrně rychle utichly...

Anémia asociovaná s tuberkulózou – charakteristika v podmienkach vstupného deficitu železa

J. Tupý^{1,2}, I. Solovič^{1,3}

¹Fakulta zdravotníctva, Katolícka univerzita v Ružomberku;

²Klinika hematológie a transfuziológie, Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok-FN;

³Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy

SUMMARY

Anemia associated with tuberculosis – characteristics under conditions of initial iron deficiency

Introduction: Tuberculosis induces a systemic inflammatory state affecting iron homeostasis. This results in frequent anemia significantly affecting treatment outcomes and overall survival. The diagnosis may be difficult, impeding the selection of safe and effective treatment and appropriate intervention timing. New algorithms for detecting functional iron deficiency and tests for hepcidin levels may be beneficial.

Aim: The aim of this study was to confirm individual types of anemia in patients with tuberculosis under conditions of initial iron deficiency.

Method: The prospective study was conducted from June 2019 to June 2021. Based on the criteria, the group consisted of 117 subjects examined at the Department of Pneumology and Phthisiology of the National Institute of Tuberculosis, Lung Diseases and Thoracic Surgery in Vyšné Hágy, Slovakia. Red blood cell parameters, iron markers, hepcidin, and pro-inflammatory reactants in the blood were evaluated.

Results: Normocytic normochromic anemia was the most common (71.79 %). More than 74 % of subjects had mild anemia. The diagnostic scheme confirmed 19.66 % of iron deficiency anemia, 14.53 % of combined anemia – anemia of chronic disease/iron deficiency anemia, and 65.81 % of anemia of chronic disease. Based on hepcidin levels (greater than 20 µg/ml), it may be assumed that more than 47.86 % of all subjects will not benefit from oral iron therapy.

Conclusions: Anemia is a common hematological abnormality in patients with tuberculosis. Anemia of chronic disease predominates, with most patients not being expected to benefit from oral iron therapy.

Keywords: tuberculosis, anemia, iron deficiency, hepcidin

SÚHRN

Úvod: Tuberkulóza vyvoláva systémový zápalový stav ovplyvňujúci homeostázu železa. Následkom je častá anémia, ktorá výrazne ovplyvňuje výsledky liečby a celkové prežívanie. Diagnóza môže byť zložitá, čo bráni výberu bezpečnej a účinnej liečby a vhodnému načasovaniu intervencie. Prínosom môžu byť nové algoritmy na detekciu funkčného nedostatku železa a testy na stanovenie hepcidínu.

Cieľ: Cieľom tejto štúdie bolo u pacientov s tuberkulózou verifikovať jednotlivé typy anémie v podmienkach vstupného deficitu železa.

Metóda: Prospektívna štúdia bola vykonaná od júna 2019 do júna 2021. Na základe kritérií súbor tvorilo 117 probandov vyšetrených na Oddelení pneumológie a ftizeológie Národného ústavu tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie Vyšné Hágy. Vyhodnocovali sa parametre červených krviniek, markery stavu železa, hepcidin a prozápalové reaktanty v krvi.

Výsledky: Najčastejšie zastúpená bola normocytová normochrómna anémia (71,79 %). Viac ako 74 % anémií bolo ľahkého stupňa. Diagnostickou schémou bolo verifikovaných 19,66 % anémií z nedostatkom železa (IDA), 14,53 % kombinovaných anémií – anémia chronických ochorení s funkčným nedostatkom železa (ACD/IDA) a 65,81 % anémií chronických ochorení (ACD). Na základe hladiny hepcidínu (viac ako 20 µg/ml) môžeme predpokladať, že viac ako 47,86 % zo všetkých probandov nebude mať prospech z liečby perorálnym železom.

Záver: Anémia je bežnou hematologickou abnormalitou u pacientov s tuberkulózou. Prevládajúcou je anémia chronických ochorení, kde u väčšiny pacientov nie je predpoklad prospechu z perorálnej liečby železom.

Kľúčové slová: tuberkulóza, anémia, nedostatok železa, hepcidín

ÚVOD

Tuberkulóza (TB) predstavuje vážnu hrozbu pre globálnu zdravotnú bezpečnosť a jej eradikácia je jednou z najzávažnejších úloh zdravotníctva súčasnosti. Napriek sústredenému úsiliu a nepopierateľnému pokroku v diagnostike a liečbe, stále ostáva najsmrteľnejším infekčným ochorením. Na celom svete v roku 2019 ochorelo na TBC odhadom 10,0 milióna ľudí a umrelo viac ako 1,4 milióna chorých [1]. Na Slovensku bolo podľa Národného registra tuberkulózy v tom istom roku nahlásených 214 prípadov, z toho 179 (83,64 %) tvorilo pľúcnu formu [2].

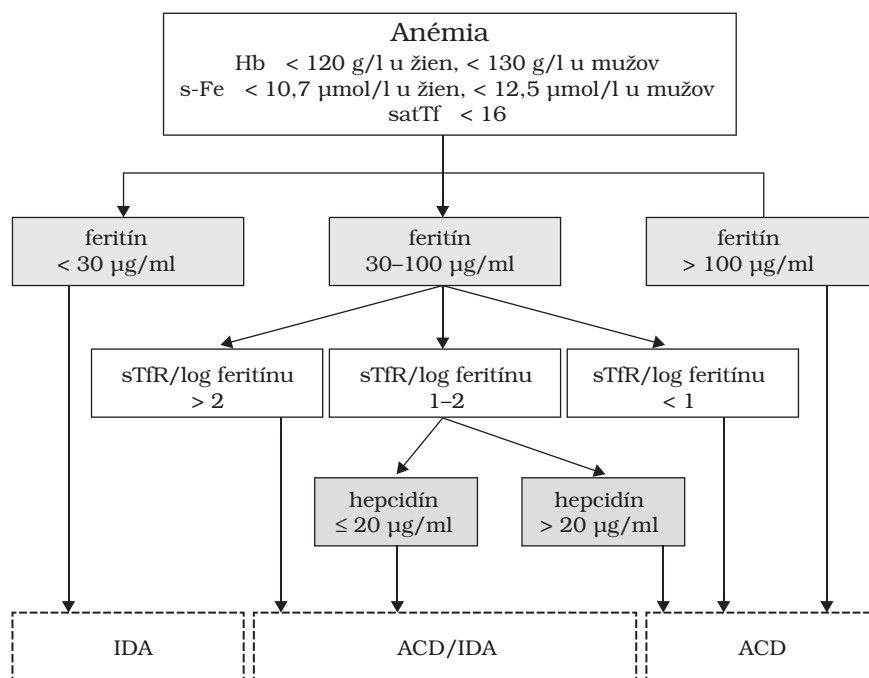
Tuberkulóza je celkové infekčné ochorenie, vyvolané pre človeka obligátne patogénnymi mykobaktériami skupiny *Mycobacterium tuberculosis complex*, kam patrí *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae* a *M. mageritense*. V súčasnosti sa v našich podmienkach reálne vyskytuje prakticky len ochorenie vyvolané samotným *M. tuberculosis* (MT). Zatiaľ čo sa uznáva vyššia prevalencia tuberkulózy u mužov, ženy a deti sú tiež zraniteľné v dôsledku nerovnosti v oblasti sociálnej a zdravotnej starostlivosti, ktoré súvisia s pohlavím a vekom, ako napríklad zlá zdravotná gramotnosť, obmedzený prístup k zdravotníckym službám, stigmatizácia a diskriminácia. K infekcii dochádza približne u 30 % pacientov vystavených kontaktu s MT. Najčastejšie sa stretávame s tuberkulózou dýchacieho systému. Rýchlosť množenia mykobaktérií je v porovnaní s inými respiračnými patogénmi pomalšia, čo vedie k charakteristicky chronickému priebehu postprimárnej tuberkulózy. Zhoršovanie symptómov a klinického stavu pacientov je pozvoľné a môže trvať týždne, pričom nenápadná intenzita symptómov nemusí byť pacientmi rozpoznaná, alebo je pripisovaná iným okolnostiam (napr. chronický kašeľ, fajčenie). Približne tretina pacientov môže byť v čase vyšetrenia asymptomatická a pľúcna TB je zistená náhodne. K celkovým príznakom patrí slabosť a zvýšená únavnosť, nechutenstvo a chudnutie, zvýšená telesná teplota – charakteristicky len subfebrilita, môže byť prítomná febris inversa [3].

Anémia (anemický syndróm) je vo všeobecnosti definovaná ako zníženie množstva hemoglobínu, erytrocytov a hematokritovej hodnoty v objemovej jednotke krvi

pod dolnú hranicu normálnych hodnôt. Laboratórne je udávaná ako pokles koncentrácie hemoglobínu (Hb) pod dolnú hranicu normálnych hodnôt, teda < 130 g/l u mužov a < 120 g/l u žien, alebo pokles hematokritu pod 40 % u mužov a pod 35 % u žien. Príčinou anémie môže byť primárna porucha v tvorbe samotných erytrocytov, veľmi často je však sprievodným znakom iného základného ochorenia. Dve najčastejšie anémie sú spojené s biogénnym prvkom – železom. Železo je nepostrádateľné pre tvorbu a funkciu erytrocytov, tvorí centrálnu časť hému, ktorý je obsiahnutý v každom zo 4 globínových reťazcov molekuly hemoglobínu. Zásoby železa v organizme sú komplexne regulované tak, aby bolo k dispozícii pre tvorbu hemoglobínu a ďalších proteínov a súčasne aby nedochádzalo k preťaženiu organizmu železom s následným poškodením najmä pečene a myokardu [4,5].

Celosvetovo najčastejšou je anémia z nedostatku železa (iron deficiency anemia – IDA). Typickým znakom je malý objem červenej krvinky, tzv. mikrocytóza (znížený stredný objem erytrocytu – MCV), spojená navyše s nedostatočnou hemoglobinizáciou erytrocytov – hypochrómiou (zníženie stredného obsahu hemoglobínu – MCH). Na deficite železa v organizme sa často podieľa viac faktorov.

Obrázok 1: Diferenciačno diagnostická schéma anémií (modifikované podľa Weis a kol., 2005; Cullis, 2011; Kerkhoff a kol., 2016) [20–22]



Vysvetlivky: Hb – hemoglobín; s-Fe – sérové železo; satTf – saturácia transferínu; sTfR – solubilný transferínový receptor; IDA – anémia z nedostatku železa; ACD – anémia chronických ochorení

Patrí medzi ne zvýšená potreba železa, znížený príjem železa, zvýšené straty železa, alebo zriedkavé poruchy transportu železa. Terapia IDA spočíva jednak v liečbe ochorení, ktoré viedli ku krvným stratám, jednak v substitúcii železa perorálnou cestou. Parenterálne podávanie železa je vyhradené pre pacientov netolerujúcich perorálnu substitúciu alebo chorých s malabsorpciou.

Anémia chronických ochorení (anaemia associated with chronic diseases – ACD) je druhým najčastejším typom anémií s narastajúcim výskytom u staršej populácie, chorých a hospitalizovaných pacientov, kde predstavuje najfrekvencovanejšiu anémiu. Jej etiopatogenéza je multifaktoriálna s dominantným pôsobením imunitného systému na metabolizmus železa a systém erytrocytu. Rozhodujúca úloha je pripisovaná hepcidínu – kľúčovému regulátoru systémovej homeostázy železa. Ten ovplyvňuje bunkovú rovnováhu železa väzbou na exportný proteín, ferroportín, čo vedie k jeho degradácii, blokáde absorpcie železa z enterocytov a uvoľňovania železa z monocyto-makrofágového systému do obehu. Tento účinok je ďalej potencionovaný zápalovými stavmi, stimulujúcimi produkciu hepcidínu zvýšenými cytokínmi. ACD je prevažne normocytová normochrómna anémia, s nízkym plazmatickým železom, zníženou alebo normálnou saturáciou transferínu a normálnym alebo zvýšeným zásobným železom – feritínom. V liečbe pokiaľ

prvotná stabilizácia nie je úspešná, prichádzajú na rad liečebné postupy zamerané na: aplikácie transfúzií, podávanie erytropoetínu a proteínov stimulujúcich erytropoézu. Podávanie perorálneho železa u pacientov s anémiou chronických ochorení je široko diskutovanou a kontroverznou otázkou a pri izolovanej ACD bez preukázania súčasného deficitu železa je absolútne nevhodná až kontraindikovaná. Nielen že nevedie k zlepšeniu anémie, ale aj potencuje preťaženie železom, oxidačný stres, vedie k endotelovej dysfunkcii [4,5].

V takmer štvrtine prípadov môže byť anémia chronických ochorení kombinovaná s nedostatkom železa (anémia chronických ochorení s prítomnosťou nedostatku železa – IDA/ACD) [4].

ANÉMIA SPOJENÁ S TUBERKULÓZOU

Anémia je bežný hematologický nález medzi pacientami s tuberkulózou a jej výskyt je asociovaný nielen so značnou chorobnosťou, ale aj zvýšeným rizikom úmrtnosti [6]. Literatúra podáva široké spektrum prevalencie, a to od 30 do 94 % [7–18]. Ucelenejší údaj o prevalencii prináša Barzegariho metaanalýza 41 prác s výskytom anémie u 61,53 % všetkých pacientov s TB. Výskyt bol vyšší u žien – až 72,67 % z nich malo anémiu. V metaanalýze dominovala anémia chronických ochorení (49,82 %),

Tabuľka 1: Základné rozdelenie súboru a charakteristika anémií

Parameter	Celý súbor	IDA	ACD/IDA	ACD	P ANOVA
Počet n (%)	117 (100 %)	23 (19,66 %)	17 (14,53 %)	77 (65,81 %)	
Vek priemer ± SD (min–max)	62,56 ± 15,14 (23–85)	45,96 ± 17,88 (23–75)	68,94 ± 6,95 (62–82)	66,10 ± 11,90 (35–85)	< 0,001
Pohlavie n (%)					
ženy	53 (45,30 %)	15 (65,22 %)	9 (52,94 %)	29 (37,66 %)	0,779
muži	64 (54,70 %)	8 (34,78 %)	8 (47,06 %)	48 (62,34 %)	
Morfologický typ anémie n (%)					
mikrocytová, hypochrómna	9 (7,69 %)	9 (39,13 %)	–	–	P MCV 0,291
normocytová, hypochrómna	15 (12,82 %)	3 (13,04 %)	4 (23,53 %)	8 (10,39 %)	
normocytová, normochrómna	84 (71,79 %)	11 (47,83 %)	13 (76,47 %)	60 (77,92 %)	P MCH 0,047
makrocytová	9 (7,69 %)	–	–	9 (11,69 %)	
Závažnosť anémie n (%)					
lahká (Hb ≥ 100 g/l)	87 (74,36 %)	19 (82,61 %)	15 (88,24 %)	53 (68,83 %)	P Hb 0,320
stredne ťažká (H 80,1–99,9 g/l)	29 (24,79 %)	3 (13,04 %)	2 (11,76 %)	24 (31,17 %)	
ťažká (Hb ≤ 80 g/l)	1 (0,85 %)	1 (4,35 %)	–	–	

Vysvetlivky: IDA – anémia z nedostatku železa; ACD – anémia chronických ochorení; Hb – hemoglobín; MCV – stredný objem erytrocytu; MCH – stredné množstvo hemoglobínu v erythrocyte; n – počet; % – percento

nasledovaná anémiou z nedostatku železa (20,17 %). Takmer 34 % tvorili anémie stredne ťažké a ťažké [19].

CIEĽ

Táto štúdia sa uskutočnila s cieľom charakterizovať a určiť prevalenciu anémie chronických ochorení, anémie z nedostatku železa a kombinovanej anémie, a to v prostredí vstupného deficitu plazmatického železa u pacientov s anémiou asociovanou s tuberkulózou. V diagnostike využij dostupné diagnostické schémy, modifikované o hepcidín, s možnosťou jeho využitia ako prediktívneho markera prospechu perorálnej suplementácie železa v liečbe anémie.

MATERIÁL A METÓDY

Štúdia bola vykonaná prospektívne v období od júna 2019 do konca roka 2020. Výber vzorky probandov bol systematický, zámerný, podmienený naplnením inklúzných a exklúzných kritérií a ochotou probandov spolupracovať – práca bola v súlade s Etickou komisiou ÚVN SNP Ružomberok – FN.

Inklúzne kritériá: novodiagnostikovaní pacienti s bakteriologicky dokázanou TB, anémia (hemoglobín nižší ako 120 g/l u žien a 130 g/l u mužov), pokles sérového železa (menej ako 10,7 u žien a 12,5 $\mu\text{mol/l}$ u mužov) a znížená saturácia transferínu (menej ako 16 %).

Exklúzne kritéria: medikácia antituberkulózných liekov, eventuálne liekov ovplyvňujúcich erytropoézu a údaj o chronickom ochorení, ktoré by malo vplyv na krvotvorbu.

Na základe inklúzných kritérií súbor tvorilo 125 probandov vyšetrených v Národnom ústave tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie Vyšné Hágy a Ústrednej vojenskej nemocnici SNP Ružomberok – FN. Exkludovali sme 8 pacientov pre medikáciu preparátmi železa, resp. kyseliny listovej. Analytická laboratórna fáza vzoriek 117 probandov bola realizovaná v Ústrednej vojenskej nemocnici SNP Ružomberok – FN a Klinickej biochémii Žilina (hepcidín).

Parametre krvného obrazu ako červené krvinky (Ery), hemoglobín, hematokrit (Hct), MCV, MCH, distribučná šírka erytrocytov (RDW), hemoglobín v retikulocytoch (CHR) boli vyšetřované analyzátorom – ADVIA 2120 (Siemens Healthcare, s r. o., Germany). Biochemické parametre metabolizmu železa (plazmatické železo – s-Fe, saturácia transferínu – satTf, celková väzbová kapacita – CVK, feritín, solubilný transferínový receptor – sTfR, index solubilného transferínového receptora a logaritmu feritínu – sTfR/log feritínu) boli hodnotené analyzátorom AU 680 (BeckmanCoulter, USA). Interleukín-6 (IL-6) bol stanovovaný analyzátorom

Coabas e 411 (Roche, USA), kit – Elecsys II-6. Hladina hepcidínu bola vyšetřovaná analyzátorom – DXB systém DYNEX (DYNEX Technologies, USA) – kit – Hepcidin 25 bioactive HS DGR Elisa.

Anémia bola definovaná ako pokles hemoglobínu pod 120 g/l u žien a 130 g/l u mužov. Na základe hladiny hemoglobínu – stupňa anémie sa rozlišovala ľahká anémia ($\text{Hb} \geq 100 \text{ g/l}$), stredne ťažká ($\text{Hb} 80,1\text{--}99,9 \text{ g/l}$) a ťažká anémia ($\text{Hb} \leq 80 \text{ g/l}$). Mikrocytová anémia bola definovaná ako pokles MCV ($< 80 \text{ fl}$), normocytová ako MCV 80–99 fl a makrocytová ako vzostup MCV nad 99 fl. Hypochrómia predstavovala pokles MCH pod 26 pg, normochrómiu charakterizovalo MCH v rozmedzí 26–32 pg.

Rozdelenie – diferenciálna diagnostika anémií (IDA, ACD/IDA, ACD) sa realizovala na základe diferenciálnej schémy (obrázok 1) založenej na hodnotách feritínu ($< 30 \mu\text{g/ml}$, vs. 30–100 $\mu\text{g/ml}$ vs. $> 100 \mu\text{g/ml}$), indexu sTfR/log feritínu (< 1 vs. 1–2 vs. > 2) a hepcidínu ($< 20 \mu\text{g/ml}$ vs. $> 20 \mu\text{g/ml}$) [20–22]. Koncentrácia hepcidínu bola stanovená na základe predikcie dobrej odpovede na perorálnu terapiu železom [23].

Výsledky boli spracované v štatistickom programe StatisticaCz. Premenné sa prezentovali ako priemer \pm SD, pričom boli uvedené ako absolútne čísla a percentá. Normálne distribuované premenné sa porovnávali pomocou analýzy rozptylu (ANOVA). Pre neparametrické premenné bol použitý Kruskal-Wallisov test. Ďalej bol použitý Mann-Whitney U test, chí-kvadrát test a na určenie závislosti medzi rôznymi premennými Spearmanov korelačný test. Pre štatistické testy bolo prijaté p menšie ako 0,05 s cieľom naznačiť významný rozdiel.

VÝSLEDKY

Súbor pre prospektívnu štúdiu predstavoval 117 probandov, od ktorých sa analyzovali laboratórne hodnoty vyšetřovaných parametrov. Zahŕňal 73 mužov (62,39 %) a 44 žien (37,61 %) s priemerným vekom $62,56 \pm 15,14$ roku. Najmladší z probandov mal 23 a najstarší 85 rokov. V celom súbore bola na základe morfológického delenia najčastejšie zastúpená normocytová normochrómná anémia (71,79 %) nasledovaná normocytovou normochrómnou anémiou (12,82 %). Najnižšie zastúpenie mali mikrocytová, hypochrómná anémia a makrocytová anémia – po 7,69 %. V súbore výrazne prevažovala anémia ľahkého stupňa (74,36 %). 29 probandov (24,79 %) malo stredne ťažkú anémiu a len jeden (0,85 %) mal ťažkú anémiu. Na základe diferenciálnej schémy bolo verifikovaných 23 (19,66 %) anémií z nedostatkom železa – IDA, 17 (14,53 %) kombinovaných anémií – anémia chronických ochorení s funkčným nedostatkom železa – ACD/IDA a 77 (65,81 %) čistých anémií chronických ochorení – ACD. Priemerný vek probandov s IDA, ACD/IDA a ACD bol $45,96 \pm 17,88$,

68,94 ± 6,95 a 66,10 ± 11,90 roka. V skupine s IDA mali dominantné zastúpenie ženy – 15 (65,22 %) vs. 8 (34,78 %). V skupine kombinovanej anémie bolo zastúpenie pohlaví takmer identické – 9 (52,94 %) vs. 8 (47,06 %) v prospech žien. Mužské pohlavie dominovalo v čistej ACD skupine anémií, a to v pomere 48 (62,34) vs. 29 (37,66 %) – tabuľka 1.

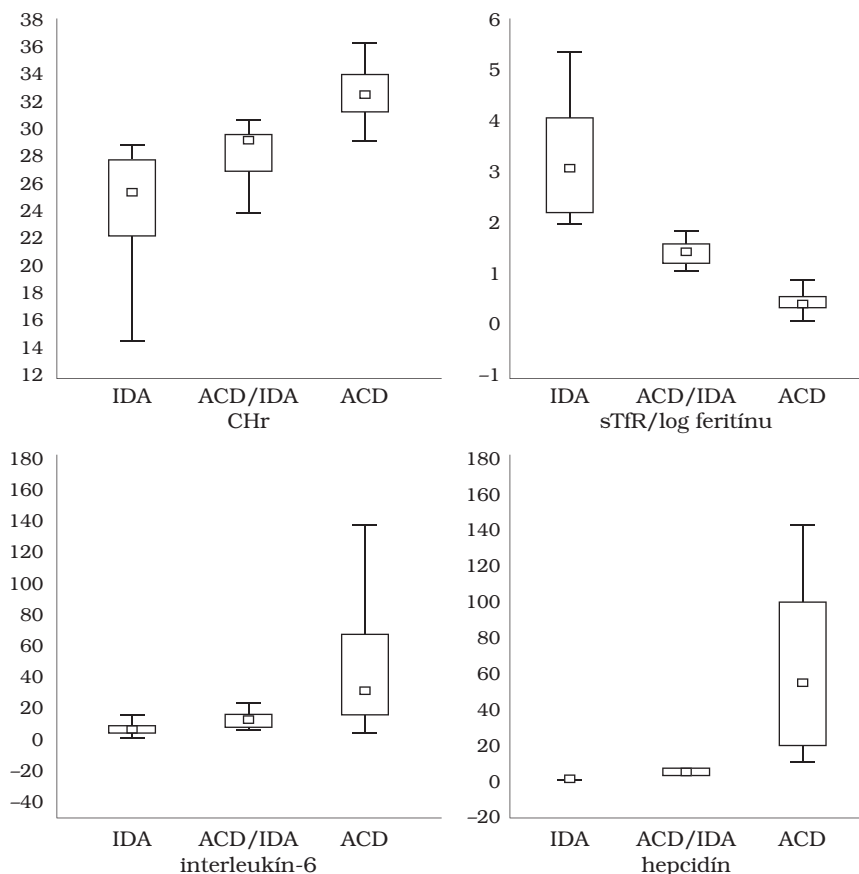
Hematologické parametre a výsledky štúdie železa a zápalových reaktantov sú uvedené v tabuľkách 2 a 3. Počet červených krviniek, hemoglobín, hematokrit, stredný objem erytrocytu, priemerná hmotnosť hemoglobínu v erytrocyte a hemoglobín v retikulocytoch bol významne rozdielny len medzi skupinou čistých IDA a ACD (P v intervale 0,039–0,001). Hemoglobín medzi skupinami IDA vs. ACD/IDA a ACD/IDA vs. ACD nebol významne rozdielny (P = 0,679, resp. 0,250). Významné rozdiely medzi všetkými tromi skupinami anémií boli len pri parametroch RBC, MCH a CHr. Rozdiel v MCV bol významný len medzi IDA vs. ACD/IDA (P = 0,029) a IDA vs. ACD (P = 0,004). Hodnoty RDW nevykazovali medzi skupinami významné rozdiely (tabuľka 2).

Hodnoty sérového železa boli najnižšie pri IDA 5,37 ± 2,32, s postupným zvyšovaním pri ACD/IDA, resp. ACD (6,04 ± 1,84, resp. 8,41 ± 2,81). Významný rozdiel bol len medzi IDA vs. ACD (P = 0,010). Medzi IDA vs. ACD/IDA a ACD/IDA vs. ACD neboli rozdiely významné (P = 0,631, respektíve 0,141). Výraznejšie rozdiely boli v satTf a sTfR medzi IDA vs. ACD a ACD/IDA vs. ACD (P = 0,001). Rozdiely týchto parametrov medzi IDA vs. ACD/IDA boli ne-signifikantné (P = 0,118, respektíve 0,059). Z parametrov železa boli štatisticky významné rozdiely medzi všetkými skupinami anémií v parametroch CVK, sTfR/log.feritínu a feritín. Pri CVK boli rozdiely medzi IDA vs. ACD/IDA, resp. IDA vs. ACD, resp. ACD/IDA vs. ACD na hladine P = 0,003, resp. 0,001 a 0,001. Pri indexe sTfR/log feritínu boli všetky rozdiely nižšie ako 0,001. Najvyššia hodnota bola pri IDA 3,28 ± 1,13, s poklesom pri ACD/IDA, resp. ACD (1,47 ± 0,25, resp. 0,48 ± 0,17). Priemerná hodnota feritínu bola pri ACD výrazne vyššia (338 ± 426,12) ako pri kombinovanej anémii (40 ± 4,13) a IDA (9,38 ± 3,13). Rozdiely boli významné na hladine P = 0,001, resp. 0,006. Pri hepcidíne boli všetky rozdiely medzi jed-

notlivými anémiami významné na hladine 0,001. Najvyššia hodnota bola pri ACD (62,17 ± 37,95), s výrazným poklesom pri ACD/IDA, resp. IDA (5,31 ± 0,99, resp. 1,31 ± 0,15) (tabuľka 3).

Štatisticky významné rozdiely medzi hodnotami jednotlivých anémií boli aj pri oboch zápalových parametroch. Pri CRP boli rozdiely medzi IDA vs. ACD/IDA, resp. IDA vs. ACD a ACD/IDA vs. ACD na hladine P = 0,003, resp. < 0,001 a 0,012. Pri interleukíne 6 boli rozdiely ešte významnejšie, a to na hladine P < 0,001, resp. < 0,001 a 0,004 (tabuľka 3). Grafické znázornenie výsledkov vybraných parametrov ponúka obrázok 2.

Obrázok 2: Grafické znázornenie vybraných parametrov IDA, kombinácie ACD/IDA a ACD



DISKUSIA

Cieľom práce bola charakteristika anémií asociovaných s tuberkulózou u probandov so vstupnou depléciou železa, a tým snaha predikovať schopnosti reagovať na perorálnu suplementáciu železom. Poukázal na fakt, že nie každá terapia nedostatku železa je pre pacienta účelná. Tým pádom práca ponúka súbor výsledkov, ktorých komparácia s dostupnou literatúrou má svoje limity, nakoľko všetky ostatné práce bo-

Tabuľka 2: Porovnanie hematologických parametrov IDA, kombinácie ACD/IDA a ACD

Parameter	IDA priemer ± SD (min-max)	ACD/IDA priemer ± SD (min-max)	ACD priemer ± SD (min-max)	P IDA vs. ACD/IDA	P IDA vs. ACD	P ACD/IDA vs. ACD
RBC (× 10 ¹² /l)	4,25 ± 0,48 (3,25–5,03)	4,01 ± 0,25 (3,52–4,41)	3,58 ± 0,60 (1,54–6,51)	0,015	< 0,001	0,049
Hb (g/l)	107,04 ± 9,90 (79,00–117,00)	109,18 ± 5,34 (98,00–115,00)	104,99 ± 11,41 (80,00–125,00)	0,676	0,039	0,250
Hct	0,35 ± 0,02 (0,27–0,37)	0,35 ± 0,02 (0,31–0,37)	0,33 ± 0,04 (0,25–0,41)	0,833	< 0,001	0,034
MCV (fl)	82,07 ± 8,01 (67,76–94,39)	87,25 ± 4,34 (80,83–93,33)	91,54 ± 6,55 (77,61–109,68)	0,029	0,004	0,640
MCH (pg)	25,49 ± 3,34 (18,59–29,85)	27,30 ± 1,06 (28,85–29,33)	29,49 ± 2,25 (25,99–35,81)	0,038	< 0,001	0,025
CHr (pg)	24,34 ± 4,23 (14,70–28,90)	28,26 ± 2,27 (24,10–30,80)	32,52 ± 1,79 (29,10–36,30)	0,020	< 0,001	< 0,001
RDW (%)	16,13 ± 1,16 (13,60–18,10)	16,21 ± 1,67 (13,60–19,90)	16,37 ± 2,16 (12,90–22,80)	0,848	0,598	0,913
WBC (× 10 ⁹ /l)	5,41 ± 1,83 (0,50–19,60)	7,04 ± 1,32 (4,10–8,70)	8,30 ± 3,93 (1,30–19,60)	< 0,001	< 0,001	0,028
PLT (× 10 ⁹ /l)	273,91 ± 93,09 (175,00–609,00)	311,29 ± 101,75 (134,00–489,00)	284,54 ± 137,00 (143,00–653,00)	0,154	0,680	0,210

Vysvetlivky: IDA – anémia z nedostatku železa; ACD – anémia chronických ochorení; RBC – erytrocyty; Hb – hemoglobín; Hct – hematokrit; MCV – stredný objem erytrocytu; MCH – stredné množstvo hemoglobínu v erytrocyte; RDW – distribučná šírka erytrocytov; CHr – hemoglobín v retikuloocytoch; WBC – leukocyty; PLT – trombocyty

li postavené len na hlavnom kritériu anémie a hladina železa nebola dôležitá. Napriek tomu ponúka excelentnosť, ktorá si nachádza s inými prácami množstvo prienikov.

V prospektívnom súbore 117 anémií asociovaných s tuberkulórou dominovala (71,79 %) normocytová normochrómna anémia, čo je v súlade so štúdiami Morris CW a kol. (1989); Muzaffar TM a kol. (2008); Lee SW a kol. (2006) (72 %); Kerkhoff a kol. (2016); Mukherjee a kol. (2019) (56,9 %); de Mendonça a kol. (2021) (60,8 %) [9,10,12,17,18]. Rozdielne výsledky prezentoval vo svojej štúdiu Bashir a kol. (2015), kde bola prevaha mikrocytovej hypochrómnej anémie. Rozdiel mohol byť spôsobený dôsledkom lokálnych nutričných faktorov a veľkosťou vzorky [15]. Relatívne vyšší výskyt makrocytovej anémie (7,69 %) bol v súvislosti s dodatočne verifikovaným poklesom folátov a vitamínu B12.

Vo všetkých vyššie uvedených štúdiách mala prevahu mierna až stredne ťažká anémia, čo súhlasí aj s našimi výsledkami. Prevaha zastúpenia mužskej populácie súhlasí s prácami Bashir a kol. (2015) a Mukherjee a kol. (2019). V štúdiu Lee SW a kol. (2006) bola v súbore 281 pacientov s anémiou mierna prevaha žien (148 : 133). Prevaha ženskej populácie bola aj v práci Kerkhoff a kol. (2016) [20].

Najčastejšou prácou v štúdiu bola anémia chronických ochorení, čo je v súlade aj s inými prácami [12,19,20,24]. Výsledok odzrkadľuje mechanizmus – chronický prozápalový stav so zvýšením feritínu, hepcidínu ako aj prozápalových cytokínov a CRP. Počas aktívnej formy TB sú cytokíny deregulované; najmä IL-6 stimuluje tvorbu hepcidínu. Ten spôsobuje internalizáciu a degradáciu feroportínu (jediný známy efluxný kanál železa) v retikuloendotelových bunkách a dvanástnikových enterocytoch. Obmedzením dostupnosti železa na trvalú erytropoézu a inhibíciou absorpcie dietneho alebo perorálneho železa, hepcidín potencuje ACD počas prebiehajúceho sekundárneho zápalu na aktívne ochorenie TB. S vyššou koncentraciou hepcidínu je tiež popísaná predpoveď skorej úmrtnosti u týchto pacientov [20]. Na druhej strane protituberkulóznou liečba je spojená s normalizáciou prozápalových cytokínov ako aj hepcidínu u väčšiny infikovaných pacientov a vedie k vymiznutiu anémie bez ďalších intervencií [20,24]. Naša práca odhalila 19,66 % anémií s nedostatkom železa a 14,53 % kombinovaných anémií – anémia chronických ochorení s funkčným nedostatkom železa. Tieto vyššie výsledky však úzko súvisia so vstupným kritériom nedostatku železa. Barzegari a kol. (2019) vo svojej metaanalýze udáva výrazne široké percentuálne rozpätie IDA, a to 0,0–58,0 %. Tento výsledok mô-

že byť spôsobený rôznymi kritériami a dizajnom štúdie. Vyššie percento je aj v súvislosti s korenčným nedostatkom železa v závislosti od oblasti výskumu (Afrika, Južná Amerika) [19]. Kerkhoff a kol. (2016) vo svojom súbore 102 hospitalizovaných a 52 ambulantných pacientov s anémiou asociovanou s tuberkulózou udáva len nízky podiel ACD/IDA (2 % u hospitalizovaných a 7 % u ambulantných pacientov) bez verifikácie čistej IDA [20]. V porovnaní s inými štúdiami (Lee a kol. (2006) a Minchella a kol. (2015)) mohol byť tento nízky počet spôsobený viacerými faktormi, vrátane inej lokálnej záťaže parazitárnymi ochoreniami, miestnych výživových vzorcov, použitím rôznych definícií IDA, ACD/IDA a väčšej dysregulácie prozápalových cytokínov, keďže väčšina pacientov z Kerkhoffovej práce bola súčasne infikovaná HIV.

Z hľadiska terapie železom sa stáva zaujímavou hodnotou koncentrácia hepcidínu, ako prediktora dobrej odpovede na perorálnu terapiu železom. V našom súbore mali všetci probandi s IDA a ACD/IDA anémiou hepcidín nižší ako 20 µg/ml, čo odzrkadľuje aj vstupný predpoklad dobrej odpovede na p. o. liečbu železom. V podskupine ACD anémií malo 21 probandov (27,27 %) hepcidín pod spomínanú hladinu. Tým pádom môžeme vysloviť predpoklad, že ostávajúca skupina 56 pacientov s ACD

(47,86 % z celého súboru) nebude mať prospech z liečby perorálnym železom, pretože hepcidín bude pokračovať v inhibícii duodenálnej absorpcie železa, kým sa nevylieči základná chronická infekcia TB a sprievodná prozápalová odpoveď hostiteľa vymizne. Problémom môže byť aj interferencia vedľajších gastrointestinálnych účinkov bežnej perorálnej liečby a antituberkulózne liečby [25–28]. Väčšia dostupnosť železa môže zvýšiť riziko a progresiu ochorenia ako ľahko dostupný substrát pre patogénne baktérie TB, čím sa stimuluje závažnosť tuberkulózy [20,28]. Orálna suplementácia železa by sa preto nemala používať naslepo, bez zvázenia potencionálnych rizík a prínosov. Terapeutické intervencie pri anémii týchto pacientov by mali preto uprednostňovať včasnú diagnostiku TB a vhodnú antituberkulóznú liečbu.

Štúdia Minchella a kol. (2015), uvádza že hladiny hepcidínu sa začínajú normalizovať po 2 mesiacoch antituberkulózne liečby, čo naznačuje aj možnú príležitosť zasiahnuť perorálnou suplementáciou železom po tomto období. Obdobné časové okno udáva aj štúdia Gil-Santanu a kol. (2019) u pacientov s anemickou tuberkulózou – použitie antimikrobiálnych látok úplne vyriešilo anémiu asi u tretiny pacientov po mesiaci liečby a u približne polovice pacientov po 2 mesiacoch liečby [29].

Tabuľka 3: Porovnanie parametrov železa a zápalových IDA, kombinácie ACD/IDA a ACD

Parameter	IDA priemer ± SD (min-max)	ACD/IDA priemer ± SD (min-max)	ACD priemer ± SD (min-max)	P IDA vs. ACD/IDA	P IDA vs. ACD	P ACD/IDA vs. ACD
s-Fe (µmol/l)	5,37 ± 2,32 (2,40–8,30)	6,04 ± 1,84 (3,90–9,10)	8,41 ± 2,81 (1,80–12,40)	0,631	0,010	0,141
satTf (%)	7,18 ± 3,42 (2,42–12,70)	9,30 ± 2,81 (6,58–15,49)	13,84 ± 2,47 (4,62–15,94)	0,118	< 0,001	< 0,001
CKV (mol/l)	75,30 ± 7,75 (61,30–88,40)	64,71 ± 11,07 (45,00–82,90)	48,90 ± 11,73 (24,70–75,70)	0,003	< 0,001	< 0,001
sTfR (mg/l)	3,09 ± 1,17 (1,95–5,88)	2,35 ± 0,42 (1,73–2,96)	1,07 ± 0,38 (0,33–2,44)	0,059	< 0,001	< 0,001
sTfR-F (pg)	3,28 ± 1,13 (2,01–5,36)	1,47 ± 0,25 (1,10–1,87)	0,48 ± 0,17 (0,13–0,94)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Feritín (µg/ml)	9,38 ± 3,13 (5,50–16,00)	40,14 ± 4,13 (37,10–52,40)	338,01 ± 426,12 (25,40–2 576,00)	< 0,001	< 0,001	0,006
Hepcidín (µg/ml)	1,31 ± 0,15 (1,05–1,51)	5,31 ± 0,99 (3,86–6,92)	62,14 ± 37,95 (10,27–142,13)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
CRP (mg/l)	2,17 ± 2,11 (0,30–6,70)	16,69 ± 16,41 (2,80–40,90)	42,68 ± 44,31 (1,50–161,90)	0,003	< 0,001	0,012
IL-6 (pg/ml)	6,57 ± 3,75 (1,50–15,60)	12,45 ± 4,77 (6,50–23,30)	45,34 ± 42,88 (4,50–292,00)	< 0,001	< 0,001	0,004

Vysvetlivky: IDA – anémia z nedostatku železa; ACD – anémia chronických ochorení; s-Fe – sérové železo; satTf – saturácia transferínu; CVK – celková väzbová kapacita; sTfR – solubilný transferínový receptor; sTfR-F – index sTfR/log feritínu; CRP – C reaktívny proteín; IL – interleukín

V súčasnosti sa zdá byť problematické hodnotenie prevalence jednotlivých anémií a hlavne počet kombinovaných chronických anémií s funkčným deficitom železa sa líši v závislosti od použitej definície. Preto sú potrebné metódy/definície na spoľahlivú identifikáciu osôb so skutočnou IDA, ACD/IDA, u ktorých je pravdepodobné, že budú mať prospech z perorálnej terapie železom, ako je napríklad algoritmus na obrázku 1. Treba však poznamenať, že koncentrácie hepcidínu ešte nie sú overené pre rutinnú klinickú prax. Zdá sa, že prínosom by mohli byť aj metódy diferenciálnej diagnostiky, založené na parametroch, ako sú hemoglobín v retikulocytoch, percento hypochrómnych erytrocytov (Hypo%) alebo protoporfyrín zinku v erytrocytoch [30]. Eventualitu predstavuje aj Thomasov štvorkvadrantový graf, založený na kombinácii prienikov CHR a sTfR [31]. Je však potrebné dodať, že pre ich štandardné zavedenie sú potrebné ďalšie práce, zamerané na špecifitu a senzitivitu či už jednotlivých testov alebo ich kombinácií.

ZÁVER

Anémia, pokles červených krviniek, je jedným z najčastejších nálezov u pacientov s tuberkulózou. Vzhľadom ku kombinovanej etiológii s možnosťou prekryvania sa funkčného nedostatku železa, ostáva zásadnou výzvou správna diferenciálna diagnostika, a tým aj terapia týchto anémií. V literatúre nachádzame celé spektrum diagnostických nástrojov (parametre a indexy erytrocytov, metabolismu železa a zápalu), ktorých kombinácia je pretavená do diagnostických schém. Tie sú však nejednoznačné a rozporuplné. Možnosťou sa zdá byť kľúčový regulátor systémovej homeostázy železa – hepcidín, ktorý vystupuje ako marker deficitu železa a prediktor odpovede perorálnej feroterapie.

Práca zdokumentovala anémiu chronických ochorení ako najčastejšiu anémiu asociovanú s tuberkulózou. Korelácia s hladinou hepcidínu naznačuje, že takmer polovica pacientov s anémiou nebude mať prospech s perorálnej suplementácie železa a intervenciou anémie u takýchto pacientov by mala byť skorá antituberkulózná liečba.

LITERATÚRA

1. GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2020. [online]. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>.
2. Analýza údajov hlásených do NRT v roku 2019. [online]. <https://www.hagy.sk/narodny-register-tbc/analyza-situacie-tbc-na-slovensku/>.
3. Solovič I, Vašáková M a kol. Tuberkulóza ve faktech a obrazech. Maxdorf Jessenius: Praha, 2019.
4. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133(1):40–50.
5. Tupý J a kol. Železo v úlohe diferenciálnej diagnostiky anémií chronických ochorení. SAP – Slovak Academic Press, 2019.
6. Kerkhoff AD, Wood R, Cobelens FG, Gupta-Wright A, Bekker L-G, Lawn SD. The predictive value of current haemoglobin levels for incident tuberculosis and/or mortality during longterm antiretroviral therapy in South Africa: a cohort study. *BMC Med* 2015; 13:70.
7. Gladwion M, Trattler B. *Clinical Microbiology*. 3rd ed. United States of America. Miami, Med Master. Inc. 2007.
8. Kaminskaia GO, Abdullaev R. Iron metabolism in patients with different variants of pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk* 2002; 12:49–51.
9. Morris CW, Bird AR, Nell H. The haematological and biochemical changes in severe pulmonary tuberculosis. *Q J Med* 1989; 73:115–119.
10. Muzaffar TM, et al. Hematological changes in tuberculous spondilites patients at the Hospital Universiti sains Malaysia. *Southeast Asian J Med Trop Public Health* 2008; 39:686–689.
11. Olaniyi JA, Aken'Ova YA. Haematological profile of patients with pulmonary tuberculosis in Ibadan, Nigeria. *Afr J Med Med Sci* 2003; 32(3):239–242.
12. Lee SW, et al. The prevalence and Evolution of anemia Associated with tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 1028–1032.
13. Saathoff E, Villamor E, Mugusi F, Bosch RJ, Urassa W et al. Anemia in adults with tuberculosis is associated with HIV and anthropometric status in Dares Salaam, Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(7):925–932.
14. Isanaka S, Mugusi FM, Urassa W, Willet WC, Bosch RJ, et al. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis. *J Nutr* 2012; 142(2):350–357.
15. Bashir BA, Abdallah SA, Mohamedani AA. Anemia among patients with pulmonary tuberculosis in port Sudan, eastern Sudan. *IJSR* 2015; 6(5):4128–4131.
16. Kulkarni NS, Jaju S. Study of Hematological and Biochemical Parameters in Pulmonary Tuberculosis. *IJSR* 2017; 6(9):1534–1536.
17. Mukherjee A, Kaeley N, Dhar M, Kumar S, Bhushan B. Prevalence, characteristics, and predictors of tuberculosis associated anemia. *J Family Med Prim Care* 2019; 8: 2445–2449.
18. de Mendonça EB, Schmaltz CA, Sant'Anna FM, Vizzoni AG, Mendes-de-Almeida DP, et al. Correction: Anemia in tuberculosis cases: A biomarker of severity? *PLOS ONE* 2021; 16(3):e0249545.
19. Barzegari S, Afshari M, Movahednia M, Moosazadeh M. Prevalence of anemia among patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Tuberculosis* 2019; 66(2):299–307.
20. Kerkhoff AD, Meintjes G, Opie J, Vogt M, Jhilmeeet N, Wood R, Lawn SD. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20(2): 193–201.
21. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011–1023.
22. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol* 2011; 154: 289–300.
23. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hcpidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88:97–101.
24. Minchella PA, Donkor S, Owolabi O, Sutherland JS, McDermid JM. Complex anemia in tuberculosis: the need to consider causes and timing when designing interventions. *Clin Infect Dis* 2015; 60:764–772.
25. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2015; 10:e0117383.
26. Gangaidzo IT, Moyo VM, Mvundura E, et al. Association

- of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron. *J Infect Dis* 2001; 184:936–939.
27. Gordeuk VR, Delanghe JR, Langlois MR, Boelaert JR. Iron status and the outcome of HIV infection: an overview. *J Clin Virol* 2001; 20:111–115.
28. Boelaert JR, Vandecasteele SJ, Appelberg R, Gordeuk VR. The effect of the host's iron status on tuberculosis. *J Infect Dis* 2007; 195:1745–1753.
29. Gil-Santana L, Cruz LAB, Arriaga MB, et al. Tuberculosis-associated anemia is linked to a distinct inflammatory profile that persists after initiation of antitubercular therapy. *Sci Rep* 2019; 9:1381.
30. Ginzburg YZ. New diagnostic tools for delineating iron status. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019; 1:327–336.
31. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48(7):1066–1076.

Došlo: 29. 11. 2021

Adresa:

MUDr. Jaromír Tupý, PhD.
Fakulta zdravotníctva
Katolícka univerzita v Ružomberku
Nám. A. Hlinku 28
034 01 Ružomberok
Slovenská republika
e-mail: jaromir.tupy@ku.sk

Upper airway cough syndrome (postnasal drip syndrome, syndrom zadní rýmy, sinobronchiální syndrom) – opomíjená příčina chronického kašle

N. Šťastná^{1,2}, K. Brat^{1,2,3}

¹Klinika nemocí plicních a TBC, Fakultní nemocnice Brno;

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno;

³Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

SUMMARY

Upper airway cough syndrome (postnasal drip syndrome) – a missed cause of chronic cough

Upper airway cough syndrome is a common problem and a direct consequence of chronic rhinitis (both allergic and non-allergic) or rhinosinusitis causing chronic cough and related complications. In Western countries, it is considered the single most common cause of chronic cough. In the Czech Republic, however, the syndrome is often disregarded and accompanied by considerable controversy. As yet, there is no well-established Czech equivalent.

Keywords: chronic cough, upper airway cough syndrome, postnasal drip syndrome

SOUHRN

Upper airway cough syndrome je častým problémem, pod nímž se skrývá přímý následek chronické rinitidy (alergické i nealergické) či rinosinusitidy, způsobující chronický kašel a s ním spojené komplikace. V západních zemích je považován za vůbec nejčastější příčinu chronického kašle. V našich ambulancích je však situace více přezíravá a jeho existenci doprovází značná kontroverze. Zatím nemá zažitý český překlad, nejčastěji se spojuje s termínem zadní rýma a sinobronchiální syndrom.

Klíčová slova: chronický kašel, upper airway cough syndrome, postnasal drip syndrome, zadní rýma, sinobronchiální syndrom

ÚVOD

Upper airway cough syndrome (UACS) je dle American College of Chest Physicians jedním z nejčastějších příčin subakutního a vůbec nejčastější příčinou kašle chronického, zároveň však jedním z nejvíce opomíjených [1,2]. Je sledován spíše u pacientů přicházejících pro potíže chronického kašle. Z druhého pohledu, tudíž ORL specialistů, je názor na tento syndrom spíše odmítavý, neboť až 79 % pacientů, jejichž primárním problémem je hnisavá sekrece z nosu, chronickým kašlem netrpí [3]. Avšak až 20 % pacientů s kašlem indukovaným sekrecí z horních cest dýchacích si neuvědomuje přítomnost těchto sekretů [4]. Tomuto faktu nenahrává rozporuplnost, zda se jedná pouze o symptom nebo syndrom, natož jednoduchost názvosloví

syndromu. Upper airway cough syndrome, který se dříve nazýval postnasal drip syndrome, nemá v češtině zažitý překlad. Nejčastěji je označován jako zadní rýma. Blízkým a často se zaměňujícím ekvivalentem je sinobronchiální syndrom. Ten je definován jako chronický rekurentní neutrofilní zánět horních a dolních dýchacích cest a od UACS se liší pouze lokalizací [5]. Nicméně v praxi bývají často tyto rozdíly stírány a syndromy zaměňovány. Jeho porozumění nenahrává ani nejasnost v patofyziologii.

EPIDEMIOLOGIE

Ačkoliv se UACS jako jedna z častých příčin chronického kašle zmiňuje snad v každé základní

pneumologické knize a guidelines, je v České republice velmi poddiagnostikován. Zatímco zahraniční literatura syndrom uvádí jako nejčastější příčinu chronického kašle v USA a Japonsku, v Číně jeho podíl přičítají 24–52 %, u evropské populace se odhaduje takových příčin kašle na „pouze“ 6–21 % [6,7,8,9,10]. Takto velký rozdíl v incidenci si některé studie vysvětlují širším povědomím pacientů o tomto syndromu v zemích amerického kontinentu, a tudíž přesnějším popisem symptomů lékaři [2]. Jiné práce zmiňují UACS jako hlavní příčinu kašle zejména v dětské populaci [11]. Na naší klinice bylo v plicní ambulanci s neselektovaným příjmem pacientů v období ledna 2021 kompletně vyšetřeno rovných 300 pacientů a diagnóza jednoho z uvedených názvů byla lékařem zmíněna pouze u jediného pacienta. Ještě více alarmující je fakt, že v astmatologické ambulanci, kde většina pacientů absolvuje i ORL vyšetření, tak ze 103 vyšetřených pacientů s již diagnostikovaným astmatem během stejného časového období nebyla diagnóza UACS (či jiný název) zaznamenána, byť u jediného pacienta.

PATOFYZIOLOGIE

Nejčastěji převládá názor, že katarální či jiné sekrety z nosní dutiny, vedlejších dutin nosních nebo nosohltanu zatékají kaudálně, čímž dochází k chronickému mechanickému a chemickému dráždění nervových zakončení hrtanu, hltanu a dolních cest dýchacích [6,9,11,12]. Fyziologicky totiž hlen stéká spíše do zažívacího traktu nežli do dýchacího aparátu, proto se nabízí jako příčina porucha polykacího reflexu s mikroaspirací. Současně i rozdílná hustota hlenů ovlivňuje směr zatékání sekretů, neboť viskóznější stékají častěji do trachey [3,12,13]. Tímto dochází ke kašlacímu reflexu a potažmo i remodelaci struktury bronchiální stěny chronickým zánětem [7]. Dle některých autorů dochází vlivem zánětlivých mediátorů histaminu a prostaglandinů, indukovaných chronickým zánětem respirační sliznice, ke zvýšené senzitivitě nervových zakončení, ke kašli [7]. Spolupodíl se přičítá i infiltraci mastocytů, neutrofilů a lymfocytů submukózy, na rozdíl od eozinofilů při kašli jako ekvivalentu asthma bronchiale (cough-variant astma) [7,12]. Jiné práce přičítají podíl na vzniku UACS gastroezofageálnímu refluxu či prostému opakovanému infikování dolních cest dýchacích, a tím vyšší senzitivitě ke kašlacímu reflexu [2,12]. V dětské populaci je spojován s adenoidní hypertrofií [10].

DIAGNOSTIKA

Diagnostika se zakládá na typické anamnéze (typ nosních potíží, frekvence jejich výskytu, vazba na prostředí, časové souvislosti), fyzikálním vyše-

tření (např. facies allergica – příčná rýha na kořeni nosu a tmavé stíny pod očima, zvuk z dutiny ústní, vycházející ze snahy o čištění hrdla při svědění patra, dýchání ústy, celkové známky zánětu, otok jednotlivých partií obličeje, zarudnutí nosu a očí), negativním radiologickým nálezem hrudníku a klinické odpovědi na léčbu. V praxi se často pozitivní odpověď na léčbu užívá jako užitečný diagnostický nástroj, zejména tam, kde je klinický nález chudý. S výhodou je provádět laryngoskopii, kde nalzáme typické známky lokálního zánětu. Objektivně nacházíme deviaci septa, hypertrofii nosních skořep, ztluštění a zduření sliznice nosu, oropharyngu a vedlejších nosních dutin, nosní polypy, hlenovou sekreci v nosohltanu. Naproti tomu u GERD laryngoskopicky vidíme edém a erytém laryngu, laryngeální pseudosulcus, hypertrofii nebo pachydermii zadní komisury [4]. Rinoskopii provádíme vždy, zejména pak v případě podezření na polypózu, a v případě intervence při zvýšené produkci hlenů s obstrukcí sinů. Z diagnostických metod, lépe než prostý skiagram, je s výhodou zobrazovat paranazální dutiny pomocí počítačové tomografie nebo magnetickou rezonancí. K zobrazovacím metodám ale většinou přistupujeme až v případě, kdy pacient neodpovídá na empirickou terapii. Při mikrobiologickém či mykologickém screeningu sinusitidy nejčastěji nacházíme *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*, méně časté jsou anaeroby, jiné streptokoky a *Moraxella catarrhalis*. Histologicky můžeme odlišit probíhající alergický zánět pomocí žírných buněk, eozinofilů, laboratorně pak pomocí specifických protilátek třídy IgE, eozinofilie krve nebo počtu eozinofilů ve sputu, zánětlivých markerů při infekčním onemocnění. Vhodné je i provedení alergologického vyšetření. Bohužel u mnoha pacientů fyzikálním vyšetřením nenacházíme žádný signifikantní nález [4]. Další možnostmi jsou metody k vyloučení jiných příčin chronického kašle, např. kašel při užívání ACE inhibitorů, 24hodinová pH-metrie jícnu, spirometrické a bronchoprovokační testy, FeNO, výpočetní tomografie hrudníku a bronchoskopie.

KLINICKÝ PRŮBĚH

Nejčastěji pacienti udávají zatékání sekretů distálně do pharyngu, rhinoreu, ucpaný nos, bolesti hlavy, zhoršení čichu, kýchání, svědění nosu, dále chraptot a kašel. S jeho chronickým trváním jsou neodmyslitelně spojeny i přidružené potíže typu bolesti na hrudi, močové inkontinence a psychické dekompenzace. Ačkoliv je u alergické rýmy sekrece vodnatější konzistence a sekret spíše žlutého či čirého zbarvení, rozdíly co do charakteristiky kašle, příznaků horních dýchacích cest a laboratorních testů mají malou výpovědní hodnotu v případě alergické a nealergické rýmy, neboť s eozinofilií se setkáváme i v případě NARES (nealergické rýmy

s eozinofilním syndromem), naopak normální hladina eozinofilů a vyšší celkové IgE může být i u chronické rinosinuitidy a pacienti s lokální alergickou rýmou mají hodnoty IgE fyziologické [3,9,14]. Zatímco česká literatura častěji popisuje kašel suchý, dle japonské studie byl častější kašel produktivní [5,11].

LÉČBA

Léčbu volíme specificky dle nejpravděpodobnější příčiny sekrece (alergická rýma, infekční rýma, nealergická neinfekční rýma, NARES, chronická bakteriální sinusitida, alergická mykotická rinosinuitida, atd.). Pokud nelze jasně odlišit příčinu, je namísto léčbu volit empirickou (vyhýbat se infekčním a suspektním iritačním antigenům, kouření). V ostatních případech se doporučení léčby řídí guidelines léčby alergické/nealergické rinitidy, chronické rinosinuitidy. V závislosti na konkrétní příčině jsou volbou antihistaminika (1. generace – promethazin, bisulepin, moxastin), dekongestiva (oxymetazolin, nafazolin, pseudoefedrin), nazální kortikoidy (beklometason dipropionát, mometason furoát), výplachy dutiny nosní solnými roztoky nebo antibiotika (makrolidy, co-amoxicilin, cefuroxim axetil), specifická alergenová imunoterapie. Ačkoliv podle provedených studií má léčba uspokojivý vliv na snížení frekvence kašle a rhinorey, některé studie neprokazují signifikantní výsledky v případě zlepšení zatékání sekretů do dolních cest dýchacích [2]. Nicméně dosud nebyly provedeny adekvátní randomizované klinické studie [8].

ZÁVĚR

U většiny pacientů vyšetřených v naší ambulanci, kteří absolvovali i ORL vyšetření, se mají diagnózy rinitidy/rinosinuitidy a kašle za samostatné, nikoliv jako souvislost, což svědčí o malém povědomí odborné společnosti o této diagnóze. UACS by měla být zvažována na základě kombinace klinických příznaků, fyzikálního vyšetření, zobrazovacích metod a odpovědi na specifickou léčbu. Prognóza tohoto onemocnění je příznivá, na léčbu pacienti odpovídají většinou do 2 týdnů, v některých případech může ale trvat řadu měsíců [4]. Příznaky UACS jsou nespecifické, u některých pacientů často relabující, proto nerozpoznání tohoto v podstatě banálního onemocnění může mít pro

pacienta za následek významné zhoršení kvality života.

LITERATURA

1. Irwin RS, French CL, Chang AB, et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms. *Chest* 2018; 153(1):196–209.
2. Macedo P, Saleh H, Torrego A, et al. Postnasal drip and chronic cough: An open interventional study. *Respiratory Medicine* 2009; 103(11):1700–1705.
3. O Hara J, Jones NS. Post-Nasal Drip syndrome: most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology* 2006; 44:207–273.
4. Kaplan AG. Chronic cough in adults: make the diagnosis and make a difference. *Pulmonary Therapy* 2019; 5:11–21.
5. Yasuda K. Upper airway cough syndrome may be the main cause of chronic cough in Japan: a cohort study. *Family Practice* 2021; 38 (6):751–757.
6. Pratter MR. Chronic Upper Airway Cough Syndrome Secondary to Rhinosinus Diseases (Previously Referred to as Postnasal Drip Syndrome). *Chest* 2006; 129(1):63S–71S.
7. Yu L, Xu X, Lv H, Qiu H. Advances in upper airway cough syndrome. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2015; 31(5):223–228.
8. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *European Respiratory Journal* 2020; 55(1): 1–20.
9. Dabrowska M, Arcimowicz M, Grabczak EM, et al. Chronic cough related to the upper airway cough syndrome: one entity but not always the same. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2020; 277(10):2753–2759.
10. Gao F, Gu QL, Jiang ZD. Upper airway cough syndrome in 103 children. *Chinese Medical Journal* 2019; 132(6): 653–658.
11. Kolek V. Diferenciální diagnostika kašle. *Interní medicína pro praxi* 2001; 3(11):517–521.
12. Lucanska M, Hajtman A, Calkovsky V, et al. Upper Airway Cough Syndrome in Pathogenesis of Chronic Cough. *Physiological Research* 2020; 69(1):S35–S42.
13. Kogahara T, Kanai KI, Asano K, et al. Evidence for Passing Down of Postnasal Drip into Respiratory Organs. *In vivo* 2009; 23:297–302.
14. Kopelentová E. Alergické projevy na horních dýchacích cestách. *Medicína pro praxi* 2018; 15(3):157–161.

Došlo: 22. 6. 2021

Adresa:
MUDr. Nela Štastná
Klinika nemocí plicních a TBC
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
Česká republika
e-mail: stastna.nela@fnbrno.cz

Pohledy pneumocytologa 3: Bronchoskopická diagnostika lymfatických uzlin plicních hilů a mediastina

V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšová

Oddělení plicní a TBC, Nemocnice České Budějovice, a. s.

SUMMARY

Pulmonary cytopathologist's perspectives 3: Bronchoscopic diagnosis of hilar and mediastinal lymph nodes

The authors provide a review of the current knowledge on the significance of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration to examine hilar and mediastinal lymph nodes. The examination may be performed to diagnose pathological findings or to stage intrathoracic tumors; the review focuses on the diagnostic use. First, the so-called Minnesota criteria needs to be used to determine whether collected samples are representative. Thus, the samples are classified as diagnostic and further subdivided into adequate and inadequate according to the number of visible lymphocytes. In the absence of a rapid cytology test, the literature recommends performing aspiration from 3–7 sites. Rapid on-site evaluation in the bronchology room appears to be optimal; for successful diagnosis, effective collaboration between a bronchologist and a cytopathologist is crucial.

Keywords: hilar and mediastinal lymph nodes, bronchoscopy, transbronchial needle aspiration (TBNA), endobronchial ultrasound, rapid on-site evaluation (ROSE)

SOUHRN

V přehledovém článku autoři uvádějí přehled současných znalostí o provedení a významu vyšetření lymfatických uzlin (LU) plicních hilů a mediastina aspirací pod lineárním endobronchiálním ultrazvukem (endobronchial ultrasound needle aspiration, EBUS). Vyšetření lze provést pro diagnostiku patologických nálezů nebo pro staging nitrohručních nádorů, práce pojednává o diagnostickém použití. V prvním kroku je nutné stanovit, zda nabrané vzorky jsou reprezentativní, k tomu autoři používají tzv. minnesotská kritéria. Podle nich jsou vzorky děleny na diagnostické a podle množství zobrazených lymfocytů dále na adekvátní a neadekvátní. Při absenci rychlého cytologického vyšetření je v literatuře doporučováno provést aspiraci většinou ze 3–7 míst. Rychlé cytologické vyšetření přímo na bronchologickém sále se jeví jako optimální, pro úspěšnost této diagnostiky je zcela zásadní efektivní spolupráce bronchologa s cytologem.

Klíčová slova: lymfatické uzliny plicních hilů a mediastina, bronchoskopie, transbronchial needle aspiration (TBNA), endobronchiální ultrazvuk, rapid on-site evaluation (ROSE)

ÚVOD

Vyšetření lymfatických uzlin (LU) plicních hilů a mediastina se stalo důležitou součástí práce na bronchologickém pracovišti. Vzorky z lymfatických uzlin jsou získávány obvykle transbronchiální punkcí s aspirací biologického materiálu jehlou. První použití TBNA popsal Schiepati [1] v roce 1949 s použitím rigidního bronchoskopu. Flexibilní bronchoskop pro provedení TBNA použili poprvé u 39 pacientů v roce 1983 Wang et al. [2]. Endobron-

chiální ultrazvuk (EBUS), a to s rotační sondou, popsali v roce 1992 Hürter a Hanrath [3]. Kazuhiro Yasufuku s kolegy [4] 2004 referovali, že real-time EBUS-TBNA s konvexní průbrou je nový přístup, který je bezpečný a má dobrý diagnostický přínos. Zavedení „real time“ procesu, čili možnost odběru vzorků pod EBUS v reálném čase, umožnilo dramatické rozšíření této metody. Ustálilo se označení cTBNA pro klasický odběr „naslepo“ a EBUS-TBNA pro odběr pod endobronchiálním ultrazvukem. Zkušený broncholog většinou roze-

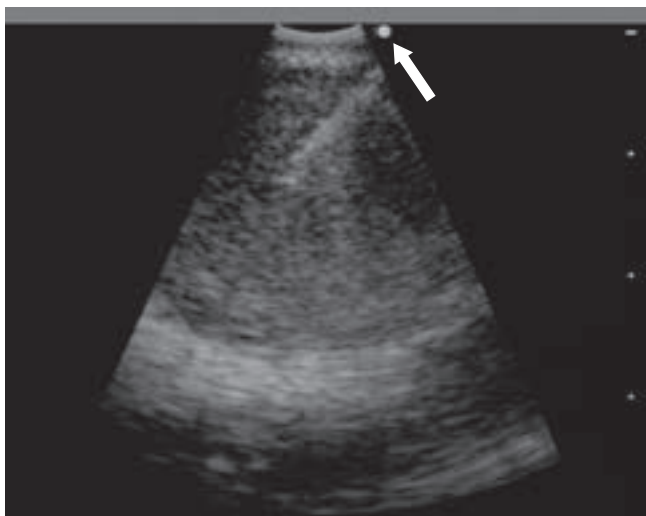
zná obrazy LU od obrazu cév, nicméně možnost zobrazení cév Dopplerovým principem prostřednictvím ultrazvukového videoprocesoru je v řadě případů dobrým pomocníkem. Při ROSE cytolog nátěr získaný při bronchoskopii na sále hned obarví a obvykle do jedné minuty poskytuje zpětnou vazbu bronchologovi. Provedení a význam ROSE budou předmětem čtvrtých „Pohledů“ pneumocytologa.

Vyšetření lymfatických uzlin plicních hilů a mediastina může být součástí diagnostiky nebo stágingu.

1. **Při diagnostice** získáme histologický/cytologický podklad nádoru z některé LU. Diagnostikou se zabývá předložená práce.
2. **Při stágingu** jde o určení rozsahu postižení nádorem, čili o určení „N“ z klasifikace TNM. Při stágingu je nutné pečlivě odebrat vzorky ze všech dostupných LU hilů a mediastina.

Při klasickém způsob aspirace z LU plicních hilů a mediastina pod kontrolou zraku v bronchoskopu (cTBNA) lze získat vzorky nejčastěji z LU pod hlavní karinou a pod odstupny bronchů pro horní lalok, vpravo často s náběrem krve z plicní tepny. Zavedení lineárního endobronchiálního ultrazvuku při aspiraci (EBUS-TBNA) rozšiřuje cílové možnosti významným způsobem, bližší najde čtenář v bronchologické literatuře. Výkon EBUS-TBNA se provádí v celkové nebo místní anestezii, výběr mezi oběma způsoby je spíše výsledkem historie a zvyklostí daného pracoviště. Používá se komerčně vyráběná jehla s možností předem nastavit v systému jehly podtlak.

Obrázek 1: UZ zobrazení jehly zavedené do LU



Jehla se při aplikaci začíná objevovat od bodu vpravo nahoře, bod má v barevném zobrazení zelenou barvu (viz šipka). Typická je zrnitá struktura UZ obrazu a ostré ohraničení LU.

Na obrázcích 1–3 je pod UZ viditelná jehla zavedená do LU a obraz plicní tepny vč. Dopplerova zobrazení.

MIKROSKOPICKÁ DIAGNOSTIKA ASPIRACÍ Z LU MÁ DVĚ ČÁSTI

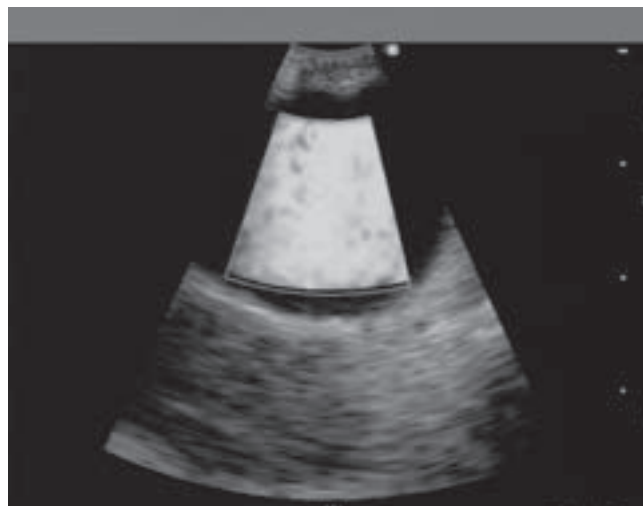
Před vlastní diagnostikou je nutné určit, zda preparát z odběru poskytuje dostatečné množství informací, aby výsledek při jeho odečtení byl smysluplný. Vzorky mohou být diagnostické, adekvátní a neadekvátní. Teprve druhou částí posouzení vzorku je určení vlastní diagnózy.

Obrázek 2: V horní části černý stín plicní tepny, pod ní zrnitý obraz LU



Pro aspiraci z této LU by bylo nutné projít jehlou skrz tepnu.

Obrázek 3: Stejný obrázek v Dopplerově zobrazení



1. Vzorek diagnostický

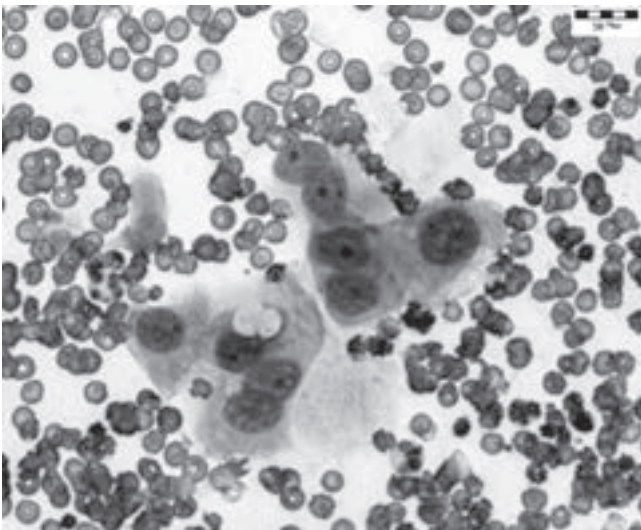
V mikroskopickém obraze jsou přítomny buňky nejčastěji nádorové (obr. 4) nebo buňky epiteloidní (obr. 5), charakteristické pro diagnózu granulomatóz.

2. Vzorek adekvátní

V mikroskopickém obraze jsou přítomny pouze lymfocyty, avšak v dostatečném = adekvátním množ-

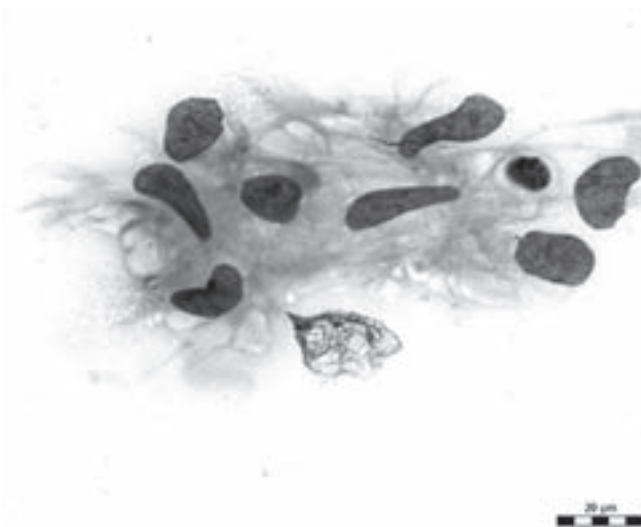
ství. Jde o dobře dokumentovaný cytologický obraz LU bez patologických změn (obr. 6). Pro určení adekvátnosti jsou nejčastěji používána kritéria minnesotská a newyorská. Podle Mariam Alsahrif et al. (Minnesotská kritéria) [5]: při použití objektivu 40 (zvětšení 400×) je v zorném poli nejméně 40 lymfocytů (označeno „40/×40“), výsledek nejméně ve dvou, doporučuje se v pěti zorných polích, ve kterých je nález lymfocytů nejmasivnější. Adekvátní

Obrázek 4: Příklad diagnostického odběru z LU, v tomto případě vidíme buňky adenokarcinomu



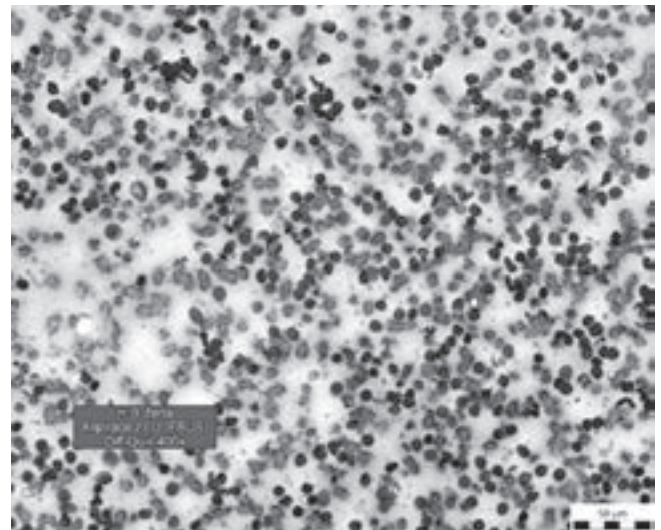
Barvení Giemsa-Romanowski, zvětšení 1 000×

Obrázek 5: Příklad diagnostického odběru z LU, skupina epiteloidních buněk



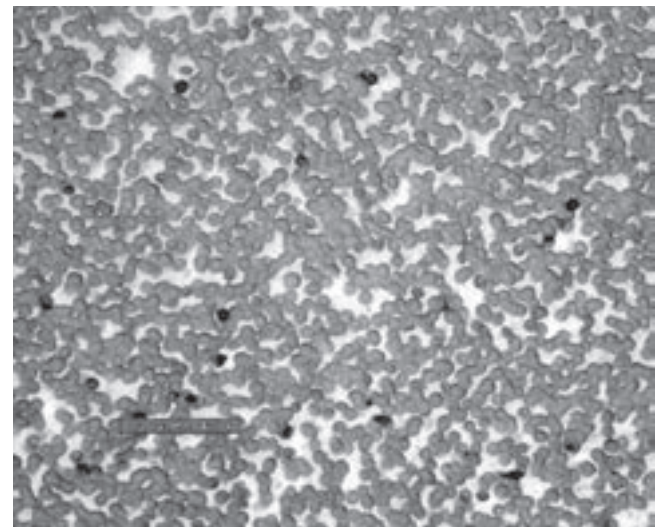
Giemsa-Romanowski, zvětšení 1 000×

Obrázek 6: Četné lymfocyty, obraz splňuje minnesotská kritéria adekvátnosti



Barvení Diff-Quik, zvětšení 400×

Obrázek 7: Příklad neadekvátního výsledku, jen nečetné lymfocyty



Barvení Giemsa-Romanowski, zvětšení 400×

Tabulka 1: cTBNA vs. EBUS-TBNA

První autor	Odběr	Výsledek	Poznámka	EBUS výhodnější	Doporučení
Stoll 2010 [8]	cTBNA 74 a EBUS-TBNA 188 pacientů	54,5 vs. 85,2 % ve prospěch EBUS-TBNA	efektivní spolupráce mezi bronchoskopujícím a cytologem	ano	EBUS-TBNA + ROSE!
Gupta 2014 [9]	cTBNA 62 a EBUS-TBNA 55 pacientů	48,4 vs. 74,5 % ve prospěch EBUS-TBNA	diagnostika sarkoidózy	ano	EBUS-TBNA + TBLB
Grove 2012 [10]	cTBNA 37 a EBUS-TBNA 257 pacientů	62,2 vs. 90 % ve prospěch EBUS-TBNA	cTBNA vyžaduje více dalších chirurgických výkonů	ano	EBUS-TBNA
Madan 2016 [11]	cTBNA 20, cTBNA + ROSE 20, EBUS 20, EBUS+ROSE 20 pacientů	cTBNA + ROSE, EBUS-TBNA, EBUS-TBNA + ROSE jsou lepší než prostá cTBNA	diagnostika sarkoidózy	ano	EBUS-TBNA (ev.+ ROSE) nebo cTBNA + ROSE
Tremblay 2009 [12]	cTBNA 26, EBUS-TBNA 24 pacientů	53,8 vs. 83,3 % ve prospěch EBUS-TBNA	diagnostika sarkoidózy	ano	EBUS-TBNA
Gnass 2015 [13]	cTBNA 34, EBUS + TBNA 30, EUS-FNA 36 pacientů	selektivita 62,5 vs. 79,3 % vs. 88,6 (EUS-FNA, cTBNA, EBUS-TBNA)	diagnostika sarkoidózy	ano	EUS-FNA
Herth 2004 [14]	A: 100 subkarin. uzliny, B: 100 ostatní	cTBNA vs. EBUS-TBNA A: 74 vs. 86 %, B: 58 vs. 84 %	EBUS efektivnější s výjimkou etáže 7	ano s výjimkou etáže 7	EBUS-TBNA
Zhu 2013 [15]	metaanalýza pěti studií, 407 pacientů		Studie: Arslan et al., Tremblay et al., Herth et al., Oki et al., Shannon et al.		EBUS-TBNA + ROSE

má také být obraz četných pigmentových makrofágů, avšak toto kritérium nebylo jinými pracemi potvrzeno. Kontaminace epiteliálními bronchiálními buňkami nemá vliv na určení adekvátnosti. Podle Nayaka et al. (Newyorská kritéria) [6]: Při použití objektivu 10× (zvětšení 100×) nejméně 100 lymfocytů v zorném poli a méně než dvě skupiny kontaminujících bronchiálních epiteliálních buněk, a to nejméně v pěti zorných polích. Jeffus et al. tato kritéria doplňují, navržený systém je poměrně složitý, proto zájemce odkazujeme na originální článek [7].

3. Vzorek neadekvátní

Výsledek není reprezentativní. V mikroskopickém obraze můžeme vidět jen málo četné lymfocy-

ty (obr. 7), nebuněčné struktury při rozpadu tkání (obr. 8) nebo je zorné pole vyplněno erytrocyty (obr. 9). Nabrání krve je častou komplikací odběru jehlou, i lymfatická uzlina má své cévní zásobení (obr. 10). Čím je jehla při odběru blíže k centru uzliny, tím je pravděpodobnost aspirace krve pravděpodobnější. Doporučuje se odběry provést z okraje LU, což ale může být technicky často úkol problematický.

POSOUZENÍ ROZDÍLU MEZI cTBNA (ASPIRACÍ „NASLEPO“) A EBUS-TBNA

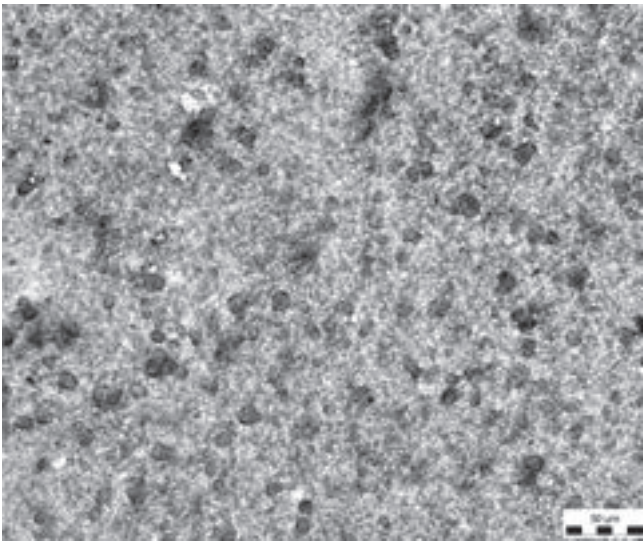
Závěry prací některých autorů jsou uvedeny v tabulce 1. Potvrzuje se výhodnost použití endo-

bronchiálního ultrazvuku při vyšetření LU plicních hilů a mediastina s tím, že EBUS je zde již standardem. Možnost odběrů pod EBUS oceňujeme i při odběru z etáže 7, kde podle Hertha et al. [14] jsou výsledky odběrů pod EBUS i bez něho rovnocenné.

V literatuře lze nalézt popis několika **aspirací LU plicních hilů skrze plicní tepnu**. Autoři vycházejí ze zkušeností, které každý broncholog zažil při punkci LU naslepo, tj. že punktoval některou z plicních

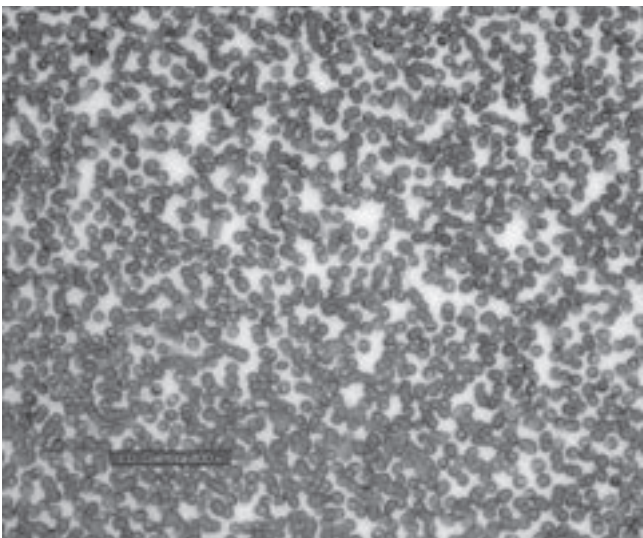
tepen – nejčastěji tepnu pod odstupem bronchu pro horní lalok vpravo. Připomínáme, že v plicích představují tepny nízkotlaký cévní systém. Jako první tuto možnost popsal Vincent et al. v roce 2006 [16]. Vyšetřili 74letého muže, u něhož byl ROSE v levém hilu prokázán karcinoid, který byl později potvrzen i histologicky. Odběr byl proveden skrze plicní tepnu, viditelnou na Dopplerově obrazu. Řešením byla levostranná pneumonektomie,

Obrázek 8: Příklad neadekvátního výsledku, v mikroskopickém obraze je rozpadlá tkáň, žádné zachované buňky



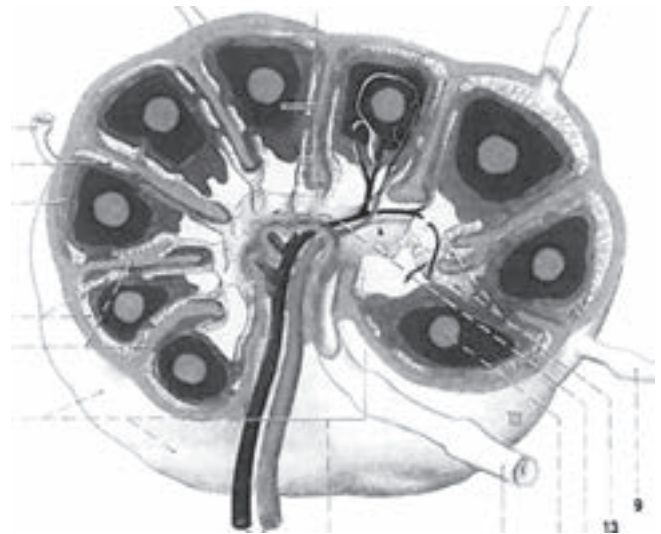
Barvení Giemsa-Romanowski, zvětšení 400x

Obrázek 9: Příklad neadekvátního výsledku, monotónní obraz erytrocytů



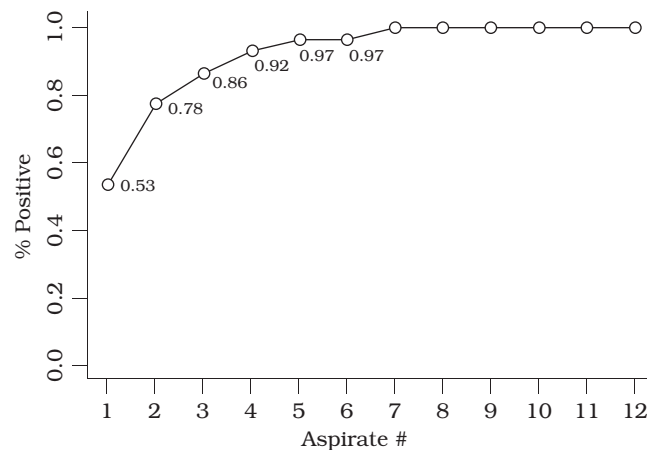
Relativně nejčastější neadekvátní výsledek. Barvení Giemsa-Romanowski, zvětšení 400x

Obrázek 10: Schéma lymfatické uzliny



Na obrázku je patrné cévní zásobení. Čím blíže ke středu uzliny, tím je náběr krve pravděpodobnější. Čihák R. Anatomie 3. 1., Praha: Grada Publishing 1997, str. 172

Graf 1: Kumulativní efekt výtěžnosti aspirací



Chin Jr. J, et al.: Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:377-381.

Tabulka 2: Pozitivita v závislosti na počtu odběrů

První autor		Výsledek	Poznámka	Doporučení
Chin 2002 [21]	79 pacientů, kumulativní efekt přidávaných aspirací	zvyšování dg. nádoru do 7 aspirací, pak plateau	viz i ROSE	4, lépe 7 odběrů
Diacon 2007 [22]	245 pacientů, 1 562 aspirací, kumulativní efekt	při 4 aspiracích $\geq 94\%$, při 5 aspiracích $\geq 98\%$ pozitivita	ROSE efektivně optimalizuje počet aspirátů	3–5 podle účelu (diagnostika, staging)
Yarmus 2013 [23]	85 pacientů	adenokarcinomy nebo NSCLC	pro EGFR, ALK, KRAS	nejméně 4 odběry
Lee HS 2008 [24]	102 pac. NSCLC, EBUS-TBNA	95,3 % při 3. i 4. aspiraci	staging	3 odběry
Sun 2014 [25]	120 pacientů	92,86 % při pěti odběrech	suspekce na sarkoidózu	bez ROSE: 3–5 odběrů

Tabulka 3: Vliv ROSE na konečný výsledek

První autor	Počet	Výsledek	Doporučení
Davenport 1990 [26]	161 pacientů	ROSE snižuje procento falešně negativních odběrů z 56 na 17,8 %	ROSE ano
Trisolini 2015 [27]	126 pacientů	ROSE ano/ne statisticky nesignifikantní, ale zmenší nutnost opakování výkonu	ROSE ano
Wong 2014 [28]	188 pacientů	ROSE zvýší % vzorků vhodných ke zhotovení cytobloku	ROSE ano
Schmidt 2013 [29]	metaanalýza 25 studií	ROSE zvyšuje adekvátnost vzorků o 12 % – rozdíl statisticky významný	ROSE ano
Seghal 2018 [30]	metaanalýza 5 studií	ROSE nezlepšuje výtěžnost cTBNA (3 studie) a EBUS-TBNA (2 studie)	zařazení ROSE u všech TBNA je diskutabilní
Joseph 2013 [31]	170 pacientů, z toho 131 s ROSE	ROSE nemá vliv na diagnostiku	ROSE ne
Yarmus 2011 [32]	34 pacientů ROSE, 34 pacientů bez ROSE	Mezi oběma skupinami není statistický rozdíl. Snížení potřeby transbronchiálních biopsií.	ROSE u vybraných pacientů

při které nebyly zjištěny známky hemomediastina nebo hemoperikardu. Cuberová s kolegy [17] provedla obdobný výkon u 51letého muže v diferenciální diagnostice mezi primárním plicním nádorem a metastatickým renálním adenokarcinomem. Opět bylo použito ROSE, které prokázalo nález nádorových buněk, šlo o metastázu renálního adenokarcinomu. Řešením byla levostranná horní lobektomie + lymfadenektomie. Naaman, Sheikh a Diab [18] popisují transvaskulární odběr u 35 pacientů, z toho 29 skrze plicní tepny, tři skrze v. azygos, dvě přes brachiocefalickou tepnu a jeden přes hor-

ní dutou žílu, při okamžité zpětné vazbě ROSE. Komplikace byly u čtyř pacientů: 1× hemoptýza, 1× krvácení zastavené místně adrenalinem, třetí pacient byl hospitalizován s akutní hypoxemií při exacerbaci CHOPN a u čtvrtého se objevila komorová tachykardie. Další dvě vyšetření popisuje Boujaoude et al. [19]. Vrcholu zřejmě dosáhli Pattabhiraman Vallanaramam s kolegy z Indie, kteří v r. 2014 publikovali práci výstižně nazvanou „Harpooning Lung Mass“, po té co odběrem přes aortu získali vzorek potvrzený ROSE a diagnostikovaný jako dlaždicobuněčný karcinom [20].

POSOUZENÍ POČTU NUTNÝCH ASPIRACÍ

Posouzení má smysl při vyšetření bez ROSE, protože při ROSE se postup řídí podle nálezu cytologa. Existuje řada doporučení, většinou od 3 do 7 odběrů jehlou.

Chin et al. [21] u 58 LU zjistili nádorovou pozitivitu při prvním odběru 42 %, při zvyšujícím se počtu odběrů se výtěžnost zvyšovala a svého maxima dosáhla při sedmi odběrech (graf 1). Údaje dalších autorů jsou uvedeny v tabulce 2. Počty doporučených aspirací se u jednotlivých autorů liší, zřetelně se ukazuje, že meritorní rozhodnutí o počtu aspirací je lépe nahradit účelným stanovením podle výsledků ROSE.

POSOUZENÍ VLIVU ROSE NA KONEČNÝ VÝSLEDEK

Ve své dnes již historické studii (1990) Davenport [27] při vyšetření TBNA 161 pacientů prokázal, že ROSE zvyšuje diagnostickou výtěžnost odběrů (procento falešně negativních odběrů snížilo z 56 na 17,8 %). Údaje dalších autorů jsou uvedeny v tabulce 3. Dva autoři z tohoto seznamu doporučují používat ROSE jen u některých pacientů [31,33], jeden autor přínos ROSE nezjistil [32], většina autorů ve shodě s našimi zkušenostmi však toto vyšetření za přínosné považuje.

Podrobnější posouzení vlivu ROSE na výsledek bronchoskopického vyšetření bude předmětem následujících „Pohledů“.

NAŠE ZKUŠENOSTI S ROSE PŘI EBUS-TBNA

V roce 2007 jsme na kongresu referovali jako úspěch znalost výsledku za dobu čtyř minut. Dnes výsledek známe do jedné minuty, provedených vyšetření máme více než 2 000. K otázce přínosu ROSE při EBUS-TBNA jsme v době 2. 5. 2016 až

28. 11. 2019 vyšetřili soubor celkem 192 pacientů, a to 117 mužů ve věku 26–80 let (medián 63 let) a 75 žen ve věku 22–82 let (medián 65,5 let). Naše výsledky jsou uvedeny v tabulce 4. ROSE zvýšilo procento diagnostických vyšetření ze 44,5 na 58,6 %, adekvátních z 23,5 na 34,2 % a počet neúspěšných vyšetření, u kterých je nutné vyšetření opakovat nebo použít invazivnějších metod vyšetření, snížilo z 32 na 7,2 %.

ZÁVĚRY

1. EBUS-TBNA je dnes již standardní metodou používanou k diagnostice a stagingu plicního karcinomu.
2. Odběrem TBNA získáme vzorky diagnostické, adekvátní nebo neadekvátní. Posouzení adekvátnosti je prvním krokem ke konečné diagnóze.
3. Dostupnost předběžného výsledku do jedné minuty dává bronchologovi možnost modifikovat průběh dalšího vyšetřování.
4. Některá další vyšetření lze provést z cytologických nátěrů, pro možnost stanovení celkové palety diagnostických a prediktivních markerů je ale nezbytné odebrat současně vzorky ke zhotovení cytobloku.
5. Zcela zásadním předpokladem úspěšnosti vyšetření je přítomnost zkušeného cytologa na sále, který průběžně provádí ROSE.

Efektivní spolupráce bronchologa a cytologa na sále je nezbytným předpokladem úspěšnosti vyšetření TBNA lymfatických uzlin hilů a mediastina, s EBUS i bez EBUS.

Všechny snímky, obrazy UZ a cytologie jsou součástí archivu autora.

LITERATURA

1. Schieppati E. Mediastinal puncture thru the tracheal carina. Rev Assoc Med Argent 1949; 63:497–499.
2. Wang KP, Brower R, Haponik EF, Siegelman S. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1983;84: 571–576.
3. Hürter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. Thorax 1992; 47:565–567.
4. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. Chest 2004; 126(1):122–128.
5. Alsharif M, Andrade RS, Groth SS et al. Endobronchial ultrasound-Guided transbronchial fine-needle aspiration. Anatomic Pathology 2008; 130: 434–443.
6. Nayak A, Sugrue Ch, Koenig S, et al.

Tabulka 4: Adekvátnost výsledku aspirace v závislosti na použití ROSE, naše zkušenosti

	TBNA-EBUS + ROSE		TBNA-EBUS bez ROSE	
	Počet	%	Počet	%
Diagnostický	65	58,6	36	44,5
Adekvátní	38	34,2	19	23,5
Neadekvátní	8	7,2	26	32
Celkem	111	100	81	100

Statistické vyhodnocení: Pearsonův 2 test, $p = 0,00004563$. Výsledek je na hladině významnosti 5 %, závislý na použité metodě (ROSE).

Tyto naše výsledky jsou ve shodě s výsledky většiny uvedené literatury.

- Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirate (EBUS-TBNA): a proposal for on-site adequacy criteria. *Diagn Cytopathol* 2012; 40(2):128–137.
7. Jeffus SK, Joiner AK, Siegel ER, et al. Rapid on-site evaluation of EBUS-TBNA Aspecimens of lymphonodes: Comparative analysis and recommendations for standardization. *Cancer Cytopathology* 2015; 123:362–372.
 8. Stoll LM, Yung RCHW, Clarc DP, et al. Cytology of endobronchial ultrasound – guided transbronchial needle aspiration versus conventional transbronchial needle aspiration. *Cancer Cytopathology* 2010; 118:278–286.
 9. Gupta D, Dadhwal DS, Agarwal R, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 2014; 146(3):547–556.
 10. Grove DA, Bechara RI, Josephs JS, et al. Comparative costs analysis of endobronchial ultrasound-guided and blind TBNA in the evaluation of hilar and mediastinal lymphadenopathy. *J Bronchol Intervent pulmonol* 2012; 19: 182–187.
 11. Madan K, Dhungana A, Mohan A, et al. Conventional transbronchial needle aspiration versus endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, with or without rapid on-site evaluation, for the diagnosis of sarcoidosis: A randomized controlled trial. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2017; 24:48–58.
 12. Tremblay A, Stather DR, MacEachern P, et al. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 340–346.
 13. Gnass M, Szlubowski A, Soja J, et al. Comparison of conventional and ultrasound-guided needle biopsy techniques in the diagnosis of sarcoidosis: a randomized trial. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125(5):321–328.
 14. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided needle aspiration. *Chest* 2004; 125:322–325.
 15. Zhu T, Zhang X, Xu J, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs. Conventional needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses: a meta-analysis. *Molecular and Clinical Oncology* 2014; 2:151–155.
 16. Vincent B, Huggins JT, Doelken P, et al. Successful real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of a hilar lung mass obtained by traversing the pulmonary artery. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 362–364.
 17. Cubero N, Salamonsen M, López-Lisbona R, et al. Transarterial EBUS-TBNA in the diagnosis of hilar lesions. *J bronch Intervent Pulmonol* 2015; 22(4):e19–e22.
 18. Naaman R, Sheikh A, Diab K. The feasibility of transvascular endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a single tertiary-care center experience with 35 patients. *Chest Annual Meeting* 2020; 1953A.
 19. Boujaoude Z, Pratter M, Abouzgheib W. Transpulmonary artery needle aspiration of hilar masses with endobronchial ultrasound. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2013; 20:349–351.
 20. Vallandaram P, Srinivasan A, Sivaramkrishnan M. Harpooning lung mass: transaortic fine needle aspiration with EBUS scope. *Chest* 2014; 2014 (3, meeting abstracts): 472A.
 21. Chin Jr. R, McBain TW, Lucia MA, et al. Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer. How many aspirates are needed? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:377–381.
 22. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, et al Transbronchial needle aspirates: how many passes per target site? *Eur Respir J* 2007; 29:112–116.
 23. Yarmus L, Akulian J, Gilbert Ch, et al. Optimising endobronchial ultrasound for molecular analysis. How many passes are needed? *Annals ATS* 2013; 6:636–643.
 24. Lee HS, Lee GK, Lee H-S, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2008; 134:368–374.
 25. Sun J, Yang H, Teng J, et al. Determining factors in diagnosing pulmonary sarcoidosis by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Ann Thorac Surg* 2015; 99:441–446.
 26. Davenport RD. Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates. *Chest* 1990; 98:59–61.
 27. Trisolini R, Cancellieri A, Tinell C, et al. Randomised trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with and without rapid on-site evaluation for lung cancer genotyping. *Chest* 2015; 148(6):1430–1437.
 28. Wong RWM, Thai A, Khor YH, et al. The utility of rapid on-site evaluation on endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration: does it make a difference? *Journal of Respiratory Medicine* 2014; article ID 245974:1–5.
 29. Schmidt RL, Witt L, Lopez-Calderon LE, Layfield LJ. The influence of rapid onsite evaluation on the adequacy rate of fine-needle aspiration cytology. *Am J Clin Pathol* 2013; 139:300–308.
 30. Seghal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. Impact of rapid on-site cytological evaluation (ROSE) on the diagnostic yield of transbronchial needle aspiration during mediastinal lymph node sampling. *Chest* 2018; 153(4): 929–938.
 31. Joseph M, Jones T, Lutterbie Y, et al. Rapid on-site pathologic evaluation does not increase the efficacy of endobronchial ultrasonographic biopsy for mediastinal staging. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:403–410.
 32. Yarmus L, van der Kloot T, Lechtzin N, et al. A randomized prospective trial of the utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirate specimens. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2011; 18:121–127.

Došlo: 23. 7. 2021

Adresa:
MUDr. Václav Šnorek
Oddělení plicní a TBC
Nemocnice České Budějovice, a. s.
B. Němcové 54
370 01 České Budějovice
Česká republika
e-mail: snorekv@gmail.com

Vliv edukačního programu se cvičením na adherenci k terapii CPAP u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe – kazuistické sdělení

M. Dvořáček¹, P. Bitnar², K. Neumannová¹

¹Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého, Olomouc

²Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SUMMARY

Effect of an educational program with exercise on CPAP adherence in patients with obstructive sleep apnea – a case study

Background: In the Czech Republic, about 70 % of patients with obstructive sleep apnea (OSA) show long-term adherence to continuous positive airway pressure (CPAP) therapy. Important means for maintaining or improving the percentage are additional and repeated education and motivation including exercise training. At present, these are not commonly used in the Czech Republic. Therefore, the main aim of the pilot study was to assess the effect of education with exercise training on CPAP adherence in patients with OSA.

Patients and Methods: Six patients with OSA were included in the study. They were divided into two groups; three patients underwent a 4-week educational/motivational program with exercise training led by a physiotherapist while the other three patients were only educated, with no additional intervention. Data on adherence to CPAP therapy were obtained from the AirView system recording the activity of a device used.

Results and Conclusion: The results indicate a positive impact of the educational/motivational program with exercise on OSA patients' adherence to CPAP therapy. Additional and repeated education and motivation with exercise could become a new role of physiotherapists in multidisciplinary OSA management.

Keywords: obstructive sleep apnea, adherence to CPAP, behavioral therapy, physiotherapy, exercise

SOUHRN

Úvod: V České republice dlouhodobou dostatečnou adherencí k terapii kontinuálním přetlakem (CPAP) vykazuje asi 70 % pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe (OSA). Důležitým prostředkem pro udržení či zvýšení těchto hodnot může být dodatečná a opakovaná edukace, zahrnující i instruktáž ke cvičení. To v současné době není v tuzemských podmínkách běžně využíváno. Proto bylo cílem zjistit, jak opakovaná edukace s instruktáží ke cvičení ovlivní adherenci pacientů k používání CPAP terapie.

Soubor a metodika: 6 pacientů se syndromem OSA podstoupilo vstupní edukaci, polovina z nich kromě úvodní edukace absolvovala 4týdenní edukačně motivační program, zahrnující instruktáž ke cvičení pod dohledem fyzioterapeuta. Druhá polovina byla pouze edukována, bez dodatečné intervence. Data o adherenci pacientů byla extrahována ze systému AirView, který zaznamenává aktivitu používaného přístroje.

Výsledky a závěr: Výsledky naznačují pozitivní vliv edukačně-motivačního programu na adherenci pacientů se syndromem OSA. Dodatečná a opakovaná edukace a motivace, včetně instruktáže ke cvičení by se tak mohla stát novou úlohou fyzioterapeuta v rámci multidisciplinárního týmu věnujícího se léčbě pacientů se syndromem OSA.

Klíčová slova: obstrukční spánková apnoe, adherence k CPAP, behaviorální terapie, fyzioterapie, cvičení

ÚVOD

Obstrukční spánková apnoe (OSA) je definována jako „onemocnění charakterizované opakujícími se epizodami úplné (apnoe) či částečné (hypopnoe) ob-

strukce horních cest dýchacích, které se vyskytují během spánku. Tyto příhody mají za následek snížení saturace hemoglobinu kyslíkem v krvi a jsou obvykle ukončeny krátkými probouzecími reakcemi [1]. Celková prevalence u dospělé populace dle

studií variuje mezi 9 % až 38 % a jako hlavní rizikové faktory se jeví mužské pohlaví, vyšší věk, body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m², obvod krku a chrápání [2]. Pro onemocnění je typická nadměrná denní spavost, jež negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů, a může stát za vznikem psychologického a kognitivního deficitu [1].

Syndrom OSA souvisí s množstvím přidružených komorbidit, z nichž dominují především onemocnění kardiovaskulárního systému [3]. Jde o srdeční selhání, onemocnění koronárních arterií, srdeční arytmie, cévní mozkovou příhodu, systémovou hypertenzi a plicní hypertenzi. Dále je také prokázána pozitivní vazba na diabetes mellitus II. typu [4], výskyt depresivních syndromů [5] nebo erektilní dysfunkci u mužů [6]. Ze zmíněného kognitivního deficitu pacienti subjektivně nejvíce popisují snížení koncentrace a problémy s pamětí a exekutivními funkcemi. Nutno podotknout, že subjektivní obtíže často nemusí korelovat s objektivním testováním. Subjektivní příznaky často souvisí s nadměrnou denní spavostí a mohou mít dopad na další faktory, jako je kvalita života, pracovní produktivita nebo častý výskyt dopravních nehod u pacientů s OSA [7,8]. Kromě snížené produktivity práce se u pacientů se syndromem OSA podařilo prokázat také vyšší míra absence v práci [9] a nižší spokojenost s jejich pracovním výkonem, která rezultuje ve vyšší náchylnost k syndromu vyhoření [10].

Zlatým standardem léčby OSA je léčba kontinuálním přetlakem (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP). Nejčastěji diskutovanou problematikou týkající se aplikace CPAP je adherence pacientů k terapii. Zahraniční zdroje uvádějí, že přibližně 15–30 % pacientů zanechá léčby ještě před jejím započítáním [11]. Z pacientů, kteří nakonec terapii začnou, pak téměř 25 % léčbu přeruší během prv-

ního roku. Data o dlouhodobě dostatečné adherenci k terapii CPAP se u různých autorů liší, nejčastěji je však v zahraničních studiích udávána adherence kolem 50 % [11,12]. V České republice byla ve studii Sovy et al. zjištěna dostatečná adherence přibližně u 69 % pacientů [13]. Právě pravidelné a dlouhodobé používání přístroje je klíčem k úspěšné terapii. Bylo prokázáno, že při ukončení terapie dochází již dříve než do dvou týdnů k recidivě nadměrné denní spavosti, zhoršené endoteliální funkci, stejně jako ke zvýšení krevního tlaku a katecholaminů v moči [14].

Historicky se za nejčastější důvod nedostatečné adherence označovaly nežádoucí účinky terapie, vycházející z technické specifikace přístroje. Většina studií se však nyní shoduje, že i když se nežádoucí účinky terapie postupně snižují, tak na adherenci pacientů to nemá vliv [15]. Jako nejčastěji udávané determinanty odmítnutí a nízké adherence k CPAP se tak jeví faktory jako obavy, jak bude pacient s maskou vypadat a jak se bude cítit, dále jak se mu léčbu podaří sladit s normálním životem a sexuálním fungováním, popřípadě další behaviorální nebo psychologické faktory [16]. Některé studie v souvislosti s léčbou hovoří přímo o stigmatizaci pacienta [17]. Dalšími důležitými faktory ovlivňujícími adherenci mohou být také tíže spánkové apnoe a nadměrná denní spavost nebo špatná titrace systému CPAP [18]. Vliv může mít také zvolení vhodného typu masky [13].

Jako nejefektivnější postup zlepšení adherence k CPAP se jeví doplnění léčby o edukaci pacienta. Důležité pro pacienta je porozumět etiologii OSA, pochopit benefity terapie a vyrovnat se s eventuálními negativy terapie [15,19]. Svou roli v kontextu dlouhodobé adherence pravděpodobně může hrát také doba začátku edukace. Dle výzkumu Dzierzew-

Tabulka 1: Charakteristika pacientů

Skupina	Skupina 1			Skupina 2		
	Pacient č. 1	Pacient č. 2	Pacient č. 3	Pacient č. 4	Pacient č. 5	Pacient č. 6
Výška (cm)	180	169	163	180	185	161
Hmotnost (kg)	105	88	76	104	106	112
BMI	32,4	30,8	28,6	46	48	39
Mallampati skóre	3	3	2	3	4	3
Friedmannova stupnice	0	3	1	3	3	0
AHI před léčbou	84,8	52,5	26	61,3	24,3	19,1
AHI při léčbě	7,1	3,5	1,3	2,5	0	3,3

Vysvětlivky: BMI – body mass index; AHI – apnoe-hypopnoe index, skupina 1 – skupina s edukačně-motivačním programem, skupina 2 – skupina bez edukačně-motivačního programu s fyzioterapeutem

skího [11] vysoká adherence při začátcích terapie předpokládá pozdější dlouhodobou kladnou adherenci. Z toho důvodu je nejdůležitější edukační program zahájit co nejdříve na počátku léčby. Edukační a motivační opatření dle Guidelines American Academy of Sleep Medicine spadají do takzvané behaviorální terapie. Dalšími prostředky behaviorální terapie je také poučení ohledně zavedení režimových opatření, jako je například snížení hmotnosti (BMI \leq 25), doporučení pravidelného cvičení, polohová terapie při spánku, zanechání kouření nebo vyhýbání se alkoholu a některým léčivům (sedativa, myorelaxancia, hypnotika) před spaním. Změna režimových opatření je důležitou součástí celého procesu léčby a jejich dodržování samo o sobě může snížit závažnost spánkové apnoe [1].

Dle některých studií jsou znalosti pacientů s OSA o jejich onemocnění nedostatečné, a to i přesto, že již dříve byli o syndromu OSA poučeni lékařem či jiným zdravotnickým personálem. Edukace, změna životního stylu a motivace (a to i opakovaná) je

tak velmi důležitou součástí léčby OSA [17,19]. V České republice je edukace a motivace u pacientů s OSA prováděna zejména lékaři a zdravotními sestrami, které pracují ve spánkových laboratořích. Tato edukace a motivace probíhá v rámci diagnostiky, nastavení nebo kontrolních vyšetření pacientů, nicméně edukace a motivace nejsou pravidelně opakované a dlouhodobě prováděné během zahájení či průběhu terapie.

CÍL

Cílem tohoto kazuistického sdělení bylo vytvořit pilotní program pro zvýšení adherence k terapii CPAP u pacientů se syndromem OSA pomocí prostředků edukačně motivačního programu, zahrnujícího i instruktáž ke cvičení. V rámci studie byly vytvořeny materiály (obrázek 1 a 2), které mohou jednotlivá pracoviště využít pro potřeby edukace svých pacientů.

Obrázek 1: Letáček „Jak vyžrát na spánkovou apnoe“ (autor: M. Dvořáček)

	Nepijte večer alkohol , abyste lépe usnuli – alkohol kvalitu spánku zhoršuje. Navíc také uvolňuje svalstvo měkkého patra, což se negativně projevuje v počtu apnoických pauz během spánku.		Omezte pobyt v posteli na nezbytně nutnou dobu. V posteli se zbytečně nepřevalujte, postel neslouží k přemýšlení .
	Nekuřte , zvláště ne před usnutím a v době nočního probuzení. Nikotin organismus povzbuzuje, kouření negativně ovlivňuje svalstvo horních dýchacích cest.		Dodržujte správnou životosprávu , pokud máte nadváhu či trpíte obezitou, tak se snažte svou hmotnost redukovat.
	Po večeri již neřešte důležitá témata, která Vás mohou rozrušit. Naopak se snažte příjemnou činností zbavit stresu a připravit se na spánek. Intenzivní psychická aktivita se nedoporučuje nejméně jednu hodinu před spaním. Televize, notebook a telefon tak do postele nepatří!		Nespěte na zádech . V této poloze jsou projevy spánkové apnoe výraznější.
	Vynechejte večer těžká jídla a poslední pokrm zařaďte 3–4 hodiny před ulehnutím. Stejně tak se nedoporučuje ani konzumace kofeinu či čaje.		Vyhnete se užívání léků , které syndrom spánkové apnoe zhoršují – hypnotika, sedativa a myorelaxancia.
	V místnosti na spaní minimalizujte hluk a světlo a zajistěte vhodnou teplotu (nejlépe 18–20 °C).		Dostatek spánku je důležitý. Dospělý člověk by měl spát v průměru 7–9 hodin . Myslete na to tedy při plánování denního rozvrhu.
	Uléhejte a vstávejte každý den (i o víkendu) ve stejnou dobu ± 15 minut .		Pravidelně používejte svěřený přístroj dle doporučení lékaře. Zároveň jej také dle instrukcí udržujte čistý .
			Docházejte na pravidelné kontroly podle doporučení lékaře: první kontrola za 1–3 měsíce po zahájení terapie PAP, další pravidelné kontroly dle domluvy s lékařem.

METODIKA

Do studie bylo zařazeno 6 pacientů (3 muži a 3 ženy) ve věku 31–72 let, kteří měli nově diagnostikovanou OSA po vyšetření na kompletní polysomnografii (PSG), a byla jim doporučena pouze léčba pomocí systému CPAP. Pacienti byli náhodně rozděleni do dvou skupin. Skupina 1 (pacienti č. 1, 2, 3) absolvovala čtyřtýdenní edukačně-motivační program, doplněný o cvičební program. Skupina 2 (pacienti č. 4, 5, 6) měla pouze vstupní edukaci. Všichni pacienti z obou skupin byli standardně poučeni a edukováni ošetřujícím lékařem o svém onemocnění a sestrou edukováni a instruováni k dennímu užívání přístroje v minimální délce 4 hodiny/den. Dále byli poučeni pověřenou osobou firmy distribuující přístroj a zaučení ohledně jeho používání.

U pacientů bylo před započatím léčby pomocí CPAP provedeno antropometrické vyšetření. Byl změřen obvod krku, hmotnost a výška, vypočten BMI

a bylo provedeno orientační hodnocení oblasti horních dýchacích cest dle Mallampatiho a Friedmanna. Osobní data pacientů byla doplněna údajem o apnoe-hypopnoe indexu (AHI), který byl stanoven při kompletní PSG, a údajem o AHI po 4 týdnech léčby (tabulka 1).

Pacienti ve skupině 1 absolvovali jednou týdně 30minutové individuální terapeutické setkání s fyzioterapeutem, po dobu 4 týdnů. Jeho obsahem byla edukace fyzioterapeutem, motivace pacienta k co nejvyšší adherenci, instruktáž pro domácí cvičební program a s pacientem byl konzultován vždy i jeho aktuální zdravotní stav. Skupina 2 byla pouze vstupně edukována lékařem a zdravotní sestrou a proběhlo u ní shodné vstupní vyšetření jako u skupiny 1. Skupina 2 neabsolvovala přídatnou terapii s fyzioterapeutem. Výstupní vyšetření proběhlo u obou skupin v odstavu 4 týdnů od začátku léčby CPAP.

Pacienti ve skupině 1. byli fyzioterapeutem edukováni pomocí prezentace, videa a letáčků (obrázek

Obrázek 2: Letáček „Cvičení k syndromu spánkové apnoe“ (Autor: M. Dvořáček, P. Bitnar)

1) Cvičení s pružnou gumou

Vzpřímený sed, dolní končetiny na šířku pánve, gumu zatížíme pod jednou nohou. Do druhé ruky uchopíme druhý konec a vedeme ji směrem nahoru a do strany, viz fotografie. Cvik provedeme 15x na každou stranu, ideálně 2x denně.



2) Cvičení s dechovým trenážerem

Provedeme hluboký nádech a snažíme se všechny tři kuličky vytáhnout ve válci až nahoru. Tam je držíme, co nejdéle to jde. Opakujeme 15x, ideálně až 5x denně.



3) Opora o lokty, na břicho

Leh na břicho, opora o lokty. Snažíme se napřímít hrudník a krční páteř, lehce se nadlehčit pod břichem. Lokty tlačíme dolů a do stran. Vydříme 15 vteřin, 5x za sebou. Cvičíme ideálně 2x denně.



4) 8 000 kroků denně

Zkuste denně ujit minimálně 8 000 kroků. Lze použít krokoměr nebo mobilní aplikaci. Lze také nahradit cvičením delším než 40 minut.

5) Zpevnění ústního dna

Zatlačte jazykem do spodních zubů a opřete dva prsty pod bradou o krk. Měli byste cítit, jak se svaly krku zpevnily. Takto držte po dobu 15 sekund. Opakujte minimálně 5x denně.



1 a 2). Prezentace obsahovala informace o etiologii onemocnění, prevalenci, typickém průběhu onemocnění, komorbiditách, možnostech léčby a tipů, jak se co nejlépe vyhnout nežádoucím účinkům přístroje. Dále bylo použito informační video, volně dostupné na webu <http://www.sleepapnea.com>. Poté pacienti obdrželi letáček „Jak vyžrát na spánkovou apnoe“ (obrázek 1), který obsahuje 13 tipů, jak zlepšit kvalitu života s OSA. Letáček byl vytvořen na základech „Desatera spánkové hygieny“, k němuž byly doplněny tipy přispívající k lepší adhezenci k terapii CPAP. Druhým předaným letáčkem bylo „Cvičení k syndromu spánkové apnoe“ (obrázek 2), obsahující 5 motivačních cviků, v nichž se pacient postupně může zlepšovat. Cviky byly vybrány na základě rešerše v dostupné literatuře o pohybové léčbě pacientů s OSA [20,21,22]. Vychází z konceptů aerobního, silového a oropharyngeálního cvičení a z konceptu plicní rehabilitace. Na prvním terapeutickém setkání byl pacientovi celý program představen a pacient byl instruován o provádění jednotlivých cvičení. V dalších třech terapeutických jednotkách pak bylo kontrolováno dodržování pokynů z obou letáčků, včetně zhodnocení provádění jednotlivých cviků, a pacient byl pozitivně motivován k jejich dalšímu plnění.

Před započítáním léčby CPAP a po 4 týdnech terapie všichni pacienti vyplnili standardizovaný dotazník Epworthské škály spavosti (ESS). Dotazník byl vyplňován online (<http://mikrospanek.cz/otestujtese/epworthska-skala-spavosti>) za dohledu terapeuta. Test byl převzat z originální studie Johnse z roku 1991 [23].

Pro správné dodržování edukačního programu může být podstatný kognitivní stav pacienta, především jeho exekutivní funkce. Rozhodli jsme se je objektivně otestovat, stejně jako u dotazníku

ESS, na počátku terapie a po 4 týdnech léčby. Nejsenzitivnějším testem je Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Testování bylo prováděno na počítači. Při WCST probandi rozdělují karty podle různých kritérií. Výsledkem jsou tři kategorie chyb – celkový počet, počet „vytrvalostních chyb“ a počet chyb „bez vytrvalosti“. Pro hodnocení testu se využívá počet „vytrvalostních chyb“ [5].

Data o adhezenci k CPAP jsme extrahovali ze systému AirView, který monitoruje každodenní užívání přístroje. Jde o cloudový systém pro dálkové sledování a řízení pacientů s poruchou spánku a respirační nedostatečností. Lze přes něj měnit nastavení přístroje na dálku a shromažďovat všechny údaje o pacientovi na jediném místě.

VÝSLEDKY

Adherence

Výsledky naměřené adherence jsou uvedeny v tabulce 2. První sloupec uvádí průměrnou dobu, kdy pacienti používali přístroj za celé sledované období. Tato data by se dala označit jako celková adherence. Druhý sloupec nezohledňuje dny, kdy pacienti přístroj vůbec nepoužili. Z celkové doby používání přístroje je patrné, že pacienti ve skupině 1 dosahují při porovnání celkové adherence výrazně vyšší hodnoty než pacienti ve skupině 2.

Nadměrná denní spavost a exekutivní funkce

Výsledky dosažené v dotazníku ESS a při testu WCST před léčbou a po 4 týdnech léčby jsou uvedeny v tabulce 3. Skóre dosažené v ESS dotazníku se snížilo u dvou pacientů ve skupině číslo 1 a u jednoho pacienta zůstalo skóre stejné, stejně tomu bylo i u pacientů ve skupině 2. Výskyt vytrvalostních chyb, což znamená lepší koncentraci, se snížil po 4 týdenní léčbě u dvou pacientů ve skupině 1, ale pouze u jednoho pacienta ve skupině 2. Za poruchu koncentrace se obecně považuje 8 a více vytrvalostních chyb.

Tabulka 2: Výsledky adherence pacientů k terapii CPAP u skupiny 1 a u skupiny 2

Skupina	Číslo pacienta	Průměrná doba používání celkově (min.)	Průměrná doba používání z nocí, kdy měl přístroj (min.)
skupina 1	1	431	461
	2	361	385
	3	411	474
skupina 2	4	172	241
	5	4	87
	6	20	151

Vysvětlivky: skupina 1 – skupina s edukačně-motivačním programem, skupina 2 – skupina bez edukačně-motivačního programu s fyzioterapeutem

DISKUZE

Adherence k terapii CPAP je u pacientů s OSA z hlediska dlouhodobě úspěšné terapie naprosto klíčová. Kromě technik používaných ke zvýšení adherence je i odborníky diskutováno, jaké jsou hodnoty ideální adherence, tzn. kolik hodin a kolik dní v týdnu by měl pacient přístroj používat. Americké Centers for Medicare & Medicaid Services v roce 2009 uvádí 4 hodiny/noc při 70 % nocí nebo 21 z 30 dní bez přeru-

Tabulka 3: Výsledky dotazníku ESS a při testu WCST před léčbou a po 4 týdnech léčby u skupiny č. 1 a 2

Skupina	Skupina 1			Skupina 2		
	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3	Pacient 4	Pacient 5	Pacient 6
ESS před léčbou	16	4	3	9	6	12
ESS při léčbě	8	3	3	7	6	6
Vytrvalostní chyby WCST před léčbou	7	9	7	9	6	11
Vytrvalostní chyby WCST při léčbě	7	7	4	9	6	6
Vytrvalostní chyby WCST před léčbou (%)	11,7	15	11,7	15	10	18,3
Vytrvalostní chyby WCST při léčbě (%)	11,7	11,7	6,7	15	10	10

Vysvětlivky: ESS – Epworthské škály spavosti, WCST – Wisconsin Card Sorting Test, skupina 1 – skupina s edukačně-motivačním programem, skupina 2 – skupina bez edukačně-motivačního programu s fyzioterapeutem

šení jako dostatečně efektivní pro léčbu. V naší pilotní studii užívání přístroje 4 hodiny a více bylo dodrženo pouze u skupiny pacientů, kteří podstupovali edukačně-motivační program. Každý týden jim během setkání bylo opakovaně zdůrazňováno, jak je pro jejich zdravotní stav důležité, aby přístroj používali alespoň 4 hodiny denně. To bylo vysvětleno během vstupní edukace lékařem a zdravotní sestrou i pacientům ze skupiny 2, nicméně to pak během vlastního užívání přístroje pacientům již nikdo znovu nepřipomínal a nevysvětloval, což může být i důvod, proč byla celková doba užívání přístroje CPAP u pacientů z této skupiny nižší. Výhodou nynějších přístrojů je to, že přímo přístroj zaznamenává, jak dlouho jej pacient používal, a můžeme tak získat objektivní data o adhezenci. V předchozích studiích totiž bylo zjištěno, že subjektivní zaznamenávání údajů o aplikaci není relevantní, neboť při něm pacienti k reálné hodnotě přidávali zhruba 1 hodinu navíc [24].

Jak již bylo zmíněno výše, podstatný vliv může mít doba začátku edukačně-motivačního programu. Výzkumy dokonce ukazují, že čím kratší dobu pacient čeká na edukaci, tím je jeho adherence vyšší. Jako dostatečná se jeví intervence alespoň během prvního měsíce léčby [17]. Pro sestavení edukačně-motivačního programu jsme využili doporučení z přehledu, který sestavil Shapiro v roce 2010 [17] a Wozniak v roce 2014 [15]. Ideální formou provedení se zdá být osobní setkání, některé studie tvrdí, že pouhá telefonická komunikace pro vyšší adhezenci nestačí. Je však nutné dodat, že

výsledky studií o zlepšení adherence jsou značně nekonzistentní a výsledný efekt je zatížen individuálními preferencí, mezilidským kontaktem nebo osobou provádějící edukaci a zabezpečující léčbu [12]. V naší pilotní studii jsme edukačně-motivační program zahájili u pacientů zároveň se zahájením používání léčby pomocí CPAP. Pacienti tak mohli každý týden s terapeutem řešit svoje osobní zkušenosti s léčbou, mít na terapeuta otázky, pokud jim bylo cokoli nejasné. Terapeut je mohl navíc motivovat, aby v léčbě nadále pokračovali. Kombinace vytvořeného letáčku „Jak vyzrát na spánkovou apnoe“ doplněná o podrobné prodiskutování každého bodu z letáčku s pacientem, byla velmi pozitivně vnímána a pacienti si více uvědomovali, co pro svůj zdravotní stav mohou udělat, což je pro úspěch léčby nezbytné. Náš edukačně-motivační program jsme ještě rozšířili o cvičení pro domácí autoterapii. Výběr cvičení pro domácí autoterapii nepochází z doporučeného postupu pro pacienty s OSA, a to z toho důvodu, že prozatím nebyl žádný optimální cvičební program pro takto nemocné vytvořen. Pro volbu jednotlivých cviků jsme vycházeli z předchozích studií a naší klinické praxe. V odborné literatuře jsou uvedeny studie, jejichž výsledky potvrzují pozitivní efekt cvičení na syndrom OSA [20,21,22], proto jsme i pacientům v naší studii doporučili provádět pravidelně cvičení, která mohou mít vliv na jejich celkový zdravotní stav. Cílem vybraných cvičení bylo, aby nebylo různých cviků mnoho, a pacient tak byl motivován ke každodennímu provádění a mohl sám pozorovat

vat, jak se zlepšuje a jaké činí pokroky v terapii (např. vyšší počet kroků/den, delší výdrž ve cviku, lepší výkon s dechovým trenažérem). Jako ideální se nám osvědčilo využití cviků s pomůckami, především s dechovým trenažérem, který byl pacienty velmi dobře přijímán. Jednotlivé cviky je nezbytné nejprve projít s fyzioterapeutem a až po kontrole jejich správného provádění je pacient může každý den cvičit v rámci domácí pravidelné autoterapie. I v současné době je možné pacientům se syndromem OSA indikovat plicní rehabilitaci [25], v jejímž rámci pacient podstoupí edukaci, vytrvalostní a silový trénink a naučí se vhodnou autosetavu cviků pro domácí rehabilitační program.

Limitem naší studie je malý počet pacientů. Pro interpretaci výsledků statistickými metodami by bylo zapotřebí získat data od vyššího počtu pacientů. V dalších výzkumech by bylo vhodné i vyhodnotit, zda je základní edukace dostatečná (znalost onemocnění, porozumění terapii), nebo zda je potřebné tuto základní edukaci rozšířit o dlouhodobější edukačně-motivační program. I když se jedná o pilotní práci, tak vytvořené materiály by mohly pomoci v klinické praxi pacientům, aby získali lepší představu nejen o své nemoci, ale i o tom, jak mohou oni samotní více ovlivnit svoji léčbu OSA.

ZÁVĚR

Výsledky z uvedených kazuistik naznačují, že prostředky edukačně-motivačního programu kombinované s domácím pravidelným cvičením, aplikované během 4 týdnů po zahájení léčby CPAP, by mohly mít pozitivní vliv na adherenci pacienta k terapii. Nicméně ověření účinku edukačně-motivačního programu, spojeného s pravidelným cvičením, vyžaduje provedení randomizované kontrolované studie s vyšším počtem pacientů s OSA. Edukačně-motivační programy rozšířené o pravidelné cvičení by mohly být realizovány v rámci fyzioterapeutické intervence, a fyzioterapeut by se tak mohl stát součástí multidisciplinárního týmu, který poskytuje léčbu pacientům se syndromem OSA.

PODĚKOVÁNÍ

Poděkování za pomoc při náboru pacientů a tvorbě edukačních materiálů patří MUDr. Kateřině Seltreichové, PhD. z Centra pro poruchy spánku při Nemocnici Na Homolce.

LITERATURA

- Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(5):273–285.
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 2017; 34:70–81.
- Genzor S, Kolek V, Prasko J, Vanek J. Příčiny úmrtí pacientů s obstrukční spánkovou apnoí léčených pozitivním přetlakem. *Stud pneumol phthiseol* 2019; 79(6):208–213.
- Butt M, Dwivedi G, Khair O, Lip GY. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2010; 139(1):7–16.
- Werli KS, Otuyama LJ, Bertolucci PH, et al. Neurocognitive function in patients with residual excessive sleepiness from obstructive sleep apnea: a prospective, controlled study. *Sleep Med* 2016; 26:6–11.
- Pascual M, de Batlle J, Barbé F, et al. Erectile dysfunction in obstructive sleep apnea patients: A randomized trial on the effects of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). *PLoS One* 2018; 13(8):e0201930.
- Vaessen TJ, Overeem S, Sitskoorn MM. Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2015; 19:51–58.
- Karimi M, Hedner J, Lombardi C, et al. Driving habits and risk factors for traffic accidents among sleep apnea patients: a European multi-centre cohort study. *J Sleep Res* 2014; 23(6):689–699.
- Jurado-Gómez B, Guglielmi O, Gude F, Buena-Casal G. Workplace accidents, absenteeism and productivity in patients with sleep apnea. *Arch Bronchoneumol* 2015; 51(5):213–218.
- Guglielmi O, Jurado-Gómez B, Gude F, Buena-Casal G. Job stress, burnout, and job satisfaction in sleep apnea patients. *Sleep Med* 2014; 15(9):1025–1030.
- Dzierzewski JM, Wallace DM, Wohlgenuth WK. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure in Existing Users: Self-Efficacy Enhances the Association between Continuous Positive Airway Pressure and Adherence. *J Clin Sleep Med* 2016; 12(2):169–176.
- Wickwire EM, Lettieri CJ, Cairns AA, Collop NA. Maximizing positive airway pressure adherence in adults: a common-sense approach. *Chest* 2013; 144(2):680–693.
- Sova M, Vališová Z, Hobzová M, et al. Adherence k terapii obstrukční spánkové apnoe pomocí kontinuálního přetlakového dýchání – observační studie. *Stud pneumol phthiseol* 2016; 76(6):219–225.
- Köhler M, Stoewhas AC, Ayers L, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(10):1192–1199.
- Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; CD007736.
- Broström A, Nilsen P, Johansson P, et al. Putative facilitators and barriers for adherence to CPAP treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a qualitative content analysis. *Sleep Med* 2010; 11(2):126–130.
- Shapiro GK, Shapiro CM. Factors that influence CPAP adherence: an overview. *Sleep Breath* 2010; 14(4):323–335.
- Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, et al. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011; 15(6):343–356.
- Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014; 383(9918):736–747.
- Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, et al. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(10):962–966.
- Mohamed AS, Sharshar RS, Elkhalay RM, Serageldin SM. Upper airway muscle exercises outcome in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2017; 66:121–125.
- Neumannová K, Hobzová M, Sova M, Prasko J. Pulmonary

- rehabilitation and oropharyngeal exercises as an adjunct therapy in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep medicine* 2018; 52:92–97.
23. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6): 540–545.
24. Engleman HM, Asgari-Jirhandeh N, McLeod AL, et al. Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: a patient survey. *Chest* 1996; 109(6):1470–1476.
25. Neumannová K, Zatloukal J, Koblížek V. Doporučený postup plicní rehabilitace. In: Kolek V. a kolektiv. *Doporučené postupy v pneumologii*, 3. aktualizované vydání. Praha, Maxdorf 2019; s. 564–606.

Došlo: 12. 10. 2020

Adresa:

Mgr. Martin Dvořáček
Katedra fyzioterapie
Fakulta tělesné kultury
Univerzity Palackého
třída Míru 117
771 11 Olomouc
Česká republika
e-mail: Dvorka.martin@gmail.com

Erratum

V 6. čísle *Studia pneumologica et phthiseologica* roku 2019 v článku Svatoň M, Jakubíková L, Hrnčiarik M, Koubková L, Fischer O, Čoupková H, Černovská M, Dlouhá Z, Krejčí J, Vlášek T, Doležal D, Tůzová T, Šafanda M, Hurdálková K, Bařinová M. Vliv klinických parametrů na výsledky léčby erlotinibem ve 2. a 3. linii léčby pacientů bez prokázané EGFR mutace s pokročilým NSCLC (*Stud Pneumol Phthiseol* 201; 79(6):214–222) byl chybně označen grant, za jehož podpory článek vznikl. Správné číslo grantu je 17-30748A.

Stručná informace o úmrtnosti na respirační onemocnění v roce 2019 v České republice

V. Vondra¹, M. Malý²

¹Pneumologické a alergologické oddělení, Praha 5-Smíchov;

²Státní zdravotní ústav, Praha 10

O úmrtnosti v roce 2019 v České republice (ČR) referujeme proto, že v dalších letech budou tyto údaje určité modifikovány úmrtností na coronavirové infekce. V roce 2019 zemřelo v ČR celkem 112 362 obyvatel (muži 57 339, ženy 55 023). Na prvním místě byly nemoci oběhové soustavy (muži 22 328, ženy 25 065, celkem 47 393), následují zhoubné nádory (muži 15 936, ženy 12 933, celkem 28 869), na třetím místě nemoci dýchací soustavy (muži 4 461, ženy 3 731, celkem 8 192). Tyto tři příčiny představují 75 % všech případů úmrtí v populaci ČR. V tabulce jsou zařazeny respirační příčiny úmrtí dle mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10): respirační nemoci (J 00–J 99), zhoubné novotvary dolních dýchacích cest (C 33, C 34) a Tbc plic (A 15, A 16). Pořadí respiračních příčin úmrtí je seřazeno v absolutních a relativních počtech na 100 000 obyvatel od nejvyšších po nejnižší. Z celkového absolutního počtu 13 545 zemřelých bylo 7 957 mužů, 5 588 žen. V ČR v roce 2019 byly třemi hlavními příčinami úmrtí s četností tisíců: zhoubné novotvary (5 334), záněty plic (3 451) a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) (3 318). Znamenají 89,8 % všech respiračních příčin úmrtí. Z hlediska pohlaví převažovala úmrtnost u mužů: u zhoubných novotvarů 1,9krát, u CHOPN 1,4krát, ale u zánětů plic jen 0,7krát. Nejvýraznější rozdíly v úmrtnosti mezi respiračními nemocemi s četností tisíců nebo set by-

ly podle pohlaví u astmatu dospělých v roce 2019. Z celkového počtu 182 zemřelých na astma v dospělém věku byla úmrtnost žen dvojnásobná (122) než mužů (60). Mezi mladistvými ve věku 0–19 let v ČR v roce 2019 na astma neumřel nikdo.

Rozdíly v úmrtnosti na respirační příčiny mezi rokem 2018 a rokem 2019 byly v absolutních i v relativních počtech na 100 000 obyvatel malé. Celkový počet zemřelých klesl o 0,5 % (13 619/13 545). Rozdíly absolutních počtů zhoubných nádorů: muži 3 404/3 481 (+2,3 %), ženy 1 871/1 853 (–1,0 %), celkem 5 275/5 334 (+1,1 %), záněty plic: muži 1 787/1 705 (–4,6 %), ženy 1 664/1 695 (+1,9 %), celkem 3 451/3 400 (–1,5 %), CHOPN: muži 2 010/ 1 945 (–3,2 %), ženy 1 393/1 373 (–1,4 %), celkem 3 403/3 318 (–2,5 %). Největší změny úmrtnosti ze všech nemocí uvedených v tabulce byly u astmatu. Počty zemřelých na astma u dospělých stouply v roce 2019 proti roku 2018 u mužů o 18 % (z 51 na 60), u žen o 27 % (z 96 na 122), celkem o 24 % (ze 147 na 182). Absolutní počet 182 v roce 2019 byl nejvyšším počtem dospělých zemřelých na astma od roku 1992. U mladistvých od 0 do 19 let věku v ČR v letech 2018 a 2019 nikdo na astma neumřel, podobně ani v letech 2016 a 2017 (v tisku).

Zdroj: ČSÚ – Zemřelí podle podrobného seznamu příčin smrti, pohlaví a věku, ČR r. 2018, 2019, tab. G 05.

Tabulka: Respirační příčiny úmrtnosti v roce 2019 v České republice

(Pořadí diagnóz dle absolutních celkových počtů)

Pořadí	Diagnóza (kód)	Absolutní počty			Relativní počty na 100 000 obyvatel		
		muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem
1	Zhoubné nádory průdušnice, průdušky a plic (C33, C34)	3 481	1 853	5 334	66,22	34,24	49,99
2	Záněty plic (J12-J18)	1 787	1 664	3 451	33,99	30,74	32,35
3	CHOPN (J40-J44)	1 945	1 373	3 318	37,00	25,37	31,10
4	Jiné nemoci dýchací soustavy postihující hlavně intersticiu (J80-J84)	233	147	380	4,43	2,72	3,56
5	Akutní bronchitida, akutní bronchiolitida, neurčená akutní infekce dolních dýchacích cest (J20-J22)	131	168	299	2,49	3,10	2,80
6	Chřipka (J09-J11)	127	103	230	2,42	1,90	2,16
7	Astma (J45, J46)	60	122	182	1,14	2,25	1,71
8	Respirační selhání nezařazené jinde (J96)	51	48	99	0,97	0,89	0,93
9	Nemoci plic způsobené jinými zevními činiteli (J67-J70)	36	53	89	0,68	0,98	0,83
10	Hnisavé a nekrotické stavy dolní části dýchacího ústrojí (J85, J86)	24	18	42	0,46	0,33	0,39
11	Pneumoniózy (J60-J65)	25	2	27	0,48	0,04	0,25
12	Akutní infekce horních cest dýchacích (J00-J06)	12	14	26	0,23	0,26	0,24
13	Jiné nemoci pohrudnice (J90-J94)	18	7	25	0,34	0,13	0,23
14	TBC dýchacího ústrojí (A15-A16)	15	4	19	0,29	0,07	0,18
15	Jiné nemoci horních cest dýchacích (J30-J39)	7	7	14	0,13	0,13	0,13
16	Jiné poruchy dýchací soustavy (J98)	5	5	10	0,10	0,09	0,09
1-3	Tisíce (89,35 %)	7 213	4 890	12 103	137,21	90,35	113,44
4-7	Stovky (8,05 %)	551	540	1 091	10,48	9,98	10,23
8-16	Desítky (2,59 %)	193	158	351	3,67	2,92	3,29
1-16	Celkem (100 %)	7 957	5 588	13 545	151,36	103,24	126,95

Obsah 81. ročníku

I. Solovič: Tuberkulóza v čase pandémie covid-19	3
K. Doležalová, V. Koblížek, P. Pohunek, M. Vašáková: Doporučený postup pro vyšetření a léčbu dětských kontaktů s tuberkulózou	5
O. Kudela, Z. Skácel, Z. Pekárek, V. Bártů, I. Čierná-Peterová: Ambulantní péče o nemocné s covid-19. Stručný poziční dokument ČPFS ČLS JEP (únor 2021)	10
K. Brat, O. Venclíček, V. Herout, J. Ruta, M. Blažek, L. Stehlík, D. Havel, F. Casas-Mendez, P. Dostál, V. Černý: Hospitalizační léčba covid-19. Poziční dokument České pneumologické a ftizeologické společnosti – únor 2021	13
M. Doubková, D. Kindlová, M. Doubek: Plicní eozinofilní syndromy	31
J. Wallenfels: Nová definice WHO extenzivně rezistentní tuberkulózy (XDR-TB)	41
J. Homolka: Doc. MUDr. Otakar Měřička, CSc. – oslavil 85. narozeniny	42
D. Magula, P. Kabaivanov, I. Solovič: K životnému jubileu primára MUDr. Bohumila Matulu	43
P. Nykodýmová: Navždy nás opustil prim. MUDr. Jiří Balý	45
Obsah 80. ročníku	46
Rejstřík 80. ročníku	47
V. Koblížek: Úvodník	51
V. Šnorek: CHOPN u rezidentů domovů pro seniory	53
P. Horová, K. Neumannová: Vliv posturálně dechového tréninku na mimojícnové projevy gastroezofageálního refluxu u pacientky s asthma bronchiale	57
P. Pobeha, J. Hack, P. Joppa: Experimentálne využitie CPAP prístroja na núdzovú „High flow“ respiračnú podporu	64
M. Šterclová: Exogenní alergická alveolitida – doporučený postup pro diagnózu, léčbu a sledování	70
M. Štefániková, P. Kubáň, Z. Chovancová, J. Skříčková, M. Doubková: Cytokiny v kondenzátu vydechaného vzduchu u asthma bronchiale a idiopatické plicní fibrózy	78
L. Fila, D. Rakita, M. Marel: Zamyšlení nad některými statistikami pandemie SARS-CoV-2: střeoevropská perspektiva	88
I. Solovič: Primár doc. MUDr. Ivan Majer, CSc. – sedemdesiatročný	92
M. Marel: Vzpomínka na prof. R. W. Lighta	93
D. Magula, P. Kabaivanov: In memoriam – Primár MUDr. František Dvořák (1933–2021)	95
M. Svatoň: Plicní karcinom – pokroky v léčbě	99
M. Svatoň, M. Pešek, G. Krákorová, T. Vaněček, J. Baxa: Úspěšná léčba českého pacienta s plicním adenokarcinomem s BRAF V600E mutací dabrafenibem plus trametinibem	101
S. Genzor: Inhalační anticholinergika s dlouhodobým účinkem v léčbě asthma bronchiale	106
H. Bartáková, V. Válková, J. Vydra: Bronchiolitis obliterans syndrom jako projev chronické reakce štěpu proti hostiteli po allogenní transplantaci krvetvorných buněk	112
S. Genzor, J. Prasko, J. Vanek, P. Jakubec, S. Nadjarpour, M. Sova: Plicní hyperinflace u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí léčených kontinuálním pozitivním přetlakem – pilotní studie	121
M. Šterclová, M. Vašáková: Definice progredujících fibrotizujících intersticiálních plicních procesů a přístup k nemocnému	126
T. I. Kalenchic, N. S. Didenko, S. L. Kabak, I. V. Korenevskaya: Velká pneumatokéla jako plicní komplikace u pacienta s covid-19: kazuistika	130
M. Teřl: Astma a poezie (nikoho nezabije)	139
J. Novosad, I. Krémová: Přínos vyšetření eozinofilů v periferní krvi (nejen) u astmatu	143

M. Ščurek, B. Jakubíčková, K. Brat, M. Doubková: Biologická léčba bronchiálního astmatu: současný stav a výhled do budoucna	159
J. M. Hartinger, V. Vaněček, T. Slisz, M. Vetchá, M. Teřl: Monoklonální protilátky pro léčbu astmatu v terénu obezity	168
G. Kuriplachová, L. Derňárová, L. Kendrová, A. Hudáková, S. Cibříková, B. Grešš Halász: Dodržiavanie vybraných nefarmakologických postupov u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc	175
Výbor ČPFS v roce 2021 vyhlašuje dvě publikační soutěže	183
M. Šterclová: Lesk a bída telomér	187
M. Žurková, P. Jakubec, V. Lošťáková, F. Čtvrtlík, E. Kriegová: Nové možnosti terapie progredujícího fibrotizujícího fenotypu sarkoidózy	191
Ž. Varényiová, V. Martinů, J. Uhlík, K. Benešová, A. Holubová, L. Bořek-Dohalská, P. Dvořáková, P. Pohunek: Primární ciliární dyskineze – detekce a protokol záchytu v dospělé populaci	198
V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšovská, M. Šnorek: Pohledy pneumocytologa 1: Periferní plicní nálezy	204
I. Janíčková: Plicní postižení při revmatoidní artritidě a metotrexátová pneumonitida	209
M. Kopecký, M. Skála, K. Neumannová, V. Koblížek: Post-covid syndrom/postižení – definice, diagnostika a klasifikace. Stručný poziční dokument ČPFS ČLS JEP (aktualizace předchozího dokumentu, červen 2021)	215
V. Hytych: Úvodník	227
J. Kufa, P. Jakubec, M. Žurková, E. Kriegová, O. Janča, Z. Kovaříková, L. Fila, J. Havlín, R. Lischke: Zkušenosti se zařazováním pacientů na WL k LuTx a (následnou) potransplantační péči na Klinice plicních nemocí a TBC v Olomouci	228
M. Sova, S. Genzor, E. Sovová, M. Sovová, K. Moravcová, S. Nadjarpour, U. Khan: Nárůst prevalence setrvalé hypertenze u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe mezi lety 2009 a 2019	237
O. Zela, M. Sova, S. Genzor: Antibiotická léčba u onemocnění covid-19	242
V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšovská, M. Šnorek: Pohledy pneumocytologa 2: Nádory exofyticky rostoucí, viditelné bronchoskopem	246
M. Žurková, P. Jakubec, V. Lošťáková, F. Čtvrtlík, E. Kriegová, P. Horák, M. Skácelová, M. Žurek: Nové možnosti terapie nintedanibem u nemocných s plicním postižením v rámci systémové sklerodermie	252
P. Pobeha, J. Hack, P. Joppa: Využití CPAP přístroja na núdzovú „High flow“ respiračnú podporu s využitím prietokomera na dosiahnutie vysokej inspiračnej frakcie kyslíka	258
Ediční plán 2022	259

Rejstřík 81. ročníku

akutní fáze covid-19	1/10	benralizumab	4/159
allogenní transplantace krevetvorných buněk (alloHSCT)	3/112	biologická léčba bronchiálního astmatu	4/159
ambulantní péče o nemocné s covid-19	1/10	BMI	4/168
antibiotika	6/242	bodyplethysmografie	3/121
antifibrotická léčba	2/70	BRAF V600E	3/101
antifibrotika	3/126	bronchiální astma	4/159
asthma bronchiale	1/31, 2/57, 2/78, 3/106, 4/139, 4/143, 4/159	bronchiolitis obliterans syndrom (BOS)	3/112
		bronchoskopie	5/204, 6/246
		covid-19	1/3, 1/10, 1/13, 5/215, 6/242

- covid-19 pneumonie 3/130
 CPAP 6/258
 C-reaktivní protein 6/242
 CT hrudníku 3/130
 cytoblok 5/204
 cytokiny 2/78
 cytologie 5/204, 6/246
 dabrafenib 3/101
 definice post-covid syndromu 5/215
 dechový trénink 2/57
 diagnostika EAA 2/70
 diagnostika post-covid syndromu 5/215
 diagnostika primární ciliární dyskineze 5/198
 doporučený postup TBC 1/5
 doporučený postup EAA 2/70
 dupilumab 4/159
 eozinofilní granulocyty 1/31
 eozinofilní plicní infiltráty 1/31
 eozinofilní syndromy 4/143
 eozinofily 4/143, 4/168
 eozinopenie 4/143
 exacerbace 4/175
 exofyticky rostoucí nádory bronchů 6/246
 exogenní alergická alveolitida 2/70
 extenzivně rezistentní tuberkulóza 1/41
 farmakodynamika 4/168
 farmakokinetika 4/168
 fixní trojkombinace 3/106
 FVC 5/191
 gastroezofageální reflux 2/57
 HFNO 2/64, 6/258
 histologie 6/246
 hospitalizační léčba covid-19 1/13
 HRCT 2/70, 3/126
 hypereozinofilie 4/143
 CHOPN 2/51, 2/53, 4/175
 chronická reakce štetu proti hostiteli
 (cGVHD) 3/112
 chronická respirační insuficience 4/175
 idiopatická plicní fibróza 2/78
 IGRA 1/5
 inhalační cholinergika 3/106
 intersticiální plicní postižení 5/209, 6/252
 isoniazid 1/5
 kašel 2/57
 klasifikace post-covid syndromu 5/215
 kondenzát vydechaného vzduchu 2/78
 LAMA 3/106
 léčba asthma bronchiale 4/139, 4/168
 léčba dětských kontaktů s TBC 1/5
 léčba EAA 2/70
 léčba CHOPN u rezidentů domovů
 pro seniory 2/53
 LTBI 1/5
 maskovaná hypertenze 6/237
 maskovaná nekontrolovaná hypertenze 6/237
 mepolizumab 4/159
 metotrexát 5/209
 metotrexátová pneumonitida 5/209
 monoklonální protilátky 4/168
 nefarmakologická léčba CHOPN 4/175
 nintendanib 5/191, 6/252
 nová definice WHO XDR-TB 1/41
 NSCLC 3/101
 obezita 4/168
 obstrukční spánková apnoe 3/121, 6/237
 omalizumab 4/159
 oxygenoterapie 1/13
 pandemie covid-19 6/242
 periferní plicní nálezy 5/204
 plicní adenokarcinom 3/101
 plicní fibróza 3/126
 plicní hyperinflace 3/121
 plicní karcinom 3/99
 pneumatokéla 3/130
 pneumonie 1/13, 6/242
 post-covid syndrom 5/215
 poziční dokument ČPFS ke covid-19 1/10, 1/13
 prevence CHOPN 4/175
 primární ciliární dyskineze 5/198
 progredující fibrotizující fenotyp 5/191
 progredující fibrotizující intersticiální
 plicní proces 3/126
 prokalcitonin 6/242
 předtransplantační vyšetření 6/228
 přístroj CPAP 2/64
 rehabilitační léčba 2/57
 reslizumab 4/159
 respirační podpora 2/64
 respirační selhání 1/13
 revmatoidní artritida 5/209
 ROSE 5/204
 sarkoidóza 5/191
 síla dýchacích svalů 2/57
 silikóza 3/126
 sklerodermie 6/252
 subakutní fáze covid-19 1/10
 systémová sklerodermie 6/252
 teloméry 5/187
 terapie CPAP 3/121
 terapie primární ciliární dyskineze 5/198
 těžké astma 3/106, 4/168
 trametinib 3/101
 transplantace plic 6/228
 tuberkulóza 1/3, 1/5
 usilovná vitální kapacita 6/252
 virus SARS-CoV-2 1/13, 2/88
 vysokoprůtoková nazální oxygenoterapie 2/64
 waiting list 6/228