



ISSN 1335-3985

Ročník 5
2003

RESPIRO

2-2003

**Časopis pre kontinuálne
vzdelávanie v pneumológii
a ftizeológii**

- **Mikrobiologická diagnostika infekcií
dolných dýchacích ciest (2. časť)**
- **Postihnutia pľúc pri reumatoidnej artritíde**
- **GERD a chronický kašeľ**
- **Cudzie telesá v tracheobronchiálnom
strome**
- **Edukácia inhalačnej techniky pri astme**



Veľa zdravia, úspechov a výdrže v ťažkých časoch želá

Ladislav Chovan



RESPIRO, ročník 5, 2003, č. 2
Časopis pre kontinuálne vzdelávanie
v pneumológii a ftizeológii

Vydavateľ: LB International, spol. s r. o.
Rezedová 1, 821 01 Bratislava
tel.: 02/4333 0550, 4829 6248
fax: 02/4333 0550
e-mail: lbi@stonline.sk

Redakčná rada:
šéfredaktor: doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc.
Katedra tbc a respiračných chorôb SZU,
NÚ TaRCH Bratislava – Podunajské Biskupice
zástupca šéfredaktora:
prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.
NÚ TaRCH Bratislava – Podunajské Biskupice

Členovia redakčnej rady:
A. J. Krzywiecki (Zabrze, Poľsko)
J. Homolka (Praha, ČR)

V. Kašák (Praha, ČR)
V. Kolek (Olomouc, ČR)
S. Kos (Janov, ČR)
J. Musil (Praha, ČR)
M. Pešek (Plzeň, ČR)
V. Špičák (Praha, ČR)
V. Votava (Praha, ČR)
P. Zatloukal (Praha, ČR)
A. Baján (Bratislava, SR)
P. Bánovčín (Martin, SR)
P. Beržinec (Nitra – Zobor, SR)
M. Černá (Bratislava, SR)
M. Hájková (Bratislava, SR)
M. Hrubíško (Bratislava, SR)
P. Kasan (Bratislava, SR)
P. Kukumberg (Bratislava, SR)
H. Leščišinová (Bardejov, SR)
I. Majer (Bratislava, SR)
V. Parrák (Bratislava, SR)
Š. Petříček (Nitra – Zobor, SR)
V. Pohanka (Dolný Smokovec, SR)
E. Rajecová (Bratislava, SR)
E. Rovenský (Kvetnica, SR)
E. Rozborilová (Martin, SR)
D. Salát (Štrbské pleso, SR)
I. Solovič (Vyšné Hágy, SR)
M. Švejnochová (Bratislava, SR)
K. Virsík (Bratislava, SR)

O b s a h

Mikrobiologická diagnostika najčastejších bakteriálnych a mykotických infekcií dolných častí dýchacích ciest (časť 2)	4
Postihnutia pľúc pri reumatoidnej artritíde	7
Bronchoskopická diagnostika rakoviny pľúc na TaRCH oddelení NsP Žilina v r. 1997 – 2001	14
Gastroezofágna refluxná choroba (GERD) a chronický kašeľ	18
Cudzie telesá v tracheobronchiálnom strome	20
Eozinofilné pľúcne infiltráty	25
Klinické sledovanie účinnosti a bezpečnosti montelukastu v liečbe astmy u detí	27
Vedia pacienti s astmou správne používať dávkovacie spreje?	31
Bezfreónové inhalačné kortikosteroidy	32
Multirezistná tuberkulóza v pobaltských krajinách (správa z monitorovacej misie WHO)	32
Advances in Respiratory Medicine Londýn, NHLI, 28. 04 – 02. 05. 2003	34
Úloha imunoprofylaxie pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc	39
Správa z kongresu: 17. Výročná Severoamerická konferencia o cystickej fibróze, Anaheim, Kalifornia, USA.	40
Lekári výtvarníci	41
Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology Current Opinion in Pulmonary Medicine Novým časopisům na cestu k českým a slovenským čtenářům	41
Praktický postup pri privatizácii zdravotníckych činností	43
Pokyny pre prispievateľov	46

Mikrobiologická diagnostika najčastejších bakteriálnych a mykotických infekcií dolných častí dýchacích ciest

MIKROBIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF THE MOST COMMON BACTERIAL AND FUNGAL INFECTIONS OF THE LOWER AIRWAYS

Časť 2.

L. Langšádl

Oddelenie klinickej mikrobiológie

Národný ústav tuberkulózy a respiračných chorôb

Súhrn: Mikrobiologická diagnostika najčastejších bakteriálnych a mykotických infekcií dolných častí dýchacích ciest.

Cieľom práce bolo zoznámiť s možnosťami mikrobiologickej diagnostiky infekcií dolných častí dýchacích ciest a ich komplikácií. Sú tu uvedené možnosti mikrobiologickej diagnostiky pôvodcov infekcií pri empyeme pľúc, pľúcnom abscese. Práca je zameraná tiež na možnosti mykologickej diagnostiky aspergilózy, systémovej kandidózy a laboratórnej diagnostiky *Pneumocystis jiroveci* /carini/.

Kľúčové slová: infekcie dýchacích ciest, empyém pľúc, absces pľúc, aspergilóza, systémovej kandidóza, *Pneumocystis jiroveci*.

Abstract: Microbiological diagnostics of the most common bacterial and fungal infections of the lower airways.

Aim of the paper is to provide physicians with recent information about microbiological diagnostics of lung empyema and lung abscess. Paper is also focused on mycological diagnostics of aspergilosis, systemic candidosis and pneumocystis jiroveci pneumonia.

Keywords: respiratory infections, lung empyema, lung abscess, aspergillosis, systemic candidosis, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia.

Mikrobiologická diagnostika komplikácií pneumónie

Empyém hrudníka

Empyem hrudníka je chorobný stav, pri ktorom nachádzame v pleurálnej dutine hnis, alebo tekutinu produkovanú infekčným tkanivom. Najčastejšie vzniká ako komplikácia pneumónie, poranenia hrudníka a ako nozokomiálna infekcia po chirurgickom výkone na hrudníku. Vzniká tiež v dôsledku abscesu pľúc, alebo perforácie ezofágu. Mikrobiálna infekcia pleurálnej dutiny je dôsledkom rozsevu infekcie krvnou cestou, kontaktného prenosu z infikovaného pľúcneho tkaniva, kontaminovaného chirurgického nástroja, alebo z otvoreného poranenia pľúc.

Mikrobiálnymi pôvodcami môžu byť baktérie, mykotické organizmy alebo paraziti. Z bakteriálnych pôvodcov sú to najčastejšie:

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* a *Mycobacterium tuberculosis*. *Staphylococcus aureus* nachádzame u 90% empyemov vo všetkých vekových kategóriách pacientov. U chronicky chorých pacientov a u alkoholikov sa izoluje aj *Klebsiella* spp. (1,2).

Vzorky biologického materiálu sa získavajú thorakocentézou, čo je výkon, pri ktorom sterilná ihla preniká do pleurálnej dutiny. Vzorka pleurálnej tekutiny sa odosiela do laboratória na bakteriologickú aeróbnou, anaeróbnou a mykologickú kultiváciu.

Pri odbere vzorky na anaeróbnou kultiváciu treba dodržiavať okrem pravidiel asepsy aj podmienky anaeróbného odberu. Vzorku na anaeróbnou kultiváciu je vhodné poslať do laboratória v sterilnej injekčnej striekačke, z ktorej bol po odbere piestom vytlačený prebytočný

vzduch. Na ihlu sa nasadí sterilná gumená zátka. V našom ústave sa osvedčil odber pleurálnej tekutiny do aeróbnej a anaeróbnej hemokultivačnej nádoby BACTEK® BBL a ich uloženie do prístroja BACTEK® BBL určeného na rýchle vyšetrenie hemokultív. Týmto spôsobom je podstatne zrýchlené zisťovanie aeróbnych a anaeróbnych mikroorganizmov a je zabezpečené aj dokonalé anaeróbne prostredie pre mikroorganizmy vo vzorke od odberu vzorky až po ukončenie kultivácie.

Absces pľúc

Absces pľúc je ohraničený zápalovo nekrotizujúci proces v pľúcnom tkanive, ktorý vznikol v dôsledku infekcie, alebo nádorového ochorenia. V predantibiotickej ére bol absces pľúc najčastejšou infekčnou komplikáciou stomatologických výkonov a tonzilotómii. Vznikol v dôsledku aspirácie častíc kontaminovaných normálnou flórou ústnej dutiny.

V súčasnosti vzniká najčastejšie v dôsledku aspirácie jedla, alebo zvratkov. Príčinou aspirácie môže byť: bezvedomie, orofaryngeálna alebo ezofageálna dysfunkcia.

Aspirácia sa najčastejšie vyskytuje u alkoholikov, pacientov s poruchami vedomia, pri predávkovaní liekmi, pri celkovej anestézii a pri zvracaní. Rizikovými faktormi sú aj neurologické ochorenia, ako sú napr. cerebrovaskulárne príhody, myastenia gravis, amyloτροφická laterálna skleróza a iné. Samotná aspirácia žalúdočného obsahu nemusí byť vždy príčinou pľúcneho abscesu. Dôležité je množstvo aspirovaných mikroorganizmov. Kyslý obsah žalúdka obsahuje minimálny počet mikroorganizmov a preto je často len príčinou chemickej pneumonitídy. Orogingiválny materiál u pacientov so zanedbaným chrupom a hygienou ústnej dutiny obsahuje značné bakteriálne inokulum, ktoré môže byť príčinou pľúcneho abscesu (3,4). Pľúcne abscesy spôsobujú baktérie, mykotické organizmy, parazity a mykobaktérie.

Zmes anaeróbnych a aeróbnych mikroorganizmov je v 90% prípadov príčinou pľúcneho abscesu (5). Najčastejšie izolované mikroorganizmy uvádza tabuľka 11.

Odber materiálu z pľúcneho abscesu umožňujú invazívne metódy, akými sú transtracheálna aspirácia a bronchoskopia. Tieto sa používajú len u pacientov s atypickou formou pľúcneho abscesu, alebo vtedy, keď empirická antibiotická liečba je neúspešná. Kultivačné a mikroskopické vyšetrenie spúta má len minimálnu výpovednú hodnotu pre odhad etiologického pôvodcu pľúcneho abscesu. Spútum je pri odbere väčšinou kontaminované flórou osídľujúcou ústnu dutinu. Len v 30% prípadov, kedy je pľúcny absces združený s výskytom empyému hrudníka, poskytuje kultivácia obsahu pleu-

Tabuľka 11. Najčastejšie izolované mikroorganizmy

Anaeróbne mikroorganizmy

Peptostreptococcus spp.
Fusobacterium nucleatum
Fusobacterium necrophorum
Porphyromonas spp.
Prevotella melaninogenica
Nocardia asteroides
Actinomyces spp.

Aeróbne mikroorganizmy

Staphylococcus aureus
E.coli
Klebsiella pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa
Streptococcus pyogenes
Haemophilus influenzae

ránej dutiny dostatočnú informáciu o bakteriálnych pôvodcoch abscesu pľúc (6).

Mykologická diagnostika

• Súčasné možnosti mikrobiologickej diagnostiky invazívnej aspergilózy.

Za definitívnu diagnózu invazívnej aspergilózy sa považuje dôkaz pomocou dvoch typov vyšetrení.

- a) Histopatologický dôkaz vetvených nepigmentovaných hýfov o šírke 2-4 μ.
- b) Izolácia Aspergillus spp. získaného zo vzoriek biologických materiálov odobratých z orgánov postihnutých infekciou, alebo biopsiu z nich.

Histologické vyšetrenie aspergilových infekcií len naznačuje a kultivačné vyšetrenie ju potvrdzuje (7). Dôvodom je skutočnosť, že mikroskopickým alebo histologickým vyšetrením nemožno odlíšiť Aspergillus od iných vláknitých mykotických organizmov (8). Z krvi (9), likvoru a kostnej drene sa Aspergillus spp. izoluje len zriedkavo. Jeho izolácia z dýchacích ciest u imunokompetentných pacientov je často len dôsledkom ich kolonizácie. Naopak u imunokompromitovaných pacientov znamená izolácia Aspergillus spp. väčšinou infekciu, čo platí predovšetkým pre pacientov s leukémiou a po transplantácii kostnej drene.

• Sérologická diagnostika aspergilózy

a) Titer protilátok.

Zisťovanie hladiny protilátok proti Aspergillus spp. neposkytuje jednoznačné výsledky.

Imunokompromitovaní pacienti sú často falošne séronegatívni z dôvodu nízkej citlivosti a špecificity týchto testov (10,11,12,13). Odporúča sa opakovanie týchto vyšetrení (14), avšak špecifické odporúčanie na opakovanie vykonávaných odberov neexistuje (10).

b) Dôkaz aspergilového antigénu.

Aspergilový galaktomanový antigén je možno zisťovať v plazme a v krvi pacientov s invazívnou aspergilózou pomocou ELISA testu (Platelia Aspergillus, Sanofi Diagnostic Pasteur, Marnes-La-Coquette, Francúzsko). Test má citlivosť 67-100% a špecificitu 81-98% u liečených pacientov na hematologické malignity (15). Detekčná hranica tohto testu je 1 ng/mg antigénu v porovnaní s 25 ng antigénu u latexového testu, ale až 10% výsledkov môže byť falošne pozitívnych (16).

Galaktomanový antigén možno zisťovať aj z BAL vzoriek (17). Pozitívny dôkaz antigénu sa objavuje včasne, niekedy 6-13 dní pred klinickou manifestáciou infekcie. Najvyššie koncentrácie antigénu sú uvoľňované v terminálnom štádiu ochorenia. Antigenémia trvá 1 týždeň - 2 mesiace (15). Pomocou ELISA testu je možné monitorovať výšku hladiny antigénu počas liečby (17).

Zhodnotenie prínosu sérologickej diagnostiky invazívnej aspergilózy.

Výsledok sérologickej diagnostiky aspergilového antigénu len naznačuje možnosť, že pacient má invazívnu aspergilózu. V prípade negativity kultivačného vyšetrenia je potrebné hodnotiť výsledok tohto sérologického vyšetrenia v súvislosti s klinickým nálezom, rtg nálezom a histologickým nálezom (13).

• Využitie molekulárno-biologických metód k dôkazu invazívnej aspergilózy

Pri PCR testoch sa zisťujú 18S rRNA fragmenty Aspergillus spp. (16,18). Rovnako sa zisťujú 135-bp fragmenty mDNA Aspergillus spp. a 401-bp fragmenty rDNA komplexu Aspergillus fumigatus (19,20).

Zhodnotenie využitia molekulárno-biologických metód v diagnostike invazívnej aspergilózy.

PCR je citlivejšia metóda v porovnaní s metódou dôkazu aspergilového antigénu. Negatívny výsledok tohto vyšetrenia znamená vysokú pravdepodobnosť, že pacient nemá invazívnu aspergilózu. Klinické využitie výsledkov získaných týmito metódami obmedzuje falošne pozitívne výsledky, ktoré sú dôsledkom kontaminácie všadeprítomnými mykotickými kónidiami (13).

Využitie laboratórnych výsledkov v klinickej praxi diagnostiky invazívnej aspergilózy.

Pre včasnú diagnostiku a včasnú zahájenie liečby invazívnej aspergilózy sa využíva kombinácia testovania antigénu (ELISA-galactomannan test) s CT vyšetrením hrudníka a rádioizotopového vyšetrenia (21).

U rizikových pacientov s hematologickými malignitami sa vyšetruje ELISA galaktomanový

test 2x za týždeň. V prípade, že oba testy sú pozitívne, robí sa CT vyšetrenie. Antimykotická liečba sa zahajuje v prípade pozitívneho CT nálezu a dokázanej antigenémie a tak sa redukuje počet pacientov, u ktorých sa začalo s empirickou antimykotickou liečbou. Opakované vyšetrenie antigenémie slúži k overeniu terapeutického odpovede na antimykotickú liečbu (7).

Súčasné možnosti mikrobiologickej diagnostiky systémovej kandidózy

Kandidóza je komplex infekcií postihujúcich kožu, sliznice a jednotlivé orgány. Invazívna forma kandidózy sa prejavuje ako fungémia, diseminovaná forma kandidózy a kandidóza postihujúca jednotlivé orgány. Diseminovaná forma kandidózy môže byť akútna alebo chronická.

Kandidóza sliznic je častá u neutropenických pacientov a má formu oro-faryngeálnu a ezofageálnu (22). U pacientov s AIDS sa predovšetkým vyskytuje slizničná forma kandidózy vyvolaná kmeňmi Candida albicans. Diseminovaná forma kandidózy sa u pacientov s AIDS vyskytuje zriedkavo a to v koncových fázach ochorenia (23).

Stanoviť diagnózu systémovej kandidózy je obtiažne. Vyplýva to z neprítomnosti špecifických klinických príznakov. Príčinou obtiaží pri mykologickej diagnostike je oportunný charakter mykotických organizmov. Ich izolácia zo spúta nemusí znamenať infekciu. Ich prítomnosť na povrchu tela imunokompromitovaných pacientov neznamená vždy infekciu. Candida spp. je len zriedkavo izolovaná z infikovaných orgánov, tkanív vrátane krvi.

Výskyt kandidémie sa podstatným spôsobom zvyšuje v Európe i USA. Značná časť rizikových faktorov bola identifikovaná: antibiotická liečba, katétre, hyperalimentácia, protinádorová a imunosupresívna liečba po transplantácii (22). Narastá aj počet závažných kandidových infekcií (21). Candida spp. ako pôvodca systémovej infekcie sa zisťuje u hematologických pacientov v 25% hemokultúr (25,26,27). Napriek vyspelej technológii hemokultivácie je minimálna možnosť zistenia kandidémie u systémovej invazívnej kandidózy.

Zisťovanie kandidového antigénu.

Komerčne vyrábaný test Directigen 1-2-3 stanovujúci 48kDa Candida enolázový marker sa javil ako nádejný test (28), ale už nie je na trhu. U druhého komerčne vyrábaného Candi-Tec assay /Ramco Laboratories Houston, Tex, USA/ sa zisťuje prítomnosť antigénu pomocou latexového testu. Nedostatkom je to, že stále ešte nepoznáme pôvod a funkciu zisťovaného antigénu, čo obmedzuje klinickú využiteľnosť výsledkov testu (29,30,31).

Zisťovanie metabolitov.

Boli vypracované testy zisťujúce časti bunečnej steny ako sú mannany, β -glukany a metabolity D-arabinitol a manitol, ktoré mali najvyššiu výpovednú hodnotu (32, 33, 34).

V súčasnosti je komerčne dostupný len jediný test zisťujúci stenový mannan (Pastorex Candida, Sanofi Diagnostic, Marnes-la-Coquette, Francúzsko). Na rozdiel od možnosti zisťovania kryptokokového a histoplazmového antigénu sú súčasné možnosti detekcie kandidových protílátok a metabolitov neuspokojivé (35).

Molekulárno biologické metódy.

Výskum bol zameraný na PCR detekciu invazívnej formy kandidózy. Klinické využitie PCR testov pri zisťovaní invazívnej kandidózy je obmedzené. Nepodarilo sa odstrániť falošne

pozitívne testy vyplývajúce z kontaminácie, a nemožno odlišiť kolonizáciu od infekcie. Pripravujú sa nové PCR testy, ktorými bude možné zisťovať i pôvodcov mykotických infekcií iných ako *Candida* spp. (36). Žiadny z uvedených PCR testov nie je v súčasnosti komerčne dostupný.

Klinická a laboratórna diagnostika kandidózy v praxi.

Medzi základné postupy patrí: klinické sledovanie pacienta, sledovanie výsledkov mykologických kultivácií, vrátane hemokultivácií, RTG vyšetrenia, a vyšetrovanie biopsií histologickými a kultivačnými metodikami. Žiaľ, vzhľadom k nedostatočnej citlivosti používaných metodík je uvedený spôsob nedostatočný pre rýchlu diagnostiku systémovej kandidózy (31).

Možnosti laboratórnej diagnostiky infekcií vyvolaných *Pneumocystis jiroveci* /*carini*/ (37)

Pneumocystis jiroveci je nekultivovateľný mikroorganizmus a preto je diagnostikovaný len na základe mikroskopických vyšetrení. Wright-Giemsa farbenie v modifikácii Diff-Quick metódy je rýchla, vysoko citlivá a ekonomická metódy je rýchla, vysoko citlivá a ekonomická metódy (38). Priame alebo nepriame imuno-fluorescenčné metódy majú vyššiu citlivosť oproti klasickým farbivacím metódam (38). Molekulárno-biologické metódy sú citlivé a špecifické. Preto sa stali "zlatým štandardom" pre diagnostiku tohto patogéna (39,40).

**Doc. MUDr. Leon Langšádl. CSc
OKM, NÚTaRCH, Krajinská 91,
Podunajské Biskupice, Bratislava**

Literatúra:

1. Danguilan JIJ: Surgical Infections: Thoracic infections, Empyema thoracis, PCS Scientific Publication, Manila, 1992, 3, 86-88
2. Bartlett KM a spol.: Bacteriology of empyema, Lancet, 1974,1, 338-342.
3. Barlett JGF, Finegold SM: Anaerobic infections of the lung and pleural space. Amer. Rev. Respir. Dis. 1974; 110: 56-77.
4. Barlett JG, Gorbach SL: Triple threat of aspiration pneumonia. Chest 1975; 68: 560- 566.
5. Geppert EF: Lung abscess and other subacute pulmonary infections. In Niederman MS a spol.: Respiratory infection, Saunders WB, 1994, 291-305.
6. Barlett JG: Anaerobic bacterial infection of lung and pleural space. Clinical Infectious Diseases 1993; Suppl. 16: S248-S255.
7. Verweij PE, Donnelly JP, De Pauw BE, Meis JFGM: Prospect from the early diagnosis of invasive aspergillosis in the immunocompromised patient. Rev Med Microbiol 1996; 7: 105-113.
8. Denning DW: Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-784.
9. Duthie R, Denning DW: Aspergillus fungemia, report of two cases and review. Clin Infect Dis 1995; 20: 598-605.
10. Stevens DA, Kan WL, Judson MA, Morrison V, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson FT, Pankey FGA: Practice Guidelines for Diseases Caused by Aspergillus, CID, 2000, 30, 696-709.
11. Kappe R, Schilze-Berge A, Sonntag HG: Evaluation of eight antibody tests and one antigen test in the diagnosis of invasive aspergillosis. Mycoses 1996; 39: 13-15.
12. Manso E, Montillo, De Sio G, D'Ámico S, Discepoli G, Leoni P: Value of antigen and antibody detection in the serological diagnosis of invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 136: 756-760.
13. Hearn VM, Pinel C, Blachier S, Ambroise-Thomas P, Grillot R: Specific antibody detection in invasive aspergillosis by analytic isoelectrofocusing and immunoblotting methods. J.Clin Microbiol 1995; 33: 982-887.
14. Richardson M, Ellis M: Perspective in the diagnosis of systemic fungal infection. Clinical and laboratory diagnosis.
15. Rohlich P, Sarfati J, Mariani P a spol.: Prospective sandwich ELISA galactomannan assay: early predictive value and clinical use in invasive aspergillosis. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 321-327.
16. Siemann M, Kaca-Dorfler M, Gaude M: False positive results in premature infants with Platelia Aspergillus sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. Mycoses 1998; 41: 373-375.
17. Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, Van Der Schee C, Hoogsteden HC, De Marie S: Galactomannan detection in CT-based broncho-alveolar lavage fluid has a high positive predicting value for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 27- 30, 2002, San Diego, Abstract M905.
18. Bunched D, Sklady H, Buast C, Hehlmann R: Systemic infection with *Candida* sp. and *Aspergillus* sp. in immunocompromised patients with haematological malignancies: current serological and molecular diagnostic methods. Chemotherapy 2000; 46: 219-228.
19. Melchers WJG, Verweij Pe, van den Hurk P a spol.: General primer-mediated PCR for detection of *Aspergillus* species. J.Clin Microbiol 1994; 32:1710-1717.
20. Einsele H, Hebart H, Roller G a spol.: Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. Clin Microbiol. 1997; 35:1164-1168.
21. Severens JL, Donnelz JP, Meis JFGM, De Vries Robbe PF, de Pauw BE, Werweij PE: Two strategies for man-aging invasive aspergillosis: a decision analysis. Clin Infect Dis 1997; 25:1148-1154.
22. Richardson M, Ellis M: Perspective in the diagnosis of systemic fungal infection. Clinical and laboratory diagnosis.
23. Porderly W: Fungal infections: Diagnosis and management in patients with HIV disease.
24. Martino R, Girmenia C, Micozzi A, De Bernardis F, Bocconeri M, Cassone A: Prospective study of *Candida* colonization, empiric use of amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 1994; 13:797-804.
25. Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D: Fungemia in a cancer hospital: Changing frequency earlier onset, and results of therapy. Rev Infect Dis 1985; 7: 646-648.
26. Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR: Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in hospitalised patient: Frequency, characteristics and evolution of factors influencing outcome. Rev Infect Dis 1989; 11: 379-382.
27. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, Raccach R, Gentile G, Venditti M, Madelli F: Fungemia in patients with leukaemia. Am J Med Sci 1993; 306: 225-226.
28. Walsh TJ, Chanock SJ: Diagnosis of invasive fungal infection: advances in nonculture systems. Curr Clin Topics Infect Dis 1998; 18: 101-153.

29. Herent P, Stynen D, Hernando F, Fruit J, Poulain D: Retrospective evolutions of two latex agglutination tests for detection of circulating antigens during invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2158-2164.
30. Ormälä T, Korppi M, Katila M-L, Ojanen T, Perkkio M: Prospective evaluation of Candida antigen and antibody assays for detection of Candida infection in children with malignant disease. *Acta Paediatr* 1995; 84: 183-187.
31. Richardson MD, Kokki MH: New perspectives in the diagnosis of systemic fungal infections. *Ann Med* 1999; 31: 327-335.
32. Gutierrez J, Maroto, Piedrola G, Martín E, Perez JA: Circulating Candida antigens and antibodies. Useful markers of candidemia. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2550-2552.
33. Walsh TJ, Merz WG, Lee JW, Schaefele R, Sein T, Whitcomb PO, Ruddel M, Burns W, Wingard JR, Switchenko AC: Diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidosis by rapid enzymatic detection of serum D-arabinitol. *Am J Med* 1995; 99: 164-166.
34. Matthews RC, Burnic JP, Tabaqchali S: Isolation of immunodilutant antigens from sera of patients with systematic candidiasis and characterization of serological response to Candida albicans. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 230-235.
35. Ostrocky-Zeichner, Rex JH: New Diagnostic Strategies for Fungal Infection. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 28, 2002.
36. Van Burik JA, Maerson D, Schreckhise RW, Bowden RA: Panfungal PCR assay for detection of fungal infection in human blood specimens. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1169-1171.
37. Stringer JR, Beard CB, Miller F, Wakefield AE: A new name Pneumocystis from human. *Emerg Inf Dis* 2002; 8-9: 291-295.
38. Chaisson RE, Bishal W: The management of Pneumocystis carini, toxoplasmosis and HSV infections in patients with HIV disease. *Medscape Today*, 1999, www.medscape.com/viewprogram/666.
39. Diagnostic Procedures for other Specimens, Sputum, Induced sputum and BAL for Pneumocystis carini, CDC 2002, DiagnosticProcedures/body_dp_otherspe...
40. Lu JJ, Chen CH, Bartlett MS, Smith JW, Lee CH: Comparison of six different PCR methods of Pneumocystis carini. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2785-2788.

Postihnutia pľúc pri reumatoidnej artritíde

Lung involvement in rheumatoid arthritis

Šimorová, E.¹, Rovenský, J.¹, Chovan, L.², Doležel, L.³, Jonner, I.³

¹ Národný ústav reumatologických chorôb, Piešťany

² Národný ústav tuberkulózy a pľúcnych chorôb, Podunajské Biskupice

³ Ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy

Súhrn: Reumatoidná artritída je časté, závažné zápalové ochorenie kĺbov, pre ktoré je charakteristický zápal iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami, sprevádzaný systémovými prejavmi, ale aj prejavmi z postihnutia orgánov a orgánových systémov.

Spektrum pľúcnohrudničných postihnutí (PPP) je pri RA široké. V práci postupne popisujeme jednotlivé typy manifestácií od pohrudničných cez intersticiálne pľúcne postihnutia, postihnutia dýchacích ciest až po liekmi indukované pľúcne postihnutia.

V závere práce uvádzame kazuistiky pacientov s verifikovaným pľúcny postihnutím, ktoré predchádzalo, bolo súčasne, či sa rozvinulo po stanovení diagnózy RA.

Kľúčové slová: reumatoidná artritída, pleuropulmonálne postihnutia, pleurálne postihnutia, reumatoidné uzly, intersticiálne pľúcne postihnutia, postihnutie dýchacích ciest, liekmi indukované pľúcne postihnutie, infekcie, nádory pľúc.

Summary: Rheumatoid arthritis is a frequent, serious inflammatory joint disease characterized by inflammation initiated and maintained by autoimmunity mechanisms, accompanied by systemic manifestations as well as manifestations arising from the involvement of organs and organ systems. The spectrum of pleuropulmonary involvement in RA is wide. The study describes individual types of manifestations one by one, from pleural involvement, through interstitial pulmonary involvement and the involvement of the respiratory passages, to drug-induced pulmonary involvement.

The study ends with case reports of patients with verified pulmonary involvement, which preceded RA, was concurrent with it, or developed after RA had been diagnosed.

Keywords: rheumatoid arthritis, pleuropulmonary involvement, pleural involvement, rheumatoid nodules, interstitial pulmonary involvement, the involvement of the respiratory airways, drug-induced pulmonary involvement, infections, pulmonary tumours.

Reumatoidná artritída (RA) je časté, závažné zápalové ochorenie kĺbov, ktoré postihuje všetky vekové skupiny s maximálnym výskytom u mladých ľudí a premenopauzálnych žien. Ochorenie má multifaktoriálne príčiny vrátane určitej genetickej predispozície, je preň charakteristický zápal, ktorý je iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami, sprevádzaný systémovými prejavmi, ale aj prejavmi z postihnutia orgánov a orgánových systémov. Diagnostické kritériá reumatoidnej artritídy podľa Arnetta sú v tabuľke č. 4 (1).

Spektrum asociovaných pľúcnych postihnutí je široké. Niekedy predchádza vlastnému ochoreniu, ale obvykle sa prejaví do piatich rokov od diagnostiky reumatoidnej artritídy (2).

V roku 1948 Ellman a Ball prví opisali pohrudnično-pľúcne zmeny u 3 pacientov s RA a difúznou pľúcnou fibrózou (3).

Predisponujúcimi zmenami ku vzniku pľúcneho postihnutia pri RA sú:

- pohlavie
- štádium RA
- prítomnosť erozívnych zmien
- pozitivita reumatoidného faktora
- nález podkožných reumatoidných uzlov
- prítomnosť iného mimokĺbového postihnutia.

Najvýstižnejšie rozdelenie pohrudnično-pľúcnych zmien je uvedené v tabuľke č. 1.

Pleurálne postihnutia

Histologické nálezy na postihnutej pleure pri RA prví opisali v roku 1968 Nosauchuk a Naylor (4) a v roku 1971 Boddington (5). Podľa Mullera a Theila je pleurálne postihnutie najčastejšie prezentovaným postihnutím pri pleuropulmonálnych manifestáciách RA. Prevalencia v auto-

psiách histologicky verifikovaných pleurálnych postihnutí pri RA sa pohybuje medzi 38-73% (6). Zo systémových prejavov RA pleurálny výpotok tvorí približne 5% (7). Častejšie sa vyskytuje u mužov a nefajčiarov. Pleuritída môže predchádzať vývoj artritídy. Najčastejšou manifestáciou býva sérofibrinózna pleuritída (40-70%) (5). Klinicky môže byť nemá, alebo môže mať za následok pleurálnu bolesť, hromadenie pleurálneho výpotku. Pleurálne uzly sú časté.

Symptomatické pleurálne postihnutia sa prejavujú ako pleuritída, pleurálny výpotok, alebo kombinácia oboch. Pleurálne výpotky sú často malé a jednostranné (u 25% obojstranný a veľký). U jedného z 31 pacientov je prítomné súčasné parenchýmové postihnutie alebo reumatoidné uzly.

Charakteristika reumatoidného pleurálneho výpotku podľa Marx a Matsumoto (8) je v tabuľke č. 2., pre porovnanie udávame aj tabuľku podľa Tanque (4).

Pneumotorax, bronchopleurálna fistula a empyém sú vzácne komplikácie pri RA.

Reumatoidné uzly

Vyskytujú sa pri ťažších formách séropozitívnej RA s reumatoidnými uzlíkmi v podkoží. Bývajú izolované, niekedy viacnásobné, v priemere 1 - 8 cm, častejšie u mužov a spravidla sú asymptomatické (9). Väčšinou ich Votava a spolupracovníci (spol.) (2) zaznamenávajú v periférnej lokalizácii. Pripomínajú metastázy, majú tendenciu k rozpadom a môžu byť sprevádzané pleuritickým syndrómom.

V roku 1953 opísal Caplan (10) syndróm s obojstranne mnohopočetnými pľúcnymi uzlami u baníkov s RA. Býva označovaný aj ako reumatoidná pneumokonióza, t. j. kombinácia RA s odpovedajúcou expozíciou. Pľúcny nález je často asymptomatický, jeho rozvoj však býva spojený s exacerbáciou artritického syndrómu. Pľúcne uzlíky sú zväčša malé a lokalizované periférne. Vo funkčných parametroch pľúc prevažuje obštrukčná ventilačná porucha. Neskôr sa zjavuje pozitivita reumatoidného faktora. Röntgenologický nález je podobný u silikózy a azbestózy s prítomnosťou okrúhlych tieňov. Približne u 25 % pacientov (11) sa náhle vyvinie uzol s dutinou, čo môže viesť ku vzniku pneumotoraxu a empyému, hemoptýze s vykašliavaním čierneho spúta. Ojedinele ochorenie sprevádzajú príznaky pľúcnej hypertenzie.

Termínom reumatoidná nodulóza sa popisuje nález mnohopočetne rozšírených uzlov. Zvyčajne sa vyskytuje u mužov s nízkym štádiom RA a môže byť diagnostikovaná iba v neprítomnosti zamestnania s expozíciou prachu (4).

Intersticiálne pľúcne postihnutia (IPP)

- vo viacerých prípadoch je ochorenie klinicky nemé, identifikujeme ho prevažne röntgenologicky, HRCT, funkčnými abnormalitami a zmenami v bronchoalveolárnej laváži.
- postihuje viac mužov ako ženy s vysokou hladinou reumatoidného faktora v prostredí aktívneho kĺbového ochorenia.
- fajčenie zhoršuje funkčné parametre pľúc aj röntgenologický nález (12).
- jedna tretina pacientov s RA máva postihnutý pľúcny parenchým.

Patogenéza je pri RA neznáma. Asociácia RA s HLA-DRw4 poukazuje na genetickú predispozíciu (13, 5). Podobne prichádza do úvahy aj prítomnosť zápalu na začiatku ochorenia, prípadne exogénna možnosť. Povaha antigénu je neznáma, hoci je zvýšená možnosť infekčného agens so synoviálnej tekutiny a typ II a III kolangénu (4).

Depozícia imunitných komplexov v pľúcnom interstíciu a alveolárnej stene môže prispievať ku alveolárnej makrofágovej aktivite. Rovnako úlohu v patogenéze zohráva aj mechanizmus bunkovej precitlivosti. IPP pri RA je spojené s pozitívou reumatoidného faktora. Autoimunitné processy (5) sú podstatou patogenézy reumatických ochorení.

Histologicky vedľa cirkulujúcich imunokomplexov môžeme nachádzať pri intersticiálnych pľúcnych zmenách reumatickej genézy tiež IgG a IgM (prevažne) v alveolárnych septách. Nález komplementu podnecuje otázku komplemantom aktivovanej alveolitídy. Lymfocytárne intersticiálne infiltráty pri RA postihnutí vo forme miestnych uzlovitých agregátov so zárodočným centrom nenachádzame pri idiopatickej pľúcnej fibróze. Nekrotické uzly sú totožné s prítomnosťou RA. Ostatné charakteristiky pri RA postihnutí pľúc napomáhajú k odlišeniu pľúcnej fibrózy alebo obliterujúcej bronchiolitídy s organizovanou pneumóniou.

Včasné RTG zmeny sa prejavujú ako ojedinelá diseminácia škvrnitých tieňov pri naplnení alveolov zápalovými infiltrátmi, najmä v dolných lalokoch a asymetricky. Samotná RTG snímka nie je dostatočne citlivá na identifikovanie IPP. Podľa Marxovej a Matsumota je jej výťažnosť vo včasných štádiách postihnutia od 2-6%. Nutné je realizovanie HRCT scanov, diagnostika pri IPP pri RA predstavuje 10-47% (14). Abnormality zaznamenané na HRCT sú menej časté pri chýbaní symptómov postihnutia dýchacích ciest (29% ku 69% pri prítomnosti symptómov (15)).

Auskultačne u viac ako 80% pacientov s IPP počujeme koncovo inspiračný krepitus, prevažne bazálne. S progresiou ochorenia sa presúva do horných pľúcnych polí.

Symptómy alebo znaky systémového ochorenia (bolesť, zhrubnutie, opuch, zateplenie kĺbu, muskuloskeletálne bolesti, slabosť, únava, fotosenzitivita, Raynaudov fenomén, suchý kašeľ) by sa mali opatrne zvažovať.

Funkčné zmeny pľúc sú prítomné v 20-40% prípadov (4) a zahŕňujú redukciu objemov, pľúcnej elasticity, abnormality difúznej kapacity pre CO, redukciu parciálneho tlaku kyslíka po záťaži. Votava a spol. popisujú prevažne zmeny difúznej kapacity pre CO (2).

Bronchoalveolárna laváž (BAL) sa používa pri stanovení, sledovaní aktivity a vyhodnocovaní prognózy pľúcneho postihnutia pri zápalových reumatoidných ochoreniach. Lymfocytóza býva bežná vo včasných štádiách, neutrofilia je prejavom postihnutia pľúc a znakom dobrej odpovede na kortikoidnú liečbu.

Pri nejasnosti nález sa definitívna diagnóza stanoví odobratím pľúcneho parenchýmu na histologické vyšetrenie periférnou transbronchiálnou biopsiou pľúc pomocou bronchoskopu, videom asistovanou torakoskopiou alebo otvorenou torakotómiou.

Krikoarytenoidná artritída

Krikoarytenoidný kĺb má synoviálnu výstelku, a preto môže byť postihnutý u pacientov s RA. Vyskytuje sa častejšie, ako sa doteraz myslelo (4). Postihnutie pozostáva z arytenoidnej dysfunkcie pri prejave akútnej artritídy alebo progredujúcej do ankylozy kĺbu. Priama alebo nepriama laryngoskopia a CT scany ukazujú krikoarytenoidné abnormality u 75% pacientov.

Klinické postihnutie je menej časté. Prejavuje sa pocitom cudzieho telesa v hrdle, dýchavicou, bolesťou vyžarujúcou do uší, stridorom, dysfágiou, odynofágiou a bolesťou pri rozprávaní. Stridor sa u pacientov zvyrazňuje v nočných hodinách. Funkčne nachádzame obštrukčnú ventilačnú poruchu. Pozor! Problémy pri intubácii pacientov (16).

Ďalšie zriedkavé postihnutia bývajú reumatoidné uzlíky na hlasivkách, vaskulitída vasa vasorum nervi vagi, nervi recurrenti laryngu, suchosť trachey pri sekundárnom Sjogrenovom syndróme asociovanom s RA.

Bronchiektázie

Laennec v roku 1819 (4) prvý opísal klinické príznaky bronchiektázií, v roku 1929 (17) ho obohatil o patologickoanatomický opis. Exaktne sa verifikujú od roku 1922 po zavedení bronchografie Sicardom a Forestierom.

Prítomnosť bronchiektázií pri RA je 20-35%, u ktorých bolo vykonané HRCT vyšetrenie (4). Podľa Walkera sa súčasne bronchiektázie a RA vyskytujú v 3,1%.

Pacienti s bronchiectáziami pri RA majú zvýšený počet infekcií dýchacích ciest, časté návratné infekcie viackrát do roka, časté sú opakované kultivácie toho istého patogénu, napriek antibiotickej liečbe podávanej cielene podľa kultivačnej citlivosti zo spúta. Pacienti s RA majú vo všeobecnosti zvýšenú incidenciu obštrukčnej choroby dýchacích ciest, predispozíciu k zápalu a abnormalit štruktúry bronchiálnej steny. Prítomnosť chronickej bakteriálnej infekcie má vedúcu úlohu spúšťača imunitnej reakcie kĺbového poškodenia. Táto hypotéza sa potvrdzuje u mladých pacientov s bronchiectáziami a rozvíjajúcou sa RA (18, 19, 20, 21, 22).

Obliterujúca bronchiolitída s organizovanou pneumóniou (BOOP)

Klinický syndróm BOOP bol v roku 1983 opísaný Davisonom a spol. na 8 pacientoch a v roku 1985 Eplerom a spol. na 50 pacientoch (23).

Patologický nález je prezentovaný granuláciou tkaniva v lumene bronchiolov a alveolárnych vývodov. Organizovaná pneumónia býva, opisne povedané, distálnym procesom (24). V asociácii s RA sa popisuje histologicky obraz eozinofilnej pneumónie (5).

Pacienti mávajú nešpecifické symptómy kašeľ, dyspnoe, strata váhy, zvýšená teplota, produktívny kašeľ. Auskultujeme inspiračný krepitus. Röntgenologicky vidíme plošné alveolárne infiltráty alebo ohraničené pľúcne zatienevia, ktoré môžu imitovať nádory pľúc (25). Diagnostiku spresňujeme CT – HRCT vyšetrením (14). Vo funkčných testoch pľúc nachádzame obštrukčnú aj reštrikčnú ventilačnú poruchu. Diagnostika je totožná ako pri IPP.

Obliterujúca bronchiolitída (OB)

Súčasná prítomnosť OB a RA bola prvýkrát opísaná v roku 1977 Geddesom a spol. Častejšie sa vyskytuje u žien (4). Sugiyama a spol. (26) uvádzajú u japonských pacientov asociáciu s HLA antigénmi B54, DR4. Býva popisovaná aj ako komplikácia liečby D – penicilamínom, soľami zlata. Imunitne sprostredkovaný proces podmieňuje patologické zmeny depozíciou IgG a IgM v alveolárnej stene a nález IgM a IgG plazmatických buniek v bronchiálnej stene (22). OB sa vyskytuje u pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom pri prebiehajúcim kĺbovom ochorení. Patologický obraz pozostáva v náleze submukóznej a peribronchiálnej fibrózy v excentrickom zúžení a obliterácii bronchiálneho lumenu malých bronchov a bronchiolov. Symptómy sú nešpecifické, ale v protiklade s BOOP nebýva váhový úbytok a zvýšená teplota. Auskultačne je prítomný inspiračný krepitus a vrzgoty. Röntgenologicky zväčša normálny nález alebo známky hyperinflácie.

Abnormality parenchýmu chýbajú. CT popisuje plochy s výpadkom vzduchu – zníženej vzdušnosti zvyrazňujúcej sa počas expirácie. Funkčne je prítomná obštrukcia.

Vaskulitída

Primárna pľúcna vaskulitída pri RA je vzácna. Alveolárne hemorágie môžu byť asociované s RA (27). V práci Schwartz a Zamora (28) popisujú 4 pacientov s RA so súboru 58, u ktorých bola z pľúcnej biopsie stanovená diagnóza pľúcnej kapilaritídy. Muller a Theile (5) vidia príčinu v predpokladanom ukladaní sa cirkulujúcich imunokomplexov, postihnutie alveolárnych kapilár sa môže prejavovať akútnymi až difúznymi pľúcnymi hemorágiami ako pri Goodpastureovom syndróme. Poškodenia veľkých ciev prebiehajú ako zápalové postihnutia s fibromuskulárnou prestavbou a zhrubnutím intimy a médií ciev, niekedy aj obrazom granulomatóznej vaskulitídy (neskôr reumatoidný uzol).

Pľúcna hypertenzia

Syndróm primárnej pľúcnej hypertenzie sa popisuje u pacientov s difúznym ochorením spojiva. Sekundárna pľúcna hypertenzia vzniká u pacientov s pokročilým pľúcny ochorením, pre iné pľúcne, cievne komplikácie. Rosenman a Zhu popisujú pľúcnu hypertenziu spojenú s azbestózou a silikózou pľúc. RA sa spája so silikózou pľúc (11).

Liekmi indukované pľúcne postihnutia

Klinické syndrómy pľúcnej toxicity podľa Libbyho a Whita sú v tabuľke č. 3.

Infekcie dýchacích ciest

Infekcie dýchacích ciest sú významným zdrojom úmrtí u pacientov s RA – 15 – 19% zo všetkých úmrtí pri RA (29).

Na faktoroch ovplyvňujúcich vysokú morbiditu a mortalitu (30) spojenú s infekciami dýchacích ciest sa podieľa:

- imunosupresívna liečba (31, 32),
- druh pľúcneho postihnutia,
- bakteriálne osídlenie dýchacích ciest,
- imunokompromitovanosť pacientov.

Apikálne fibrobulózne ochorenie

Popisuje sa u mužov so séropozitívnou RA s komplikáciou podkožných uzlíkov. Zriedka predchádza kĺbovému ochoreniu. Pacienti udávajú produktívny kašeľ. Röntgenologicky vidíme kavernové lézie imitujúce tuberkulózu. Kaverna sa často kolonizujú aspergilom (29).

Nádory pľúc

RA je charakterizovaná pretrvávajúcou imunitnou stimuláciou. Táto chronická imunitná stimulácia s polyklonálnou lymfocytárnou proliferáciou sú potenciálne z malignej transformácie a predisponujú ku riziku rozvoja hemopoetickej malignity.

Mellemkjaer a spol. v retrospektívnej štúdií RA a riziko nádorov popisujú pacientov diagnostikovaných v rokoch 1977-1987 v Dánsku. Záverom v práci udávajú zistenie pozitívnej asociácie medzi RA a non-Hodgkinovskými lymfómami, Hodgkinovou chorobou a pľúcny nádormi, negatívnu asociáciu medzi RA a kolorektálnym karcinómom (33). RA a pľúcne reumatické postihnutia sú predisponujúcim faktorom rozvoja pľúcnych nádorov, podľa Muller a Theile (5) na podklade pľúcnych zmien pri RA, nájdených maligných buniek v reumatoidných uzloch.

Kazuistiky

Kazuistika č. 1

- muž, 1942, expozícia kremičitým prachom z počítačov,
- febrílie do 38,0°C, polyartritída, zvýšený titer protilátok proti boréliám,
- **RTG hrudníka** – infiltratívne zatienevia,
- **CT pľúc a mediastína** – fibrotické zmeny, hilová lymfadenopatia,
- **funkčné testy pľúc** – reštrikčná ventilačná porucha a redukcia difúznej kapacity pre CO ľahkého stupňa,
- **FOB** negat.,
- **laboratórne** zvýšená FW, pozitivita PEG-IKEM, CRP, Eo, RF, LE bb., ASO histologicky z videoasistovanej torakoskopie – Pneumonia complexa: silicosis-antracosis-asbestosis,
- **reumatologické vyšetrenie** – RA II štádia, séropozitívna s polyartikulárnym postihnutím,
- prítomnosť týchto dvoch diagnóz a expozícia prachom spĺňajú kritériá **stanovenia diagnózy** – Caplanov syndróm,
- **liečba** – perorálne kortikoidy, D-penicilamín.



Kazuistika č. 2

- žena, 1946,
- 1995 – astma bronchiale,
- 1998 – RA II. štádia, séropozitívna,
- 04/2001 – febrílie do 40°C, únava, slabosť,
- **RTG hrudníka** - pruhovité tieňe v dolných pľúcnych poliach obojstranne,
- **CT pľúc a mediastína** – obraz ťažkej pľúcnej fibrózy,
- **funkčné testy pľúc** - kombinovaná ventilačná porucha a redukcia DLCO stredne ťažkého stupňa,
- **FOB** negat.,
- intersticiálne pľúcne postihnutie pri základnom ochorení,
- **liečba** – perorálne a inhalačné kortikoidy.



Kazuistika č. 3

- muž, 1944,
- 1968 – diagnostikovaná RA II. štádia, séropozitívna, fajčiar,

- 02/1995 – dyspnoe, slabosť, potenie, RA IV. štádia,
- **RTG pľúc a mediastína** – škvŕnito-pruhovité tieňe, splyvajúce s prejasneniami, retikulácie v parenchýme,
- **funkčné testy pľúc** – OVP stredne ťažkého stupňa so zvýšeným RV, RI hypoxemická, BAL prevaha PMN,
- **laboratórne** – zvýšená FW, PEG-IKEM, CRP,
- **histologicky** z videom asistovanej torakoskopie – DIP sec. Liebow s ložiskovou intersticiálnou fibrózou a pľ. hypertenziou I. stupňa,
- **liečba** – perorálne kortikoidy, cyklofosamid
- zlepšenie stavu, opakované kontroly,
- 04/2000 opätovne prijatý pre progresiu ochorenia,
- **RTG pľúc a mediastína** – obojstranne v dol. pľúcnych poliach až plošné zatienenia, rozšírené hilové oblasti obojstranne,
- **funkčné testy pľúc** – OVP ľahkého stupňa,
- **FOB** – infiltratívna exofytická stenóza spojného a stredného lobárneho bronchu s infiltráciou kariny tracheálnej a ventrálnej steny trachey,
- mikroexcízia z exofytu – malobunkový karcinóm,
- **USG brušných orgánov** – početné MTS v pečeni
- preklad na onkologické oddelenie za účelom ďalšej liečby, 10/2000 exitus letalis.



Pri kontrolných vyšetreniach



04/2000 v progresii, v čase verifikácie malobunkového karcinómu

Tabuľka č. 1

Pohrudničnopľúcne manifestácie RA (Tanque (4)):

1. Pleurálne postihnutia:

- Pleurálny výpotok
- Pneumotorax
- Bronchopleurálna fistula
- Empým

2. Reumatoidné uzly:

- Nekrotické uzly
- Caplanov syndróm
- Reumatoidná nodulóza

3. Intersticiálne pľúcne postihnutia

4. Postihnutia dýchacích ciest

- Obštrukcie dýchacích ciest
Horných dýchacích ciest
- Krikoarytenoidná artritída
Dolných dýchacích ciest
- Bronchiektázie
- Obliterujúca bronchiolitída a organizovaná pneumónia
- Obliterujúca bronchiolitída
- Ochorenia pľúcnych ciev
- Vaskulitída
- Primárna a sekundárna pľúcna hypertenzia

5. Liekmi indukované pľúcne postihnutie

6. Rôzne

- Infekcie
- Absces
- Apikálne fibrobulózne ochorenie
- Amyloidóza pľúc
- Nádory pľúc

Tabuľka č. 2

Marx a Matsumoto (8)

- glukóza pod 50mg/dl v 75% prípadov, pod 10mg/dl v 40%,
- LDH nad 1000mg/dl,
- celkové množstvo bielkovín nad 3,5 mg/dl,
- pH pod 7,0,
- pozitivita reumatoidného faktora, nízky komplement, cholesterolové kryštály, predominantne lymfocyty, mezoteliálne bunky.

Tanque (4)

- exudát,
- vysoké proteíny – proteíny pleurálnej tekutiny/sérové proteíny nad 0,5,
- vysoké LDH - LDH pleurálneho výpotku (sérové LDH nad 0,6, alebo vyššie ako 2/3 hornej hranice normálnych sérových hodnôt),
- glukóza – menej ako 40mg/dl viac ako v 70% prípadov, menej ako 10mg/dl v 40%
- pH pod 7,2,
- leukocyty menej ako 10.000/mm³,
- diferenciácia buniek – prevažne lymfocyty,
- nízky komplement.

Tabuľka č. 3

Klinické syndrómy pľúcnej toxicity podľa Libbyho a Whita (34):	
Syndróm	Liek
Bronchospazmus	Salicyláty NSA Bifosfonáty
Intersticiálna pneumonitída	Soli zlata Metotrexát NSA Salicyláty
Bronchiolitis obliterans	D – penicilamín Soli zlata
BOOP	Soli zlata
Sarkoidóze podobná reakcia	Alopurinol
Nekardiogénny pľúcny edém	Salicyláty NSA Cyklofosfamid Kolchicín
Pľúčno – obličkový syndróm	D – penicilamín Soli zlata
Liekmi indukovaný lupus erytematosus	D – penicilamín Soli zlata
Myastenia gravis	D – penicilamín Hydrochloroquin

Tabuľka č. 4

Revidované kritériá pre RA: Arnett a spol. (1)	
Kritérium	Komentár
ranná stuhnutosť kĺbov	
artritída minimálne 3 kĺbových skupín: proximálne, interfalangeálne, metakarpofalangeálne kĺby zápästia – prítomné minimálne 6 týždňov	opuch mäkkých tkanív ako exudát – synoviálny výpotok
lakte, kolená, členky, metatarzofalangeálne kĺby	
artritída kĺbov rúk	opuch zápästia, MCP, PIP
symetrická artritída	symetrický opuch (minimálne 6 týždňov)
reumatoidné uzly	zistené lekárom
reumatoidné faktory	
RTG zmeny charakteristické pre RA rúk	zistené na anteroseptálnych snímkoch zápästia
K stanoveniu diagnózy RA je potrebné splnenie 4 a viac kritérií z uvedených.	
MCP- metakarpofalangeálne kĺby	
PIP – proximálne interfalangeálne kĺby	

Literatúra:

- Rovenský, J. – Pavelka, K. Klinická reumatológia. 1. vyd. Martin: Osveta, 2000, s. 213 – 253.
- Votava, V. Pneumologie v praxi. 1. vyd. Praha: Galén, 1996, s. 193 – 194.
- Byrd, S.L. – Case, B.A. – Boulware, D. W. Pulmonary manifestations of rheumatic disease. Postgrad. Med. J. 93, 1993, 1, s. 149 – 166.
- Tanque, L.T. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. Clin. Chest Med. 1998, 4, s. 667 – 685
- Muller, K.M. – Theile, A. Pathologie und pathogenese der Rheumalunge. Pneumologie 47, 1993, 5, s. 336 – 343
- Schwarz, K.I. – King, T.E. Interstitial Lung Disease, 3. Vyd. Hamilton, Ontario: BC Decker, Inc., 1998, s. 451 – 505
- Shannon, T.M. – Gale, M.E. Noncardiac manifestations of rheumatoid arthritis in the thorax. Journal of Thoracic Imaginig. 1992, 7, s. 19 – 29
- Marx, A. Matsumoto, A.K. Rheumatoid arthritis clinical presentation, case report 6 – The University of Toronto
- Weisbrod, G.L. Pleuropulmonary manifestation of collagen vascular disease. The University of Toronto – case report 6
- Caplan, A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal miners suffering from rheumatoid arthritis. Thorax 1953, 8, s. 29 –37
- Rosenman, K.D. – Zhu, Z. Pneumoconiosis and associated medical conditions. Am. J. Ind. Med. 1, 1995, 24, s. 242 – 254
- Murin, S. – Bilello, K.S. – Matthay, K. Other smoking – arrected pulmonary diseases. Clin. Chest Med. 2000, 21, s. 121 – 137
- Hassan, W.U. – Keaney, N.P. – Holland, C.D. – Kelly, C.A. Association of HLA-DR4, protease inhibitor phenotypes and keratoconjunctivitis sicca with pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. Br. J. Rheumatol. 1, 1995, 34, s. 37 – 40

14. Diederich, S. et al. HRCT of the lung in collagenoses. Radiologie 36, 1996, 7, s. 567 – 578
15. Cortet, B. – Flipo, R.M. – Remy- Jardin, M. et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 10, 1995, 54, s. 815 – 819
16. Murin, S. – Bilello, K.S. – Matthey, K. Other smoking – affected pulmonary diseases. Clin. Chest. Med. 2000, 21, s. 121 – 137
17. Dieška, D. a i. Vnútroľno lekársťvo 3. 1.vyd. Martin: Osveta, 1989, s. 329, 363, 377, 391
18. Walker, W.C. Pulmonary infections and rheumatoid arthritis. O. J. Med. 1967, 142, s. 239 – 250
19. Cohen, M. – Sahn, S.A. Bronchiectasis in systematic diseases. Chest 1999, 116, s. 1063 – 1074
20. Walker, W.C. – Wright, V. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. Medicine 1968, 47, s. 501 – 520
21. Bajmi, A. – Cooke, N. Rheumatoid arthritis and chronic bronchial suppuration. Scand. J. Rheumatol. 1985, 14, s. 15 – 21
22. Lahdensuo, A. – Mattila, J. – Vilppula, A. Bronchiolitis in rheumatoid arthritis. Chest. 1984, 85, s. 705 – 708
23. Kitsuwu, S. – Matsunaga, K. – Kawai, M. et al. Pancytopenia and pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate pulse therapy for rheumatoid arthritis – case report and review of literature. Ruzmachi. 3, 1996, 36, s. 551 – 558
24. Nagai, S. – Kitaichi, M. – Itoh, H. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. Eur. Respir. J. 1998, 12, s. 1010 – 1019
25. Jonner, I. a i. BOOP imitujúce nádory pľúc. Prednáška. Pneumologické dni, Bratislava, december 2000
26. Sugiyama, Z. – Ohno, S. – Kano, S. et al. Diffuse panbronchiolitis and rheumatoid arthritis – a possible correlation with HLA-B34. Intern. Med. 10, 1994, 33, s. 612 – 614
27. Bush, T.M. Systemic vasculitis. Postgrad. Med. 2, 1998, 103, s. 67 – 81
28. Schwartz, M.I. – Zamora, M.R. – Hodges, T.N. et al. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. Chest 6, 1998, 113, s. 1609 – 1615
29. Vourlekis, J.S. – Brown, K.K. Poststudy Questions – Review the pulmonary complications of common antirheumatic drugs. Thoracic complications of rheumatoid arthritis. 14, 1998, Lesson 17
30. Ward, M. M. – Donald, F. Pneumocystis carinii pneumonia in patient with connective tissue disease. Arthritis Rheum. 4, 1999, 42, s. 780 – 789
31. Oien, K. A. – Black, A. – Hunter, J.A. et al. Pneumocystis carinii pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis, not on immunosuppressive therapy and in the absence of human immunodeficiency virus infection. Br. J. Rheumatol. 7, 1995, 34, s. 677 – 679
32. Braun, J. – Hannemann, J. – Hornei, H. et al. Gestorte neutrophilenrekrutierung bei Pneumonie im Rahmen einer medikamentösen Immunosuppression. Pneumologie. 11, 1997, 51, s. 1037 – 1042
33. Mellemkjaer, L. – Linet, M.S. – Gridley, G. Et al. Rheumatoid arthritis and cancer risk. Eur. J. Cancer. 10, 1996, 32A, s. 1753 – 1757
34. Libby, D. – White, D.A. Pulmonary toxicity of drugs used to treat systemic autoimmune diseases. Clin. Chest Med. 4, 1998, 19, s. 809 – 821

Bronchoskopická diagnostika rakoviny pľúc na TaRCH oddelení NsP Žilina v r. 1997 – 2001

Bronchoscopic diagnostics of lung cancer in outpatient department Žilina in 1997 – 2001

**Brunová M., Tatárová A., Raýman J.*,
Zubajová D., Kleinová M.**

Oddelenie tuberkulózy a respiračných chorôb NsP Žilina,

primár: MUDr. Anna Tatárová, *Poliklinické oddelenie TaRCH Kysucké Nové Mesto.

Súhrn: Autori na základe retrospektívnej analýzy súboru 292 hospitalizovaných pacientov (priemerný vek 63,4 roka) predkladajú rozbor bronchoskopickkej diagnostiky rakoviny pľúc v období rokov 1997-2001. Zamerali sa na stanovenie prínosu a výťažnosti bronchoskopického vyšetrenia a jednotlivých techník odberu vzoriek v morfologickej diagnostike malígnych pľúcnych nádorov. V endoskopickom obraze sa u 77% pacientov vyskytli priame známky nádoru, u 5,5% nepriame známky nádoru a u 17,5% pacientov negatívny endoskopický nález. Výťažnosť kliešťovej biopsie dosiahla 73%, výťažnosť rôznych techník odberu vzoriek na cytologické vyšetrenie – otláčok z biopsie, kefková abrázia, bronchiálny výplach, TBNA – ako celku bola 70%. Kombinácia dvoch a viacerých techník odberu vzoriek viedla k zvýšeniu výťažnosti. Pri priamych endoskopických známkach nádoru bol morfológický typ stanovený v 89%, pri nepriamych známkach a negatívnom endoskopickom náleze počet diagnostikovaných prípadov klesá na 31% resp. 20%. Prostredníctvom bronchoskopie bola morfológická diagnóza nádoru stanovená celkovo u 74% pacientov, takmer v polovici prípadov histologicky i cytologicky, pričom cytohistologická korelácia dosiahla 94,2%. Priemerná doba diagnostiky u týchto pacientov bola 11 dní. V prípade potreby iných diagnostických postupov sa doba diagnostiky výrazne predlžila.

Kľúčové slová: rakovina pľúc – bronchoskopia - diagnostika

Summary: Based on retrospective analysis of documents of 292 hospitalized subjects (mean age 63,4 years) authors present an analysis of bronchoscopic diagnostics of lung cancer during years 1997-2001. They focused on yield of bronchoscopic investigation and different methods of bronchoscopic sampling of material in diagnostics of lung cancer. 77% of patients had direct bronchoscopic tumour signs, 5,5% of patients had indirect bronchoscopic tumour signs and 17,5% of patients had normal bronchoscopic finding. The diagnostic yield of the forceps biopsy reached 73%, the diagnostic yield of various methods of cytologic examination – imprint cytology, brushing, washing, TBNA – was 70% in all. The diagnostic yield improved when more than one sampling method was used. The tissue diagnosis was obtained in 89% patients with direct bronchoscopic tumour signs, 31% patients with indirect tumour signs and 20% patients with normal bronchoscopic finding. In all, the tissue diagnosis was obtained in 74% of patients, almost half of the cases by cytologic as well as histologic examination of samplings and the correlation between both methods reached 94,2 %. The mean diagnostic time in this patients' group was 11 days. The diagnostic time extended significantly when other diagnostic methods than bronchoscopy were needed.

Keywords: lung cancer – bronchoscopy – diagnostics

Úvod

Rakovina pľúc je v súčasnosti najrozšírenejším malígnym ochorením vo svete. Dominantné postavenie v diagnostickom procese tohto ochorenia má bronchoskopia.

Využitie bronchoskopie pri diagnostike nádorov pľúc stálo v minulosti v tieni iných indikácií. Postupný vývoj k jej súčasnému postaveniu v tejto oblasti bol daný jednak expozívnym nárastom incidence bronchogénneho karcinómu v druhej polovici 20. storočia, jednak technickým vývojom umožňujúcim konštrukciu nových prístrojov.

Úlohou diagnostickej bronchoskopie u pacienta s podozrením na malígnu pľúcny proces je posúdenie prítomnosti, rozsahu a charakteru endobronchiálnych nádorových zmien, odber materiálu na cytologické a histologické potvrdenie etiológie, endoskopický staging ochorenia so zvážením možnosti operability a prípadne i posúdenie vhodnosti intervenčného bronchologického zásahu (1). K ďalším indikáciám patrí zhodnotenie rozšírenia už známeho pľúcneho karcinómu, kontrola bronchiálneho stromu po chirurgickej alebo konzervatívnej liečbe rakoviny.

Prínos bronchoskopie s použitím rôznych techník odberu materiálu k morfolologickej diagnostike je nutné posudzovať vo vzťahu k špecifickej prezentácii malígneho nádoru, ktorý sa môže prezentovať ako viditeľný endobronchiálny nádor, submukózne alebo peribronchiálne šírenie nádoru, periférne masy, metastatické ochorenie, rádiologicky okultný malígnu nádor. Výťažnosť bronchoskopie pri endobronchiálne viditeľných nádoroch pri použití viacerých techník odberu vzoriek sa blíži 95% (2), o niečo nižšia je pri submukóznom a peribronchiálnom šírení nádoru. Nádory nedetekovateľné konvenčným bronchoskopom – periférne masy a nízka senzitivita bieleho svetla pre včasné malígne lézie sliznice poskytujú priestor pre použitie ďalších technických modalít. Videobronchoskopia zvyšuje rozlišovaciu schopnosť konvenčného bronchoskopu, ultratenké bronchoskopy rozširujú rozsah vizualizácie až na bronchy 10. rádu. Použitie röntgenovej kontroly pri odberoch materiálu u periférnych lézií zvyšuje senzitivitu vyšetrenia o 10-30% (3). V diagnostike včasných malígných lézií nadobudli význam fluorescenčné diagnostické metódy založené na rozdielnej fluorescencii normálneho a malígneho tkaniva. Udávaná senzitivita autofluorescenčných metód v diagnostike včasných malígných zmien sliznice je o 50% vyššia v porovnaní s konvenčnou bronchoskopiou (4).

Pohľad bronchológa v súčasnosti nemusí ostať obmedzený na vnútorný povrch tracheobronchiálneho stromu. Endobronchiálna ultrasonografia (EBUS) umožňuje posúdenie i extraluminálnych pomerov – bronchiálnej steny, tkanív a štruktúr naliehajúcich na stenu do vzdialenosti 2-3 cm, čím rozširuje výpovednú hodnotu bronchoskopického vyšetrenia. Virtuálna bronchoskopia - trojrozmerná rekonštrukcia bronchiálneho stromu na základe dát získaných špirálovým CT vyšetrením pľúc umožňuje simuláciu externého i interného pohľadu tracheobronchiálneho stromu. Túto metódu možno využiť pri prebronchoskopickom plánovaní, selekcii pacientov, na

výskumné účely, výhodou je možnosť zobrazenia oblastí bronchiálneho stromu pre bronchoskop nedostupných – napríklad pri stenózach s ich presnou charakteristikou, rozmermi pred chirurgickým či endobronchiálnym zákrokom i v odhade efektu liečby (5).

V súvislosti s malígnymi nádormi pľúc nemožno opomenúť metódy intervenčnej bronchoskopie. V prípade malígných nádorov ide najčastejšie o paliatívne výkony znižujúce obštrukciu dýchacích ciest nádorom. S postupujúcimi možnosťami včasnej diagnostiky malígných nádorov pľúc sa tieto metódy dostávajú do popredia i v liečbe včasnej rakoviny pľúc. K ovplyvneniu intrabronchiálneho nálezu sa používajú viaceré liečebné modalitty (obr.č.1).

Ak je obštrukcia dýchacích ciest zapríčinená intraluminálnym rastom, na jeho odstránenie možno použiť Nd:YAG laser, elektrokoaguláciu, argónovú plazmatickú koaguláciu, kryoterapiu. Včasné štádia rakoviny, multilobulárne a plošné lézie môžu byť eradikované fotodynamickou liečbou, sú už i údaje o použití kryoterapie (6). Pri prevažne intramurálnom raste nádoru je metódou voľby brachyterapia. Extramurálne stenózy a stavy, kedy nádor irreverzibilne deštruuje stenu dýchacích ciest, je možné vyriešiť aplikáciou tracheobronchiálnych stentov. Výber ideálnej metódy závisí od klinického stavu a endoluminálneho nálezu pacienta, rovnako i od prístrojového vybavenia a skúseností bronchologického centra. V neposlednej rade je nutné vždy zvážiť prínos a cenu zákroku (7).

Súbor - metódika a výsledky

V našej práci sme sa zamerali na bronchoskopickú diagnostiku rakoviny pľúc na našom pracovisku. Cieľom retrospektívnej analýzy je posúdiť prínos a výťažnosť bronchoskopického vyšetrenia v diagnostike malígných pľúcnych nádorov. Sledovali sme počet bronchoskopických vyšetrení, ktoré boli potrebné k stanoveniu diagnózy, charakter bronchoskopických náleзов, výťažnosť cytologickej a histologickej diagnostiky, cytohistologickej korelácie, časový interval potrebný na stanovenie diagnózy a prínos bronchoskopie k stanoveniu morfolologickej diagnózy. U pacientov, u ktorých bronchoskopia k stanoveniu morfolologickej diagnózy nevedla, sme zaznamenali ďalšie diagnostické postupy a dobu diagnostiky. Všetky údaje boli získané analýzou chorobopisov, záznamov o bronchoskopickom vyšetrení a spoluprácou s PO TaRCH v Žiline.

Súbor použitý v tejto práci pozostáva z 292 pacientov hospitalizovaných na Oddelení tuberkulózy a pľúcnych chorôb NsP Žilina v rokoch 1997 - 2001, u ktorých bola počas hospitalizácie stanovená diagnóza malígneho pľúcneho nádoru a ktorí z tejto indikácie podstúpili bronchoskopické vyšetrenie na našom pracovisku. Títo pacienti predstavujú 83% z celkového počtu 350 pacientov s novodiagnostikovaným malígnym nádorom pľúc počas hospitalizácie v tomto období. Z technických príčin bolo v tomto období 10 pacientov vyšetrených na inom pracovisku, z tohto dôvodu do súboru neboli zaradení. Celkovo sa bronchoskopické vyšetrenie nevyko-

Obr.č.1
Metódy intervenčnej bronchoskopie

- ♦ laserová endobronchiálna liečba
- ♦ fotodynamická liečba
- ♦ kryoterapia
- ♦ elektrokoagulácia
- ♦ argónová plazmatická koagulácia
- ♦ brachyterapia
- ♦ endobronchiálne protézy

Obr.č.2
Pomerné zastúpenie mužov a žien v súbore 1997-2001

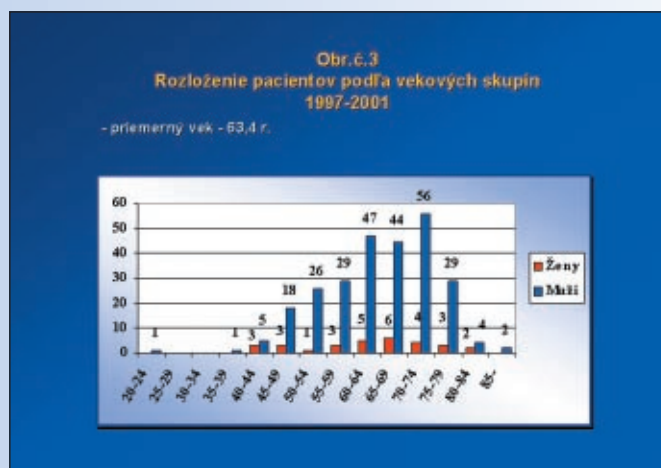
N=292
MUŽI ... 262 /89,7%/
ŽENY... 30 /10,3%/
POMER 8,7:1

Rok	Muži	Ženy	Pomer
1997	56	4	14:1
1998	42	5	8,4:1
1999	53	5	10,6:1
2000	60	6	10:1
2001	51	10	5,1:1
1997-2001	262	30	8,7:1

nalo u 48 pacientov s malígnym nádorom pľúc. Prevažne išlo o pacientov vo vysokom veku, alebo v zlom klinickom stave, s infaustnou prognózou, 4 pacienti bronchoskopiu jednoznačne odmietli.

Počet mužov v súbore bol 262, žien 30. Pomer muži/ženy v súbore bol 8,7:1. Percentuálne zastúpenie a pomerné zastúpenie pohlaví v priebehu sledovaného obdobia ukazuje obr.č.2.

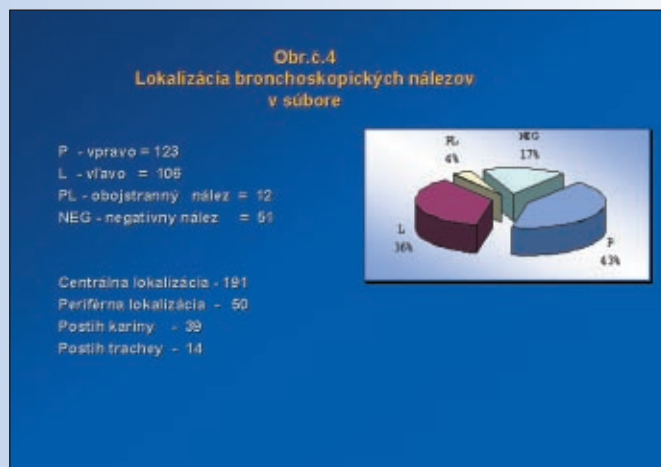
Priemerný vek pacientov súboru bol 63,4 roku. Čo sa týka zastúpenia jednotlivých vekových skupín - najpočetnejšia skupina u mužov je v rozmedzí 70-74 rokov, u žien je to 6 pacientiek vo veku 65-69 rokov – obr.č.3.



V diagnostickom procese 292 pacientov súboru podstúpilo v sledovanom období celkovo 348 bronchoskopických vyšetrení. Prvá bronchoskopia bola u pacientov vykonaná priemerne na 4.deň hospitalizácie. Opakované bronchoskopické vyšetrenie podstúpilo 50 pacientov, z toho 45 pacientov 2 bronchoskopie, 4 pacienti 3 bronchoskopie a u 1 pacienta boli v diagnostickom procese vykonané 4 bronchoskopické vyšetrenia. Druhá bronchoskopia bola vykonaná v časovom rozpätí 3 – 28 dní od prvej bronchoskopie, v priemere s odstupom 11 dní. V prípadoch, kedy boli 3 bronchoskopie, bol časový interval tretej bronchoskopie od 21 dní do 5 mesiacov, jeden pacient podstúpil celkovo 4 bronchoskopie v priebehu 9 mesiacov.

Komplikácie po bronchoskopickom vyšetrení sa vyskytli u 9 pacientov, išlo o nezávažné komplikácie zvládnuté konzervatívnym postupom. Letálna komplikácia sa v sledovanom období nevyskytla.

Obrázok č.4 dokumentuje lokalizáciu bronchoskopických nálezov u pacientov súboru.



Pri klasifikácii bronchoskopických nálezov boli použité nasledovné kategórie: 1. priame známky nádoru – nádorová masa, infiltrácia, obštrukcia lumenu, 2. nepriame známky nádoru – opuch sliznice a nerovnosť, rigidity a kompresia, deformácia segmentu, 3. normálny endoskopický nález.

U 77% pacientov sa vyskytli priame známky nádoru, u 5,5% nepriame, negatívny endoskopický nález u 17,5% pacientov. Zastúpenie jednotlivých endoskopických nálezov v súbore ukazuje obr.č.5.

Obr.č.5
Klasifikácia bronchoskopických nálezov v súbore

Bronchoskopický nález	Počet	%
Priame známky	229	77,8
Nádorová masa	182	62,3
Infiltrácia	11	3,7
Obštrukcia lumenu	32	11,0
Nepriame známky	16	5,5
Opuch, nerovnosť	1	0,3
Rigidity, kompresia	13	4,5
Deformácia segmentu	2	0,7
Normálny nález	51	17,5

Výťažnosť jednotlivých metód odberu vzoriek na histologické či cytologické vyšetrenie dokumentuje obr.č.6. Vzhľadom na už uvedené zastúpenie endoskopických prejavov nádorov v súbore, kliešťová biopsia bola odobratá približne u 2/3 pacientov s priamymi endoskopickými známkami nádoru. Dôvodom nevykonanej biopsie v prípade viditeľnej nádorovej masy bolo najčastejšie riziko krvácania pri spontánne krvácajúcich a fragilných nádoroch, ďalej to boli hladké nádory pripomínajúce karcinoid

Obr.č.6
Výťažnosť jednotlivých metód odberu vzoriek v súbore

Odber	Počet	Pozit	%
Biopsia	153	112	73
Odtlačok	151	106	70
Brushing	182	96	53
Výplach	337	155	46
TBNA	4	1	25
BAL	2	2	100

a predčasné ukončenie vyšetrenia pre intoleranciu pacienta a dýchavicu. V takmer všetkých prípadoch boli zhotovené i preparáty metódou otláčkovej cytologie. Kefková abrázia bola vykonaná u pacientov s priamymi i nepriamymi známkami nádoru i u pacientov s negatívnym nálezom, odber nebol vykonaný pod röntgenovou kontrolou. Bronchiálny výplach bol odobratý takmer u všetkých pacientov. Transbronchiálna ihlová aspirácia (TBNA) bola vykonaná u 4 pacientov pri opakovanom bronchoskopickom vyšetrení. Bronchoalveolárna laváž bola vykonaná cielene u 2 pacientov s röntgenovým obrazom karcinomatóznej lymfangiózy. U 80% pacientov bol zvolený odber vzoriek dvoma a viacerými metódami, čo bolo spojené so zvýšením celkovej výťažnosti vyšetrenia. V prevažnej väčšine prípadov sa kombinovaný odber vzoriek realizoval u pacientov s priamymi či nepriamymi známkami nádoru v endoskopickom obraze, u pacientov s negatívnym endoskopickým nálezom len v 15 prípadoch. Pri priamych známkach nádoru bola bronchoskopia úspešná v morfolologickej diagnostike v 89%, v prípade nepriamych známok nádoru a negatívnom náleze bola výťažnosť 31 resp. 20% (obr.č.7).

Bronchoskopické vyšetrenie viedlo k stanoveniu morfolologickej diagnózy celkovo u 216 pacientov. V 112 prípadoch na základe pozitívneho

Obr.č.7
Prínos bronchoskopického vyšetrenia
k diagnostike v závislosti od endoskopických prejavov
nádoru

Endoskopický prejav nádoru						
	Priame známky		Nepriame známky		Negatívny	
	225		16		51	
BSC prínosná	201	89%	5	31%	10	20%
BSC neprínosná	24	11%	11	69%	41	80%

výsledku histológie, v 104 prípadoch na základe cytológie. V skupine 103 prípadov s pozitívnym cytologickým i histologickým nálezom bol zhodne stanovený typ nádoru v 94% (obr.č.8). Najčastejšie bol diagnostikovaný spinocelulárny karcinóm, nasleduje malobunkový karcinóm, ďalej adenokarcinóm a adenoskvamózny karcinóm. Osobitne je vyčíslená skupina

Obr.č.8
Stanovenie morfolologickej diagnózy malígneho nádoru
v súbore

Stanovenie diagnózy	Počet	% diag. Prípadov	% z celk. počtu
Histológia pozitívna	103	47,7	35,3
Cytológia pozitívna			
- Zhoda	97 /94,29%		
- Nezhoda	6 / 5,89%		
Histológia pozitívna	9	4,2	3,1
Cytológia negatívna			
Histológia negatívna	24	11,1	8,2
Cytológia pozitívna			
Histológia nerobení	80	37,0	27,4
Cytológia pozitívna			
Nediagnostikované	76		26,0

označená ako nemalobunkový karcinóm - ide o skupinu nádorov, kedy patológ na základe cytologického alebo histologického vyšetrenia vzorky stanovil diagnózu karcinómu nemalobunkového typu, bližšie však nádor nešpecifikoval. Do skupiny iné boli zaradené 1 prípad nediferencovaného karcinómu, 1 prípad mukoepidermoidného karcinómu a 5 sekundárnych nádorov – 4 metastázy adenokarcinómu čreva, 1 prípad prerastajúceho spinocelulárneho karcinómu pažeráka (obr.č.9).

Obr.č.9
Percentuálne zastúpenie typov malígnych nádorov v súbore

Typ	Počet	%
Spinocelulárny karcinóm	134	62,0
Malobunkový karcinóm	54	25,0
Adenokarcinóm	10	4,6
Adenoskvamózny karcinóm	4	2,0
Nemalobunkový karcinóm	7	3,2
Iné	7	3,2

Výsledok cytologickej alebo histologickej typizácie nádoru bol známy priemerne na 6.deň po bronchoskopii. V prípade pozitívneho nálezu bola

priemerná doba diagnostiky malígneho pľúcneho nádoru 11 dní od prijatia do nemocnice (vrátane pacientov, ktorí podstúpili bronchoskopické vyšetrenie opakovane). Doba diagnostiky sa prirodzene predĺžila v individuálnych prípadoch, kedy interval medzi bronchoskopiami dosiahol niekoľko mesiacov. V 76 prípadoch diagnózu na základe bronchoskopického vyšetrenia nebolo možné stanoviť. U 22 z nich bola diagnóza stanovená na základe pozitívnej cytológie spúta, priemerná doba diagnózy sa pohybovala na hranici 16 dní od prijatia do nemocnice. U 54 pacientov bola negatívna i cytológia spúta. U 38 z nich boli použité iné diagnostické postupy, pričom priemerná doba diagnózy dosiahla 75 dní. U 16 pacientov diagnóza z rozličných dôvodov stanovená nebola (obr. č. 10 a 11).

Obr.č.10
Zhodnotenie diagnostického postupu a doby diagnózy v súbore - I.

Diagnostický postup	Počet	%	Doba diagnózy
BSC prínosná	216	74	11 dní
BSC neprínosná	76	26	
Cytol. spúta pozit.	22		16 dní
Cytol. spúta negat.	54		75 dní
Histológia LU	3		
Histológia MTS	2		
Chirurgická biopsia	15		
Pleuralný punktát	3		
Iné pracovisko	2		
Marker	1		
Spútum ambulantne	5		
TFP pod CT	4		
Sekcia	3		

Obr.č.11
Zhodnotenie diagnostického postupu a doby diagnózy
v súbore - II.

Nediagnostikovaní	16
Polymorbidita	8
Nespolupráca	1
VATS neprínosná	1
Odmietol	6

Diskusia

Rakovina pľúc je v súčasnosti príčinou úmrtia asi 1 000 000 ľudí ročne (8). V krajinách západnej Európy kulminoval výskyt rakoviny pľúc v 70 – tých rokoch 20.storočia, v súčasnosti, hlavne u mladších vekových skupín, má tendenciu k miernemu poklesu (obdobne ako v USA a v Kanade). Dramatický vzostup vo výskyte tohto ochorenia u mužov sa naproti tomu pozoruje v súčasnosti v krajinách východnej Európy, kde je mortalita na úrovni vyššej, ako bola kedy pozorovaná v západnej Európe. Výskyt rakoviny pľúc u žien má vzostupný trend v niektorých krajinách západnej a vo väčšine krajín východnej Európy (9).

Na našom oddelení bolo počas piatich rokov (1997-2001) hospitalizovaných 350 pacientov s malígnym nádorom pľúc (primárnym alebo sekundárnym). Počas tohto obdobia bolo na našom pracovisku vykonané bronchoskopické vyšetrenie u 83,4% týchto pacientov. Pomer mužov a žien bol 8,7:1, zaznamenali sme stúpajúci podiel žien. Priemerný vek pacientov súboru bol 63,4 roku. U 77% pacientov boli prítomné priame známky nádoru v endoskopickom obraze, mierne prevažovali pravostranné nálezy.

Výťažnosť kliešťovej biopsie bronchiálnej steny bola 73%, výťažnosť rôznych techník odberu materiálu na cytologické vyšetrenie – otláčková cytológia, kefková abrázia, bronchiálny výplach, TBNA - ako celku bola 70%, s klesajúcim percentom výťažnosti u jednotlivých metódik v uvedenom poradí. Bronchoalveolárna laváž bola v diagnostickom algoritme indikovaná len v 2 prípadoch lymfangitického šírenia malígneho procesu – v oboch prípadoch s pozitívnym výsledkom. Kombinácia dvoch a viacerých techník odberu materiálu na histologické a/alebo cytologické vyšetrenie viedla k zvýšeniu výťažnosti vyšetrenia, vzhľadom na zastúpenie endoskopických prejavov nádoru v súbore markantne najmä pri priamych známkach nádoru. Kým pri priamych známkach malígneho nádoru bol typ nádoru stanovený bronchoskopiou v 89% prípadov, pri nepriamych známkach a negatívnom endoskopickom náleze počet diagnostikovaných prípadov klesá na 31% resp. 20%.

Prostredníctvom bronchoskopie bola diagnóza stanovená celkovo u 74% pacientov; temer u polovice prípadov histologicky i cytologicky, pričom

cytologická korelácia dosiahla 94,2%. Priemerná doba potrebná na stanovenie diagnózy u týchto pacientov i v prípade nutnosti opakovaného vyšetrenia bola 11 dní od začiatku hospitalizácie. V prípade nevyťažnej bronchoskopie a potreby iných diagnostických postupov sa doba diagnostiky výrazne predĺžila.

Záver

Rakovina pľúc zostáva naďalej ochorením s vysokou mortalitou a zlou prognózou. Snahy o zvrátenie tohto nepriaznivého trendu pri absencii účinných skriningových programov musia smerovať k efektívnej prevencii tejto choroby a včasnej a rýchlej diagnostike. Úloha bronchoskopie v tomto procese je nezastupiteľná.

MUDr. Miriam Brunová

Prešovská 2/56

010 08 Žilina

Literatúra:

1. Salajka, F.: Bronchoskopická diagnostika nádorů plic. Vnitř.lék., 47, 2001, č.8, s.538-540
2. Baughmann, R.P., Golden, J.A., Keith, F.M.: Bronchoscopy, lung biopsy and other diagnostic procedures. In: Murray, J.F., Nadel, J.A.: Textbook of respiratory medicine. Part.2. Philadelphia, Saunders W.B. 2000, s. 725-780
3. Majer, I., Belan, P., Litomerický, P., Kajanovičová, Š., Janík, V.: PPL-definícia, charakteristika, význam transbronchiálnej biopsie pre ich diagnostiku. In: Chovan, L. a kol.: Škola pneumológie a fúzeológie, Bratislava, 2000, s. 101-102
4. Horváth, T., Horváthová, M., Foretová, L. et al.: Autofluorescenční metody v diagnostice premalígných zmien bronchiální sliznice. Endoskopie, 8, 1999, č.2, s.21-23
5. Vinning, D.J., Liu, K., Choplin, R.H., Haponik, E.F.: Virtual bronchoscopy. Chest, 109, 1996, č.2, s.549-553
6. Deygas, N., Froudarakis, M., Ozenne, G., Vergnon, J.M.: Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. Chest, 120, 2001, č.1, s.26-31
7. Marel, M., Pekárek, Z., Skácel, Z.: Využití elektrokauteru v bronchologii. Endoskopie, 8, 1999, č.2, s. 31-32
8. Zöschbauer-Müller, S., Minna, J.D.: Molecular changes in lung carcinogenesis. In: American society of clinical oncology educational book. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 2002, s.349-354
9. Osann, K.E., Ernster, V.L., Mustacchi, P.: Epidemiology of lung cancer. In: Murray, J.F., Nadel, J.A.: Textbook of respiratory medicine. Part 3. Philadelphia, Saunders W.B., 2000, s.1415-1451

Gastrozefagálna refluxná choroba (GERD) a chronický kašeľ

Gastroesophageal reflux disease (GERD) and chronic cough

H. Narwan

Gastrointestinálne endoskopické odd. NÚTaRCH. Bratislava

Súhrn: Gastrozefagálny reflux je návrat žalúdočného obsahu do pažeráka. Je definovaný ako multifaktoriálny patologický proces, ktorý vzniká následkom narušenia funkcie a rovnováhy mechanizmov brániacich spätnému návratu obsahu žalúdka do pažeráka. Reflux je fyziologický dej. Zdravý jedinec má 1-4 refluxné epizódy za hodinu. O patologickom refluxe hovoríme vtedy, ak sa epizódy vyskytujú častejšie a ak kontaktný čas obsahu žalúdka v pažeráku presahuje 30 min. Respektíve ak pri pH metrii zistíme v distálnom pažeráku pH pod 4 viac ako v 5% z celkového meraného času. GERD okrem typických symptómov zapríčňuje tiež chronický kašeľ.

Kľúčové slová: Chronický kašeľ, GERD, pH metria.

Summary: Gastroesophageal reflux is a multifactorial pathological process that develops as a consequence of a disbalance in mechanisms which prevent retrograde movement of the stomach content back into oesophagus.

Reflux is a physiological process. Healthy man has 1-4 reflux episodes per hour. If the contact time between the stomach content and oesophagus does exceed 30 minutes, and the reflux (pH less than 4) is present more than 5% of the analysed time, it is considered to be a pathological reflux. GERD except for typical symptoms causes chronic cough too.

Keywords: Chronic cough, GERD, pH metry.

Typické prejavy gastrozefagálneho refluxu (GERD) sú pyróza, regurgitácia kyslého ev. horkého obsahu do proximálneho úseku pažeráka s pocitom kyslosti, respektíve horkosti v ústach a bolesti za hrudnou kosťou. Epidemiologické štúdie naznačujú, že pyrózou trpí 20 až 40% dospeljej populácie. V skupine zdravých ľudí udáva pálenie za hrudnou kosťou až do 7% a u tehotných žien výskyt symptómov z refluxu až 48% a viac (1).

Gastrozefagálny reflux môže byť kyslý, v menšej miere zmiešaný a veľmi raritne býva aj čisto alkalický-vtedy ak pacient má ťažkú hypochlorhydriu resp.achlorhydriu.

V poslednom čase sa čoraz častejšie hovorí o extrazefagálnych prejavoch.

Chorobné stavy vyvolané GERD, sú uvedené v tab. č.1.

U niektorých pacientov môže byť chronický kašeľ jediným klinickým prejavom GERD (2,3).

Irwin a kolektív vo svojej publikácii uvádza, že až 24% pacientov s chron. kašľom a astmou nemá žiadne typické prejavy refluxu, ale pH metricky reflux majú dokázaný (4).

Recentna štúdia zistila, že až 43% pacientov malo GERD ako jedinu príčinu chronického kašľa (5).

Tabuľka č.1 Chorobné stavy vyvolané GERD

Pažerákové prejavy	<ul style="list-style-type: none"> • Intermittentné resp. protrahované bolesti za hrudnou kosťou • Pálenie záhy (pyróza) • Regurgitácia
Mímopažerákové prejavy	<ul style="list-style-type: none"> • Chronický kašeľ • Bronchiálna astma – nealergický typ • Časté zápaly horných ciest dýchacích a pneumónie • Fibróza pľúc • Zachrípnutie • spánkové apnoe • Zvýšená kazivosť chrupu • Časté zápaly vnútorného ucha
<i>Upravená podľa Hogena a Shakeru, 2000</i>	

Príčiny patologického refluxu:

Ako bolo uvedené, GERD je multifaktoriálna choroba. Za hlavné príčiny sa považujú:

- Insuficiencia dolného ezofagálneho sfinktera (LES).
- Porucha samočistiacej funkcie pažeráka.
- Hiátova hernia spolu s dysfunkciou LES.
- Hypomotilita žalúdka.
- Insuficiencia pyloru (príčina zmiešaného refluxu).
- Paroxysmálna relaxácia LES, ktorá sa dá zistiť vylúčne pH metrickým vyšetrením.
- Obezita.
- Lieky, ktoré znižujú tonus LES: betablokátoary, nitráty, teofylíny, Ca blokátory, Viagra?

Patomechanizmus chronického kašľa pri GERD

Doteraz sú najčastejšie demonštrované a akceptované dve teórie:

- Teória aspirácie, tzv.refluxná teória, kde mikročastice zo žalúdka s obsahom kyseliny chlorovodíkovej, alebo žľočových kyselín (v prípade duodenogastroezofagálneho refluxu) sa počas refluxu dostávajú do horných a následne i dolných dýchacích ciest a spôsobujú spazmus v dých.cestách (6,7,8). Multicentrická štúdia v súbore 2661 pacientov dokázala, že pacienti s nočnými prejavmi GER sú častejšie postihnutí respiračnými ochoreniami ako kontrolná skupina. (9)
- Teória tranzmebránovej stimulácie n.vagus kyslým, alebo alkalickým obsahom v pažeráku, tzv. reflexná teória. Protrahovaná prítomnosť kyslého obsahu v distálnom úseku pažeráka vyvoláva spazmus bronchov podráždením nervových zakončení (10,11). Pri instilácii kyseliny chlorovodíkovej u astmatikov zistili bronchospazmus, ktorý nebol zistený po podaní fyziologického roztoku (12,13).

Hamamoto a Ricciardolo nezávisle od seba vyslovili zaujímavú teóriu, keď na zvieracom modeli (na prasatách) zistili, že pri podaní kyseliny chlorovodíkovej do pažeráka dochádza k bronchospazmu s následným uvoľňovaním

substancie P a tachykinínu a tým vzniká edém a konstriktia v dýchacích cestách (14,15).Podľa tejto teórie antagonisti tachykinínových receptorov by boli perspektívnym prostriedkom na odstránenie bronchokonstrikcie pri refluxe. V tomto smere sú potrebné ďalšie práce a dôkazy. Ostatné teórie nie sú podložené validnými prácami.

Diagnostické metódy na zistenie GERD

Aby sme chronický kašeľ mohli považovať za prejav GERD, musíme vylúčiť fajčenie, alergickú príčinu kašľa, alergickú astmu, ochorenia prínosových dutín (napr. postnasal drip syndrome), a v indikovaných prípadoch vylúčiť mechanickú prekážku v dýchacích cestách bronchoskopicke.V približne 20% sú ACE inhybitory príčinou chronického kašľa (16).

Každý pacient s podozrením na GERD má byť podrobený GFS vyšetreniu. Pri GFS vyšetrení pozorujeme lúmen pažeráka, pohyľivosť stien a pozíciu kardia, či sa nejedná o hiátovú herniu, ktorá je vážnym prediktorom refluxu, a tiež či nejde o refluxnú ezofagitídu s eventuálnym odberom na histologické vyšetrenie. RTG žalúdka s kontrastnou látkou, scintigrafické vyšetrenia, USG spojenia pažeráka a žalúdka sú pri diagnostikovaní GERD málo presne a validné.

Najspolahlivejšou metódou je 24 hod. pH metrické vyšetrenie, kde okrem časovej kvantifikácie prítomnosti žalúdočnej kyseliny dostávame informácie o súvislosti medzi refluxnými epizódami a klinickou symptomatológiou pacienta, tzv. symptómový index.

Terapia

Liečba chronického kašľa vyvolaného refluxom nie je vôbec jednoduchá (2).

V liečbe GERD väčšinou pristupujeme konzervatívne. Endoskopická resp. chirurgická intervencia prichádza do úvahy až po zlyhaní konzervatívnej liečby a u pacientov s extraezofagálnymi prejavmi.

Konzervatívna liečba pozostáva z diétnych opatrení a farmakoterapie.

U pacientov s insuficienciou dolného ezofagálneho sfinktera (LES) ev.poruchou motility žalúdka odporúčame eleváciu hlavovej časti postele, tým eliminujeme počet nočných refluxov do pažeráka. Redukcia váhy u pacientov s nadváhou je dôležitým momentom pri liečbe a prevencii GERD (17). Obezita okrem iného mechanicky participuje na patomechanizme ochorenia otupením Hissovhov uhla a alteráciou kompetenčných mechanizmov v oblasti diafragmy. Pacient nesmie jesť tučné a vypražané jedlá. Jesť častejšie, ale v malých dávkach. Strava bohatá na zeleninu okrem paradajok a papriek, resp. húb. Nekyslé ovocia.

Spôsoby medikamentózne liečby sú rozdielne, kým v USA sa podporuje prístup step up (od menej intenzívnej liečby po intenzívnu), v európe sa preferuje step down. Pacient sa začne liečiť vysokými dávkami inhibítorov protónovej pumpy (PPI) s postupnou redukciiu dávok až na dávku, ktorá zabezpečí bezpríznakový priebeh ochorenia. V poslednom čase sa odporúča spôsob tzv. On demand (1 tbl.á tri dni). Lieči sa inhibítormi s protrahovaným účinkom u pacientov v štádiu remisie. Prokinetiká sa k liečbe pridávajú len v prípade zistenia poruchy motility horného GITu resp. pri nejednoznačnej efektivitve PPI.

Moderné endoskopické prístupy zatiaľ neprišli exaktné výsledky a nie sú bežné používané. Najefektívnejšou metódou, najmä u pacientov s chronickým kašľom, je laparoskopická fundoplikácia. Sontag prospektívnu, randomizovanou, placebom kontrolovanou štúdiu zistili, že laparoskopická fundoplikácia (najčastejšie podľa Nissen Rossetiho) odstránila symptómy astmy v 43% v porovnaní s medikamentóznou liečbou, kde zaznamenal len 10% zlepšenie (18). Laparoskopická fundoplikácia u pacientov s vážnou refluxnou ezofagitídou provokujúcou záchvaty astmy je liečbou voľby (19,20).

Záver

Gastroezofagálny reflux je často jedinou príčinou chronického kašľa. Na túto skutočnosť by sa nemalo zabúdať a po vylúčení iných príčin kašľa treba myslieť na GERD. Pri podozrení na GERD sa odporúča medikamentózný test s PPI spôsobom step down, t.j. PPI v dvoch denných dávkach aspoň 3-4 týždne s postupnou redukciiu dávok na 1 tbl večer a podľa možnosti „on demand“. Pri neefektivitve je potrebné pridať prokinetiká.

Ak gastrofibroskopické vyšetrenie je negatívne, pacient má chronický kašeľ a liečba nie je účinná, treba doplniť pH metrické vyšetrenie za účelom diagnózy a zistenia symptómového indexu – korelácia refluxných epizód s klinickou symptomatológiou.

Najúčinnejšou metódou liečby, najmä u pacientov s extraezofagálnou symptomatológiou, je laparoskopická fundoplikácia, ktorú je nutné správne indikovať, načasovať a realizovať.

Literatúra:

1. Guido, N.J., Tytgat, J., Janssens, J., James, D.: Recent knowledge of pathology and therapy of GERD. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 8, 1996, s. 603-611.
2. Irwin, RS., Curley, FJ., French, CL.: Chronic cough: The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis*, 141, 1990, s. 640-647.
3. Ing, AJ., Ngu, MC., Breslin, ABX.: Chronic persistent cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax*, 46, 1991, s. 479-483.
4. Irwin, SR., Curley, FJ., French, CL.: Difficult to control asthma: Contributing factors and outcome of a systematic protocol. *Chest*, 103, 1993, s. 1662-9.
5. Robert, H., Michael, C.: Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: Experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest*, 123, 3, 2003, s. 679-684.
6. Klotz, SD., Moeller, RK.: Hiatal hernia and intractable bronchial asthma. *Ann Allergy*, 29, 1971, s. 325-8.
7. Mays, EE.: Intrinsic asthma in adults: association with gastroesophageal reflux. *JAMA*, 236, 1976, s. 2626-8.
8. Rolla, G., Colagrande, P., Magnano, M.: Extrathoracic airway dysfunction in cough associated with gastroesophageal reflux. *J Allergy Clin Immunol*, 102, 1998, s. 204-209.
9. Gislason, T., Janson, C., Vermeire, P.: Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest*, 121, 1, 2002, s. 158-63.
10. Ekstrom, T., Tibbling, L.: Esophageal acid perfusion, airway function, and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity. *Chest*, 96, 1989, s. 995-998.
11. Irwin, RS., French, CL., Curley, FJ.: Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest*, 104, 1993, s. 1511-1517.
12. Herve, P., Dengean, A., Jian, R.: Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*, 134, 1986, s. 986-9.
13. Wu, DN., Yamauchi, K., Kobayashi, H.: Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest*, 122, 2, 2002, s. 505-9.
14. Hamamoto, J., Kohrogi, H., Kawano, O.: Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways of guinea pigs. *J Appl Physiol*, 82, 1997, s. 738-745.
15. Ricciardolo, FLM., Rado, V., Fabbri, LM.: Bronchoconstriction induced by citric acid inhalation in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med*, 159, 1999, s. 557-562.
16. Gavras, HP.: Issues in hypertension: drug tolerability and special populations. *Am J Hypertens*, 14, 2001, s. 231-236.
17. Poe, RH., Israel, RH.: Chronic cough: a strategy for work-up and therapy. *J Respir Dis*, 18, 1997, s. 629-641.
18. Sontag, SJ., O'Connell, S., Khandelwal, S.: Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol.*, 98, 5, 2003, s. 987-999.
19. Kiljander, TO., Salomaa, ER., Hietanen, EK.: Gastroesophageal reflux and bronchial responsiveness: correlation and the effect of fundoplication. *Respiration*, 69, 5, 2002, s. 434-439.
20. Wasowska, K., Toporowska, E., Krogulska, A.: Asthma and gastroesophageal reflux in children. *Med Sci Monit.*, 8, 3, 2002, s. 64-71.

Cudzíe telesá v tracheobronchiálnom strome Foreign bodies in tracheobronchial tree

Majer, I.¹, Štekláčová, S.¹, Demian, J.¹,
Bátora, I.², Kostolanská, K.²

¹Národný ústav tuberkulózy a respiračných chorôb Bratislava – Pod. Biskupice.
Riaditeľ: MUDr. Richard Demovič PhD.

²Klinika pracovného lekárstva a toxikológie FNŠP akad. L. Déreza
Vedúci: Doc. MUDr. Igor Bátora, CSc.

Súhrn: U pacientov s aspirovaným cudzím telesom v tracheobronchiálnom strome sa klinické príznaky môžu prejavovať život ohrozujúcou asfyxiou a náhlým úmrtím, dýchavicom, kašľom, hemoptýzou, alebo aj žiadnymi sýptómami. Veľkosť cudzieho telesa a stupeň obštrukcie dýchacích ciest ovplyvňuje povahu sýptómov. Bronchoskopia je minimálne invazívne vyšetrenie, užitočné a vhodné k odstráneniu cudzích telies. Práca uvádza naše skúsenosti s extrakciou cudzích telies z tracheobronchiálneho stromu v období rokov 1990 – 6/2003.

Kľúčové slová: cudzie telesá, tracheobronchiálny strom.

Summary: The clinical symptoms in patients with aspirated foreign bodies in tracheobronchial tree can present with life-threatening asphyxiation and sudden death, shortness of breath, cough, hemoptysis or no symptoms. The size of the object and degree of airway obstruction determine the nature of symptoms. Bronchoscopy is the minimally invasive examination which is useful and appropriate to the removal of foreign bodies. The paper presents our experiences with extraction of foreign bodies from tracheobronchial tree during the years 1990 – 6/2003.

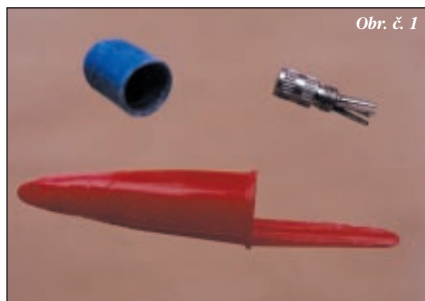
Keywords: foreign bodies, tracheobronchial tree.

História

Je známou skutočnosťou, že prvá bronchoskopia bola urobená Gustavom Killianom za účelom odstránenia vdýchutej kostičky. Uskutočnilo sa to ezofagoskopom v roku 1897 vo Freiburgu, kde Killian pôsobil na Rhinolaryngológii, ktorá bola v tej dobe súčasťou fakulty vnútorného lekárstva. Zverejnenie tohto úspešného vyšetrenia v odbornom časopise vyvolalo veľkú pozornosť a ohromilo odborný svet. V ďalších rokoch sa Freiburg stal centrom bronchoskopie a stovky lekárov chodili doslova z celého sveta učiť sa novú metódu – bronchoskopiu. A nielen lekári, ale aj pacienti, u ktorých bola potrebná extrakcia vdýchnutého cudzieho telesa (ďalej len c. t.). Najčastejšou indikáciou k bronchoskopii bola v tej dobe práve aspirácia c. t. Ak si uvedomíme vtedajší stav hrudníkovej chirurgie, pacienti s aspirovaným cudzím telesom boli odsúdení na ťažké zápalové procesy končiacie empiémom a smrťou. Literatúra udáva, že v rokoch 1911 – 1921 vyšetřovali 703 pacientov s aspiráciou resp. prehltnutím c. t. (1). Vďaka Killianovmu synovi, úspešnému chirurgovi Hansovi Killianovi, sa zachovali niektoré dojímavé scény, ako sa opakovane pokúšal vybrať jeho otec c. t. – pišťalku z pľúc malej Corinne, dievčatku, ktorá prišla za ním s rodičmi až z Uruguaja (2).

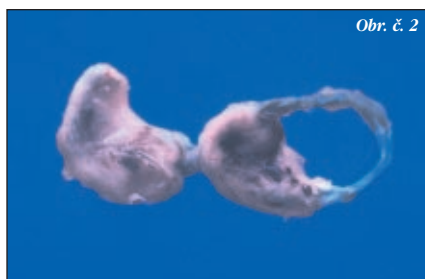
Epidemiológia

Našťastie aspirácia c. t. nie je častým javom, preto existuje len málo štúdií zaoberajúcich sa epidemiologickou situáciou aspirácie c. t. V USA aspirácia c. t. u detí mladších ako 4 roky je príčinou 7% náhlych umrtí (3). Margette a spol. udávajú incidenciu suspektnej aspirácie c. t. u detí pod 4 roky vo francúzskom regióne so 4,05 miliónov obyvateľov na 25/100 tis., pričom 9/100 tis. je verifikovaných. V prevažnej väčšine prípadov ide o súčasť jedla a malé častičky hračiek. 80% aspirovaných c. t. je u detí pod 3 roky, s maximálnou incidenciou v 2. roku života, keď deti začínajú chodiť a dávať si veci do úst (4). U školopovinných detí to môžu byť súčasť písacích potrieb (obr. č. 1). V literatúre sa uvádza len veľmi málo súborov dospelých pacientov s aspiráciou c.t. Napr. Mayo Clinic uvádza 60 pacientov v období rokov 1990 – 2002 (5). Štúdia z Taiwanu udáva 43 prípadov v 15 ročnom období (6). U dospelých povaha cudzích telies je variabilná, najčastejšie sú to súčasť jedla (napr. hrášok, tekvicové jadierka, kostičky a pod.), resp. úlomky kariézneho chrupu. V poslednej dobe pribúda prípadov aspirácie olejových látok u hltáčov ohňa za vzniku ťažkých abscedujúcich bronchopneumónií tzv. fire eaters lung (7).



Delenie cudzích telies

Cudzie telesá sa delia na exogénne a endogénne. Exogénne sú všetky vdychnuté, je ich prevažná väčšina. Endogénnymi cudzími telesami sa označujú tie, ktoré sa nevdychnú, vytvorili sa v pľúcach, ale nemajú tam čo hľadať a aj sa „chovajú“ ako c.t., napr. nevstrebateľný šící materiál po operácii, aktinomykotická drúza, broncholit, odliatky bronchov inšpirovaným hlienom (obr. 2, 3. a 4). C. t. sa zvyknú deliť aj na akútne a chronické, podľa toho, či vyvolávajú



príznaky okamžite po vdychnutí, alebo až neskôr po určitej dobe latencie. Takejto aspirácii sa hovorí aj okultná aspirácia. Videli sme chronické c. t. 8 rokov po aspirácii, išlo o kompletne ulomený zub aj s koreňom po autohavárii. Zub bol v pravom hornom lobárnom bronchu „obrasťený“ granuláciami a s rozpadmi v laloku. Indikovala sa pravá horná lobektómia. Pri operácii počas preparácie a resekcie laloka sa c. t. dislokovalo na kontralaterálnu stranu a muselo sa vyberať peroperačne pri otvorenom hrudníku (obr. č. 5 a 6).



Klinické príznaky

Z anatómie vetvenia prieduškového stromu vyplýva, že c. t. je častejšie v pravých pľúcach. Lokalizácia c. t. ovplyvňuje klinické príznaky.

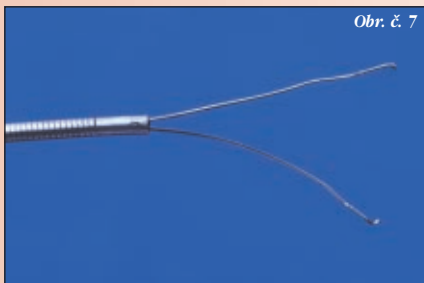
Čím je predmet uložený centrálnejšie, tým sú príznaky dramatickejšie. Klinické príznaky môžu byť akútne i chronické. Akútne sú sprevádzané výraznou symptomatológiou (kašeľ, dýchavica, anxieta, stridorózne dýchanie, bronchospasmus, bolesť za hrudnou kosťou, tachypnoe, nauzea). U chronických c. t. je symptomatológia proťahovanejšia (teploty, kašeľ, purulentné spútum, hemoptýzy). Predisponujúcimi faktormi aspirácie u dospelých bývajú neurologické ochorenia (Parkinsonský sy.), poruchy prehltnutia, trauma tváre s bezvedomím, kariézny chrup, alkoholizmus.

Diagnostika

Najmä u detí aspirácia c. t. je nebezpečná, pre užší lumen dýchacích ciest. Preto každé náhle dusenie, aj pri absencii fyzikálneho i rtg vyšetrenia, musí upriamiť pozornosť pediatra na možnú aspiráciu. Marguette uvádza, že až 18% detí s c. t. prichádza do nemocnice viac ako mesiac po príhode náhleho dusenia sa (4). U detí náhla epizóda dusenia sa, kašľa a cyanózy má vysokú senzitivitu: 79 – 88% (8). Oproti tomu približne len u 25% dospelých sa v anamnéze zistí stav náhleho dusenia sa (9). Fyzikálny nálezh môže byť normálny, ale môžeme zistiť aj oslabenie dýchacích šelestov. Na röntgenovej snímke hrudníka sa podľa našich skúseností c. t. zistí len v cca 20% (musí byť rádiokontrastné c. t.). Na prítomnosť c.t. môžeme myslieť pri zistení hyperinflácie laloka či celých pľúc, najmä u detí. Chronické komplikácie c. t. vedú k rekurentným zápalom pľúc v rovnakej oblasti, atelektáze, vzniku bronchiektázií, pľúcneho abscesu, či empyému hrudníka. K diagnóze môže prispieť aj funkčné vyšetrenie pľúc a CT vyšetrenie hrudníka. Diagnostika chronických c. t. u dospelých nebýva jednoduchá, v našom súbore pacientov sme zistili 18% c. t. ako náhodný nálezh pri bronchoskopii.

Diagnostická a terapeutická bronchoskopia

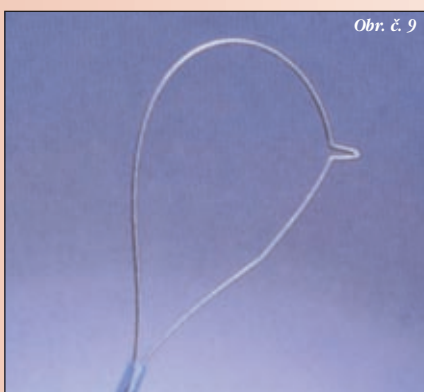
Odkedy sa zaviedla flexibilná bronchoskopia do klinickej praxe, intenzívne sa diskutovalo, ktorej technike dať prednosť, či rigidnej alebo flexibilnej. V počiatku sa uprednostňovala rigidná technika resp. kombinovaná. V súčasnosti väčšina c. t. sa dá vybrať flexibilným bronchoskopom, aj vďaka zostrojeniu rôznych úchopových klieští, košíčkov a pod. (obr. č. 7, 8, a 9). Na 12. svetovom bronchologickom kongrese v Bostone v r. 2002 sa presadzovala myšlienka, že rigidná bronchoskopia sa odporúča u dospelých pacientov, len keď opakovane zlyhá flexibilná technika, t. j. ak c. t. sa nepodarí vybrať ani na druhý pokus, čo býva veľmi zriedkavé u skúseného endoskopistu. Problematika však nie je



Obr. č. 7



Obr. č. 8



Obr. č. 9

taká jednoduchá, ako je to uvedené vyššie. Obe techniky, ako rigidná, tak aj flexibilná, majú svoje výhody a nevýhody. Dá sa povedať, že ich vzťah je komplementárny, vzájomne sa dopĺňajú. Môžu sa použiť obe techniky, tzv. kombinovaná technika. Iný postup treba voľiť u detí a iný u dospelých. Výber techniky je podmienený povahou a veľkosťou c. t., vekom pacienta a klinickým stavom. U dospelých a detí nad 12 rokov sa odporúča ako prvé vyšetrenie flexibilná bronchoskopia v lokálnej anestézii, s možnosťou konverzie výkonu na rigidnú bronchoskopiu (4). U detí mladších ako 12 rokov je metódou voľby rigidná technika v celkovej anestézii (4, 8, 10). Niektorí autori aj v tých prípadoch odporúčajú začať s tenkým flexibilným pediatrickým bronchoskopom s 3,5 mm vonkajším priemerom a s 1,2 mm širokým pracovným kanálom (11,12). U týchto detí sa výkon robí v celkovej anestézii cez endotracheálnu kanylu. Výhodou flexibilnej techniky je možnosť lepšej diagnostiky najmä malých, periférnejšie uložených c. t. Výhodou rigidnej techniky je zabezpečenie dýchacích ciest, lepšie možnosti odsávania pri krvácaní. Úspešnosť flexibilnej techniky u dospelých sa v rôznych prácach uvádza od 60 – 90% (4, 5, 10). Po úspešnej extrakcii c. t. sa nesmie zabudnúť na prezretie celého bronchiálneho stromu, či nie je prítomné iné reziduálne c. t. Počas bronchoskopie sa môžu vyskytnúť

rizikové príhody, čo môže viesť ku komplikáciám. V prvom rade je to krvácanie, zvlášť ak sú prítomné zápalové granulácie, ďalšou komplikáciou môže byť zasunutie c. t. do periférnych dýchacích ciest do tzv. zaklínenej polohy, resp. zapadnutie c. t. na kontralaterálnu stranu po vypadnutí z klieští, čo býva najmä u objemnejších c. t. Zriedkavejšou komplikáciou je rozlomenie c. t. na menšie kusy. Na obr. č. 10 a 11 vidieť práve prípad zasunutia c. t. (kariézny zub) do periférie aj s rozlomením po neúspešnom pokuse na ORL pracovisku (rigídna technika), u 12 ročného dievčatka. U nás bolo c. t. vybrané flexibilnou technikou v celkovej anestézii. Postintervenčné komplikácie sú zriedkavé, ale môžu sa vyskytnúť, a to: laryngospasmus a edém hlasiviek, najmä u detí (4). V prípadoch klinického, rtg i bronchoskopického dôkazu infekcie, čo býva dosť často, odporúča sa ATB liečba. Pri chronických c. t. sa vytvárajú zápalové granulácie, jazvovité striktúry, ktoré po liečbe ATB väčšinou ustúpia, odporúča sa aj liečba kortikoidmi.



Obr. č. 10



Obr. č. 11

Súbor pacientov v rokoch 1990 – 6/2003 na bronchoskopickom pracovisku Endoskopického odd. NÚTaRCH:

Počet pacientov odoslaných na bronchoskopiu s podozrením na c. t.	103
Počet verifikovaných c. t.	48 (46,6%)
Úspešnosť extrakcie c. t.	45 (93,7%)
Použité techniky:	3x rigidná, 2x kombinovaná, 43x flexibilná
Počet náhodne zistených c. t. (bez symptómov)	8 (18,7%).

Zaujímavé kazuistiky

Kazuistika č. 1: 66 ročný pacient, oligofrenik, chovanec ústavu sociálnej starostlivosti. V rámci preventívneho vyšetrenia chovancov mu bola vykonaná röntgenová snímka hrudníka, kde sa náhodne zistilo c. t. v pravom hlavnom bronchu. Bola to minca v hodnote 50 hal. Pacient bol bez ťažkostí, nevedel udať ani približný čas od aspirácie. Odoslaný hneď po rtg vyšetrení k nám na hospitalizáciu. Pacientovi bola vykonaná extrakcia cudzieho telesa, hneď po príchode, ambulantne, nebola potrebná hospitalizácia (obr. č. 12 a 13).

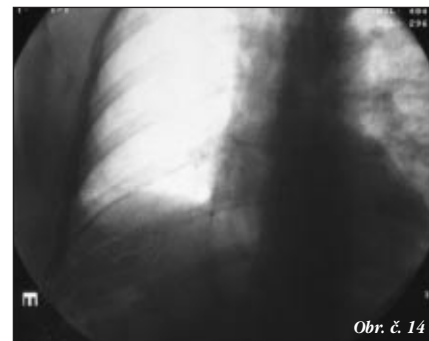


Obr. č. 12

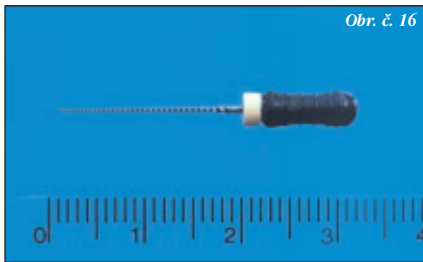
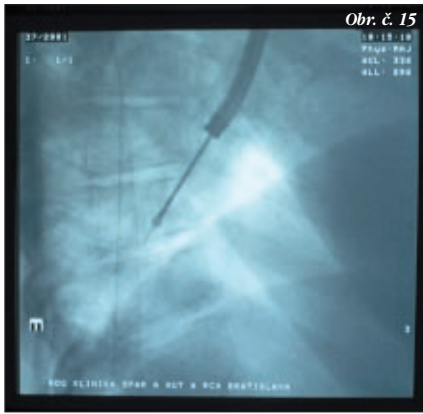


Obr. č. 13

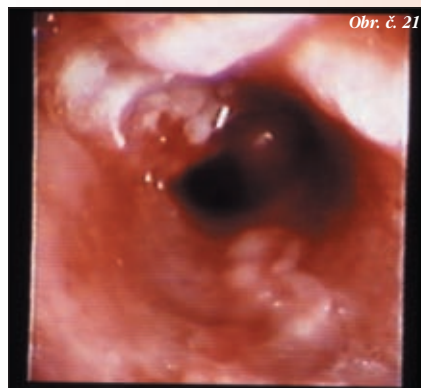
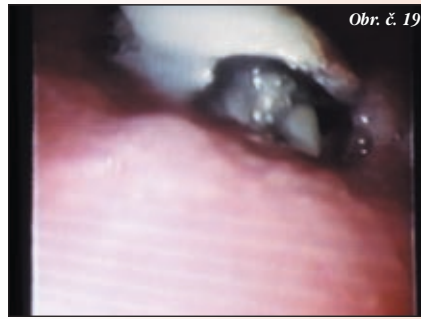
Kazuistika č. 2: 48 ročná pacientka, zdravotná sestra, pri návšteve u zubného lekára pre kariézny chrup došlo k aspirácii ihly - pulpektora. Ihla vďaka svojim rozmerom zapadla periférne do 10. segmentu pravého dolného laloka pľúc. Bronchoskopia bola vykonaná pod rtg kontrolou. Napriek tomu, že sa ihla zachytila do klieští (typ „alligator“), nedalo sa s ňou pohnúť, pravdepodobne kvôli „zúbkovaniu“, ktoré je vidieť pozdĺž priebehu ihly. Následne bola indikovaná torakotómia, operatér ihlu nahmatal subpleurálne a po malej incízii vybral peánom (obr. č. 14, 15, a 16).



Obr. č. 14



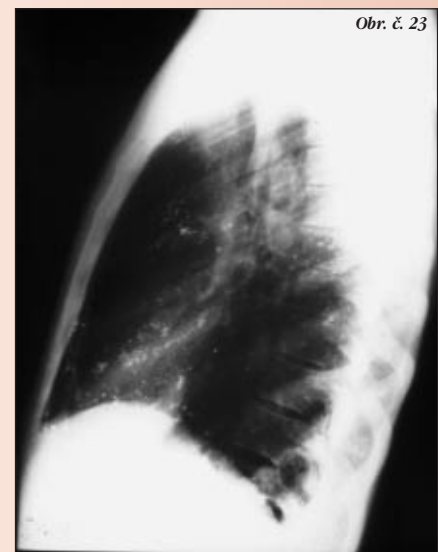
Kazuistika č. 3: 46 ročný pacient, robotník, fajčiar. Odoslaný na ambulanciu TaRCH s tým, že sa mu ťažšie dýcha, má teploty a vykašlal krv. Fyzikálne vľavo zistené oslabené dýchanie, po zhotovení rtg snímky hrudníka zistené kontrastné cudzie teleso v ľavom hlavnom bronchu. Vtedy si pacient spomenul, že pred 2 týždňami po alkoholickom excese, keď sa „zobudil“, zistil, že mu chýba umelý chrup. Ten napriek intenzívnemu hľadaniu doteraz nenašiel. Flexibilná bronchoskopia bola vykonaná ihneď, extrakcia c. t. bola pomocou sľučky používanej na polypektómiu. Po ambulantom vykonane objednaný na kontrolnú bronchoskopiu, pre výrazné granulácie v ľavom hlavnom bronchu. Ordinovaná ATB liečba, bez kortikoidov. Po 2 týždňoch granulácie ustúpili (obr. č. 17, 18, 19, 20 a 21).



Kazuistika č. 4: 22 ročný chlapec, ktorý za nejasných udalostí aspiroval neznáme množstvo kovovej ortute Hg. Údaje to bolo pri krádeži. Očista tváre a vlasov po 3 hodinách. Po aspirácii 2 dni bez obtiaží. Na tretí deň bolesti na hrudníku bez vyžarovania, kolapsy bez prodrómov, cefalea, vomitus. Po hospitalizácii vykonaná rtg snímka hrudníka, zistené množstvo kovovosýtych tieňov v oboch pľúcnych krídlach (obr. č. 22 a 23). Na natívnej snímke brucha kovovosýte tieňe v oblasti jejuna a ilea a v hepatálnej flexúre kolonu. 10. deň od aspirácie sme sa pokúsili o bronchoskopiu s vysokofrekvenčnou dýzovou ventiláciou (VFDV) s 500 ml FR na každé pľúca, v celkovej anestézii. Bolo nám jasné, že ortuť sa vo fyziologickom roztoku nerozpúšťa, skôr sme mysleli, že mechanicky za použitia expulzného efektu VFDV dokážeme eliminovať aspoň niektoré malé depozitá Hg. Vyšetrenie sme vykonali opakovane, avšak oba pokusy boli neúspešné, súdiac podľa nezmeneného rtg nálezu. Hladina Hg v BAL tekutine bola 12 ug/l. Vysokonadlimitné koncentrácie sa zistili v krvi a v moči. V krvi 234 ug/L (norma je do 15 ug/L). 10 mesiacov od aspirácie bola koncentrácia v krvi 103 ug/L, v moči 382 ug/L. Funkčným vyšetrením pľúc sa zistil pokles difúzie na 62% NH. HRCT hrudníka: obraz počet-

ných depozitov Hg v pľúcach, pleure, perikarde a v pečeni. Vyšetrením renálnych funkcií sa nezistila redukcia glomerulárnej filtrácie, ani významné patologické zmeny v prítomnosti formovaných elementov v moči. Proteinúria bola intermitentná a nepresahovala 0,5 g/24 hod. Bola zistená dystopia ľavej obličky s obrazom ren duplex. Neurologické vyšetrenie 6 týždňov po aspirácii zistilo ľahkú senzitivné motorickú polyneuropatiu na DK prevažne demyelinizačného charakteru, ktorá sa klinicky prejavila iba poruchami citlivosti. Psychologické vyšetrenie nezistilo organické poškodenie CNS, 6 mesiacov po aspirácii Hg sa zistila znížená koncentrácia pozornosti a krátkodobej pamäti, emočná labilita a menej kontrolovaná impulzivita. V liečbe sa podávali chelátotvorné preparáty DMPS 2x250 mg i.m. (sodná soľ kys. 2,3-dimerkapto.1-propánsulfónovej), resp. Dimaval 2x100 mg p.o., Prednison v počiatočnej dávke 60 mg.

U pacienta išlo o raritnú aspiráciu, podobnú sme nenašli v literatúre. Boli opísané len aspirácie po ruptúre Miller-Abbottovej sondy, vyvolávajúce pľúcnu fibrózu i granulómy. Okolnosti aspirácie boli nejasné. Eliminácia Hg z pľúc pomocou BAL pri VFDV bola neúspešná. Opakovane zistené nadlimitné koncentrácie Hg v krvi i v moči, postupne aj s ľahkým poklesom hladín Hg. Pacient sa ocitol vo vyšetrovacej väzbe na 6 mesiacov, chodil pravidelne na kontrolné vyšetrenie. Asi 1 rok po aspirácii spáchal samovraždu.



Záver

Diagnostická a terapeutická bronchoskopia aspirovaných c.t. je efektívnou a bezpečnou technikou na ich extrakciu, jej úspešnosť závisí v prvom rade na technickom vybavení pracoviska a na skúsenostiach vyšetrujúceho. U malých detí do 12 rokov sa používa v prevažnej miere rigidná technika, u väčších detí flexibilná s možnosťou konverzie na rigidnú. U dospelých fibrobronchoscopiou sa podarí extrahovať väčšina aspirovaných c. t. Rýchle rozpoznanie aspirácie c. t. zabraňuje možným komplikáciám a umožňuje úspešnosť liečby terapeutickou bronchoscopiou.

*prim. MUDr. Ivan Majer, CSc.
Endoskopické oddelenie NÚTaRCH
Krajinská 91, 825 56 Bratislava*

Legenda k obrázkom do článku

Majer a spol.: Cudzie telesá v tracheobronchiálnom strome

Obr. č. 1	Cudzie telesá v bronchiálnom strome „školopovinných detí“.
Obr. č. 2	Nevstrebateľný šicí materiál, 8 rokov po operácii
Obr. č. 3	Aktinomykotická drúza, potvrdená histologicky
Obr. č. 4	„Odliatok“ bronchov inšpisovaným hlienom
Obr. č. 5	Cudzie teleso v ústí pravého horného lob. bronchu, 8 rokov po autohavárii
Obr. č. 6	Vybrané cudzie teleso – peroperačne, košíkom.
Obr. č. 7	Úchopové kliešte – dvojzubec
Obr. č. 8	Košík na vyberanie c. t.
Obr. č. 9	Slučka na vyberanie c. t.
Obr. č. 10	Cudzie teleso (zub) v pravom hlavnom bronchu u 12 ročného dievčatka
Obr. č. 11	Cudzie teleso z obr. 10 – zasunuté do periférie a rozložené
Obr. č. 12	Okultná aspirácia c. t. do pravého hlavného bronchu
Obr. č. 13	Cudzie teleso z obr. č. 12. (minca)
Obr. č. 14	Aspirácia c. t. – ihla, pulpextraktor – do pravého dolného laloka
Obr. č. 15	Vyberanie c. t. pod rtg kontrolou (bočná projekcia)
Obr. č. 16	Cudzie teleso – pulpextraktor
Obr. č. 17	Aspirácia c. t. do ľavého hlavného bronchu (umelý chrup)
Obr. č. 18	Bočná snímka hrudníka
Obr. č. 19	Endoskopický nález v ľavom hlavnom bronchu
Obr. č. 20	Vybrané cudzie teleso
Obr. č. 21	Nález zápalových granulácií v ľavom hlavnom bronchu po extrakcii c. t.
Obr. č. 22	RTG snímka hrudníka po aspirácii kovovej ortute Hg
Obr. č. 23	Bočná projekcia rtg snímky hrudníka

Literatúra:

1. Becker, H.D., Marsh, B.R.: History of the Rigid Bronchoscope. In: Bolliger, C.T., Mathur, P.N.: Interventional Bronchoscopy. Basel, Karger 2000, s. 2-15.
2. Killian, H.: Za nami je len Boh. Chirurg spomína. Trnava, Spolok Sv. Vojtecha 1998, 214 s.
3. Manto, P.C., Tuggle, D.W., Tunell, W.P.: An appropriate negative bronchoscopy rate in suspected foreign body aspiration. Am. J. Surg. 1989; 58 : 622 – 624.
4. Marquette, C-H., Martinot, A.: Foreign body removal in adults and children. In: Bolliger, C. T ., Mathur, P.N.: Interventional Bronchoscopy. Basel, Karger 2000, s. 96 – 107.
5. Swanson, K.L., Prakash, U.B.S.: Tracheobronchial foreign bodies in adults. 12th World Congress for Bronchology, Boston 2002. Abstract s.74.
6. Chen, C.H., Lai, C.L., Tsai T.T., Lee, Y.C., Perng, R.P.: Foreign body aspiration into the lower airway in Chinese adults. Chest 1997; 112: 129 – 133.
7. Losse, S., Bulava, A., Kolek, V., Grygárková, I.: Pneumonie polykačú ohň. Stud. pneumol. phtiseol., 2003; 63: 119 – 124.
8. Martinot, A., Closset, M., Marquette, C.H., et al.: Indication for flexible versus rigid bronchoscopy in children with suspected foreign body aspiration. Am.J. Respir.Crit. Care Med.,1997; 155: 1 676- 1 679.
9. Lan,R.S.: Non-asphyxiating tracheobronchial foreign bodies in adults. Eur. Respir. J.: 1994; 7: 510 – 514.
10. Myers D.W.: Evaluation and removal of foreign bodies. In: Feinsilver, S.H., Fein, A.M.: Textbook of bronchoscopy. Baltimore, Wilkins and Wilkins 1995, s. 383 – 392.
11. Wood, R.E.: Flexible bronchoscopy to remove foreign bodies in children – Yes, may be – But. J.Bronchol., 1994; 1: 87
12. Prakash, U.B.S., Midthun, D.E., Edell, E.S.: Indication for flexible versus rigid bronchoscopy in children with suspected foreign body aspiration. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997; 156: 1 017 – 1 018.

Eozinofilné pľúcne infiltráty

Eosinophilic lung infiltrations

L. Eperješiová

Odd. TBC a PCH, FNŠP, Tr. SNP č. 1, Košice

Súhrn: V prvej časti, na základe najnovších poznatkov na molekulárnej a submolekulárnej úrovni, je opísaný eozinofil ako bunka s vysokou funkčnou a metabolickou aktivitou. Druhá časť je zameraná na jednotlivé ochorenia v rámci eozinofilných syndrémov. V rámci kazuistiky uvádzam prípad chronickej eozinofilnej pneumónie.

Kľúčové slová: pľúcna eozinofília, chronická eozinofilná pneumónia.

Abstract: First part describes, on the base of recent knowledge on molecular and submolecular level, eosinophil as a cell with high functional and metabolic activity. Second part is devoted to individual diseases in the frame of eosinophilic syndromes. A case report of chronic eosinophilic pneumonia follows.

Keywords: pulmonary eosinophilia, chronic eosinophilic pneumonia.

Problematika eozinofilných pľúcnych ochorení je zložitá a závažná, lebo sa s ňou v našej pneumologickej praxi stretávame zriedkavejšie a nie vždy sa na toto ochorenie myslí.

Pľúcna eozinofília je charakterizovaná pľúcnyimi eozinofilnými infiltrátmi s prítomnosťou alebo bez prítomnosti periférnej eozinofílie. Infiltráty sú prejavom imunopatologickej reakcie na exogénne alergény alebo infekčný agens (6).

Existujú viaceré synonymá k termínu pľúcna eozinofília, napr. pľúcne infiltráty s eozinofiliou, resp. PIE syndróm, eventuálne eozinofilná pneumónia. V súčasnosti sa často objavuje označenie „eozinofilné pľúcne ochorenia“, termín prvýkrát použitý Allenom a Davisom.

Základom pre pochopenie **patomechanizmu** sú znalosti základných imunologických reakcií v pľúcach.

1. Reaginový typ precitlivosti, tzv. rýchla hypersenzitivita, ktorá vedie k obštrukcii dýchacích ciest následkom hypersekrecie a bronchospazmu.
2. Cytotoxický mediovaná reakcia, ktorá vedie ku krvácaniu do alveolov.
3. Zápalová reakcia v parenchýme podmienená cirkuláciou imunitných komplexov.
4. Alergická reakcia podmienená bunkami, ktorá vedie k produkcii granulomatózneho tkaniva so znakmi nodulárnych mäs a zväčšených lymfatických uzlín.

Väčšina literálnych zdrojov ako normálne hodnoty eozinofilov v periférnej krvi uvádza 0-6%, v absolútnych hodnotách 0-0,5 G/l (4). Vzostup nad 0,5 G/l je prejavom **hypereozinofílie**.

Eozinofil je diferencovaný granulocyt myeloidnej línie, ktorý sa prednostne usadzuje v submukóznom tkanive a mobilizuje sa do miest špecifických imunitných odpovedí, vrátane alergických reakcií. Priemerný generačný čas eozinofilov v kostnej dreni je 2-6 dní. V cirkulácii ich

počas existencie je len 12-18 hodín, v tkanivách 4-10 dní. Podobne ako neutrofil aj eozinofily majú svoje zásobné kompartmenty.

1. Kostnú dreň.
2. Marginačnú hotovosť v cievnych kapilárach.

Okrem toho existuje tretí zásobný kompartment, a tým je ich prítomnosť v tkanivách (spojivové tkanivo, tkanivá s epitelovým povrchom), kde je ich počet asi 200x väčší ako v krvi.

Eozinofil obsahuje tri typy granúl. **Špecifické** resp. sekundárne granuly obsahujú špecifické proteíny, z nich sú štyri najvýznamnejšie: hlavný zásaditý proteín (MBP), eozinofilový kationový proteín (ECP), eozinofilová peroxidáza (EPO), eozinofilový derivovaný neurotoxín (EDN). **Malé** granuly obsahujú kyslú fosfatázu a arylóvu sulfatázu. **V primárnych** granulách bol definovaný ďalší z eozinofilových proteínov Charcot Leydenov kryštaloidný proteín CLC.

Variabilnosť eozinofilov opísal ako prvý P.Ehrlich (7). Na základe percolového hustotného gradientu sa zistilo, že existujú ich dve formy:

1. **hypodenzné** eozinofily, s hustotou nižšou ako 1,082,
1. **normodenzné** eozinofily, u ktorých sa hustota pohybuje od 1,085 do 1,090.

Hypodenzné eozinofily sa objavujú počas patologických stavov. V súčasnej dobe sa predpokladá, že ide o zrelšiu, aktívnejšiu formu eozinofilov, indukovanú zložitými transaktivačnými mechanizmami.

Klasifikácia eozinofilných pľúcnych ochorení nie je jednotná. Dnes je najpoužívanejšou klasifikácia podľa Allena a Davisa uvedená v tab. č. 1.

Akútna eozinofilná pneumónia, tzv. Löfflerov syndróm (AEP) je benígny pľúcny proces charakterizovaný prchavými alebo migrujúcimi pľúcnyimi infiltrátmi a periférnou eozinofiliou, ktoré zvyčajne do 20 dní spontánne regresujú. K diagnostickým kritériám idiopatickej AEP (1) patrí:

1. akútny febrilný stav,
1. ťažká hypoxémia,
3. difúzne rtg infiltráty,
4. viac ako 25% eozinofilov v BAL tekutine,
5. neprítomnosť parazitárnej, pľesňovej a inej pľúcnej infekcie,
6. absencia anamnézy o liekovej reakcii,
8. spontánna remisia resp. promptná odpoveď na KS,
9. možný relaps ochorenia po prerušení KS-Th.

Chronická eozinofilná pneumónia, tzv. Carringtonova pneumónia (CHEP) je závažnejším stavom, ktorý je charakteristický protrahovaným priebehom (viac ako dva mesiace trvajúce prejavy pred zdiagnovaním – vysoká teplota, nočné poty a úbytok hmotnosti), koexistenciou krvnej a pľúcnej eozinofílie, mnohonásobnými denznými oblasťami konsolidácie na RTG snímke a CT snímkach hrudníka a možnými relapsami ochorenia po ukončení liečby steroidmi. Diagnostické kritéria definované Carringtonom a spol. pre idiopatickú CHEP sú:

1. subakútny priebeh,
2. zvyčajne mierna hypoxémia,
3. difúzne, periférne lokalizované RTG infiltráty,
4. krvná a pľúcna eozinofília,
5. neprítomnosť parazitárnej, pľesňovej a inej pľúcnej infekcie,
6. absencia anamnézy o liekovej reakcii
7. promptná a komplexná odpoveď na KS,
8. relaps po predčasnom ukončení liečby kortikoidmi.

Alergická bronchopulmonálna mykóza je definovaná ako alergická Th2 lymfocyt /IgE asociovaná reakcia na kolonizáciu dýchacích ciest mykotickými organizmami, so sekundárnou zápalovou deštrukciou pľúcneho parenchýmu. Mnohé plesne a huby boli zaradené medzi možné príčiny ABP-mykózy.

Tabuľka č. 1 Eozinofilné pľúcne ochorenia – klasifikácia (Allen, 1994)

Akútna eozinofilná pneumónia	Bronchocentrická granulomatóza
Chronická eozinofilná pneumónia	Idiopatický hypereozinofilný sy
Alergická bronchopulmonálna aspergilóza	Parazitárne infekcie
Astma bronchiale	Liekové reakcie
Churg – Straussovej sy	

Alergická bronchopulmonálna aspergilóza je forma ABP-mykózy, ktorej vyvolávajúcou príčinou je *Aspergillus fumigatus*. Diagnostické kritéria pre ABPA ako prvý uviedol Rosenberg a kol. (8):

1. astma bronchiálne,
2. krvná eozinofília,
3. rtg infiltráty,
4. aspergilové precipitíny,
5. pozitívny kožný prick – test na aspergilový antigén,
6. zvýšená sérová hladina IgE.

Infekcie spôsobené *Asp. fumigatus* sú asociované s niekoľkými závažnými chorobami dýchacích ciest a pľúc a ich priebeh závisí na integrite lokálnych a systémových mechanizmov (tab. č. 2).

Tabuľka č. 2
Invazívna aspergilóza
Aspergilóm
Extrinsická alergická alveolitída
Alergická bronchopulmonálna aspergilóza

Eozinofilná pneumónia pri parazitárnej infekcii je manifestáciou lokálnej imuno-dependentnej eozinofilnej reakcie organizmu na parazity počas ich pasáže cez pľúca. V prípade **tropickej** pľúcnej eozinofílie ide o hypersenzitívnu reakciu na mikrofilárie uvoľnené filáriálnymi nematódami *Wuchereria bancrofti* a *Brugia malayi*.

Alergická granulomatóza a angiitída, tzv. Churg-Straussovej syndrom (C-S sy) je charakterizovaný ťažkou astmou, eozinofiliou s eozinofilnými rtg infiltrátmi, s prítomnou vaskulitídou a granulómami v rôznych orgánoch. Kritéria American College of Rheumatology z roku 1990 pre C-S sy sú:

1. astma,
2. eozinofília viac ako 10%,
3. neuropatia,
4. pľúcne infiltráty,
5. postihnutie PND,
6. extravaskulárna eozinofília.

Liekové reakcie sa realizujú prostredníctvom špecifických imunologických reakcií, kde liek alebo metabolit lieku pravdepodobne účinkuje ako haptén a viaže sa na tkanivá alebo cirkulujúce proteíny s následnou odozvou imunitného systému.

Idiopatický hypereozinofilný syndróm je ochorenie neznámej príčiny, charakterizované periférnou krvnou eozinofiliou, infiltráciou kostnej drene a tkanív orgánov relatívne zrelými

eozinofilmi, ktorého priebeh je komplikovaný multiorgánovou dysfunkciou. Všeobecne akceptovanými diagnostickými kritériami sú (5):

1. krvná eozinofília po dobu viac ako 6 mesiacov alebo smrť počas 6-tich mesiacov s príslušnými klinickými znakmi a symptómami,
2. neprítomnosť parazitov, alergie a iných príčin eozinofílie,
3. znaky a symptómy orgánového poškodenia alebo dysfunkcie, spôsobené infiltráciou eozinofilmi.

Bronchocentrická granulomatóza je ochorením, ktoré postihuje pľúca, špeciálne bronchy v zmysle granulomatóznej a nekrotickej prestavby bronchiálnej slizničnej výstelky. V prevažnej väčšine ochorenie je vyvolané hypersenzitivitou na *Aspergillus* alebo iné plesne, v mnohých prípadoch však ostáva príčina neznáma. Tazelaar a spol. (9). vzhľadom na uvedenie etiológiu hovorí o bronchocentrickej mykóze resp. fungóze. Dôležité je poznať, že histologický obraz BCG predstavuje reakciu, ktorá môže byť pozorovaná aj u iných ochorení. (tab. č. 3).

Tabuľka č. 3 Ochorenia s možným histologickým obrazom bronchocentrického granulómu
Bronchocentrická granulomatóza
TBC
Pliesňové ochorenia
Wegenerova granulomatóza
Cystická fibróza
Reumatoidná artritída

Problém preto predstavujú prípady bez eozinofílie s histologickým nálezom predurčujúcim diagnózu BCG, kedy treba zvážiť možné ochorenie s predominantne bronchocentrickým vzorom histológie.

Asthma bronchiálne je chronická zápalová choroba, na ktorej sa zúčastňujú predovšetkým mastocyty, eozinofily, T-lymfocyty, makrofágy, neutrofile a epitelové bunky. Priebeh astmy môže byť komplikovaný objavením sa migrujúcich pľúcnych infiltrátov, ktorých vymiznutie nastáva spontánne alebo po aplikácii kortikoidov.

Pľúcne prejavy v rámci eozinofilných pľúcnych ochorení sú často nepatognomické (slabosť, teploty, strata telesnej výkonnosti, kašeľ, dyspnoe). Klinický obraz najmä u starších chorých je modifikovaný prejavmi pridružených ochorení.

V liečbe sa uplatňujú najmä steroidy v dávkach od 0,5 – 1,0 mg/kg hmotnosti, dĺžka lieč-

by nie je presne stanovená a upravuje sa individuálne.

Prognóza je dobrá, ak nenastane relaps po vynechaní steroidovej liečby, alebo po jej prerušení. Eozinofilné pneumónie môžu prejsť do chronického štádia s obrazom intersticiálnej pľúcnej fibrózy. Odvážne sú hypotézy niektorých autorov, ktorí tvrdia, že eozinofília akéhokoľvek pôvodu môže viesť k tkanivovému poškodeniu a jej dlhodobé pretrvávanie môže spätne ovplyvniť aktiváciu a proliferáciu mononukleárných buniek s vyústením v maligný proces (2). Sú opísané prípady HES, ktoré končili ako akútne lymfoblastová leukémia (ALL), resp. lymfóm (3).

Záver

Napriek tomu, že ide o ochorenia s nízkou incidenciou, vyskytujúce sa skôr raritne, dá sa predpokladať, že s uvedenou problematikou sa budeme stretávať častejšie. Svedčí pre to stúpajúce percento výskytu atopických a alergických ochorení, rozširujúca sa ponuka nových liečiv a tým možnosť poliekových reakcií, migrácia obyvateľstva do endemických oblastí, uplatnenie sa saprofytických húb a plesní v patogenéze eozinofilných chorôb najmä u imunokompromitovaných pacientov, narastajúci počet neidentifikovaných antigénov v životnom prostredí.

Kazusitka

G.Y., 40 ročný pacient bez doterajšej anamnézy pľúcneho a alergického ochorenia, prijatý na kliniku TaRCH (10. 2. 2000) pre pretrvávajúce febrilitu, dráždivý kašeľ, progredujúcu slabosť. **OA:** bežné detské ochorenia. **RA:** bez pozoruhodností. **AA:** neudáva. **LA:** lieky doteraz neužíval. **Abúzy:** alkohol príležitostne, fajčiar 5 cig./deň. **SA:** 9 rokov pracoval v hydinovej farme na Ukrajine, potom ako maliar. Od roku 1997 je na Slovensku a vykonáva prácu tesára. Od 31. 1. 2000 je práceneschopný.

TO: 2 týždne pretrvávajúce febrilita do 38,5 st. celzia napriek ambulantne realizovanej AB liečbe (Amoksiklav). Pre pretrvávanie ťažkostí odoslaný k spádovému pneumológovi, kde bol zistený RTG nález a doporučená hospitalizácia.

Fyzikálne vyšetrenie: pulmo: dýchanie vezikulárne, vpravo chropky.

RTG hrudníka: (9. 2. 2000) PA sn dok.: V pravom dolnom a strednom pľúcnom poli prítomné nehomogénne zatiene, ktoré súvisí s pravým hílom. Vľavo nadbránične splývajúce škvrtité tieň. Pravá bránica nejasných kontúr, ľavá ostrá. Tieň srdca nezávažný PA, TOMO vr 4-10 cm dok.: optimálne vo vrstve 6,8,10 cm v pravom dolnom pl.poli prítomné nehomogénne zatiene, v ktorom sa vo vr. 10 cm znázorňuje vyjasnenie. Na rozhraní pravého horného

a stredného pľúcného poľa prítomné nehomogénne zatienie. Vo vr. 10 cm sa znázorňuje centrálna časť bronchiálneho stromu, ktorá sa zdá byť voľná. Dobre sa znázorňujú do periférie vzdušné bronchogramy.

Laboratórne vyšetrenia

• FW 100/120, KO:Leu 7,7; Ery 4,41; Hgb 133; Hkt 0,38; Ero 374

• Dif. KO: Neu 59,6%; Lym 23,0; Mono 10,9; Eos 5,8; Baso 0,8

Absolútny počet eozinofilov: 420 x 10⁹/l

Biochémia: v norme

Astrup: 7,41..5,12..9,14..24,1..-0,1..24,3..93,5

ASLO, LATEX: negat, CRP: 118mg/l ; 136..207

D-diméry: negat.

KRF na virózy: negat.

Hemokultúra (24. 2. 2000): Staphylococcus haemolyticus

Hemokultúra (15. 3. 2000): negat.

Vyšetrenie séra na precipitíny: negat.

Moč chemický: negat.

Stolica na parazity helmintologicky, protozoolo- gicky: negat.

Spútum na NF: bežná flóra

Spútum na BK: 8x negat, MTX II: negat

Echo-kg: Hraničná veľkosť pravej komory

USG abdomenu: Hepatomegália

Imunologické vyšetrenie: Kombinovaný bun- kový deficit. Eozinofilný sy.

FOB vyšetrenie: V dosahu FOB sú všetky ústia voľné

Brushing z prav.dol.lob.bronchu: V zasla- ných materiáloch je zhodne prítomná len hyperplázia pohárikovitých a bazálnych buniek a ojedinelé prejavy skvamóznej metaplázie. Bez nálezu nádorových buniek.

Funkčné vyš.: bez prejavov OVP, resp. RVP. Hodnota TLCO SB 128%

Excízia z pľúc: (29. 3. 2000): Ide o obraz eozinofilnej pneumónie v spojení s fokálnym nále- zom bronchiolitis obliterans. V priesvite alveolov miestami výraznejšia prímes erytrocytov. Prítom- né sú aj čerstvé ložiskové krvácania v oblasti pleury a menšom rozsahu sa pozoruje aj hyperplázia pneumocytov 2. typu.

Liečba:

Tarivid, Ipecarin, Cefotaxim, KJ, Klimicin, Rocephin, Lipovitan, Trental, Ranital.

Priebeh:

39 ročný pacient bol prijatý na kliniku TaRCH pre febrilný stav a zistený rozsiahly RTG nález v pravom dolnom, strednom a čiastočne ľavom dolnom pľúcnom poli s podozrením na absce- dujúcu bronchopneumóniu bilat. Po aplikácii AB liečby (dľa citlivosti – vyšetrenie hemokultúry) v trojkombinácii došlo k poklesu teplôt, regresii infiltratívnych zmien obojstranne. Pretrvávali

však reziduálne zatienie v pravom dolnom pľ. poli parakardiálne a v oblasti ľavého dolného pľ. poľa. Počas hospitalizácie bolo doplnené FOB vyšetrenie za účelom vylúčenia novej malignity. Vyšetrenie BAL tekutiny nebolo realizované z technických príčin (porucha prietokového cytometra). Vzhľadom na zistenú hraničnú eozinofiliu v krvi, vysoký absolútny počet eozinofilov, zvýšené hodnoty nešpecifických zápalových markerov (FW, CRP, CIK), charakter a migráciu RTG zmien, chronicitu subjektívnych ťažkostí bola vyslovená suspekcia na chronický priebeh eozinofilnej pneumónie. Realizované imunologické vyšetrenie hodnotí stav ako kombinovaný deficit imunity s eozinofilným syndrómom. Pacienta sme dňa 28. 3. 2000 preložili na II. chirurgickú kliniku FN L.P., Košice, kde bola vykonaná pľúcna biopsia cestou VATS sa záverom, že ide o eozinofilnú pneumóniu v spojení s fokálnym nále- zom bronchiolitis obliterans. Pacient bol dňa 9.5.2000 rehospitalizovaný za účelom zahájenia KS-Th. 17. 5. 2001 boli aplikované kortikoidy v dávke Prednison 60mg/deň. Došlo k výraznej klinickej ako aj RTG odozve v zmysle podstatnej regresie. Pacient bol prepustený do ambulantnej starostlivosti spádového TBC strediska s doporu- čením redukcie KS a pravidelných RTG kontrol.

DG Záver

Chronická eozinofilná pneumónia.

Pred liečbou PA (9. 2. 2000)



Po liečbe KS (po 3 týždňoch) PA(21. 6. 2000)



Literatúra:

1. Allen, J.N., Davis, W.B.: Eosinophilic lung diseases. Am. J. respir. Crit. Care med., 1994, 150, 1423-1438
2. Carrington, C.B., Addington, W.W., Golf, A.M. et al.: Chronic eosinophilic pneumonia. N.Engl. J.Med., 1961, 280, 787-798
3. Countant, G., Blerty, O., Prin, L., Hauteville, D., Puyfontaine, O., Abgrall, J.F., Godeau, P.: Traitement des syndromes hyperéosinophiliques á expression myéloproliférative par l'association hydroxyuée – interféron alpha. Ann. Méd. Intern., 1993, 144, 243-250
4. Dieška, D.: Vnútorne lekárstvo I. Martin : Osveta, 1986, 29 s.
5. Hardy, W.R., Anderson, R.E.: The hypereosinophilic syndromes. Ann. Intern. Med., 1965, 68, 1003-1010
6. Musil, J.: Pľúcní eozinofílie. Pneumologie. Praha: Galén, 2000, 121 s.
7. Randa, I., Abu-ghazalen, R.I., Hirohito, K., Gerald, J.: Eosinophil activation function in health and disease. Immunol. Ser., 1992, 57, 137-167
8. Rosenberg, M., Patterson, R., Mintzer, R. et al : Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann. Intern. Med., 1977, 86, 405-414
9. Tazelaar, H.D., Bair, A.M., Mill, M., Grimes, M.M., Schulman, L.L., Smith, C.R.: Bronchocentric mycosis occurring in transplant recipients. Chest, 1989, 96, 92-95

Vedia pacienti s astmou správne používať dávkovacie spreje?

Can asthmatic patients use their pMDIs properly?

E. Mocová

Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, NSP Sv. Barbory, Rožňava

Výskyt detskej astmy za posledných 25 rokov stúpol pätnásobne a v niektorých ekologicky postihnutých oblastiach až sedemnásobne. Napriek pokrokom v objasňovaní patofyziológie bronchiálnej astmy a veľkej pozornosti, ktorá sa v ostatných rokoch venuje tomuto ochoreniu, mnohí pacienti s bronchiálnou astmou nie sú včas diagnostikovaní a ani včas liečení. Dôsledkom je trvalá progresia imunitného zápalu v dýchacích cestách, rezultujúca v postupnom zhoršovaní klinického stavu, pľúcnych funkcií až vzniku ireverzibilného postihnutia spôsobeneho remodeláciou bronchiálnej steny.

Metódou voľby liečby bronchiálnej astmy sa stala inhalačná terapia, ktorá vďaka priamemu pôsobeniu v cieľovom orgáne, pri minimálnych nežiaducich účinkoch zabezpečuje maximálny terapeutický efekt.

Včasná inhalačná protizápalová liečba redukuje výskyt závažných život ohrozujúcich astmatických záchvatov, ale zatiaľ chýbajú dôkazy o tom, že by znižovala mortalitu na toto ochorenie. Naopak, sú práce, ktoré v ostatných 20 rokoch vzostup mortality dokazujú.

Výrobcovia inhalerov a inhalačných pomôcok sa snažia vyvinúť **ideálny inhaler**, ktorý by mal byť:

- ľahko použiteľný – prenosný, s viacerými dávkami v jednom balení, vyžadujúci minimálnu koordináciu medzi spustením a inhaláciou (koordináciu „ruka-pľúca“),
- efektívny – zaisťujúci optimálnu depozíciu v pľúcach,
- bezpečný – s minimálnou impakciou v nosohltane a gastrointestinálnom trakte, bez škodlivých prímiesí pre pacienta a jeho okolie,
- lacný.

Napriek systematickému dlhotrvajúcemu úsiliu sa zatiaľ nepodarilo vyvinúť inhalačný prostriedok, ktorý by spĺňal všetky uvedené kritériá. Každý z doteraz dostupných inhalerov má výhody, ale aj určité nevýhody, ktoré limitujú jeho univerzálne použitie.

V súčasnosti je celosvetovo najrozšírenejšou formou inhalačnej terapie liečba pomocou dáv-

kovacích sprejov (MDI), ktoré aj keď nie sú ideálnou inhalačnou formou, spĺňajú požiadavky na účinný inhalačný prostriedok.

Jednou z nevýhod MDI je skutočnosť, že dosiahnutie priaznivého terapeutického efektu závisí od schopnosti pacienta zvládnuť správnu inhalačnú techniku. Najviac chýb robia pacienti obvykle vo fáze koordinácie stlačenia MDI so súčasným inšpiriom, čo rezultuje v terapeutickom zlyhaní.

Z modernej inhalačnej liečby môže profitovať iba edukovaný pacient. Edukácia detí s astmou a ich rodičov je časovo najnáročnejšia časť činnosti pri komplexnej starostlivosti o astmatika. Hoci tento nepochybný fakt je v literatúre opakovane uvádzaný a nevyhnutnosť edukácie je zakomponovaná do všetkých medzinárodných a národných konsenzov o diagnostike a liečbe astmy, neexistujú jednoznačné spoľahlivé údaje, ktoré by určovali potrebnú frekvenciu edukácie a aspoň približne určovali pre prax nevyhnutný údaj – čas potrebný na edukáciu pacienta.

V situácii, keď počet astmatikov narastá, moderná liečba vyžaduje oveľa viac času na vysvetlenie jej správnej aplikácie, pričom sa snažíme o minimalizovanie čakacej doby v čakárňach, považovali sme za potrebné získať niektoré objektívne údaje o edukácii správnej inhalačnej techniky.

Tieto by mohli byť základnou oporou pri jednaní so zástupcami zdravotných poisťovní, pretože žiadna z nich zatiaľ opakovanú edukáciu astmatika (v súlade s doteraz platným liečebným poriadkom) nepovažuje za výkon. Táto nanajvýš namáhavá a potrebná činnosť ostáva abso-lútne neocenená a intenzita a frekvencia jej vykonávania je len otázkou „svedomia lekára“.

Cieľom práce bolo:

- Naučiť deti správnej inhalačnej techniky z MDI.
- Zvládnutím techniky inhalácií z MDI znížiť náklady na paušálne predpisovanie nadstavcov.
- Zistiť nevyhnutný, optimálny a už zbytočný počet edukácií správnej inhalačnej techniky.

- Zistiť priemerný čas potrebný na jednu edukáciu, respektíve celkove na opakované vysvetlenia, aby sa dosiahol žiadaný efekt - zvládnutie inhalačnej techniky.
- Poskytnúť objektívne podklady pre racionálne odôvodnenie neadekvátnosti honorovania zdravotníckych pracovníkov zabezpečujúcich starostlivosť o astmatikov.

Materiál a metódika

Výber edukovaných osôb

Edukáciu správnej inhalačnej techniky z MDI a opakované overenie si jej realizácie sme vykonali v 6 súboroch u nasledovných skupín osôb:

Súbor č. 1: 319 detí s astmou či podozrením na toto ochorenie, ktoré počas bežného chodu detskej ambulancie klinickej imunológie a alergológie počas 18 mesiacov postupne prichádzali na dispenzárne prehliadky alebo na odborné vyšetrenie.

Súbor č. 2: 37 vybraných detí s astmou, dlhodobu dispenzarizovaných v našej ambulancii, ktoré užívali kontrolujúcu liečbu z MDI aspoň štyrikrát denne.

Súbor č. 3: 66 detí navštevujúcich gymnázium, ktoré nikdy netrpeli ochorením dýchacieho aparátu.

Súbor č. 4: 23 stredoškolsky vzdelaných rodičov detských astmatikov dispenzarizovaných v našej ambulancii.

Súbor č. 5: všetci lekári detského lôžkového oddelenia, vybraní pediatri prvého kontaktu a tie zdravotné sestry, ktoré zabezpečujú aplikáciu inhalačnej liečby počas hospitalizácie dieťaťa (spolu 41).

Súbor č. 6: 33 zdravých robotníkov s ukončeným stredným odborným vzdelaním, ktorí s inhalačnou liečbou doteraz nemali žiadne skúsenosti.

Na overenie si správnej inhalačnej techniky z MDI sme používali Vitalograph Aerosol Inhalation Monitor (firmy Vitalograph Ltd., Maids Moreton House, Buckingham, UK).

Prístroj sa skladá z MDI s placebovou náplňou, spojeného s elektronickou časťou, ktorá diferencuje a zvlášť svetelne indikuje správnosť alebo nesprávnosť realizácie troch rozdielnych fáz inhalácie vstreknutého aerosólu.

Prvý svetelný signál (zelený - správna realizácia, červený - chybná realizácia) indikuje vykonanie pomalého, dostatočne intenzívneho inšpiria vstreknutého aerosólu, druhý koordináciu vstreknutia aerosólu so začiatkom pomalého inšpiria a tretí dostatočný čas zadržania vdýchutej látky v dýchacom trakte.

U každej z edukovaných osôb sme pri inhalácii z Vitalograph Aerosol Inhalation Monitora (VAIM) vyšetřovali tri fázy: nádych, koordináciu

inspiria so stlačením MDI a zadržanie dychu. Inhalačný manéver sme pri každom stretnutí umožnili vykonať päťkrát za sebou, vždy po predchádzajúcom kompletnom vysvetlení správnej inhalačnej techniky. Edukovanú osobu sme považovali za „úspešnú“ ak v rámci danej návštevy mala všetky fázy aspoň v jednom z piatich pokusov hodnotené ako „úspešné“ (počet neúspešných pokusov bol <5). Ak ani na piatykrát nebola schopná vykonať manéver správne (všetky fázy indikované zeleným signálom), zaradili sme ju do skupiny „neúspešných“.

Výsledky

V priebehu 18 mesiacov sme počas bežného chodu ambulancie postupne tak, ako prichádzali na naše pracovisko, pomocou VAIM v súbore č. 1 vyšetřili 319 detí s bronchiálnou astmou vo veku od 5 do 18 rokov, z toho 145 dievčat a 174 chlapcov.

Pacienti navštívili ambulanciu minimálne raz a maximálne 6x, pričom vyšetřenia správnej inhalačnej techniky spojené s edukáciou absolvovali minimálne 5x a maximálne 30x. Samotná edukácia nebola dôvodom na cieleňú návštevu. Vykonávali sme ju vždy iba ako súčasť dispenzárnej prehliadky. Frekvencia dispenzárnych prehliadok je individuálna, zohľadňuje závažnosť stavu ako aj sociálne zázemie pacienta.

Pri prvej návšteve sme po piatich vysvetleniach správnej inhalačnej techniky a piatich praktických vyšetřeniach pomocou VAIM zaznamenali 85 a pri druhej 89% úspešnosť inhalačného manévra vykonaného deťmi prítomnými na danej návšteve. So stúpajúcim počtom návštev úspešnosť edukovaných detí stúpala. Vysokú úspešnosť súboru pri prvej návšteve si vysvetľujeme tým, že 38 % pacientov súboru bolo už opakovane edukovaných a inhalačne liečených pred začatím sledovania.

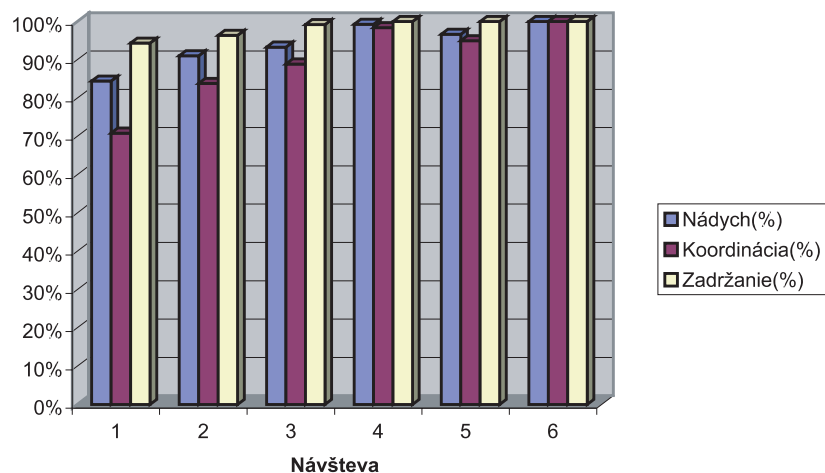
Pri všetkých návštevách bolo vykonaných spolu 3245 inhalačných manévrov. Na tomto počte sme hodnotili úspešnosť nádychu, koordinácie inspiria so stlačením MDI a zadržania dychu (graf č. 1).

Z grafu je zrejme, že najproblematickejšou je fáza koordinácie. Zvýšenie jej úspešnosti medzi prvou a druhou návštevou nebolo štatisticky významné. Nedostatočné zlepšenie zvládnutia fázy koordinácie v celom súbore spôsobila veková skupina 8-10 ročných detí, ktorá tvorila 33,3 % súboru.

Pri pátraní po príčinách nižšej úspešnosti u tejto vekovej skupiny v porovnaní s ostatnými sme nezistili podstatné rozdiely v úrovni socioekonomického statusu rodiny ani vo vzdelaní detí, ktoré by tento fakt vysvetľovali (graf č. 2).

Graf zobrazuje úspešnosť fáz inhalačných manévrov v jednotlivých vekových kategóriách. Ako sa dalo predpokladať, úspešnosť, hlavne vo

Graf č. 1 Úspešnosť jednotlivých fáz inhalačného manévra v súbore č. 1



fáze koordinácie, narastala so stúpajúcim vekom detí. Nárast úspešnosti zvládnutia správnej inhalačnej techniky vo vzťahu k veku bol štatisticky významný. Nebola však zaznamenaná štatistická významnosť medzi vekom a počtom návštev.

Úspešnosť zvládnutia inhalačnej techniky v celom súbore činila 88 %. 12% osôb nezvládlo korektný spôsob použitia MDI. Ostáva otázkou, po akom ďalšom počte inštrukcií by sme teoreticky mohli dosiahnuť ich plnú úspešnosť.

Pri našej práci sme potvrdili tri hlavné dôvody nesprávnej inhalačnej techniky, ktoré formuloval Rogers:

1. pacient nebol edukovaný, ako správne používať MDI,
2. pacient nie je schopný vykonať inhalačný manéver,
3. pôvodne dobrá pacientova technika sa zhoršila.

Na posúdenie miery zabúdania a potvrdenie názoru, že do edukácie je treba zapojiť aj praktické overenie si inhalačnej techniky, sme

cieleno vybrali osoby do ďalších 5 súborov (graf č. 3).

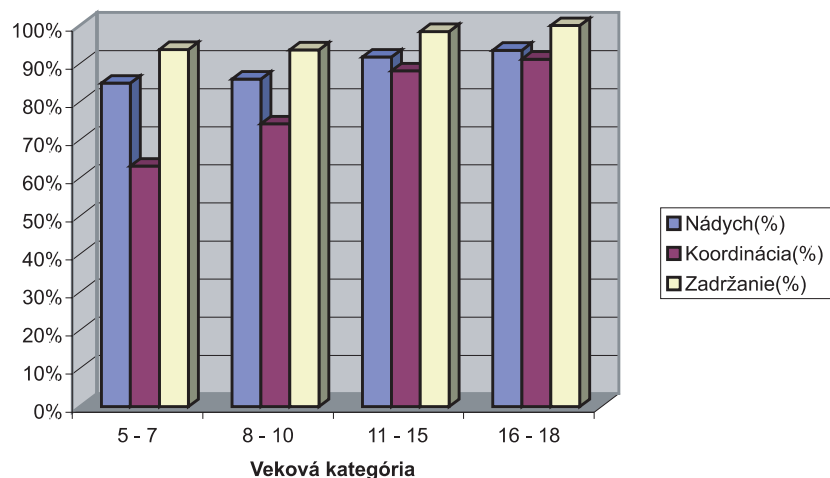
Súbor č. 2 tvorí 37 dlhodobu liečených detí astmatikov, ktorí používali MDI minimálne 4x denne a na začiatku sledovania bezchybne zvládli inhaláciu z MDI. Deti navštevovali ambulanciu v mesačných intervaloch, pričom predviedli postup správnej inhalácie zo svojho MDI. Prípadné chyby sme ústne korigovali. Pri vyšetření pomocou VAIM s odstupom 3 mesiacov sme zaznamenali štatisticky významné zhoršenie fázy pomalého nádychu i koordinácie. Počiatková 100% úspešnosť klesla na 46 %.

Po päťnásobnej reedukácii a overení si správnosti aplikácie o ďalší mesiac pri vyšetření stúpila úspešnosť zo 46 na 84 %.

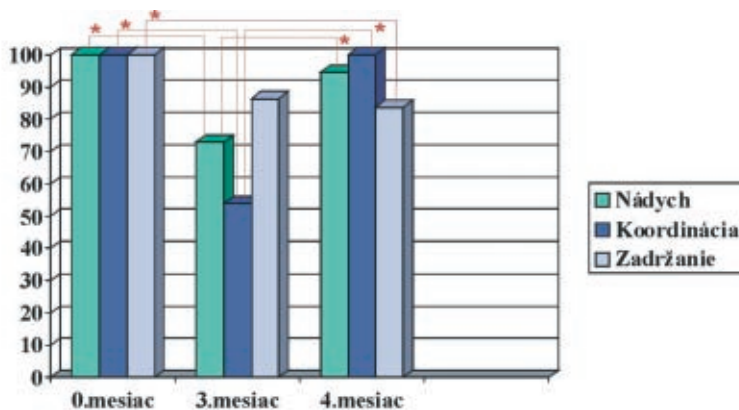
Na základe uvedených výsledkov sa javí, že ani edukácia v mesačných intervaloch bez praktického precvičenia inhalačnej techniky nie je dostatočne frekventná, aby sa udržala pôvodná 100% úspešnosť.

Otázkou ostáva skutočná efektivita inhalačnej liečby v období medzi návštevami spojenými s praktickou edukáciou (graf č. 4).

Graf č. 2 Úspešnosť jednotlivých fáz inhalačného manévra vo vzťahu k veku



Graf č. 3 Úspešnosť jednotlivých fáz inhalačného manévra v súbore č. 2



Aby sme bližšie určili potrebnú frekvenciu edukácie, edukovali a vyšetřili sme 66 zdravých gymnazistov (súbor č. 3), a to: po písomnej inštruktáži, po verbálnej inštruktáži a s odstupom 3 týždňov. Výsledky s označením štatistickej významnosti sú na grafe. Po 10 edukáciách dosiahnutá 64 % úspešnosť po 3 týždňoch poklesla na 36 % (graf č. 4).

K zabezpečeniu efektívnej starostlivosti o astmatika je nevyhnutná úzka spolupráca lekára, dieťaťa a jeho rodičov. Správnu liečbu môže zabezpečiť iba rodič, ktorý sám ovláda jej správnu aplikáciu, preto sme podrobili vyšetreniu 23 rodičov našich pacientov (súbor č. 4).

Rodičia boli prekvapení a pri prvom vyšetrení bez inštruktáže značne rozpačití.

Ako vyplýva z grafu, po písomnej inštruktáži a verbálnej korekcii chýb sa ich úspešnosť štatisticky významne zlepšila. S odstupom 3 týždňov, v snahe dosiahnuť čo najrýchlejšie čo najlepší výsledok, najviac chýb urobili vo fáze dostatočne dlhého zadržania dychu.

Obdobnú tendenciu sme zaznamenali aj vo všetkých ostatných súboroch pacientov s výnimkou prvého. Celková úspešnosť pri kontrole činila 52 % (graf č. 5).

U zdravotníckych pracovníkov, ktorí zabezpečujú preskripciu, priebežné kontroly astmatikov a nemocničnú liečbu sa predpokladá, že správnu inhalačnú techniku bezchybne ovládajú. Akceptovali sme ich tvrdenie, že nikdy nemali problémy s edukáciou pacientov a inhalačnú z MDI považujú za jednoduchú. Výsledky uvedené na grafe sú však v príkrom rozpore s týmto tvrdením. Do súboru č. 5 bolo zaradených 41 zdravotníckych pracovníkov.

Je evidentné, že pri kontrolnom vyšetrení s odstupom 3 týždňov sa síce udržala úspešnosť fázy koordinácie, ale došlo k štatisticky významnému zhoršeniu fázy pomalého inšpiria i dostatočne dlhého zadržania dychu, čo sa odrazilo v terapeutickom zlyhaní. Úspešnosť po desiatnásobnej edukácii dosiahla iba 32 %.

Príčiny uvedenej neúspešnosti zdravotníckych pracovníkov sú zrejme komplexné a netrúfame si ich fundovane komentovať. Ich analýza spadá skôr do kompetencie psychológa a je nepochybne námetom k diskusií (graf č. 6).

Aby sme mohli posúdiť vplyv dosiahnutého vzdelania na úspešnosť zvládnutia inhalačnej techniky z MDI, edukovali a pomocou VAIM sme vyšetřili 33 zdravých robotníkov s ukonče-

ným SOU bez maturity. Z grafu č. 7 vyplýva, že po ústnej inštruktáži došlo k štatisticky významnému zvýšeniu úspešnosti vo všetkých fázach.

V porovnaní so zdravotníckymi pracovníkmi pri kontrolnom vyšetrení robotníci dosiahli štatisticky významne vyššiu úspešnosť vo fáze koordinácie i zadržania dychu, čo sa prejavilo i vo vyššej celkovej úspešnosti edukácie číniacej 48 %.

Tieto výsledky pripisujeme väčšej pozornosti a sústrednosti robotníkov pri edukácii. Išlo o osoby pracujúce vo vysoko rizikových podmienkach údržby vysokotlakových plynovodov, ktoré sú zvyknuté na striktné dodržiavanie prísnych bezpečnostných predpisov.

Nepotvrdili sme predpokladaný vplyv vyššieho vzdelania na úspešnosť zvládnutia inhalačnej techniky.

Najvyššiu 88% úspešnosť dosiahli opakovane edukované deti v súbore č. 1. Inhalačne liečené deti v súbore č. 2 mali úspešnosť 84%, ich rodičia 52%. Najnižšiu úspešnosť - 32%, sme zaznamenali v 5. súbore zdravotníckych pracovníkov, o niečo vyššiu - 36% v 3. súbore gymnazistov - budúcich vysokoškolákov a 48% v 6. súbore robotníkov.

Závery

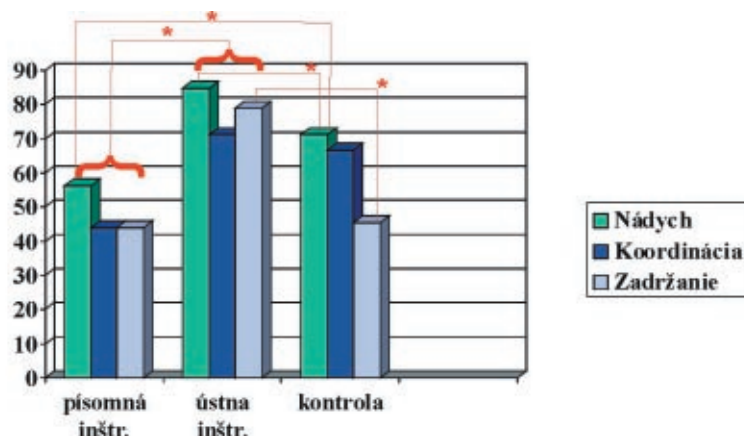
Pri realizácii práce sme prvýkrát edukovali a vyšetřovali pomocou VAIM 422 detí a 97 dospelých. Spolu s opakovanými návštevami sme edukáciu vykonali celkovo u 1246 osôb, pričom sme realizovali 6230 vyšetření pomocou VAIM spojených s vysvetlením správneho postupu pri inhalácii z MDI. Výuke správnej inhalačnej techniky venujeme v našej ambulancii systematickú pozornosť. V sledovanom období činila celková úspešnosť edukácie u dlhodobodispenzarizovaných detí s astmou 88 %.

Pri vyšetrení kontrolných súborov sme zistili, že pre pacienta i prax prijateľná frekvencia edukácie správnej inhalačnej techniky, ktorá zabezpečí úspešnosť inhalačného manévra u prevažnej väčšiny pacientov (> 88%), je raz za 3 mesiace.

Ak má byť zabezpečená účinnosť edukácie, nepostačuje iba verbálna inštruktáž a predvedenie použitia vlastného MDI, ale je potrebné overiť si správnosť inhalačného manévra aj pomocou špeciálnych zariadení na sledovanie úspešnosti jednotlivých fáz inšpiria. Zariadenia typu Vitalograph Aerosol Inhalation Monitora by mali byť bežnou súčasťou pracoviska, kde sa vykonáva inštruktáž správnej inhalačnej techniky.

Okrem tradične najproblematickejšej fázy koordinácie inšpiria je treba v edukácii zvýšenú pozornosť venovať zdôrazňovaniu nevyhnutnosti dostatočne dlho zadržať dych. Bez správnej realizácie tejto fázy je manéver inhalácie neefektívny.

Graf č. 4 Úspešnosť jednotlivých fáz inhalačného manévra v súbore č. 3



U detí nad 5 rokov (s výnimkou aplikácie inhalačných kortikosteroidov) sa nám podarilo intenzívnou edukáciou eliminovať z liečby nadstavce. Táto skutočnosť nielen znížila náklady na liečbu, ale významne prispela aj k zlepšeniu kvality života detí, ktoré sa hanbili užívať svoju kontrolujúcu liečbu pomocou MDI s nadstavcom v škole. U neúspešných pacientov sme dali prednosť práškovým inhalačným formám.

Pre prax je užitočné zistenie, že na začiatku liečby pomocou MDI potrebujú deti v priemere 10 vysvetlení správnej inhalačnej techniky spojených s praktickou skúškou na to, aby väčšina z nich zvládla správny postup pri inhalácii z MDI.

Pacientom je vhodné už pri prvej návšteve opakovane (aspoň päťkrát za sebou), vysvetliť správny postup pri použití MDI. Aj keď tvrdia, že vysvetleniu rozumejú, mali by manéver opakovane prakticky ukázať.

Zistili sme, že priemerný čas, potrebný na jednu primeranú inštrukciu správnej inhalácie z MDI je 10 minút.

S týmto časom by sme mali kalkulovať navyše po čase potrebnom na vyšetrenie dieťaťa, zhodnotenie jeho denníka, hodnôt vrcholového výdychového prietoku, slučky prietok objem, po zodpovedaní jeho otázok a otázok rodičov, vypísaní dokumentácie a potrebných receptov.

Pri súčasnom priemernom počte 40 detí v ambulancii počas 8 hodinovej pracovnej doby, ktorý je dostatočný iba na pokrytie minimálnych nákladov na prevádzku ambulancie, je možné venovať jednému pacientovi maximálne 12 minút.

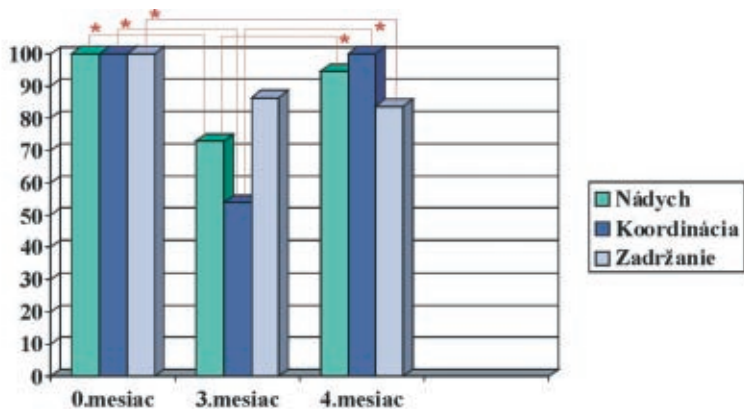
Lekárom stojí pred trvalou dilemou, či má vykonávať dôkladnú edukáciu, ktorá nepochybne prispieje k stabilizácii ochorenia pacienta, alebo sa „zmestiť do časového limitu“ s vedomím, že dieťa veľmi pravdepodobne nebude liečbu užívať efektívne.

Ak má byť realizovaná adekvátna inštrukcia dieťaťa a jeho rodiny, počet denne ošetrovaných pacientov by mal byť maximálne polovičný, čo je možné realizovať iba za predpokladu, že opakovaná edukácia bude zdravotnými poisťovňami uznaná za potrebnú a náležite honorovaný výkon.

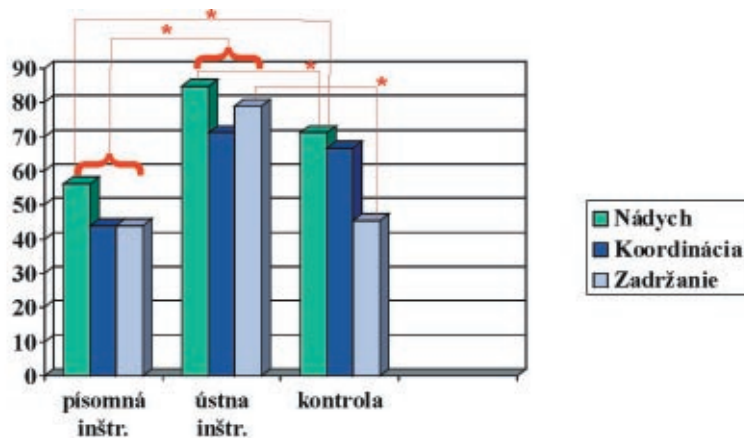
Z tohoto aspektu je paradoxný prístup všetkých súčasných zdravotných poisťovní, ktoré opakovanú edukáciu, včítane výuky správnej inhalačnej techniky nepovažujú za výkon, teda ho nehonoria, čím šetria prostriedky, ktoré v niekoľkonásobne vyššej miere vzápätí vynakladajú na hospitalizáciu nedostatočne edukovaného pacienta, či nákup „účinnějších“ liekov.

Možnosti zlepšenia starostlivosti o detských astmatikov sú rozsiahle - od klimatických pobytov, dychovej rehabilitácie, zainteresovanosti masovokomunikačných prostriedkov na edukácii až po školy astmy či kluby astmatikov.

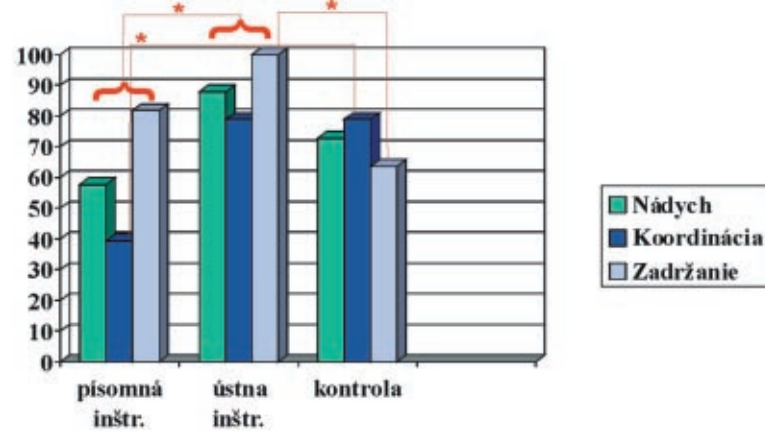
Graf č. 5 Úspešnosť jednotlivých fáz inhalačného manévra v súbore č. 4



Graf č. 6 Úspešnosť jednotlivých fáz inhalačného manévra v súbore č. 5



Graf č. 7 Úspešnosť jednotlivých fáz inhalačného manévra v súbore č. 6



Základným kameňom v zlepšovaní starostlivosti by však mala byť účinná, opakovaná edukácia dieťaťa a jeho rodiny odborným lekárom a ním vedeným strednezdravotným personálom, ktorým pacient a jeho rodina dôveruje, včítane možnosti prakticky si overiť správnosť inhalačnej techniky pri každej návšteve ambulancie.

Veľkým prínosom pre prax a časovou úsporou pri dennej ambulancijnej činnosti by bolo

vyškolenie dostatočného počtu strednezdravotných pracovníkov schopných realizovať edukáciu správnej inhalačnej techniky a dychovej rehabilitácie.

Značné rezervy, využitie ktorých môže prispieť k zlepšeniu každodennej starostlivosti o pacientov s astmou, sú aj v trvalej a opakovanej edukácii praktických lekárov, ktorí prichádzajú s pacientom do kontaktu častejšie ako odborný lekár.

Bezfreónové inhalačné kortikosteroidy

P. Minárik, R. Polčín

IVAX Pharmaceuticals s.r.o., obchodné zastúpenie SR,
Hviezdoslavovo námestie 15, 811 02 Bratislava

Inhalačné kortikosteroidy majú nezastupiteľnú úlohu v liečbe bronchiálnej astmy. Lokálna aplikácia do dýchacích ciest má vyššiu účinnosť, rýchlejší efekt a menšie nežiaduce účinky ako systémové podávanie. Výsledky štúdií ukazujú, že iba 10 – 20 % z inhalovaného lieku sa dostáva do pľúc (1,2,3). Uvedené čísla sú aj ovplyvnené chybami pacienta pri použití inhalačnej pomôcky (až 33-75 % pacientov nepoužívajú správne dávkovacie aerosólové inhalátory (MDI, Metered Dose Inhaler) pri liečbe astmy (4,5,6)), a taktiež jej technickou konštrukciou. Mnohé parametre (vrcholová rýchlosť nádychu, nádychová akcelerácia, inhalačný objem) výrazne ovplyvňujú depozíciu do pľúc, zvlášť u práškových inhalátorov (7). Riešenie uvedeného problému je používanie inhalátoru aktivovaného dychom (Easi-Breathe®), ktorý nevyžaduje

koordináciu začiatku inhalácie a zároveň sa vyznačuje nízkym prietokom pri aktivácii (1).

Ďalším dôležitým faktorom ovplyvňujúcim depozíciu inhalačných kortikosteroidov je vlastný fyzikálno-chemický stav kortikosteroidu v inhalátore. Beklometazón dipropionát (BDP) tvorí v skvapalnenom hydrofluórkáane (1,1,1,2-tetrafluór etán, HFA-134a) pravý roztok. Doterajšie analýzy ukazujú, že ide o unikátnu vlastnosť BDP. Pre veľkosť pľúcnej depozície je dôležitá tá skutočnosť, že vzniká jemný aerosól s výhodnými aerodynamickými vlastnosťami častíc. Praktickým klinickým prejavom tejto skutočnosti je redukcia dávky BDP-HFA na polovicu v porovnaní s BDP s freónom (8,9,10,11). Taktiež depozícia BDP do pľúc dosahuje významnú hodnotu vyše 50% (12,13). Navyše distribúcia BDP v pľúcach je posunutá v prospech malých dýchacích

ciest, čo v súvislosti s poznatkami o význame malých dýchacích ciest v patogenéze astmy ukazuje, že použitie BDP-HFA lepšie ovplyvní zápal v tejto oblasti pľúc (13,14).

Nedávno publikovaná 12 mesačná, otvorená, randomizovaná, multicentrická štúdia u detí porovnávajúca HFA-BDP a CFC-BDP+S dokázala účinnosť polovičného dávkovania HFA-BDP, pričom nedošlo k signifikantným zmenám v redukcii rastu, a rozdielom v adrenokortikálnych testoch a markeroch kostných metabolitov (15).

Aerosólová dávka uvoľnená z HFA aplikátora je teplejšia ako v prípade freónového aplikátora (cold freon efekt je menší). Štúdia s použitím MDI inhalátorov ukázala, že až 10 % pacientov zastaví dych, alebo začne dýchať aspoň čiastočne nosom, keď freónová aerosolová dávka dosiahne oropharynx (16). Uvedená skutočnosť samozrejme tiež negatívne ovplyvňuje depozíciu lieku do pľúc.

V rámci pripravovanej kategorizácie liekov sa na slovenskom trhu objavujú nové prípravky na báze beklometazón dipropionátu a HFA-134a Ecobec® 100 µg a 250 µg, Ecobec® Easi-Breathe® 100 µg a 250 µg.

Literatúra:

1. Krištúfek, P. a kol. (2000): Praktická respirológia a fizeológia, Osveta Martin
2. Zatloukal, P. a kol. (2001): Pneumologie, Vnitřní lékařství díl IIIa, Karolinum/Galén
3. Dhand, R. (2000): Curr. Opin. Pulm. Med., 6, 59-70
4. Kamps, A. W. A kol. (2000): Pediatric Pulmonol., 29, 39-42
5. Shrestha, M. a kol. (1996): Am. J. Emerg. Med., 14, 380-384
6. British Thoracic Society (1997): Thorax, 52, S2
7. Kamin, W.E.S. a kol. (2002): J. Aerosol. Med., 15, 65-73
8. Davies, R.J. (1998): Resp. Med., 92A, 23-31
9. Juniper, E. a kol. (1999): Chest, 116, 1297-1303
10. Gross, G. a kol. (1999): Chest, 115, 343-351
11. Magnussen, H. a kol. (2000): Resp. Med., 94, 549-555
12. Leach, C.L. (1998): Eur. Resp. J., 12, 1346-1353
13. Leach, C.L. (1998): Resp. Med., 92A, 3-8
14. Tashkin, D.P. (1999): Chest, 115, 316-318
15. Pedersen, S. (2002): Pediatrics Vol. 109 No. 6
16. Crompton, G. (1995): The Practitioner, 239, 206-208

Multirezistná tuberkulóza v pobaltských krajinách

(správa z monitorovacej misie WHO)

I. Solovič

ÚTPCHAHCCH Vyšné Hágy

Estónsko, krajina, ktorá po rozpade Sovietskeho zväzu patrí medzi najvyspelejšie, avšak aj krajina, ktorá má najvypuklejšie problémy v boji s tuberkulózou. V dňoch 6.-11.5.2003 som sa ako

konzultant Green Light Committee WHO zúčastnil monitorovacej misie v tejto veľmi zaujímavej krajine. Incidencia tuberkulózy bola v roku 1953 417/100 000 obyvateľov. Do roku 1992 zazname-

návali pokles na 25,18/100 000 obyv. a následne do roku 1998 opätovný nárast až k číslu 56,6/100 000. Ďalšie dve pobaltské krajiny – Litva – incidencia v roku 2000 -53,4/100 000 obyv. a Lotyšsko- 76,8/100 000 obyvateľov.

Vzhľadom na tieto skutočnosti, nedostatok liekov v lekárnach, nedostatok finančných zdrojov, túto krajinu ako jednu z prvých zaradila WHO do programu priamej kontroly. V krajine musel byť vybudovaný Národný tuberkulózný program, ktorý je do súčasnosti plne krytý finančnými prostriedkami zo štátneho rozpočtu. Po zavedení DOTS stratégie zaznamenáva Estónsko pokles incidence tbc na 46,8/100 000 obyv. v roku 2002. Veď treba si predstaviť, že krajina, ktorá má len 1,4 mil. obyvateľov, má v absolútnych číslach také hodnoty výskytu tuberkulózy ako Slovensko. Estónsko je krajina

s najvyššou prevalenciou multirezistentnej tbc. Iničiálna rezistencia na jedno a viac AT bola v roku 1994 28,3%, v roku 1998 - 36,9%. Molekulárno geneticky (IS6110 RFLP analýza) takmer 30% estónskych kmeňov patrí k jednému subtypu (Pekinský genotyp) v prípade MDRTB až 87,5 izolátov patrí k tomuto subtypu. V krajine je vysoká incidencia tbc medzi zdravotníckymi zamestnancami (91/100 000), 38% z týchto ochorení je vyvolané multirezistentnými kmeňmi. Pre porovnanie so Slovenskom v roku 2002 sme mali 1062 novozistených tuberkulóz. Prevalencia multirezistentnej tuberkulózy bola 11 pacientov. V roku 2000 bola v Estónsku prítomná multirezistencia u 13% pacientov (49 pacientov), ktorí v minulosti neboli liečení, a u 44,5% (49 pacientov), ktorí v minulosti boli liečení pre tbc. V roku 2002 bola primárna multirezistencia u 20,1% (60 pacientov) a u 38% (34 prípadov) relapsov. Celkove u 94 pacientov.

Prečo je tomu tak? Čo je príčinou takej vyso-

kej premorenosti rezistentnými kmeňmi tuberkulózných mykobaktérií v Estónsku, ale aj vo všetkých troch pobaltských krajinách, ktoré boli súčasťou Sovietskeho zväzu. Dôvodom je hneď viac:

1. Je to problém nedostatku liekov (po rozpade Sovietskeho zväzu bol na trhu veľký nedostatok základných antituberkulotík).
2. Je to problém kvality liekov, ktoré boli dovážané najmä z krajín strednej a východnej Ázie. Lieky nezodpovedali štandardným kritériám FDA, CDC a WHO.
3. Napriek tomu, že pacient pri každej návšteve strediska obdrží potraviny v hodnote 1 USD, má zabezpečený cestovný lístok na dopravu k lekárovi a späť, je veľkým problémom uvedomenie si potrebnosti liečby.
4. Až na jeseň t. r. bude prijatý zákon o infekčných chorobách, ktorý má byť v súlade s legislatívou Európskej únie a ktorý umožní izoláciu pacientov.

5. Alkoholizmus je v Estónsku problémom č. 1.
6. HIV infekcia nadobudla v poslednom roku strašné rozmery. V roku 1999 bol jeden pacient koinfikovaný tbc/HIV a v roku 2001 7 prípadov, v roku 2002 17 prípadov.

Čo z toho vyplýva pre nás?

Na Slovensku máme boj s tbc pod kontrolou, nemáme biele miesta na mape, t. j. nemáme miesta, kde by nebola zabezpečená starostlivosť odborným lekárom pre tbc a respiračné choroby. Zatiaľ máme dostatok základných antituberkulotík v lekárňach. Nesmieme však dopustiť, aby sa nám tbc vymkla z rúk, nesmie sa stať, aby sa v procese transformácie zdravotníctva objavili prvé biele miesta na mape, aby pacient nemal možnosť byť v odbornej starostlivosti špecialistu nášho odboru, je to len a len na nás. Nech je situácia v pobaltských krajinách dôvodom na zamyslenie sa.

Advances in Respiratory Medicine Londýn, NHLI, 28. 04 – 02. 05. 2003

P. Krištúfek

Subkatedra funkčnej diagnostiky SZÚ, Bratislava

Každoročne v termíne apríl–máj sa v Národnom ústave pre srdce a pľúca (NHLI) koná na Fakulte medicíny v Imperial College v Kráľovskej nemocnici Brompton týždňový cyklus prednášok pod názvom Pokroky v respiračnej medicíne. V tomto roku boli hlavnými témami:

1. Atypické mykobaktérie – sú vôbec dôležité a mali by sme ich liečiť?
2. Prevádzka oddelení s vysokou závislosťou od ventilátora.
3. Transplantácie pľúc.
4. Alergické respiračné choroby.
5. Pneumologická a chirurgická liečba emfyzému.
6. Nervovo – svalové choroby a pľúca.
7. Manažment CHOCHP – výzva pre toto storočie.
8. Diagnostika a liečba pľúcnej hypertenzie.

Súčasťou podujatia boli riešenia klinických prípadov z kliník a z oddelení NHLI a neformálne diskusie s profesorkou Margaret Hodsonovou a s ostatnými prednášateľmi.

Blok prednášok o **atypických mykobaktériách** viedol R.Wilson, konzultant z kliniky respiračných chorôb. V prvej prezentácii Dr. M.

Chadwicková z mikrobiologického oddelenia uviedla, že v súčasnosti je známych už 80 druhov netuberkulózných mykobaktérií (NTM), z ktorých najčastejšie sú *M. avium* intracellulare (MAC), *M. kansasii* (MK), *M. malmoense* (MM), *M. xenopi* (MX), *M. fortuitum* (MF) a *M. chelonaei* (MCh). Tradičné metódy na ich identifikáciu sú pri poskytovaní relevantných klinických informácií zdĺhavé. Nové laboratórne metódy založené na chromatografickej analýze nenasýtených mastných kyselín v mykobaktérii, alebo na molekulárno - biologických technikách nie je možné používať v každom rutinnom laboratóriu, hoci pre rýchlejšiu diagnostiku NTM je v poslednej dobe ich pomoc stále potrebnejšia. V Bromptone boli v období 1996 až 2002 izolované vo zvyšujúcom sa počte práve MAC a MCh:

	1996	1997	2000	2001	2002
M. tuberculosis (MTB)	31	18	15	10	20
MAC	2	12	19	22	27
MCh	8	1	8	7	16

Okrem malého počtu diagnostikovaných MTB je v porovnaní s našimi výsledkami zaujímavé, že v posledných 3 rokoch izolovali viac MAC, ako klasických tbc mykobaktérií. Jednou z príčin je nástup éry chorých s AIDS a iných

imunosuprimovaných pacientov a tiež dlhšie prežívanie pacientov s cystickou fibrózou, ktorých sledovanie patrí medzi priority pracoviska prof. Hodsonovej.

V klasickej výskumnej práci sa Dr. A. Middleton zaoberal interakciou mykobaktérií s respiračnou mukózou. Sledoval schopnosť kolonizácie a narušenia na modeli ľudského respiračného tkaniva u mykobaktérie tuberkulózy (MTB), ktorá je obligatným patogénom, u MAC, ktorá je oportúnnym patogénom a u *M. smegmatis* (MS), ktorá je avirulentná. Výsledky ukázali, že po 14 dňoch sa MAC množí extracelulárne na povrchu mukózy a poškodzuje tkanivo, MTB sa na mukóznom povrchu nevyskytuje, ale poškodzuje tkanivo intracelulárne, zatiaľ čo MS nebol schopný infikovať orgánovú kultúru. Dôležitú úlohu pri infekcii mukózy u MAC hrá jeho príľnavosť k fibronektínu.

Dr. D. M. Hansell, ktorý je rádiológom, sa zaoberal možnosťami diagnostiky zobrazovacími metódami. RTG nálezy pri klasickej pľúcnej tbc sú dobre opísané v učebniciach už od začiatku éry rádiodiagnostiky, ale rtg prejavy netuberkulózných (atypických) mykobaktérií sú charakterizované iba minimálne. Rádiografické črty NTM infekcie sú modifikované podľa typu infi-

kovaného pacienta. U chorých s existujúcou pľúcnou chorobou (najmä starší muži) je pri infekciách NTM tendencia k tvorbe dutín – ku kavítácii. Tento prejav bol považovaný za klasický, lebo je podobný ako u MTB. Ďalšími,

neklasickými prejavmi, hlavne u starších žien, sú mnohopočetné noduly a bronchiektázie. Na NTM infekcie je potrebné myslieť u zhoršujúcich sa komorbidity s CHOCHP a s ťažkou prieduškovou astmou, u predchádzajúcej vyliečenej tbc, po chirurgickom zákroku, u karcinómu pľúc, pri cystickej fibróze, u difúzných intersticiálnych pľúcnych chorôb, u semiinvazívnej aspergilózy, u diabetikov a u chorôb spojiva. Bývajú u chorôb z povolania (baníci, poľnohospodári), u imunosuprimovaných, ako komplikácia po aspirácii žalúdočného obsahu, u deštruktívnych chorôb (bronchiektázie, emfyzém) a adenopatií. Paradoxne sa vyskytujú aj u starších dám so zdanlivo normálnym rtg nálezom (diskrétny emfyzém v pozadí) a v USA u užívateľov tzv. hot tubes (horúce kade).

Nálezy u MTB a NTM infekcií sa často prekrývajú, ale MAC nálezy sú pomerne typické tým, že majú rozsiahle centrilobulárne noduly (tree-in-bud, t. j. strom v rozpuku) v priemere okolo 2 cm s tendenciou ku kavitácii, infekcie s MK sa rádiologicky podobajú klasickej TBC, ale nález nebýva v horných pľúcnych poliach, MCh sú zasa bližšie k MAC, ale majú väčšiu tendenciu ku konsolidácii.

NMT sú slabé patogény u ktorých sa nevykytuje prenos z osoby na osobu. Zvyšujúci sa počet izolátov NTM predovšetkým u chorých s chronickými chorobami a s oslabenou imunitou by podľa Dr. R. Wilsona ale mal viesť k ich zaradeniu do diagnostických úvah. Nevýhodou je nedostatok informácií a nešpecifické prejavy, ktoré sa môžu prejaviť tak u pacientov s chorobami v pokročilých štádiách, ako aj u asymptomatických osôb (tzv. syndróm lady Windermerre). Kavitácia je prítomná v 70 – 90 %, najviac ohrozené sú osoby v strednom a vyššom veku. Z jednotlivých NTM robia dutiny najviac infekcie s MK (88%), menej MX (81%), MM (75%) a MAC (61%). Infekcie NTM postihujú nielen pľúca, ale aj kožu, jemné tkanivá (MF, MCh), lymfatické uzliny (MAC, MM), spojivo a kosti.

Kazuistiky

1. Pacientka bola na periférnom pracovisku dlhodobe liečená ako bronchiálna astma s výrazným zhoršovaním stavu v posledných 3 rokoch (febrílie, bolesti hrudníka, únavnosť, nočné potenie). Sérologicky zistená alergická bronchopulmonálna aspergilóza, pridala sa pseudomonádová infekcia, ale v spúte bola zistená prítomnosť mykobaktérie cheilonei, kansasii a fortuitum. CT vykazovalo jemné bronchiektázie a kavity. Až po liečbe rifampicínom (R), etambutolom (E), ciprofloxacínom (CI) a clarithromycínom (CL) nastala výrazná úprava.
2. Rekurentné bronchiálne infekcie s pretrvávajúcim purulentným spútom, hemoptýzy, potenie, bolesti hrudníka, slabosť. Pozitívna

na aspergily, potný test, autoprotilátky a Anca test boli negatívne. CT vykazovalo kavity a konsolidácie v horných lalokoch. Antituberkulóza liečba prerušená pre negatívne kultúry na tbc. Zlyhávanie srdca po itraconazole, zistený defekt gama interferónu. Identické dvojča liečené pre NTM. Po liečbe gama interferónom a pre podozrenie na NTM aj liečbou ako v 1. prípade, nastala normalizácia stavu.

3. Rekurentné infekcie dýchacích ciest od detstva, v 6 rokoch života pneumónia, pre dg. asthma bronchiale užívala inhalačné kortikosteroidy (beklometazón) a bronchodilatanciá (salmeterol), bez zlepšenia. Okrem opakovaných infekčných epizód bolesti hrudníka, horúčky, artralgie. Bronchoskopický ster pozitívny na BK, užívala antituberkulotiká. Na rtg hrudníka bula a kavity obojstranne. Aj napriek nepriaznivému funkčnému nálezu bulektómia a po anti NTM liečbe ako v 1. prípade úprava stavu.

Na základe údajov v literatúre a na podklade osobných skúseností uplatňujú v NHLI tieto zásady pri liečbe infekcií NTM:

- U MK – 9 mesačná liečba R+E+CI (alebo moxifloxacin - MO), alebo CL,
- MAC – 24 mesiacov R+E+Isoniazid s buď CI (MO), alebo CL, podľa citlivosti,
- MX, MM – 24 mesiacov R+E+CI (MO), alebo CL, podľa citlivosti,
- MCh – 24 mesiacov ako predch., iba ku CL, je možné pridať aj amikacin.

Poučenie: jednoduché a dlhodobé režimy sú účinnejšie, ako zaraďovanie veľkého množstva antiinfekčných liekov, alebo tzv. druhotných liekov na základe citlivosti. Pri jednostranných nálezoch a veľkých dutinách je indikovaný chirurgický výkon, a aj keď bola predtým chemoterapia bez účinku, po zákroku v nej pokračovať.

Ostatné opatrenia: optimalizácia manažmentu, bronchiálna hygiena, v niektorých prípadoch celoživotná chemoterapia, alebo intermitentná pulzná terapia, prípadne kúry azitromycínom, resp. M.vaccæ. 24 % pacientov s neskoršou NTM užívalo dlhodobo orálne kortikosteroidy, až 44 % boli fajčari.

Blok prednášok nazvaný: **Prevádzka oddelení s vysokou závislosťou od ventilátora** zahajoval Dr.S.Baudouin problematikou odpájania a odvykania pacientov od ventilátora. Väčšina pacientov prijatá na oddelenia intenzívnej starostlivosti (ICU) je po zlepšení rýchlo odpájaná od invazívnej mechanickej ventilácie, ale až 15 % príjmov v kritickom stave potrebuje prolongovanú ventilačnú podporu. Títo pacienti blokujú drahé posteľe na OIS a vedú k finančným stratám. Vo Veľkej Británii (GB) sa rozhodli pre nich zriadiť odvykacie centrá, s ktorými majú v USA už desaťročné skúsenosti. Za ventilovaného pacienta sa považuje chorý, ktorý potrebuje venti-

lačnú podporu viac ako 6 h za deň po dobu viac ako 21 dní. O oneskorení odvykania sa hovorí, ak je pacient viac ako 14 dní ventilovaný na ICU. Za zlyhanie odvykania na ICU sa považuje viac ako 21 dní na ventilátore v prípade, že závislosť od ventilačnej podpory je prioritným problémom pacienta. Od roku 2000 sa počet postelí ICU v GB zvýšil o 50 % a vzhľadom na starnutie populácie a výrazný nárast chorých s chronickými chorobami sú medicínske, ale aj ekonomické a politické dôvody pre zriadenie odvykacích centier (Weaning Centers), ktorých prevádzka je menej nákladná.

Dr. S. Singh sa zaoberal problematikou vytvárania služieb dosiahnuteľnosti intenzívnej starostlivosti (Critical Care Outreach Service) u osôb, ktoré sú rizikové z hľadiska vzniku kritického stavu, alebo pacientov, ktorí sa zotavujú z kritického stavu. Cieľom je zabezpečenie včasného odborného zásahu prostredníctvom informácií a výuky miestneho personálu, ktorý je k pacientovi najbližšie. Nutnosť takejto služby vznikla na základe zistení, že bežný pohotovostný nemocničný systém často zlyhá a v niektorých prípadoch poskytuje suboptimálnu starostlivosť. Jedná sa o oneskorené a nedostatočné poskytnutie kvalifikovanej zdravotníckej pomoci predovšetkým pri kardiorespiračnej príhode, ale aj pri iných akútnych stavoch, ktoré vedú k zvýšenej mortalite, alebo k zbytočnej, či k predĺženej hospitalizácii na ICU. Ťažiskom je identifikácia takýchto pacientov a vytvorenie predpokladov pre ich zvládnutie v čo najkratšom čase posilnením odbornej pripravenosti a technického vybavenia pre poskytovanie intenzívnej respiračnej starostlivosti (IPPB, CPAP, NIPPV), ale aj doplnkovej respiračnej starostlivosti (fyzioterapia, inhalácie) pomocou jednotky vysokej závislosti (High dependency unit - HDU). Podľa Dr. A. K. Simonds hlavnou úlohou HDU je poskytovanie neinvazívnej podpornej ventilácie, ktorá redukuje nutnosť intubácie, znižuje nutnosť prijatia na ICU a tým aj mortalitu na akútnu exacerbáciu CHOCHP. Školený tím zdravotníkov na HDU s koncentráciou potrebných prístrojov je pripravený na riešenie prípadov závislých predovšetkým od starostlivosti zdravotných sestier (u neuromuskulárnych pacientov) a od kvalifikovaného použitia ventilátorov.

V bloku prednášok venovaných **transplantácii pľúc** odzneli prednášky Dr. N. R. Bannera o cytomegalovírusovej infekcii, prof. M. E. Hodsonovej o indikáciách, technikách a výsledkoch pľúcnych transplantácií vo svete a Dr.Khin Ma Gyi referoval o stave transplantácií pri cystickej fibróze. Do klinickej praxe sa transplantácie dostali v roku 1983 v Pittsburgu, kde bola uskutočnená prvá transplantácia pľúc a srdca (HLTx) u pacienta s cystickou fibrózou. Nasledovala prvá HLTx vo Veľkej Británii v 1984, prvá transplantácia obidvoch pľúc (DLTx) sa uskutočnila

v Toronte v 1987, jedny pľúca (SLTx) po prvýkrát transplantovali v Toronte a v St.Louis v 1989 a transplantácia lalokov od živého darcu mala premiéru v roku 1994. Do roku 2002 bolo urobených celkove 1508 výkonov, pre chronickú obštrukčnú chorobu pľúc v 39 %, pre intersticiálnu pľúcnu fibrózu v 17 %, pre cystickú fibrózu v 16 %, pre emfyzém v 10 % a pre primárnu pľúcnu hypertenziu v 5 %. Priemerné jednoročné prežitie je 75 %, po piatich rokoch prežíva približne 50 % pacientov. Počet HLTx dramaticky poklesol, v súčasnosti sa robia hlavne pri kongenitálnych srdcových chorobách s pľúcnu hypertenziou (Eisenmenger a i.), prednosť majú buď DLTx (pri septických pľúcach), alebo SLTx, ktoré sú najčastejšie pre jednoduchosť a možnosť prežitia pacienta aj pri odlúčení transplantátu. Vzhľadom na nedostatok orgánov vhodných na Tx, je priemerná čakacia doba až 2 roky, pri ktorej je úmrtnosť čakateľov až 50 %-ná. Preto sa v súčasnosti do popredia dostáva transplantácia pľúcnych lalokov od živých darcov.

O najmodernejších aspektoch **manažmentu bronchiálnej astmy** (BA) referoval Dr.Douglas Robertson na podklade najnovších smerníc Britskej hrudníkovej spoločnosti (BTS), ktoré vznikli v spolupráci so Škótskou univerzitnou sieťou pre smernice (SIGN) a boli publikované vo februári 2003. Podľa kvalifikovaného odhadu má v UK astmu 6 % dospelých a až do 20 % detí má symptómy astmy, alebo je liečených pre astmu. Počet úmrtí na astmu v Anglicku a vo Walese bol v roku 1997 celkove 1347 a hoci je stále neobvykle vysoký, vo všetkých najvyvinutejších štátoch na svete je tendencia k poklesu. Aj napriek modernému manažmentu udáva 40 % astmatikov nedostatočnú kontrolu svojej choroby. U ľahkej intermitentnej a ľahkej perzistentnej astmy je nedostatočne liečených 55 % chorých a u stredne ťažkej až 67,5 % astmatikov. Tieto alarmujúce počty majú tri hlavné príčiny:

1. Nedostatočné uvedomovanie si choroby, ktorá je vo väčšine prípadov celoživotná.
2. Nestotožnenie sa s liečbou a podceňovanie pravidelného užívania protizápalových liekov.
3. Nedostatočná pozornosť pri rozpoznávaní symptómov choroby, pri nutnosti včasnej liečby a pri používaní inhalačných liekov.

Kľúčovým momentom liečby zostáva stupňovitý manažment s prispôbením na individuálne potreby astmatika, ktorému je potrebné vysvetliť koncepciu liečby s preventívnymi a úľavovými liekmi a opakovať výuku inhalačnej liečby. Astmatici s pretrvávajúcimi symptómami, od štádia ľahkej perzistentnej astmy, by mali byť bezpodmienečne liečení inhalačnými kortikoidmi (ICS) a už v tomto štádiu je vhodná kombi-

novaná liečba (ICS+LABA). Neustále sa množia dôkazy, že doterajšie štádiu ľahkej intermitentnej astmy je potrebné považovať za perzistujúce štádium už po prvom akútnom záchvate a pri symptómoch bronchiálnej hyperreaktivity. Pacientovi musí byť jasné, prečo nesmie vynechať liečbu s ICS ani v bezsymptómovom štádiu. Dôležitejší ako výber druhu ICS, je výber inhalačnej pomôcky, ktorá by mala najviac vyhovovať. Súčasnú bezfreónovú inhalátory (CFC-free) vytvárajú menšie čiastočky, takže aj beklometazón má vďaka zlepšenej depozícii porovnateľnú účinnosť s ostatnými ICS (v štádiu overovania). Hoci sú ICS v predpísaných dávkach (do 800 mcg u dospelých a do 400 mcg u detí) bezpečné aj pri dlhodobom užívaní, vo vyšších dávkach môžu ovplyvňovať metabolizmus kostí, zvyšovať možnosť katarakty a mierne ovplyvňovať rast detí. Pri nedostatočnosti počiatkových nízkych dávok je dôležité overiť si efektívnosť inhalačného postupu u pacienta a pri nutnosti denných dávok nad 1000 mcg beklometazónu, alebo 800 mcg budezonidu má porovnateľná dávka 500 mcg flutikazónu menší systémový efekt.

Z uvoľňovačov sú stále liekmi voľby krátko účinkujúce inhalačné beta2-mimetiká (SABA), u ktorých hrá rolu tak výber inhalačného aplikátora, ako aj druh SABA vzhľadom na možné individuálne rozdielnosti v znášaní (tremor, tachykardia). Pre praktické účely je dôležité, že použitie uvoľňovača viac ako 2x denne signalizuje zhoršenie astmy a jeho používanie viac ako 1x denne po celý týždeň svedčí o nedostatočnej kontrole astmy. Ak nie je chyba v inhalačnej technike, potom je pri nedostatočnej kontrole astmy najvhodnejšie čo najskôr pridať k ICS dlho účinkujúce B2-mimetiká (LABA). Na základe dôkazov zo štúdií (evidence based medicine) majú prednosť pred zdvojnásobením ICS, alebo pridaním teofylínov (TEOF), resp. antagonistov leukotriénov (LTRA). Stále platí, že liečba LTRA je nákladná a zatiaľ s otáznym efektom. Kromoglykát a nedokromil už nie sú uvedené v najnovších smerniciach BTS a SIGN, jedinou možnou indikáciou zostáva ponáhlová astma.

Menšia časť astmatikov potrebuje orálne kortikosteroidy (OCS) buď dlhodobo, alebo v častých záchranných krátkodobých kurzoch. Z celkového počtu astmatikov tvoria asi 2-5%, ale spotrebujú viac ako 50% výdavkov, preto by mali byť vedení u špecialistov. Každý astmatik, ktorý sa zhoršuje, by mal byť manažovaný podľa smerníc. Najnovšie smernice obsahujú aj podávanie i.v. magnézia, ale už sa neodporúča pri zhoršení zdvojnásobením dávky ICS, pre ktoré neboli zistené žiadne dôkazy. Záchranné dávky OCS (30-40 mg) sa podávajú tak pri zhoršení symptómov, ako aj funkčného nálezu a podávajú sa až do dosiahnutia PEF na úroveň 80 % a viac. Podľa Dr.Robertsona sú pri nutnosti parenterálneho podania intravenózne podané beta2 mimetiká

bezpečnejšie ako i.v. aminophyllin. Novinkou v liečbe je monoklonálna protilátka omalizumab, ktorá blokuje väzbu IgE na receptor. Pri podávaní 2xtý po dobu 20 týždňov redukuje symptómy astmy a umožňuje zníženie dávky ICS u stredne ťažkej astmy. Liek je ale drahý a jeho miesto v liečbe ešte nie je definitívne určené.

V bloku venovanom **pneumologickej a chirurgickej liečbe emfyzému** sa prof. Brian Corrin zaoberal patológiou emfyzému, Dr.M.Polkey hovoril o CHOCHP ako o systémovej chorobe, prof. E.Russi referoval o pneumologickej liečbe, Dr.M.Dusmet o chirurgických prístupoch a Dr. T. Toma hovoril o bronchoskopických prístupoch k objemovej redukcii pľúc pri emfyzéme. Zanechanie fajčenia je stále jediným efektívnym prostriedkom na zastavenie progresie choroby. Komplexné odvykacie kúry sú úspešné v 35 % do jedného roka a 22 % do 5 rokov. Bronchodilatačná liečba a v niektorých prípadoch aj liečba s ICS, resp. s kombinovanými prípravkami (ICS+LABA) redukuje počet exacerbácií, ale nezasaahuje do poklesu funkčných parametrov. Objem redukujúce operácie pľúc klasickým spôsobom sú často pre kandidátov na pľúcnu transplantáciu u CHOCHP pacientov príliš invazívne, zvyšujú morbiditu a v 5 % aj mortalitu pacientov. Až štvrtina chorých neudáva zlepšenie a po 4 rokoch sa ďalšia štvrtina dostáva na východzie nepriaznivé hodnoty. V súčasnosti sú v experimente rozpracované niektoré menej invazívne prístupy. Jeden z nich je bronchiálna fenestrácia medzi veľkými dýchacími cestami a emfyzematóznym parenchýmom (Cooper). Druhou možnosťou je vloženie jednocestných chlopní (Heimlichove chlopne) do segmentálnych dýchacích ciest s cieľom dosiahnuť defláciu distálnych oblastí prostredníctvom absorpcie atelektázy a zabránenie ďalšej inflácie. Používajú sa rôzne typy chlopní (Watanabeho spigoty, chlopne Emphasys, dáždnyky Spiration) s cieľom vyprázdniť distálne partie s hyperinfláciou (Toma). Tretím prístupom používaným v USA je chemická oklúzia zavedením hydrogélu vyvolávajúceho jazvenie (biomoduláciu) vo vybranej časti bronchiálneho stromu. Jedinou vážnejšou komplikáciou je postobštrukčná pneumónia, výhodou týchto prístupov je krátke obdobie (zavedenie-vybratie), jednoduché súčiastky a jednoduchá manipulácia. Pri porovnaní volum-redukujúcej torakotómie (LVRS) a bronchoskopickéj metódy (BLVP) bolo zistené prakticky rovnaké zlepšenie FEV1 a DLCO, iba redukcia RV bola väčšia u LVRS. Časový priebeh zmien bol podobný tak po prvom, ako aj po 4 týždni. Ďalšie možnosti, ktoré sa do budúcnosti ponúkajú, sú z oblasti biologického inžinierstva, pomocou ktorého by sa podľa potreby upravovala bronchiálna a alveolárna architektúra zmenená emfyzémom.

V časti o **neuromuskulárnych chorobách** a pľúcach sa profesor R.Hughes zaoberal akút-

ným respiračným zlyhávaním neurologického pôvodu, Dr.M.Polkey hovoril o diagnostike slabosti respiračného svalstva, Dr.J.Gibson referoval o manažmente chronického neuromuskulárneho respiračného zlyhávania a Dr.A.Williams prednášal o moderných aspektoch v etiológii a v manažmente narkolepsie. Slabosť respiračného svalstva je zriedkavá príčina dýchavice a respiračného zlyhávania a na stanovenie diagnózy je potrebný vysoký stupeň podozrenia.

Prichádza do úvahy:

- u pacienta s dýchavicou bez rtg nálezu na hrudníku, alebo bez CHOCHP,
- u pacienta s reštrikčnou ventilačnou poruchou vo FVP, redukovanou difúznou kapacitou, ale s normálnym, alebo nadnormálnym KCO (DLCO/VA),
- u pacienta s chronickým respiračným zlyhávaním nevysvetliteľným CHOCHP, alebo známou príčinou (napr.skoliózou),
- u pacienta intubovaného pre akútne respiračné zlyhanie, ale vyžadujúceho iba nízke tlaky a nízku koncentráciu kyslíka.

Kapitolu nazvanú **Manažment CHOCHP – výzva pre toto storočie** moderoval profesor Fan Chung a v úvodnej prednáške referoval Dr. T. Hansel, riaditeľ oddelenia klinických štúdií NHLI o farmakologických prístupoch k CHOCHP. Vývoj jedného lieku v súčasnosti v priaznivom prípade od štartu až po marketing stojí v priemere 700 miliónov dolárov a v prípade, že sa zistia neočakávané vedľajšie reakcie, je treba počítať aj s miliardou. U CHOCHP pokračujú medzinárodné štúdie so skúšaním LABA, ICS a ich kombinácií, na trh sa dostáva tiotropium, vo vývoji sú inhibitory izoenzýmu PDE₄ a antagonisti TNF alfa. Problémy s vedľajšími reakciami nastali v III. fáze u Pulmozymu, u cilomilastu, vioxanu (B2&D2 agonistu). Pri neutrofilnom zápale u CHOCHP vzniká okrem hypersekrecie hlienu aj proteolýza, reparácia, fibrózne zmeny, zmeny na cievach a systémové zmeny. Nové lieky by mali zabraňovať čo najväčšiemu počtu patofyziologických zmien. Host z Modeny, profesor Leo Fabbri považuje za najpodstatnejšie v manažmente CHOCHP redukciu rizikových faktorov a farmakologickú liečbu zameranú na kontrolu symptómov a prevenciu exacerbácií. Medicínsku liečbu CHOCHP považuje za nedostatočnú, lebo lieky na zastavenie progresie zatiaľ nie sú známe. Zaznamenali sa úspechy v podobe redukcie exacerbácií pomocou kombinovanej liečby LABA+ICS, úpravy tolerancie námahy a zlepšenia kvality života. Hlavnou črtou CHOCHP je jej multifaktoriálny proces poškodzovania pľúc. Pri pozitívnej anamnéze pre astmu je žiaduce pacienta s fixovanou obštrukciou dýchacích ciest považovať za astmu (nie za CHOCHP) a liečiť ju aj ako astmu. Nové perspektívy liečby sú cielené na inhibíciu

zápalového a reparačného priebehu, v ktorom hrajú rolu enzýmy fosfodiesterázy, epidermálny rastový faktor a selektívny inhibitor neutrofilovej elastázy. Poznanie genetických faktorov vzniku by malo napomôcť k objasneniu variability reakcií pľúc u rôznych pacientov.

Nefarmakologické prístupy liečby pokročilej CHOCHP prezentoval Dr.M.Polkey. Za najdôležitejšie považuje dlhodobú domácu oxygenoterapiu (DDOT), pľúcnu rehabilitáciu, nutričnú podporu, domácu mechanickú ventiláciu (HMV) a v indikovaných prípadoch aj pľúcne operácie redukujúce objem (LVRS), resp. bronchologické prístupy (BVLP). Manažmentom akútnych exacerbácií sa zaoberala profesorka Wisia Wedzicha z nemocnice sv. Bartolomeja. Exacerbácie CHOCHP sú hlavnou príčinou morbidity, mortality a hospitalizácie. U chorých s častými exacerbáciami (3, alebo viac za rok) sú znakom zlej prognózy. Zlepšenie sa často dosiahne intenzívnou inhalačnou bronchodilatačnou liečbou zlepšením techniky inhalácie a starostlivou kontrolou pravidelnosti podávania anticholinergík a beta2 mimetík v domácej liečbe a v prípade neúspechu nebulizátorom v nemocnici. V súčasnosti sa do popredia dostáva bronchodilatačná liečba spolu s inhalačnými kortikosteroidmi ako kombinovanými preparátmi, ktorá redukuje počet exacerbácií a znižuje dĺžku ich trvania. Vnútrožilný aminofylín je možné použiť tiež, ale vzhľadom na všetky známe nepriaznivé účinky by sa nemal podávať bez kontroly hladiny teofylínov v sére. Pri zvýšenej tvorbe a pri purulentnom spúte je potrebná antibiotická liečba. Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať exacerbáciám, pri ktorých dochádza k akútne zhoršeniu chronickej respiračnej insuficiencie.

Liečbu kyslíkom podávať tak, aby sa výrazne nezhoršila hyperkapnia (podávaním vzduchu obohateného kyslíkom na koncentráciu cca 30 % O₂). V prípade zhoršujúcej sa hyperkapnie je indikované použitie neinvazívnej ventilácie s pozitívnym tlakom (NPPV) a pri neúspechu endotracheálna intubácia. Po zvládnutí stavu je mimoriadne dôležité nastavenie pacienta na adekvátnu liečbu, poučenie a pravidelné kontroly.

Posledný deň bol venovaný **diagnostike a liečbe pľúcnej hypertenzie (PH)**. Dr.S.Gibbs sa venoval príčinám a diagnostike PH, Dr.M.Henein uviedol možnosti vyšetrenia funkcie srdca, Dr.J.Jackson sa zaoberal zobrazovacími možnosťami pľúc a pľúcnej cirkulácie. Profesor M.Wilkins prednášal o liečbe PH a Dr.J.Dunning sa zaoberal chirurgickým manažmentom tromboembolickej choroby. PH je definovaná ako zvýšenie stredného tlaku (PAP) v artérii pulmonalis nad 25 mmHg v pokoji alebo zvýšenie PAP nad 30 mmHg pri telesnom zatažení a akceptované je aj zvýšenie systolického tlaku v AP nad 40 mmHg.

Klasifikácia PH podľa WHO (Evian) je rozdelená do 5 skupín:

1. Primárna arteriálna hypertenzia (PAH),
2. Primárna venózna hypertenzia (PVH),
3. Pľúcna hypertenzia z chorôb respiračného systému a z hypoxémie,
4. Pľúcna hypertenzia u chronickej tromboembolickej choroby,
5. Pľúcna hypertenzia zapríčinená inými chorobami.

PAH sa vyskytuje sporadicky, alebo má rodinný výskyt. Sekundárna arteriálna hypertenzia vzniká najčastejšie v súvisi s kolageno-vaskulárnymi chorobami, kongenitálnymi srdcovými chorobami, pri portálnej hypertenzii, infekcii HIV, pri poškodení liekmi a toxínmi. Pľúcna venózna hypertenzia môže byť spôsobená ochorením ľavej komory, alebo predsiene, chlopňí ľavého srdca, vonkajšou kompresiou centrálnych pľúcnych vén fibróznou mediastinitídou, lymfadenopatiou, alebo tumorom a pľúcnu venookluzívnou chorobou. Z respiračných príčin a z hypoxémie sú najčastejšie: CHOCHP, intersticiálne pľúcne choroby, spánkové poruchy dýchania, alveolárna hypoventilácia, chronický pobyt vo vysokých nadmorských výškach a alveolokapilárna dysplázia. Chronická tromboembolickej choroby vzniká buď na podklade tromboembolickej obštrukcie proximálnej pľúcnej artérie, alebo distálnej pľúcnej artérie s embolizáciou trombom, tumorom, parazitmi, cudzím telesom, trombózou in-situ, alebo mesiačikovitou anémiou. Z chorôb postihujúcich pľúcne cievy prichádzajú do úvahy zápalové choroby (schistosomiasis, sarcoidosis), alebo pľúcne kapilárne hemangiomatózy. Liečebný postup je daný jednak príčinou PH a jednak jej závažnosťou. Rtg hrudníka je veľmi často prvou stopou, lebo môže poukázať na prítomnosť choroby pľúc, alebo srdca. Hlavnou úlohou pľúcnej angiografie je odlišenie chirurgicky, alebo nechirurgicky riešiteľnej choroby. U PH z chronickej tromboembolickej choroby (CTEPH) je pulmoangiografia nahradzovaná počítačovou tomografiou pri diagnostike miesta uzáveru, ale neokluzívne zmeny sú lepšie vizualizované angiograficky. V priebehu 15 rokov sa tromboendarterektómia stala efektívnou manažérskou stratégiou CTEPH, ktorá odstránením obliterácie vedie k poklesu tlaku v AP a k úprave funkcie pravej komory. Perioperačná mortalita sa pohybuje v oblasti 10 % v závislosti od funkcie pravého srdca a superinfekcií, resp. ARDS po reperfúznom edéme.

Záverom: Týždňový cyklus prednášok a kazuistik na jednom z najvýznamnejších svetových pneumologických pracovísk, v Národnom ústave pre srdce a pľúca v Londýne, bol víťaným obohatením znalostí v našom odbore a poukázal na dynamický rozvoj pneumológie a ftizeológie.

Úloha imunoprolaxie pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc

L. Chovan

NÚTaRCH Bratislava-Podunajské Biskupice

Chronická obštrukčná choroba pľúc je charakterizovaná progresívnym poklesom pľúcnych funkcií, pri ktorom pravdepodobne zohrávajú dôležitú úlohu bakteriálne exacerbácie. Napriek tomu úloha imunomodulačnej liečby ostáva stále otvorená. Posledná revízia dokumentu GOLD nestanovuje jednoznačné kritériá pre jej použitie a jej štandardná indikácia sa stále neodporúča pre nedostatok dôkazov typu A alebo B (1).

Napriek tomu sa postupne zhromažďujú štúdie, ktoré preukazujú priaznivý vplyv použitia

imunomodulancií na redukciu bakteriálnych exacerbácií ochorenia, a to až o 25 – 50%. V Orcelevej štúdií zahŕňajúcej 290 pacientov v geriatrickom veku s chronickou bronchitídou, ktorí randomizovane dostávali Bronchovaxom alebo placebo, bol výskyt akútneho zhoršenia ochorenia redukovaný o 28 % a potreba predpisu antibiotík o 33 % (2). Ďalšia multicentrická, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia na súbore 381 pacientov s prevažne ťažkou formou CHOCHP (3) preukázala významne krat-

šie trvanie hospitalizácií pre akútnu exacerbáciu (o 55%, $p=0,037$) v skupine užívajúcej Bronchovaxom. Xinogalos a kol. (4) už dávnejšie potvrdili v štúdií s rovnakým dizajnom na 62 pacientoch s CHOCHP, že použitie Bronchovaxomu viedlo k redukcii klinického skóre v jesenných a zimných mesiacoch, i k zníženiu počtu, závažnosti a trvania akútneho exacerbácií a potrebnej konkomitantnej liečby.

Imunomodulancia teda zrejme efektívne posilujú imunitnú odpoveď aj u týchto chronicky chorých pacientov a následne redukujú závažnosť a trvanie exacerbácií, ktoré pravdepodobne ovplyvňujú dlhodobý vývoj choroby a kvalitu života pacientov. Logické a závažné sú priaznivé farmakoekonomické dôsledky. Je teda perspektívou ďalších rozsiahlych štúdií, aby potvrdili účinnosť tejto liečby v manažmente CHOCHP a etablovali ich fixné miesto v jej priaznivom ovplyvňovaní.

Literatúra:

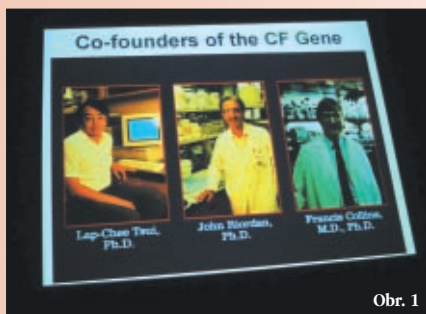
1. Anthonisen, N.R.: OM-8BV for COPD. *Am.J.Resp.Crit.Care Med.* 1997; 156: 1713-1714.
2. Orcel, B, Delcaux, B., Baud, M, Derenne, J.Ph.: Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. *Eur.Respir.J.* 1994; 7: 446-452.
3. Collet, J.P., Shapiro, S., Ernst, P., Renzl, P., Ducruet, T, Robinson, A. a PARI-IS Study Steering Committee and Research Group: Effects of immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am.J.Resp. Crit.Care Med.* 1997; 156: 1719-1724.
4. Xinogalos, S., Duratsos, D., Varonos, D.: Clinical effectiveness of Broncho-vaxom (BV) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int.J.Immunotherapy* 1993; 9: 135-142.

Správa z kongresu: 17. výročná Severoamerická konferencia o cystickej fibróze, Anaheim, Kalifornia, USA.

H. Kayserová

NÚTaRCH Bratislava-Podunajské Biskupice

V dňoch od 16. do 19. októbra sa v Anaheime, neďaleko Los Angeles v Kalifornii konala už 17. konferencia o cystickej fibróze (CF). Prebiehala v týždni (13.-19.10.) venovanom v USA cystickej fibróze. Ako v úvode poznamenal Francis S. Collins (obr.1), jeden z objaviteľov génu pre CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator – produkt génu pre CF), na prvom stretnutí bolo 300 účastníkov z USA, 17. konferencie sa zúčastnilo okolo 3000 lekárov, fyzioterapeutov, dietológov, psychológov, zdravotných sestier a výskumných pracovníkov z celej Ameriky a viac ako 660 z Európy a Austrálie. Cystická fibróza, pred 17 rokmi ochorenie detského veku, je dnes vďaka terapeutickým možnostiam a prežívaniu pacientov problémom internistov aj geriatrov. Dany Bessete, dnes 22-



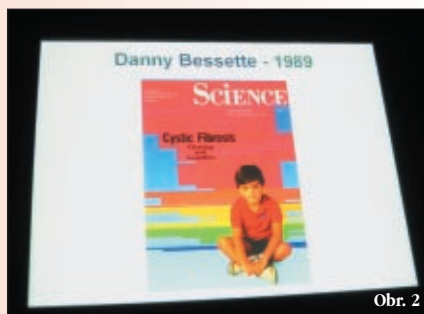
Obr. 1

ročný pacient s CF, u ktorého bol gén, resp. jeho mutácie dokázaný v roku 1989, si plní svoje sny ako počítačový expert (obr.2).

Takmer 1300 známych mutácií a polymorfizmov CF génu je zodpovedných za variabilný obraz multiorgánového ochorenia. Expresia produktu génu je tkanivovo špecifická s rôznymi dôsledkami prítomnej mutácie. Avšak aj prítomnosť dvoch ťažkých mutácií (ΔF508, G542X, R553X, CFTRdel21...), ktoré vedú k tomu, že sa kanál vôbec netvorí, alebo sa nevie začleniť do membrány epiteliálnych buniek, nemusí mať za dôsledok závažný klasický obraz CF (chronické zápalové bronchopulmonálne ochorenie vedúce k respiračnej insuficiencii a predčasnej smrti, nazálna polypóza, porucha vonkajšej i vnútornej sekrécie pankreasu, hepatopatia až cirhóza pečene, malabsorpcia, sterilita, slaný pot, rozvrat vnútorného prostredia). O CF sme uvažo-

vali ako o klasickom monogénovom ochorení. Korelácie genotyp - fenotyp preukázali modulačnú funkciu (v zmysle zmiernenia i zväznenia závažnosti prejavov) tzv. modifikujúcich génov. SNP (Single nucleotide polymorphism) v génoch pre tzv. manózu-viažúci lektín (MBL), α-1-antitrypsín, TGF-β1, TNF-α ovplyvňuje závažnosť pľúcneho postihnutia. Mutácia v géne pre káliový kanál ovplyvňuje činnosť pankreasu aj prejavy mekóniového ilea.

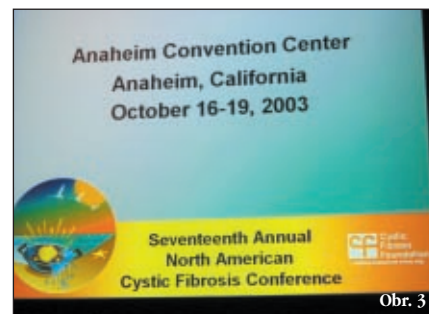
Z poznania mechanizmov ochorenia sa odvíja i liečba. Génová liečba sa preto týka nielen génu pre CFTR, ale i MBL a iných cytokínov. Stále však nie je vyriešená otázka účinného vektora pre prenos zdravého génu. Poznanie 3-dimenzionálnej štruktúry proteínu CFTR pomohlo objaviť malé molekuly s afinitou k jeho aktív-



Obr. 2

ným miestam. Fenylbutyrát, gentamycín, kurkumin sú v I. a II. fáze klinických štúdií o úprave funkcie proteínu. 6 molekúl (INS37217, SPI-8811, Moll1901), v II. a III. fáze preukazujú aktiváciu chloridového transportu. CF je najmä chronický pľúcny zápalový proces, charakterizovaný najmä influxom neutrofilov v dôsledku nadprodukcie IL-8. Protizápalová brzda (IL-10) je významne znížená – imunologické zmeny v dôsledky malfunkcie CFTR. Antiinflamačná liečba má v menežmente CF dôležité miesto. Nesteroidné antireumatiká, deriváty acetylcysteínu, mastné kyseliny (DHA), rekombinantný inhibitor elastázy a iných proteáz a mnohé nové molekuly sú sľubnou alternatívou ku kortikoidom. Multicentrická štúdia v USA o účinnosti azitromycínu dokázala protizápalový efekt pri dlhodobom užívaní (6-24 mesiacov) s pretrvávajúcim zlepšením pľúcnych funkcií. Makrolidy

súčasným ovplyvnením tvorby alginátu (súčasť biofilmu niektorých kmeňov Pseudomonád) zvyšujú mikrobičnú aktivitu antipseudomonádových antibiotík. Znižujú tak i viskozitu spúta a spolu s rekombinantnou DNA-ázou napomáhajú odstraňovaniu menej viskózneho spúta novými technikami fyzioterapie. Nová inhalačná forma tobramycínu vo vysokej dávke má v mnohých placebom kontrolovaných štúdiách výrazný antimikrobiálny efekt so zlepšením pľúcnych funkcií. Podobný efekt má i inhalačný aztreonam. Pri zlyhaní farmakoterapie je indikovaná transplantácia pľúc s prežívaním nad 5 rokov u viac ako 60% pacientov vo všetkých centrách. Sledovanie progresie pľúcneho postihnutia je najpresnejšie pri korelácii nálezu na HRCT a aktuálnych pľúcnych funkcií. Nezanedbateľnou súčasťou menežmentu je dietoterapia (vysokokalorická strava), nové sú údaje o CF osteoporóze u starších pacientov, aj u detí. Napriek sťaženej reprodukcii (nepriečhodnosť semenovodov, väzky hlien krčku maternice) je fertilita možná aj pri použití mimomaternicového oplodnenia. Gravidné ženy s CF sú pri dobrej starostlivosti schopné porodiť zdravé dieťa bez výrazného zhoršenia zdravotného stavu (po predchádzajúcej genetickej konzultácii a prenátálnej diagnostike). Je však potrebné, aby sa v každej krajine vytvoril panel aspoň 50 najčastejších „národných“ mutácií, ktorý by umožnil 90-95% záchyt mutácií.



Obr. 3

Prdlženie dlžky a kvality života súvisí s novými terapeutickými postupmi a tímovou starostlivosťou o pacientov s CF. Francis Collins zakončil svoju prednášku: „Od génu ku liečbe“ piesňou, ktorú sám zahral na gitare. Jej refrén je príznačný: „Snívame sen, že naši bratia a sestry budú voľne dýchať. Nebojme sa, naše túžby sa splnia a CF bude minulosťou“.

Ale: „Nádej v každej sfére života nás núti konať. Bez konania nie je nádej“ (Peter Levi).

Pod horúcim slnkom Kalifornie odoznelo mnoho filozofických myšlienok. O zmysle boja o život (v prípade ľudí s CF o každé percento zlepšenia pľúcnych funkcií). Aj mnoho odborných nových poznatkov, ktoré zvyšujú nádej na hodnotný, dlhý život (vylicieňenie?).

V Bratislave 23.10.2003
MUDr. Hana Kayserová
Koordinátor Centra CF

Lekári výtvarníci

L. Gremeň
NsP Šaľa

V dňoch 3.-5. apríla sa v PKO Bratislava konal IX. kongres Slovenskej lekárskej spoločnosti. Okrem bohatého a kvalitného odborného programu tu prezentovali svoje výtvarné diela jedenásti lekári. Účastníci kongresu mali možnosť v prestávkach si pozrieť obrazy svojich kolegov. Z techník dominovala olejomalba, ale boli tu i prezentácie suchej ihly, art pro tisu, koláže a batiky. Výstava 33 diel sa niesla v duchu amaterizmu, i keď niektorí kolegovia absolvovali samostatné výstavy s profesionálmi.

Zámerom výstavy bolo spríjemniť náročný odborný program a osloviť ďalších kolegov, a to nielen maliarov, ale i rezbárov, sochárov, hudobníkov, prozaikov, básnikov, kulinárov, atď., k prezentácii svojho umenia v lekárskej spoločnosti.

Medicína je podľa môjho názoru ARS – UMENIE, čiže každý lekár je i "umelec" a to hlavne v dnešnej dobe.

Dovoľte poďakovať sa prezidentovi kongresu, prof. MUDr. P. Krištúfkovi, CSc., za myšlien-

ku a pomoc pri realizácii výstavy, ako aj spolupracovníkom Ing. Lipovskej a MUDr. Lipovskému, prof. MUDr. M. Valentovi, DrSc., zástupcovi firmy GlaxoSmithKline PharmDr. M. Žabkovi za prevoz diel, inštaláciu a fotodokumentáciu.

Osobitné poďakovanie patrí autorom: MUDr. E. Bobákovej, MUDr. J. Činčárovi, prof. MUDr. Dluholuckému, DrCs., MUDr. M. Hrubíškovi, PhD., MUDr. B. Hruškovičovi, MUDr. T. T. Odlerovi, MUDr. J. Považanovej, MUDr. I. Sečanskému, Prof. MUDr. Zikmundovi a doc. MUDr. Žitňanskému DrSc.

"Život je bázou umenia a vedieť žiť je jeho vrchol."

Lali Gremeň, Šaľa



Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology Current Opinion in Pulmonary Medicine Novým časopisům na cestu k českým a slovenským čtenářům

Všichni členové České a Slovenské pneumologické společnosti a České a Slovenské společnosti alergologie a imunologie dostanou v nejbližších dnech do rukou první čísla česko/slovenských verzí časopisů „Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology“ a „Current Opinion in Pulmonary Medicine“. Tyto dva tituly jsou představiteli impozantní řady celosvětově

prestižních časopisů „Current Opinion in...“, vydávaných nakladatelstvem Lippincott Williams & Wilkins celkem ve 22 řadách zaměřených na jednotlivé lékařské specializace. Shrnují v nich základní a podstatné nové poznatky základního, epidemiologického i klinického lékařského výzkumu, hodnotí je a začleňují do kontextu současné klinické medicíny. Každý z článků je

doplněn seznamem pečlivě vybrané literatury, která je navíc autorem přehledového článku klasifikována. Výsledkem je periodicky vycházející aktualizace oboru. Díky pochopení sponsora – farmaceutické společnosti Novartis, a mezinárodního medicínského nakladatelství Medical Tribune Czech budou nyní výběry z těchto dvou mimořádně kvalitních časopisů v pravidelných intervalech dostávat i čeští a slovenští lékaři. Šéfredaktorem česko/slovenské verze CO in Pulmonary Medicine je doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc., šéfredaktorem CO in Allergy and Clinical Immunology doc. MUDr. Petr Panzner, CSc. Jsme přesvědčeni, že oba tituly vám pomohou lépe se orientovat v dnes dostupných informacích a upozorní vás na to nejhodnotnější a nejzajímavější, co mění doslova před našima očima tvář současné respirační medicíny, alergologie a klinické imunologie. Budeme se snažit, aby české verze „Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology“ a „Current Opinion in Pulmonary Medicine“ byly trvale zajímavé a staly se vaší oblíbenou a pravidelnou četbou.

Praktický postup pri privatizácii zdravotníckych činností

D. Bálintová
NsP Bytča

Pod privatizáciou zdravotníckych činností sa rozumie **samostatný, podnikateľský** (nie zamestnanecký) **výkon lekárskej praxe v neštátnom zdravotníckom zariadení (NZZ)**, buď ako **zmluvný lekár zdravotnej poisťovne** alebo **za priamu platbu**.

Zmluvný lekár zdravotnej poisťovne (ZP) vykonáva liečebno – preventívnu starostlivosť na základe zmluvy s príslušnou ZP. Výkony by mu mali byť preplácané v súlade so zákonom o Liečebnom poriadku. (V praxi však naráža na rôznu interpretáciu Liečebného poriadku rôznymi poisťovňami resp. rôznymi pobočkami tej istej poisťovne, ako i na interné predpisy jednotlivých poisťovní, ktoré si stanovujú najmä frekvenciu jednotlivých výkonov).

Postup

1. Prvou podmienkou práce v NZZ je **členstvo v Slovenskej lekárskej komore (SLK)**. Sestry musia byť členkami Slovenskej komory sestier.
2. Ak lekár chce vykonávať svoju prax v pôvodnom zdravotníckom zariadení, musí mať **súhlas vedenia zariadenia** s možnosťou **prenájmu nebytových priestorov**. Riaditeľ zariadenia sa vyjadruje aj k tzv. **uvolneniu limitu bodov**, ktoré boli pridelené na činnosť príslušnej ambulancie. Ale rozhodujúce slovo v tomto má dominantná poisťovňa (obvykle Všeobecná zdravotná poisťovňa – VŠZP).
3. Žiadosť na príslušnú **Regionálnu LK** o vydanie **osvedčenia SLK o odbornej a etickej spôsobilosti** pre výkon lekárskeho povolania v NZZ a potvrdenie členstva v SLK.
Prílohy:
 - Výpis z registra trestov – nie starší ako 3 mes.
 - Doklady o vzdelaní a špecializácii-notársky overené kópie.
 - Kópia žiadosti na Okresný úrad.
 - Stručný popis materiálno-technického vybavenia pracoviska.
4. Žiadosť na **Okresný úrad** podľa miesta pracoviska (zatiaľ platí, ale po zrušení Okresných úradov bude zmena), na referát

štátneho okresného lekára o stanovisko k **odbornému zameraniu, umiestneniu zdravotníckeho zariadenia, k určeniu zdravotného obvodu a schváleniu ordinačných hodín v NZZ**. (Prílohy: súhlas riaditeľa resp. vedenia ZZ, súhlas SLK, výpis z registra trestov, súhlas od mesta – primátor, ordinačné hodiny 4x).

5. Žiadosť na **Vyšší územný celok** (bývalý referát krajského štátneho lekára) o **stanovisko k povoleniu poskytovania zdravotníckej starostlivosti v NZZ**.

Súčasť žiadosti – opäť odborné zameranie a rozsah poskytovanej starostlivosti, miesto prevádzky, pravdepodobný začiatok neštátnej zdravotníckej starostlivosti.

Prílohy!

- A. Výpis z registra trestov
- B. Potvrdenie o štátnom občianstve
- C. Doklady o vzdelaní (k nahliadnutiu originály, nechať overené kópie). Potvrdenie o dĺžke praxe.
- D. Osvedčenie SLK
- E. Posudok okresného hygienika na zariadenie a prevádzku NZZ
- F. Stanovisko mesta k začatiu podnikateľskej činnosti v NZZ
- G. Súhlas vedenia zdravotníckeho zariadenia, v ktorom sa nachádzajú priestory
- H. Zmluva o prenájme nebytových priestorov
- I. Predbežný súhlas VŠZP o uzatvorení zmluvy
- J. Potvrdenie-súhlas okresného štátneho lekára
- K. Ordinačné hodiny
- L. Potvrdenie o zdravotnej spôsobilosti k vykonávaniu lekárskej praxe
- M. Čestné prehlásenie o ukončení pracovného pomeru v predchádzajúcom zamestnaní.

Poznámka: V prílohách sa nachádzajú položky, ktoré treba medzitým vybaviť:

- Žiadosť **okresnému hygienikovi** o posudok zariadenia a prevádzky.
- **Doklad o vlastníctve nebytových priestorov**. List vlastníka, ak je majiteľom nehnuteľnosti lekár, alebo nájomná zmluva s majiteľom nebytových priestorov (fyzickou alebo právnickou osobou). K nájomnej zmluve je potrebný **súhlas**

obecného, resp. mestského zastupiteľstva.

- **Predbežný súhlas poisťovne**, ktorá je dominantná v danom regióne – spravidla VŠZP – o perspektívnom uzatvorení zmluvy po získaní licencie.

6. **Ukončenie pracovného pomeru** u doterajšieho zamestnávateľa, **dohodou** – ku dňu odštátnenia alebo **výpovedou** po uplynutí dvojmesačnej výpovednej lehoty.

7. Po ukončení pracovného pomeru organizácia lekárovi vydá:

a/ zápočet odpracovaných rokov (evidenčný list dôchodkového zabezpečenia),

b/ potvrdenie, dokedy mu boli vyplatené **prídavky na deti**, ak ich poberá.

8. Po obdržaní „**Licencie**“, **t. j. Rozhodnutia o poskytovaní zdravotníckej starostlivosti v neštátnom zdravotníckom zariadení** (2000 SK kolok) dať si urobiť množstvo kópií, pretože sú potrebné pri vybavovaní všetkých ďalších formalít. Časť z nich notársky overiť. Dať si urobiť firemnú **pečiatku** (meno, priezvisko, názov ambulancie, adresa, IČO (viď nižšie)).

9. Prihlásiť sa na Okresnom štatistickom úrade k prideleniu identifikačného čísla – **IČO** – (200 SK kolok, overená kópia licencie). Narobiť si kópie.

10. Otvoriť podnikateľský (bežný) **bankový účet** v komerčnej banke. K tomu kópia licencie, IČO, občiansky preukaz a základný vklad - podľa banky.

11. Uzatvoriť zmluvu o **poskytovaní zdravotnej starostlivosti** s príslušnými **zdravotnými poisťovňami**. Najskôr s VŠZP, ktorá prideliť lekárovi i **nový kód ambulancie a lekára**, ktorý potom uvádza v kontakte s ostatnými poisťovňami.

Prílohy ku žiadosti: Kópia licencie a vymedzenie obvodu, kópia IČO, kópia zmluvy o bežnom bankovom účte, harmonogram ordinačných hodín, kódy ambulancie a lekára, materiálno-technické vybavenie ambulancie, kópie dokladov o vzdelaní.

12. Prihlásiť sa v **Sociálnej poisťovni** ako samostatne zárobkovo činná osoba, a tiež na **Okresnom úrade práce** ako platiteľ do Fondu zamestnanosti SR. V Sociálnej poisťovni treba kópiu povolenia Okresného úradu, kópiu licencie, osvedčenia o pridelení IČO, potvrdenie od bývalého zamestnávateľa o odpracovaných rokoch (evidenčný list dôchodkového zabezpečenia) a potvrdenie o vyplácaných rodinných prídavkoch, ak ich poberal. Na Okresnom úrade práce kópiu licencie a IČO.

13. Uzatvoriť **pracovné zmluvy** podľa Zákonníka práce so zdravotnými sestrami (príp. upratovačkou). Nutné členstvo v Komore

sestier, najmenej 5 rokov praxe. Rovnako ako lekár postupujú sestry pri rozviazaní predchádzajúceho pracovného pomeru.

S uzatvorenými **pisomnými zmluvami** ísť do **Sociálnej poisťovne** a prihlásiť svojich zamestnancov, do **zdravotnej poisťovne**, kde prihlásiť seba, ako platiteľa poistného, a svojich zamestnancov, podľa ich výberu ZP. (Vhodné mať vždy kópiu licencie, IČO a zmluvy o bankovom účte). Na **Okresnom úrade práce** prihlásiť zamestnancov do fondu zamestnanosti SR. Vyplniť a odovzdať tlačivo „Aktualizácia pracovných miest – Hlásenie o obsadení miesta.“

14. V Sociálnej poisťovni uzavrieť zákonné „**Poistenie zamestnávateľa za škodu pri pracovnom úraze a pri chorobe z povolania**“.
15. Zaregistrovať sa na **Daňovom úrade** so žiadosťou o pridelenie Daňového registračného čísla **DIČ** (doklady ako vyššie). Za svojich zamestnancov mesačne odvádzať zálohu na daň z príjmu fyzických osôb (zo závislej činnosti).
16. V komerčnej poisťovni uzavrieť poistenie na **úhradu škody**, vzniknutej **pri výkone povolania**. Poistiť nehnuteľnosť - ak je jej vlastníkom – a tie zariadenia a prístroje, ktoré vlastní. (U prenajatých sa presvedčiť, či sú poistené prenajímateľom).
17. Požiadajte o odberné zmluvy **elektrickej energie, vody** prípadne **plynu**. Predtým potrebné revízie správy elektrickej siete, plynovej kotolne.
18. Uzavrieť zmluvu o **praní prádla, sterilizácii zdravotníckeho materiálu, likvidácii nebezpečného odpadu** – s príslušnými poskytovateľmi. Prílohy – kópia licencie, IČO a zmluvy o bankovom účte.
19. Požiadajte **Okresného hygienika** o vydanie **súhlasu s nakladaním s nebezpečným odpadom**. V žiadosti stručne popísať charakter odpadu, orientačne jeho množstvo za rok a uviesť, s kým bola uzavretá zmluva o jeho likvidácii. Priložiť kópiu zmluvy. Po obdržaní súhlasného posudku napísať žiadosť na **Odbor životného prostredia** príslušného Okresného úradu, kde požiadať opäť o súhlas s nakladaním s nebezpečným odpadom a jeho likvidáciou v okrese. Prílohy: dohoda s firmou likvidujúcou odpad, rozhodnutie Okresného hygienika, kolok 300 SK a **Havarijný plán** (najlepšie odpísať od kolegov).
20. Uzavrieť **zmluvu o stravovaní** zamestnancov ev. i seba v príslušnom stravovacom zariadení. Počítať s povinnosťou hradiť 55% ceny stravného lístku svojim zamestnancom. Zamestnanec má nárok na príspevok zamestnávateľa na stravu, len ak pracuje viac ako 4 hodiny denne.

21. Preregistrovať na svoje meno, prípadne zaviesť **telefónnu linku**.

22. viesť **Zápisníky bezpečnosti práce** seba a svojich zamestnancov, sledovať vykonávanie **preventívnych prehliadok** v príslušných intervaloch. Stará sa o **školenia OBP**.

23. Ak lekár nemá vyslovenú afinitu k ekonómii a právu, je lepšie, ak si nájde **ekonóma**, ktorý bude viesť jeho agendu.

Niekoľko praktických údajov:

Nájomné za **1 m² plochy** sa zmenilo, momentálne platí, že jeho horná hranica je 750 SK ročne. Podľa dohody s prenajímateľom to môže byť i menej – podľa charakteru priestorov, ich úrovne, môže byť diferencované nájomné za ambulanciu a spoločné priestory.

K nájomnému za plochu sa pripočítava nájomné za **hmotný investičný majetok**, zálohová platba za **elektrinu, vodné, stočné, kúrenie, upratovanie, odvoz smetí, pranie prádla**, prípadne za **vnútornú telefónnu linku**.

Náklady na **zdravotnícky personál** sa skladajú zo **základného platu, príplatkov a odvodov**, ktoré predstavujú **38%** ich hrubého platu.

Lekár prispieva svojim zamestnancom **55%** na cenu **1 stravného lístka**. Je povinný poskytnúť tiež **pracovný odev, obuv**.

Prepláca sestram **cestovné** pri návštevách pacientov.

Pri uzatváraní **zmlúv s poisťovňami** každá poisťovňa stanoví lekárovi tzv. **limit** peňažných prostriedkov mesačne. Tento sa na začiatku podnikania vypočítava ako priemer z celkového sumáru bodov, ktoré lekár urobil pre danú poisťovňu za posledné (obvykle 3) roky. Je ovplyvnený aj záujmom poisťovne o dané služby, perspektívne i počtom lekárov danej odbornosti v regióne (po uvoľnení siete).

Limity sa ešte raz **zúčtovávajú štvrťročne alebo polročne** – podľa poisťovne - to znamená, že ak v niektorých mesiacoch lekár nedočerpá a v iných prekročí limit, doplatí sa mu nedočerpané. Ak ho prekročí za celé zúčtovacie obdobie, poisťovňa mu prekročenú čiastku nezaplatí. Môže však požiadať o **zvýšenie limitu** na nasledujúci rok. Ak ale limit pre danú poisťovňu v globále nedočerpá, vystavuje sa riziku, že mu bude **limit znížený**.

Sestry majú nárok na dovolenku podľa Zákonníka práce. Lekár však, najmä začínajúci v neštátnom sektore, nemôže počítať s dlhším voľnom. Počas svojej neprítomnosti musí **zabezpečiť zastupovanie**. Hneď na začiatku svojej činnosti v NZZ **oznami VŠZP mená lekárov**, ktorí ho budú **zastupovať**. V konkrétnom prípade nahlasuje vždy svoju neprítomnosť a zástup **VŠZP a okresnému štátnemu lekárovi**. Existujú dve možnosti zástupu: buď kole-

ga s rovnakou odbornosťou robí (a aj bude) **pacientov neprítomného kolegu pre seba**, alebo lekár má zástup **priamo na svojej ambulancii**. Veľmi vhodní sú z toho hľadiska kolegovia dôchodci, alebo kolegyne na MD, s ktorými sa uzatvára **dohoda o vykonaní práce**. V oboch prípadoch však treba počítať s tým, že časť pacientov si počká na “svojho” lekára a obdobie neprítomnosti môže byť z hľadiska naplnenia mesačného limitu stratou.

Po prvých **3 mesiacoch**, ktoré treba vykryť z **vlastných finančných prostriedkov**, začne VŠZP lekárovi, ktorého limit je nad 50 000 SK, poskytovať **zálohovú platbu** na nasledujúci mesiac (cca **70%** jeho mesačného limitu). Je to pomerne stabilný príjem, na ktorý sa možno relatívne spoľahnúť. Ostatné poisťovne platia asi s 2-3 mesačným sklzom. Aj VŠZP dopláca zvyšok výkonov s 3 mesačným oneskorením.

Náklady postupne narastajú vyčerpávaním zásob tlačív a zdravotníckeho materiálu, ako i rastom ich cien.

Vážení kolegovia, tento pomerne podrobný návod úkonov nutných k odštátneiu lekárskej praxe by mal viac-menej zodpovedať dnešným požiadavkám. Rovnako by mala byť dodržaná i postupnosť úkonov. Samozrejme, jednotlivé kroky sa môžu časom meniť, rovnako ako i podmienky.

Tento algoritmus je dostupný na internetovej stránke občianskeho združenia **RESPIRO a pri závažnejších zmenách podmienok aktualizovaný**.

Praktické pripomienky snáď pomôžu v orientovaní sa v základných otázkach príjmov a výdavkov v neštátnej praxi.

D. Bálintová

SLOVENSKÁ LEKÁRSKA SPOLOČNOSŤ
SLOVENSKÁ SPOLOČNOSŤ PRE ALERGOLOGIU A KLINICKÚ IMUNOLOGIU
SLOVENSKÁ IMUNOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ
MARTINSKÁ FAKULTNÁ NEMOCNICA, MARTIN
JESSENIOVA LF UK, MARTIN
MARTINSKÉ CENTRUM IMUNOLOGIE, S.R.O., MARTIN

Vás pozývajú na

II. Martinské dni imunológie

10. – 12. marec 2004, Martin

Hlavné témy:	Imunodeficity Autoimunitné ochorenia Imunológia vo vzťahu k iným medicínskym odborom – pneumológia Aktuálne problémy v odbore
Kontaktná adresa:	Ing. Jela Petrisková Martinské centrum imunológie, Mudroňova 12, 036 01 Martin
telefón:	043/4222437, 4304051, 4304052
e-mail:	jelapetriskova@hotmail.com
Predsedníctvo:	Doc. MUDr. Peter Pružinec, CSc. hlavný odborník MZ SR pre KIA Doc. MUDr. Vladimír Pohanka, PhD. predseda SSAKI Prof. Ing. Miroslav Ferenčík, DrSc. predseda SIS Prof. MUDr. Ján Danko, CSc. dekan LF UK Prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc. riaditeľ MFN Doc. MUDr. Mojmír Vrlík, CSc. krajský odborník pre KIA Ing. Jela Petrisková, koordinátor

Konferencia bola zaradená do hodnotenia odbornej pripravenosti lekárov na poskytovanie zdravotnej starostlivosti v privátnej praxi – pasívna účasť 60 bodov, aktívna účasť 140 bodov.

Termín odoslania prihlášky: aktívna účasť 31. 12. 2003
pasívna účasť 15. 2. 2004

Do 31.12.2003 žiadame autorov o odoslanie prihlášky a abstraktov v elektronickej forme:

e-mail – adresa: jelapetriskova@hotmail.com

disketa – adresa: Martinské centrum imunológie, Mudroňova 12, 036 01 Martin

Abstrakty prednesených prác budú uverejnené v časopise Klinická imunológia a alergológia.

Ubytovanie zabezpečuje: CK CESTA, Mudroňova 22/40, 036 01 Martin
tel/fax: 043/4238204, e-mail: cadk.cesta@stonline.sk

Pokyny pre prispievateľov

Najdôležitejšiu obsahovú náplň časopisu RESPIRO predstavujú prehľadové články s edukačným potenciálom, možné je však využiť v ich kontexte vlastné výsledky, resp. použiť širšiu odbornú súvislosť ako odrazový mostík na prezentáciu vlastnej pôvodnej práce. Ďalej možno prispievať medailónmi známych osobností, predstavením vlastného pracoviska (na tento účel plánujeme vytvoriť samostatnú rubriku). Samostatnú časť predstavujú správy z kongresov a prehľady (výber) zo svetovej literatúry vo forme krátkych sumárov. Prijímame aj korešpondenciu, ako aj reakcie na uverejnené články, glosy, poznámky (úvahy, komentáre) na margo dôležitých skutočností relevantných z odborného hľadiska, reagujúcich na výročia a pod., recenzie publikovaných kníh, aktuálne informácie zo života spoločností či o pripravovaných akciách.

Článok môže byť napísaný po slovensky alebo anglicky. Musia ho imprimovať všetci autori, imprimatur vedúceho pracoviska nepožadujeme. Súčasne musí byť priložené čestné vyhlásenie, že článok nebol uverejnený ani zaslaný na uverejnenie do iného periodika. Stáva sa vlastníctvom časopisu a následná publikácia akejkoľvek jeho časti, obrázku a pod. je možná iba so súhlasom redakcie a s citovaním zdroja. Redakcia si vyhradzuje právo na drobné štylistické úpravy, nemiene v žiadnej miere obsahovú podstatu textu.

Nevyžiadané rukopisy sa nevracajú.

SPRACOVANIE RUKOPISU

Rukopis je potrebné dodať na diskete formátu 3,5" v editore Word. Disketu treba označiť názvom súboru a vyznačiť použitý editor. Súčasne je potrebné dodať dva výtlačky textu.

Upozornenie: Na skončenie riadku, ak sa nekončí odstavec, nepoužívajte kláves ENTER!

NÁLEŽITOSTI

Názov práce v slovenčine i angličtine, krstné mená a priezviská všetkých autorov spolu so všetkými titulmi a vedeckými hodnosťami, pracoviská s uvedením ich vedúcich, súhrn v slovenčine a angličtine zakončený kľúčovými slovami v oboch jazykoch. Adresa autora (alebo kontaktnej osoby).

TEXT

Zoznam použitej literatúry: usporiadaný podľa poradia, v akom sú jednotlivé práce uvedené v texte (v ňom treba literárne odkazy uvádzať číslom označujúcou príslušné poradie v zozname).

VZOR

Časopisecká publikácia:

Cookson, W. O. C. M., Moffat, M. F.: Asthma, an epidemic in the absence of infection. Science 1997; 275: 41 – 42.

Monografia

Dzúrik, R., Trnovec, T.: Štandardné terapeutické postupy. Martin: Osveta 1997. 936 s.

Kapitola v knihe

Saag, K. G., Kline, J. N., Hunninghake, G. W.: Interstitial Lung Diseases. In: Baum, G. L., Crapo, J. D., Celli, B. R., Karlinsky, J. B., eds.: Textbook of Pulmonary Medicine. Philadelphia: Lippincott Raven 1998, s. 341 – 366.

DOKUMENTÁCIA (PRÍLOHY)

Obrázky:

diapozitívy (vhodnejšie) alebo fotografie (obidva druhy aj farebné).

Grafy:

Je potrebné dodať aj výtlačok! Legendu k obrázkom a grafom treba napísať na samostatný list.

Tabuľky:

Buď priamo v texte, alebo na samostatnom papieri; legenda k tabuľke ako nadpis nad ňou.

Všetky prílohy treba na zadnej strane označiť menom autora, názvom práce, číslom stránky rukopisu, ku ktorej sa vzťahujú, a číslom, pod ktorým je označená v texte. Na záver príspevku je potrebné uviesť kontaktnú adresu prvého (alebo iného relevantného) autora.

Príspevky zasielajte na adresu:

Doc. MUDr. Ladislav Chovan, CSc.
Katedra TarCH SZU
NÚ TarCH Bratislava, Pod. Biskupice
Krajinská 93
PSČ 825 56
tel.: 02/402 51 632, 402 51 332
fax: 02/452 43 622
e-mail: chovan@nexta.sk