

Doktorský studijní program  
**Radiologie**

**Fenotypové hodnocení nemocných s těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci pomocí HRCT hrudníku**  
(Prospektivní sledování nemocných v rámci národní výzkumné databáze CHOPN)

**Phenotypic assessment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease with using HRCT of the lung**  
(Prospective analysis of patients in National Database of COPD)

**MUDr. Eva Kočová**

Školitel: prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc.  
Školitel konzultant: prof. MUDr. Antonín Krajina, CSc.

Hradec Králové, 2017

## **Prohlášení autora**

### **Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou dizertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

**Hradec Králové, 2017**

**MUDr. Eva Kočová**

## **Poděkování**

Děkuji prof. MUDr. Pavlu Eliášovi, CSc., mému školiteli, který mi dal příležitost věnovat se plicní radiologii a ukázal mi krásu této části radiologie. Za spolupráci, trpělivost a mnohé rady, které mi věnoval.

Prof. MUDr. Antonínu Krajinovi, CSc., přednostovi Radiologické kliniky LF a FN v Hradci Králové za ochotu a čas, který mi věnoval nejen v průběhu studia.

MUDr. Vladimíru Koblížkovi, Ph.D., za opravdové přijetí radiologa mezi pneumology, za klinické rady a trpělivost se kterou mi vždy ochotně vysvětloval plicní problematiku z pohledu pneumologa a také za možnost věnovat se práci v rámci Národní výzkumné databáze chronické obstrukční nemoci plicní.

Ing. Karlu Hejdukovi a všem z Institutu biostatistiky a analýzy Masarykovy Univerzity Brno, kteří spolupracují na Národní multicentrické výzkumné databázi CHOPN za zpracování dat.

MUDr. Pavlu Ryškovi, Ph.D., primáři Radiologické kliniky LF a FN v Hradci Králové za podporu a pocit že za mnou stojí.

MUDr. Petru Dvořákovi, Ph.D., vedoucímu lékaři chirurgické části Radiologické kliniky LF a FN v Hradci Králové, který mi dal spoustu cenných pracovních rad, čas potřebný pro postgraduální studium a oporu, kterou mi vždy poskytoval.

MUDr. Petru Hoffmannovi, Ph.D., vedoucímu lékaři interní části Radiologické kliniky LF a FN v Hradci Králové za pomoc při zpracování disertační práce a pozitivní naladění, které mi dával.

Paní Romaně Březinové, sekretářce Radiologické kliniky LF a FN v Hradci Králové za pomoc s veškerými administrativními a organizačními záležitostmi.

Mému manželovi Mírovi a mým skvělým dětem Mirečkovi a Toníčkovvi za podporu, trpělivost a za zejména za lásku a radost, kterou mi vždy přinášeli.

## Obsah

1. Úvod do problematiky
  - 1.1. Chronická obstrukční plicní nemoc
  - 1.2. Epidemiologie
  - 1.3. Rizikové faktory
  - 1.4. Klinické projevy
    - 1.4.1. Dušnost
    - 1.4.2. Kašel
    - 1.4.3. Ostatní symptomy
    - 1.4.4. Exacerbace
  - 1.5. Klinická klasifikace pacientů s CHOPN
  - 1.6. Fenotypizace
  - 1.7. Diagnostika na CT
    - 1.7.1. Emfyzém
    - 1.7.2. Bronchiektázie
    - 1.7.3. Tracheobronchomalacie
    - 1.7.4. Onemocnění malých cest dýchacích
      - 1.7.4.1. Přímé známky onemocnění malých cest dýchacích
      - 1.7.4.2. Nepřímé známky onemocnění malých cest dýchacích
  - 1.8. Diagnostika CHOPN
  - 1.9. Léčba
  - 1.10. Česká multicentrická výzkumná databáze CHOPN
2. Cíle disertační práce
3. Soubor nemocných a statistická analýza
  - 3.1. Charakteristika souboru
  - 3.2. Hodnocení CT vyšetření radiologem
  - 3.3. Statistické zpracování
4. Výsledky
  - 4.1. Celkové počty nemocných
  - 4.2. Základní demografie
  - 4.3. Symptomy CHOPN
  - 4.4. Výskyt exacerbací
  - 4.5. Plicní funkce
  - 4.6. Klasifikace CHOPN dle GOLD

- 4.7. Klasifikace CHOPN dle fenotypů
- 4.8. CT známky bronchiektázií
- 4.9. CT známky emfyzému
- 4.10. Současný výskyt bronchiektázií a emfyzému
- 4.11. Překrývání fenotypických rysů
- 4.12. Subjektivní versus objektivní hodnocení fenotypu
- 4.13. Přítomnost versus nepřítomnost bronchiektázií
- 4.14. Přítomnost versus nepřítomnost emfyzému
- 4.15. Současná přítomnost bronchiektázií a emfyzému
- 4.16. Vztah klinických parametrů a známek emfyzému a bronchiektázií
5. Diskuze
6. Závěr
7. Literatura

## Seznam zkratek

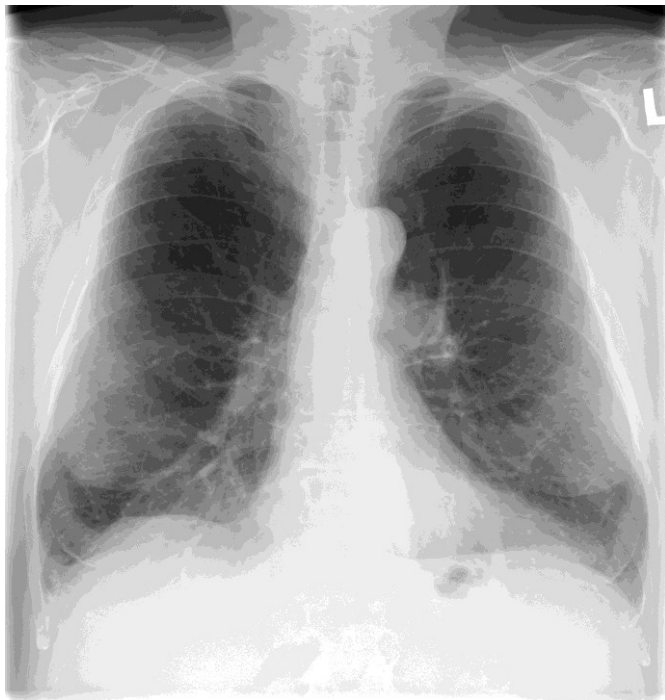
AE-CB	fenotyp častých exacerbací s chronickou bronchitidou
AE-NON-CB	fenotyp častých exacerbací bez chronické bronchitidy
ACOS	fenotyp chronická obstrukční plicní nemoc asociovaný s astma bronchiale
BCOS	fenotyp chronická obstrukční plicní nemoc s bronchiektáziemi
BMI	body mass index
CAT	COPD assessment test - škála hodnotící klinické symptomy chronické obstrukční plicní nemoci
CRP	C-reaktivní protein
CT	výpočetní tomografie
EKG	echokardiografie
FeNO	frakce expiračního oxidu dusnatého
FEV <sub>1</sub>	objem vzduchu vydechnutý během usilovného výdechu během první vteřiny
FVC	usilovná vitální kapacita
GOLD	světová organizace pro chronickou obstrukční plicní nemoc
HR	tepová frekvence
HRCT	vysoce rozlišovací výpočetní tomografie
HU	Hounsfield unit
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
IC/TLC	poměr inspirační kapacity a celkového plicní kapacity
KCO	transfer koeficient
LAA	low attenuation areas - oblasti snížené denzity na výpočetní tomografii
mMRC	modified Medical Research Council - dotazník hodnotící závažnost dušnosti
NON-AE	fenotyp chronická obstrukční plicní nemoc bez častých exacerbací
RV	reziduální plicní objem
TLC	celková plicní kapacita
TLCO%	difusní kapacita pro oxid uhelnatý (transfer faktor)
UZ	ultrasonografie
VC max.	vitální kapacita plic
WA%	procento plochy bronchiální stěny
WHO	Světová zdravotnická organizace
%LAA	procentuální zastoupení oblastí se sníženou denzitou na výpočetní tomografii

## 1. Úvod do problematiky

### 1.1. Chronická obstrukční plicní nemoc

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je komplexní onemocnění s převážně plicními projevy [1, 2, 3]. Globální iniciativa pro chronickou obstrukční plicní nemoc (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD) definovala CHOPN jako běžné, preventabilní a léčitelné onemocnění s perzistujícími plicními projevy. Je charakterizováno neplnohodnotnou reverzibilní bronchiální obstrukcí a destrukcí plicního parenchymu různého stupně měnící se v čase. Destrukce je způsobena abnormální zánětlivou reakcí dýchacích cest a alveolů na expozici škodlivým částicím a plynům u geneticky predisponovaných jedinců [3]. Tento chronický zánět je primárně neinfekční, převážně neutrofilní, v průběhu jednotlivých exacerbací se jedná o zánět eosinofilní [4, 5]. Důsledkem chronického zánětu je snížení rychlosti vydechovaného vzduchu, výdech je usilovnější a dochází k předčasnému kolapsu periferních dýchacích cest [1, 6, 7]. Dále dochází k poškození alveolů a poruše elasticity plicní tkáně. To vede ke změnám v průběhu inspiria – plíce se při nádechu rozeplnou více a zároveň vzhledem k bronchiální obstrukci nedochází k plnému expiriu. Vzduch tak zůstává uvězněn v plicním parenchymu, což vede k hyperinflaci [8] a zvětšení reziduálního plicního objemu (RV). Na výpočetní tomografii (CT) se tento stav zobrazuje jako air trapping na skenech ve výdechu (oblasti plicního parenchymu, které méně zvyšují denzitu v průběhu expiria, mají tedy patologicky nízkou denzitu). Dlouhodobá hyperinflace vede k vytvoření soudkovitého tvaru hrudního koše a vyrovnání kopulí bránice. Bránice se stává méně funkční. Subjektivně pacienti pozorují menší toleranci fyzické zátěže [9]. Na prostém skiagramu hrudníku je následně patrný soudkovitý tvar hrudního koše, oploštělé bránice, vyrovnání kostofrenických úhlů, oligémie a na bočním snímku rozšíření retrosternálního prostoru (Obr.1 a, b). Počínající změny však na prostém skiagramu hrudníku nemusejí být vůbec patrné (10).

Obr.1 a: Zadopřední prostý skiagram hrudníku: plicní emfyzém - soudkovitý tvar hrudníku, oligémie, oploštělé bránice.



Obr. 1 b: Boční prostý skiagram hrudníku: plicní emfyzém – rozšíření retrosternálního prostoru, oploštělé bránice





## 1.2. Epidemiologie

Prevalence CHOPN je udávána mezi 5 až 25 % dospělé populace. Prevalence celosvětově značně kolísá zejména s ohledem na způsob diagnostiky a klasifikaci onemocnění [11, 12]. Do roku 2030 se odhaduje nárůst celkového počtu pacientů o více než 150 % [13]. Prevalence CHOPN v České republice je udávána kolem 8 %, z toho 62 % tvoří muži. Hospitalizováno je v České republice pro CHOPN přibližně 16 000 osob za rok [14]. Dle Ústavu zdravotnických informací a statistiky zemřelo v roce 2015 v České republice v souvislosti s CHOPN 3 500 osob, což je o 1 500 pacientů více než v roce 2007. Mortalita v posledních letech mírně klesá u mužů, zvyšuje se u žen [15]. Celosvětově se tedy jedná o výrazný socioekonomický problém. Předpokládá se, že CHOPN se stane do roku 2030 třetí nejčastější příčinou smrti [16].

## 1.3. Rizikové faktory

GOLD označila šest hlavních rizikových faktorů CHOPN [3]. Rozdělují se na vrozené (jako je deficit alfa-1-antitrypsinu) a expoziční (kouření tabáku, profesionální expozice prachu a chemikáliím, znečištěné ovzduší, infekce a nízký socioekonomický status). Nejrizikovějším parametrem je kouření tabáku, které vede ke zhoršení plicních symptomů CHOPN, rychlejšímu poklesu plicních funkcí a zvýšení rizika předčasného úmrtí ve srovnání s nekuřáky. Na druhé straně, pokud přestanou pacienti kouřit, vede to ke zpomalení poklesu plicních funkcí a snížení rizika předčasného úmrtí [17]. Škodlivá je i pasivní expozice tabákovému kouří, a to zejména u malých dětí. Pracovní expozice prachům, plynným chemickým látkám a zplodinám znečištěného ovzduší jsou rizikovými faktory CHOPN i bez kouření. Virové infekce hrají důležitou roli v tíži a počtu exacerbací [18], ale i vzniku CHOPN (časté infekce dolních cest dýchacích v dětství zvyšují riziko této diagnózy). Infekce zrychlují pokles funkčních plicních parametrů. I z toho důvodu je u pacientů s CHOPN prokázáný benefit z očkování proti chřipce [19]. Dalším rizikovým faktorem je astma bronchiale a vyšší věk (průměrný věk diagnózy CHOPN je 66 let) [16].

## 1.4. Klinické plicní projevy CHOPN

Plicní projevy této choroby jsou značně různorodé [7, 9, 20].

### 1.4.1. Dušnost

Pacienty je CHOPN vnímána zejména jako námahová dušnost (v pozdějších stádiích choroby i klidová), zhoršení vnímání fyzické zátěže, kašel s expektorací a celkově snížená kvalita života [21]. Dušnost se u pacientů projevuje nejprve při zvýšené fyzické námaze, později se přidává dušnost i při běžných činnostech a v posledních fázích je dušnost pro pacienta natolik limitující, že není schopen běžných denních činností jako je osobní hygiena a netoleruje polohu vleže. Jedinou možnou úlevovou polohou je sed s opíráním horních končetin, který umožní zapojení auxiliárního dýchacího svalstva. Dušnost se hodnotí dle škály dušnosti pod zkratkou mMRC (modified Medical Research Council) (Obr.2). Jedná se o dotazník, kde pacient hodnotí, zda ho dušnost limituje jen při velké námaze, při chůzi do kopce či po rovině, zda je donucen chodit pomaleji než jeho vrstevníci, či zda je dušný i při běžných denních aktivitách. Dušnost je vnímána hůře v mladším věku a u žen [22].

Obr. 2: Dotazník mMRC (modified medical research council) ke zhodnocení dušnosti pacienta (zapůjčeno z obecných dokumentů České multicentrické výzkumné databáze CHOPN)

#### MMRC

**Jak velkou dušnost jste pocíťoval(a) v převážné většině dnů v posledním měsíci ?**

0	Bez dušnosti nebo pocíť dušnosti je pouze při velké námaze	ANO - NE
1	Dušnost je při rychlé chůzi po rovině či při chůzi do nepatrného kopce	ANO - NE
2	Pro dušnost musím po rovině chodit pomaleji než lidé stejného věku, nebo se musím pro dušnost zastavit během chůze po rovině i pokud jdu svým tempem	ANO – NE
3	Musím se pro dušnost zastavit po 100m či několika minutách chůze po rovině	ANO – NE
4	Dušnost při minimální námaze (například při odchodu z domu, oblékání či svlékání)	ANO - NE

#### 1.4.2. Kašel

Dalším subjektivně velmi obtěžujícím symptomem je kašel [14, 23]. U pacientů s CHOPN je často spojen s expektorací sputa, zejména v ranních hodinách. Zhoršující se kašel následně rovněž limituje běžné denní činnosti pacienta.

#### 1.4.3. Ostatní symptomy

Dalšími symptomy jsou pocity staženého hrudníku, pískoty a vrzoty (často přítomné jen v době akutní exacerbace) a projevy centrální cyanózy. Centrální cyanóza je způsobena v terminálních fázích CHOPN poklesem hladiny kyslíku či vzestupem hladiny oxidu uhličitého v arteriální krvi. Pacientem je pocíťována jako spavost, poruchy paměti a otoky nohou. Objektivně se projevuje promodráváním tváří, nosu, uší a prstů [14].

Dále se jedná o celkovou slabost, únavu a nekontrolovatelné hubnutí vedoucí až k plicní kachexii. Tyto symptomy souvisí již s dalšími komplexními mimoplicními projevy – kardiovaskulárními a muskuloskeletálními [4]. Muskuloskeletální projevy jsou reprezentovány zejména úbytkem svalové hmoty, svalovou slabostí, malou svalovou výdrží a osteoporózou. Úbytek svalové hmoty je patrný hlavně na dolních končetinách (musculus quadriceps femoris) a je vyjádřen především u pacientů s kachexií a zhoršuje se při akutních exacerbacích. Osteoporóza je u pacientů s CHOPN stejně častá u mužů i žen, je spojena s úbytkem kostní hmoty a zvýšeným výskytem zlomenin. Byla prokázána závislost mezi přítomností plicního emfyzému a sníženou kostní minerální denzitou [24 - 26]. Přidatnými rizikovými faktory vzniku svalové slabosti a osteoporózy je kouření cigaret, inaktivita, lokální a systémové zánětlivé onemocnění, oxidativní stres, kortikoterapie, hypogonadismus, nutriční deficiencie a vyšší věk [26]. Pacienti s CHOPN mají vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění (zejména ischemické choroby srdeční a plicní arteriální hypertenze) než běžná populace stejného věku. Za rizikové faktory je považováno kouření, vyšší body mass index (BMI), vyšší věk, zvýšená hladina C-reaktivního proteinu (CRP), zmenšení objemu vzduchu vydechnutého s největším úsilím za první sekundu po maximálním nádechu (FEV<sub>1</sub>) a projevy plicní hypertenze [27]. Bylo prokázáno, že rozsah plicního emfyzému na CT souvisí s poklesem minutového srdečního výdeje [28].

V klinické praxi se používá celkové hodnocení klinických symptomů CHOPN pomocí škály CAT (COPD assesment test) (Obr.3) [29, 30]. Hodnocenými parametry v této škále jsou – kašel, vykašlávání, pocity sevření hrudníku, dušnost při fyzické námaze, dušnost při běžných

denních činnostech, limitace běžného života, kvalita spánku a subjektivní vnímání životní energie [29].

Obr. 3: Dotazník CAT (COPD assessment test) ke hodnocení symptomů CHOPN

Vaše jméno:

Dnešní datum:



### Jak se Vám daří s CHOPN? Odpovězte na test ohodnocení CHOPN (COPD Assessment Test, CAT)

Tento test pomůže Vám a Vašemu ošetřujícímu lékaři ohodnotit vliv CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc) na Váš pocit životní pohody a na každodenní život. Vy a Váš ošetřující lékař můžete odpovědi a výsledky testu použít na pomoc při lepším zvládnání Vaší CHOPN a k obdržení co nejlepších výsledků léčeni.

**Příklad:** Jsem velmi šťastný(á)  0  1  2  3  4  5 Jsem velmi smutný(á)

Nikdy nekašlu

 0  1  2  3  4  5

Kašlu stále

Vůbec nemám zahleněné průdušky

 0  1  2  3  4  5

Mám silně zahleněné průdušky

Vůbec nemám pocit sevřeného hrudníku

 0  1  2  3  4  5

Mám pocit hodně sevřeného hrudníku

Když jdu do kopce nebo po schodech do jednoho patra, nezadýchám se

 0  1  2  3  4  5

Když jdu do kopce nebo po schodech do jednoho patra, velmi se zadýchám

Doma vykonávám bez omezení všechny činnosti

 0  1  2  3  4  5

Mám velká omezení při všech činnostech doma

Věřím si, že mohu odejít z domu navzdory své plicní nemoci

 0  1  2  3  4  5

Vůbec si nevěřím, že mohu kvůli své plicní nemoci odejít z domu

Spím dobře

 0  1  2  3  4  5

Kvůli své plicní nemoci spím špatně

Mám spoustu energie

 0  1  2  3  4  5

Nemám vůbec žádnou energii

VÝSLEDEK


Test zhodnocení CHOPN a logo CAT jsou ochranné známky společnosti skupiny GlaxoSmithKline.

©2009 GlaxoSmithKline group of companies. Všechna práva vyhrazena.

**Klepněte sem pro zobrazení svého celkového skóre**

#### 1.4.4. Exacerbace

Akutní exacerbace je stav akutního zhoršení dosud stabilní choroby. Pacient pociťuje dušnost, zhoršení kašle a zvýšenou produkci sputa. Tíže akutní exacerbace je hodnocena dle toho, zda léčba může probíhat doma, vyžaduje hospitalizaci na standardním lůžkovém oddělení či vyžaduje hospitalizaci na jednotce intenzivní péče [31]. Frekvence exacerbací je u pacientů s CHOPN kolísavá, někteří vykazují exacerbace časté (dvě a více exacerbací za poslední rok), a ti jsou pak řazeny do tzv. „fenotypu častých exacerbací“ [14]. Časná detekce exacerbací a jejich rychlá léčba vede k redukcí jejich následků [32].

#### 1.5. Klinická klasifikace pacientů s CHOPN

Dle GOLD [3] se pacienti s CHOPN klasifikují nikoliv jen podle postbronchodilatačního FEV<sub>1</sub> (tedy objemu vzduchu vydechnutého s největším úsilím ze první sekundu po maximálním nádechu po podání bronchodilatancií), ale i celkových symptomů pomocí škály CATa/nebo mMRC a počtu akutních exacerbací v posledním roce. Díky těmto parametrům se pacienti klinicky rozdělují do čtyř diagnosticko-léčebných kategorií dle GOLD na A, B, C a D. Kategorie A jsou pacienti s lehkou či střední obstrukcí bez častých akutních exacerbací s minimem symptomů. Kategorie B jsou pacienti se středně těžkou bronchiální obstrukcí a výraznějšími klinickými symptomy než kategorie A. Kategorie C je tvořena pacienty s těžkou či velmi těžkou bronchiální obstrukcí a/nebo častými exacerbacemi s minimálními klinickými symptomy. Kategorie D jsou pacienti s těžkou či velmi těžkou bronchiální obstrukcí a/nebo častými exacerbacemi a výraznými klinickými symptomy. Kategorizace probíhá pouze ve stabilní fázi onemocnění.

#### 1.6. Fenotypizace

Pacienti s CHOPN se dále dělí dle klinických příznaků na skupiny neboli fenotypy. Toto dělení není celosvětově jednotné. Byla provedena řada světových studií s doporučením dělit pacienty na rozdílné počty fenotypických skupin [33 – 38]. Jedním z nejpoužívanějších systémů je španělský, který rozděluje pacienty do fenotypů, bez možnosti překrývání – pacient tedy může být zařazen jen do jednoho fenotypu (do jedné skupiny) [34]. Rozděluje pacienty na: fenotyp CHOPN a astma bronchiale (asthma-COPD overlap syndrom uváděný po zkratkou ACOS), fenotyp častých exacerbací s chronickou bronchitidou (frequent exacerbations with chronic

bronchitis uváděný pod zkratkou AE-CB), fenotyp častých exacerbací bez chronické bronchitidy (frequent exacerbations without chronic bronchitis AE-NON-CB) a fenotyp bez častých exacerbací (non-exacerbation phenotype uváděný pod zkratkou NON-AE).

Dle doporučené České pneumologické a ftizeologické společnosti se pacienti dělí na fenotypů šest – emfyzematický, bronchitický, fenotyp s bronchiektáziemi (označovaný zkratkou BCOS), fenotyp častých exacerbací, fenotyp spojený s plicní kachexií a překryvný fenotyp CHOPN s astma bronchiale (ACOS) [14].

Bronchitický fenotyp je skupina pacientů s častým kašlem s expektorací.

Emfyzematický fenotyp jsou nemocní bez chronické expektorace, produkce hnisu je u nich celoživotně nulová nebo je přítomna jen v období akutní exacerbace CHOPN. U těchto pacientů je přítomna destrukce plicního parenchymu s tvorbou plicního emfyzému. Nejčastěji se jedná o emfyzém centrilobulární, na druhém místě pak emfyzém paraseptální bulózní či bez bul. Dominantně jsou emfyzémem postiženy horní plicní laloky. Dále může být přítomen emfyzém panlobulární, který je typický pro pacienty s deficitem alfa-1-antitrypsinu.

Fenotyp s bronchiektáziemi je tvořen pacienty, kteří mají retenci hlenohnisu v dýchacích cestách, zvýšené riziko infekcí dýchacích cest a ireverzibilní dilatace bronchů – bronchiektázie.

Fenotyp častých exacerbací jsou pacienti, kteří mají frekvenci exacerbací více nebo rovno dvěma exacerbacím za rok.

Fenotyp spojen s plicní kachexií je tvořen skupinou nemocných, kteří mají tendenci k rychlému poklesu hmotnosti (BMI pod 21), zejména netukové složky těla [1, 14, 39].

Hlavními fenotypy jsou emfyzematický, bronchitický a fenotyp CHOPN s bronchiektáziemi. Jednotlivé fenotypy se dle doporučení České pneumologické a ftizeologické společnosti mohou překrývat, znamená to tedy, že pacient může být zároveň řazen do více fenotypů [40].

Celkově je k těmto dělením využíváno klinické, spirometrické a funkční plicní vyšetření (ideálně včetně celotělové pletysmografie). Celotělová pletysmografie umožní objektivně zhodnotit reziduální plicní objem, který je zvětšen u pacientů s hyperinflací. Pacienti tedy mohou být do jednotlivých fenotypů zařazeni je klinikem, bez zohlednění zobrazovacích metod. Česká pneumologická a ftizeologická společnost nyní doporučuje přihlídnout při řazení pacientů do skupin (tzv. fenotypizaci) i k CT vyšetření. Stále toto však není standardem a fenotypizace probíhá často bez současného plicního zobrazení pomocí CT. Není však dosud zcela jasné, zda řazení do fenotypů bez CT je správné a zda lze pouhým klinickým a funkčním vyšetřením postihnout dostatečně všechny změny týkající se CHOPN.

## 1.7. Diagnostika CHOPN na CT

Radiologický obraz je velmi rozmanitý [41, 42]. Je představován plicním emfyzémem, bronchiolopneumoniemi, zesílením bronchiální stěny, přítomností centrilobulárních uzlíků a air trappingu na expiračních skenech.

### 1.7.1. Emfyzém

Plicní emfyzém je spojen s redukcí terminálních bronchiolů a destrukcí centrální části acinů. Respirační bronchioly jsou permanentně dilatovány a destruovány. Destruované části se následně spojují [43 - 45]. Ještě před nástupem emfyzematózních změn je již patrná redukce dýchacích cest distálně od terminálních bronchiolů, což vysvětluje zvýšenou rezistenci periferních dýchacích cest u pacientů s CHOPN [46]. V oblastech postižených plicním emfyzémem jsou zachované bronchioly se zúženým lumen, v důsledku fibroticky změněné či buněčně infiltrované stěny [47]. Senzitivita CT pro detekci plicního emfyzému je udávána mezi 88 až 90 % [48]. Plicní emfyzém u dospělých se dělí na centrilobulární, panlobulární, paraseptální a pericikatrikózní [49].

Centrilobulární plicní emfyzém postihuje centrální část sekundárního plicního lalůčku. Na CT se zobrazuje jako oblast snížené denzity obklopená normálně denzní plicní tkání. Velikost těchto sníženě denzních oblastí může být od 1 mm po 3 cm. Vzhledem k postižení centrální části sekundárního plicního lalůčku, bývají v oblastech snížené denzity patrné drobné arterie, které touto středovou částí sekundárního plicního lalůčku prochází [42]. Dle doporučení Fleischnerovy asociace (mezinárodní společnost hrudní radiologie) se centrilobulární plicní emfyzém dělí na počínající/stopový (trace), mírný (mild), střední (moderate), splývající (confluent) a pokročilý destruktivní (advanced destructive) (Obr.4,5) [42]. Počínající emfyzém zaujímá méně než 0,5 % plicní tkáně, mírný postihuje maximálně 5 % plicní tkáně, střední je patrný, jako mnohočetné ohraničené centrilobulární snížené denzity, které zaujímají více než 5 % plicní tkáně. Splývající centrilobulární plicní emfyzém postihuje několik sekundárních plicních lalůček vedle sebe, denzity jsou snížené centrilobulárně či lobulárně, ale není patrná výraznější destrukce plicní architektiky ani výraznější expanze sekundárních plicních lalůček. Kalibr cévních struktur je zachovaný. U tohoto typu emfyzému je již někdy jasně patrná stěna. Ta je tvořena interlobulárními septy, ke kterým destrukce v rámci emfyzému pokročila, či drobnými ploténkovými atelektázami. Pokročilý destruktivní centrilobulární emfyzém je patrný jako panlobulární snížení denzity s jasnou expanzí sekundárních plicních

lalůček a pokročilou destrukcí plicní architektiky. Jeho odlišení od panlobulárního emfyzému je často komplikované.

Centrilobulární typ plicního emfyzému různého stupně je nejčastějším typem emfyzému u pacientů s CHOPN [42]. Většinou je heterogenní a má predilekci do horních plicních laloků [50].

Panlobulární plicní emfyzém (Obr.6) bývá u pacientů s CHOPN přítomen v kombinaci s centrilobulárním typem emfyzému. Je více homogenní a postihuje celý sekundární lalůček [43]. Respirační bronchioly jsou u tohoto emfyzému postiženy až v terminální fázi CHOPN. Typicky se však tento emfyzém vyskytuje u pacientů s deficitem alfa-1-antitrypsinu. Diferenciální diagnostika panlobulárního emfyzému pomocí CT může být v počáteční fázi, kdy je homogenně jen minimálně snížena denzita plicního parenchymu v rámci celého sekundárního plicního lalůčku, velmi obtížná. Doporučuje se tedy při nejistotě provádět automatickou analýzu denzity plicního parenchymu s využitím specializovaného softwaru [42]. Diagnostické rozpaky může dělat také odlišení panlobulárního plicního emfyzému a obliterativní bronchiolitidy [48].

Paraseptální plicní emfyzém je způsoben destrukcí distálních acinů [43] a na CT je patrný jako snížená denzita subpleurálně (parietálně, mediastinálně i v okolí interlobárních sept). Dle Fleischnerovy asociace se dělí na mírný (mild) a významný (substantial). Mírný paraseptální emfyzém je charakterizován okrsky snížené denzity velikosti do 1 cm. Pokud jsou okrsky subpleurálně snížených denzit větší než 1 cm nebo jsou přítomny buly, pak jde o emfyzém významný (Obr.7). Buly jsou oblasti snížené denzity s jasně definovanou stěnou šíře maximálně 1 mm, velikosti větší než 1 cm [43].

Samostatná jednotka plicního emfyzému je obrovský paraseptální emfyzém. U tohoto typu emfyzému jsou přítomny objemné buly zaujímající objem více než jedné třetiny hemitoraxu [42]. V diferenciální diagnostice paraseptálního emfyzému se setkáváme s voštinovitou přestavbou, někdy je odlišení těchto dvou entit pomocí CT komplikované. U voštinovité přestavby jsou však přítomny další fibrózní změny a převaha změn bývá většinou bazálně [48].

Zvláštním typem intersticiálního emfyzému je blebs (puchýřky) – malé vzdušné okrsky velikosti do jednoho cm uložené apikálně. Blebs mají tenkou stěnu [43]. Na rozdíl od bul jsou uloženy přísně apikálně, zatímco buly jsou přítomny tam, kde je nejvíce plicního parenchymu postiženo emfyzémem [48].

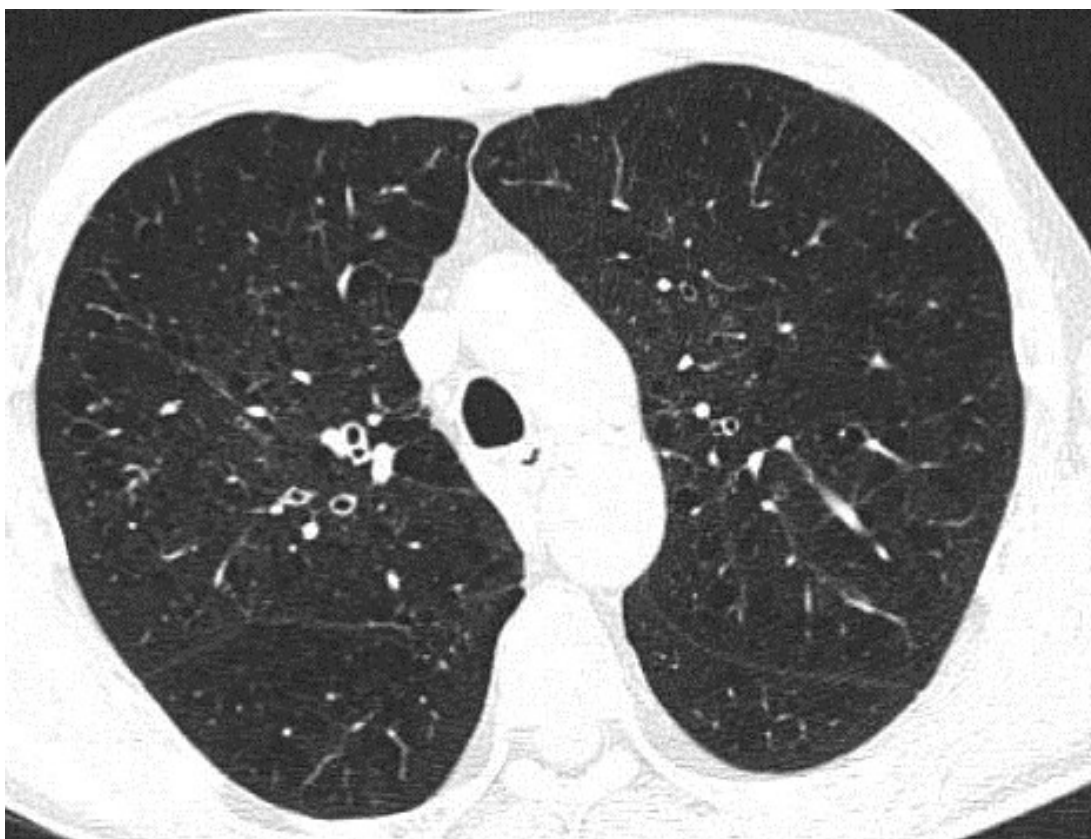
Při hodnocení postižení plicního parenchymu emfyzémem je nutné přihlídnout i k jeho distribuci. Jako homogenní emfyzém se označuje pravidelná distribuce plicního emfyzému



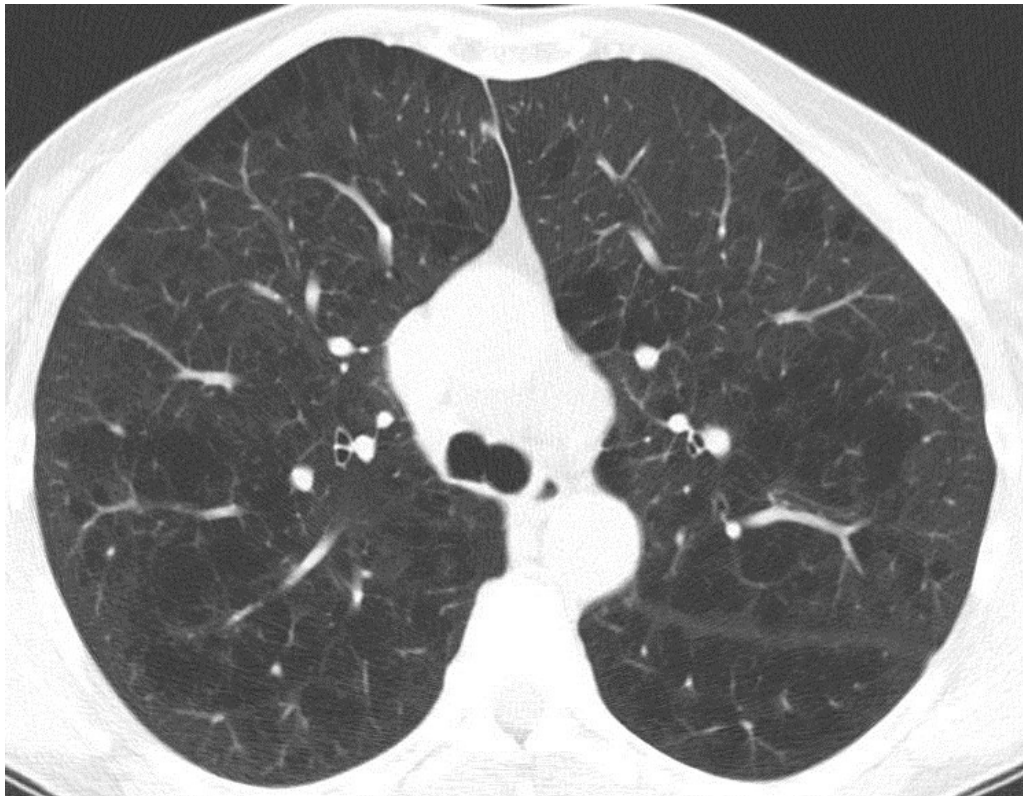
v celých plicích. U emfyzému heterogenního je jasně patrná převaha emfyzému v jednom plicním křídle, či v některém plicním laloku (Obr.8,9).

Postižení plicní tkáně emfyzémem je možné kvantifikovat pomocí plicní denzitometrie. Oblasti s emfyzémem mají sníženou denzitu, jsou označovány anglickou zkratkou LAA (low attenuation areas). Rozsah emfyzému je udáván jako procentuální zastoupení těchto oblastí ku oblastem s normální denzitou - %LAA na základě přesně definovaného množství pixelů/voxelů dané denzity v objemu [51]. Hodnocení je možné provádět na inspiračních i expiračních skenech. Hodnocení na expiračních skenech je přesnější a umožní současně zhodnocení, zda je přítomen air trapping [52].

Obr. 4: HRCT plic, transverzální řez: mírný centrilobulární plicní emfyzém



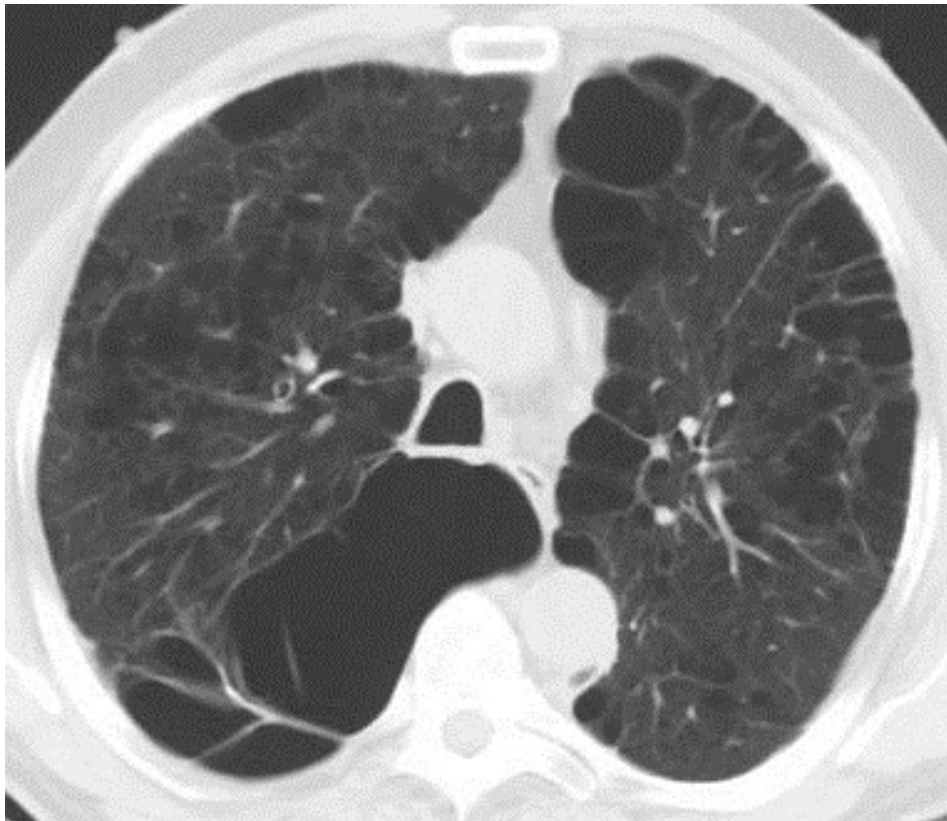
Obr. 5: HRCT plic, transverzální řez: pokročilý destruktivní emfyzém



Obr. 6: HRCT plic, transverzální řez: panlobulární plicní emfyzém



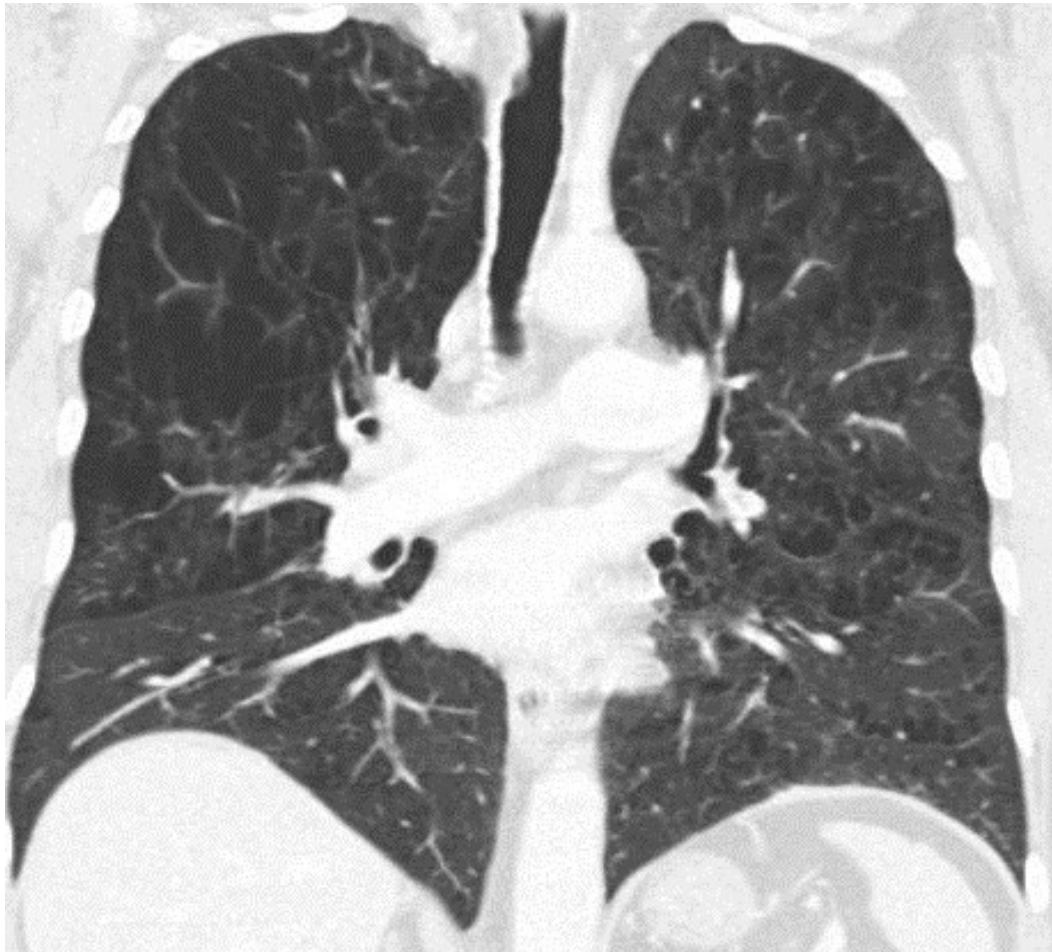
Obr. 7: HRCT plic, transverzální řez: významný paraseptální emfyzém



Obr. 8: HRCT plic, transverzální řez: homogenní plicní emfyzém



Obr. 9: CT plic, koronální rekonstrukce: heterogenní plicní emfyzém s jasnou predilekcí do horních laloků, zejména do pravého horního laloku



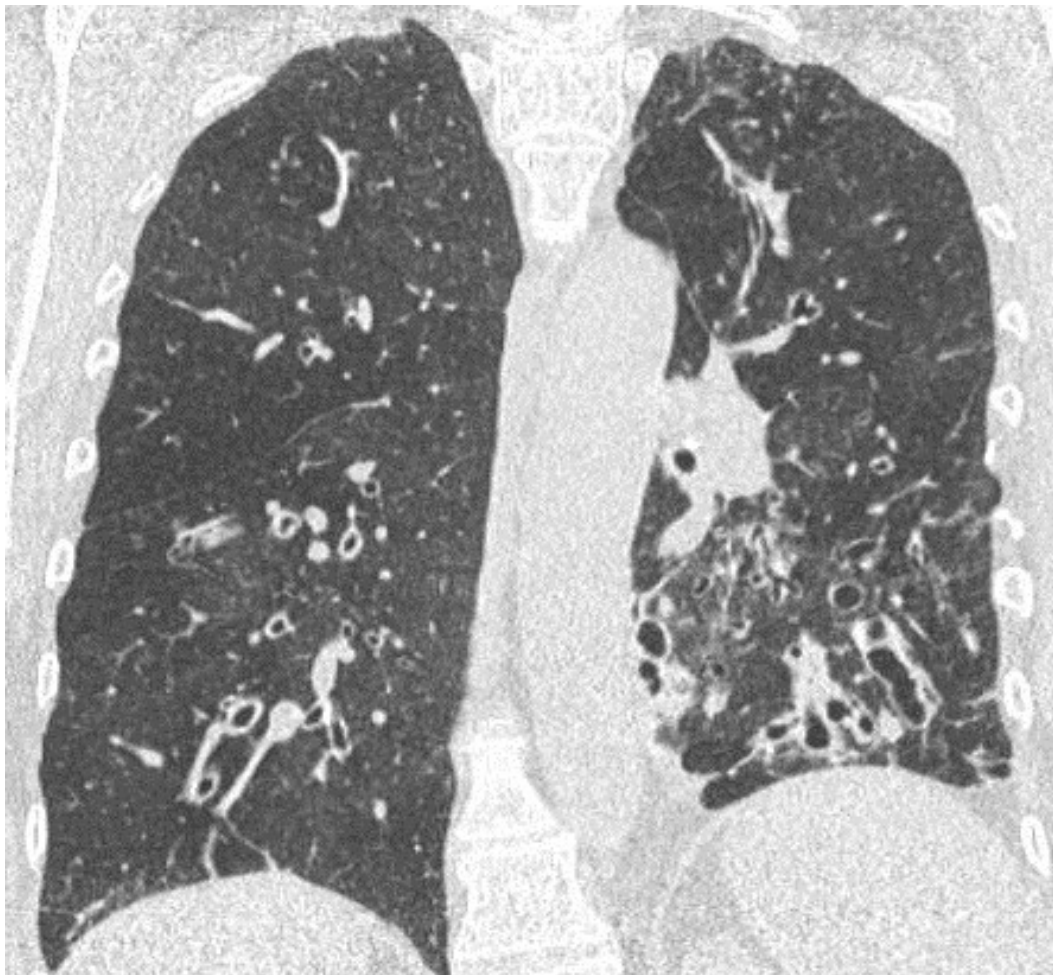
### 1.7.2. Bronchiektázie

Bronchiektázie jsou lokálně či difusně ireverzibilně dilatované dýchací cesty. Na CT jsou charakterizovány třemi znaky – 1) pokud jsou na CT vyšetřeny bronchy zachyceny v příčném průměru, pak jsou širší než doprovodné arterie – zobrazují se jako signet ring artery sign, 2) dilatované bronchy zachycené podélně se po dvojitým dichotomickém dělení nezužují, 3) jsou na CT bronchy viditelné blíže než 1 cm od pleury [43]. U zdravého jedince je periferie plic na CT bez patrných bronchů. Bronchiektázie vznikají na základě chronického zánětu dýchacích cest s následnou destrukcí epitelu dýchacích cest s infiltrací okolního parenchymu zánětlivými buňkami. Tento proces vede k poškození okolního parenchymu a dilataci bronchů. Vzhledem k chronickým změnám je v dilatovaných bronších výrazně zhoršena mukociliární clearance. To

způsobuje retenci sekretu a bakteriální kolonizaci dýchacích cest [53]. Vzhledem k tomu, že pacienti s bronchiektáziemi bývají postiženi restriktivní bronchiolitidou [22, 54], je přítomnost bronchiektázií často spojena s přítomností air trappingu na expiračních skenech a přítomnosti plicní arteriální hypertenze [54].

Bronchiektázie se dělí na cylindrické, cystické a varikózní [49]. Nejčastější jsou bronchiektázie cylindrické (Obr.10). Ty se na CT zobrazují jako napřímené, rozšířené dýchací cesty – tzv. tram track sign. Cystické bronchiektázie jsou charakterizovány cystickým rozšířením lumen, často s hladinou sekretu. Varikózní bronchiektázie jsou méně časté, na CT mají obraz dilatace bronchů, kdy dilatované úseky se střídají s úseky zúženého bronchiálního lumen.

Obr.10: HRCT plic, koronální rekonstrukce: cylindrické bronchiektázie



### 1.7.3. Tracheobronchomalacie

Centrální dýchací cesty mohou být u CHOPN postiženy nejen dilatací, ale i tracheobronchomalacií [55]. V průběhu inspiria dochází fyziologicky k rozšíření nitrohruďního průměru velkých dýchacích cest, v průběhu expiria jsou tyto cesty užší a mají tendenci ke kolapsu. Aby k jejich kolapsu nedocházelo, je ventrolaterální část těchto dýchacích cest tvořena chrupavkou. Zadní membranózní část v průběhu expiria fyziologicky mírně prolabuje do lumina těchto cest. Při postižení dýchacích cest tracheobronchomalacií, dochází k nadměrnému kolapsu vzhledem k insuficienci chrupavky, která netvoří dostatečnou oporu. Vzduch tak zůstává uvězněn v plicích. Tracheobronchomalacie je u pacientů s CHOPN dávána do přímé souvislosti se zánětlivým vlivem tabákového kouře. Je uváděno, že až 40 % pacientů s malacií má CHOPN [56 – 58]. Diagnostika tracheobronchomalacie se provádí bronchoskopicky, kdy je v průběhu vyšetření vizuálně zhodnocen nadměrný kolaps dýchacích cest. Radiologicky se tracheobronchomalacie zobrazuje na skenech v průběhu expiria, kdy je patrný výrazný kolaps intratorakální části centrálních dýchacích cest [59, 60] na provedených skenech. CT vyšetření k potvrzení tracheobronchomalacie je však nutné provádět za spirometrické kontroly, pro kontrolu průběhu expiria. Klasické endexpiratorní skeny, které jsou prováděny pro diagnostiku přítomnosti air trappingu mohou být falešně negativní, protože v této dechové fázi se fyziologicky dýchací cesty mírně rozšiřují. Na inspiračních skenech může být malacie někdy patrná jako tzv. saber sheath trachea (trachea tvaru pochvy šavle). Trachea je laterolaterálně zúžená, její rozměr v laterolaterálním rozměru ku ventrodorsálnímu na transverzálních skenech je 1:2. Toto zúžení je způsobeno mechanickým útlakem při hyperinflaci okolní plíce [61] a nedostatečností chrupavky, která není schopna udržet normální tvar.

### 1.7.4. Onemocnění malých cest dýchacích

Jedná se o postižení dýchacích cest 4.- 14.řádu, tedy bronchů, jejichž průměr je  $\leq 2$  mm [62]. V rámci CHOPN je onemocnění dýchacích cest vnímáno jako bronchitida [63]. Postižení malých dýchacích cest je způsobeno chronickou expozicí tabákovému dýmu, která vede k epiteliální hyperplázii, hypertrofii hladké svaloviny, fibróze ve stěně bronchů a mukózní hyperplázii [64]. Mukózní hyperplázie je z velké části zodpovědná za bronchiální obstrukci a je v přímé souvislosti se zvýšenou mukózní sekrecí [65]. Na CT má přímé a nepřímé známky. Přímé známky jsou zesílení bronchiální stěny. Nepřímé jsou air trapping, mozaiková kresba, subsegmentární atelektáza, centrilobulární uzlíky a morfy charakteru tree in bud [62].

#### 1.7.4.1. Přímé známky onemocnění malých cest dýchacích

Zesílení bronchiální stěny (Obr.11) je známka chronické bronchitidy, nicméně se vyskytuje také u celé řady dalších onemocnění, jako je respirační bronchiolitida, intersticiální plicní edém, intersticiální plicní nemoc, deskvamativní intersticiální pneumonie, bronchiální astma, kryptogenní organizující se pneumonie, cystická fibróza, infekce, amyloidóza či u tumorózního onemocnění postihující dýchací cesty [62]. Šíře stěny dýchacích cest se hodnotí na příčném průřezu ve vztahu k průměru doprovodné arterie vizuálně, či je možné provádět měření šíře stěny různými typy specializovaných softwarů, které jsou schopny zhodnotit nejen samotnou šíři stěny, ale i její plochu. Podmínkou hodnocení vizuálně radiologem je zachycení bronchu v příčném průřezu. Porovnání šíře stěny bronchu a zhodnocení jejího zesílení, pak může probíhat celou řadou hodnotících skórovacích systémů. Všechny jsou založeny na principu porovnání šíře stěny s průměrem doprovodné arterie. Šíře bronchiální stěny koreluje s hodnotou  $FEV_1$  [66, 67] a rizikem akutní exacerbace [68].

Obr. 11: HRCT plic, transverzální řez: zesílení bronchiální stěny



#### 1.7.4.2. Nepřímé známky onemocnění malých cest dýchacích

Centrilobulární uzlíky jsou na CT patrné jako malé (5-10 mm) uzlíky lokalizované v centrální části sekundárního plicního lalůčku charakteru denzit mléčného skla. Vzhledem k centrilobulární lokalizaci typicky vynechávají subpleurální oblasti. Zvláštním typem centrilobulárních uzlíků jsou morfy charakteru tree in bud (strom v rozpuce). Jsou způsobeny patologickým obsahem drobných centrilobulárně se větvících bronchů. Air trapping je způsoben uvězněním vzduchu v plicích v průběhu expirace. Může být způsoben jednak částečnou či kompletní bronchiální obstrukcí či se může občas vyskytovat i u zdravých jedinců [62]. Na CT je air trapping hodnotitelný na expiračních skenech, kdy je jasně patrná snížená denzita plicního parenchymu oproti zdravé plíci. Za normálních okolností dochází při expiriu ke zvýšení denzity plicního parenchymu. Při uvězněním vzduchu v plíci zůstává denzita takto postižené části nižší, než je obvyklé. Hodnocení na CT vyšetření je možné vizuálně – porovnáním skenů v inspiriu a expiriu, či je možné provádět hodnocení pomocí plicní denzitometrie.

#### 1.8. Diagnostika CHOPN

Diagnostika CHOPN se v současné době stává multioborovou záležitostí. Jedná se o spojení anamnestických rizikových faktorů, fyzikálního vyšetření, klinických symptomů, spirometrického vyšetření před a po podání bronchodilatancí, funkčního plicního vyšetření a stále častěji i radiologického vyšetření [42, 69]. Základním spirometrickým kritériem je limitace FEV<sub>1</sub>, která je obrazem bronchiální obstrukce. Z dalších vyšetření se provádí analýza krevních plynů, transfer faktoru (TLCO) a transfer koeficientu (KCO), plicní hyperinflace, zátěžový šestiminutový test chůzí, kyvadlové testy, zátěžová spiroergometrie. V diferenciatní diagnostice dechových obtíží se užívá celá řada dalších metod jako je EKG, UZ srdce, analýza vydechovaného vzduchu, vyšetření indukovaného sputa, potní a sacharinový test, alergologické vyšetření, vyšetření autoimunity, genetické a mikrobiologické vyšetření, případně cytohistologické vyšetření vzorků z bronchoalveolární laváže, endobronchiální či transbronchiální biopsie [14].

Stanovení správné diagnózy se však neobejde ani bez zobrazovacích metod. Standardní je zadopřední a boční skiagram hrudníku. Na něm se hodnotí přítomnost plicního emfyzému, bronchiektázií, zesílení bronchiální stěny, intersticia a v neposlední řadě slouží k vyloučení



jiných abnormalit způsobujících dušnost. Na CT plic se posuzuje přítomnost plicního emfyzému (typ, rozsah a homogenita či heterogenita), bronchiektázie, zesílení bronchiální stěny, mukoidní impakce, bronchiolitida a air trapping. CT umožňuje zhodnocení i mnohých dalších parametrů související s CHOPN jako jsou pozánětlivé změny, přítomnost plicních uzlů, patologických lymfatických uzlin, tracheobronchomalacie, a dalších. Důležitou roli hraje CT ve zhodnocení vhodnosti některých intervenčních léčebných metod jako je např. volumredukce. V klinické diferenciální diagnostice CHOPN je největším problémem astma bronchiale, dále do diferenciální diagnostiky patří srdeční selhávání, bronchiolitida, chronická eosinofilní bronchitida, cystická fibróza, tuberkulóza, plicní histiocytóza z Langerhansových buněk či lymfangioleiomyomatóza [14, 70].

### 1.9.Léčba

Při léčbě CHOPN je snaha zejména o zmírnění symptomů, zlepšení kvality života, prodloužení života, zpomalení progresu, snížení frekvence akutních exacerbací a zmírnění jejich dopadu na pacienty.

Léčba pacientů s CHOPN je jednak paušální a jednak personalizovaná. Paušální léčba zahrnuje zejména eliminaci škodlivé expozice, inhalační bronchodilatancia a dále nefarmakologické podpůrné programy zahrnující plicní rehabilitaci, kvalitní nutriční, vakcinaci proti chřipce. Součástí je samozřejmě i efektivní léčba komorbidit. Personalizovaná léčba – fenotypicky zaměřená je vedená dle jednotlivých fenotypů. Protože se fenotypy mohou překrývat, je nutné léčbu specifikovat podle přítomné fenotypizační složky. Personalizovaná léčba se rozděluje na farmakologickou a nefarmakologickou. Farmakologická odpovídá specifickému fenotypu pacienta (inhalační  $\beta$ 2-agonista s dlouhodobým účinkem, anticholinergika s dlouhodobým účinkem, inhalační kortikosteroidy, inhibitory fosfodiesterázy, mukoaktivní léčba, antibiotická léčba, ...). Nefarmakologická personalizovaná léčba zahrnuje léčbu plicní kachexie kvalitní nutriční podporou, fyzioterapie u pacientů s bronchiektáziemi a volumredukční výkony u emfyzematózního fenotypu [14]. Volumredukční výkony jsou chirurgické a endoskopické – bronchoskopické. Chirurgické volumredukční výkony spočívají v resekci horních plicních laloků, jsou tedy vyhrazeny pro pacienty s nehomogenním typem plicního emfyzému s maximální postižením v horních plicních lalocích [71]. Bronchoskopická volumredukce je intervenční metoda, při které dochází k vyřazení části plíce, ve které dominuje postižení plic emfyzémem, pomocí chlopně. Chlopně se zavádí do příslušného bronchu bronchoskopicky. Tato metoda není tedy omezena jen pro pacienty s emfyzémem v horních lalocích. Limitována

je však kolaterální plicní ventilací mezi jednotlivými laloky. Nezbytné při indikaci pacienta k zavedení endobronchiálních chlopní je vedle přesného klinického a funkčního vyšetření pacienta i kvalitní CT vyšetření. Na něm je důležité zhodnocení homogenity, či heterogenity plicního emfyzému a kompletnost interlobárních štěrbin. Z pohledu zobrazovacích metod musí být emfyzém heterogenní s jasným expanzivním chováním postižené oblasti (přesun interlobárních fissur od léze, posun mediastinálních struktur a bránice od léze) a interlobia oddělující jednotlivé plicní laloky musejí být kompletní. Hodnocení probíhá ve všech třech rovinách (transversální, koronální a sagitální) na izotropních CT rekonstrukcích [72].

#### 1.10. Česká multicentrická výzkumná databáze CHOPN

V roce 2013 zahájila činnost Česká multicentrická výzkumná databáze CHOPN ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýzy Masarykovy University Brno. Jedná se prospektivní pětiletý program sledování pacientů se závažným stupněm chronické obstrukční plicní nemoci v České republice. Databáze je registrovaná ve Státním ústavu pro kontrolu léčiv pod číslem 1301100001 a na [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) pod identifikací NCT01923051. Projekt byl schválen Multicentrickou etickou komisí v Brně. Celkově je do projektu je zapojeno 14 center – Fakultní nemocnice Hradec Králové, Thomayerova nemocnice, Nemocnice na Bulovce, Fakultní nemocnice v Motole, Fakultní nemocnice Olomouc, Fakultní nemocnice Brno, Fakultní nemocnice Ostrava, Nemocnice České Budějovice, Nemocnice Jihlava, Krajská nemocnice Liberec, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, Fakultní nemocnice Plzeň, Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská nemocnice T.Bati Zlín.

Primárním cílem databáze je sledování reálné letality a morbidity pacientů s CHOPN. Dále má projekt celou řadu sekundárních a terciálních cílů, kterými jsou například: analýza poklesu plicních funkcí v čase, změna dominantních projevů CHOPN a také objasnění, zda klinická (tzv. subjektivní) fenotypizace je ve shodě s tzv. objektivní fenotypizací, která zahrnuje i CT vyšetření plic.

## 2. Cíle disertační práce

Hypotéza disertační práce - nativní CT vyšetření hrudníku významně pomáhá v určení klinického fenotypu CHOPN, zejména při detekci fenotypu s emfyzémem a bronchiektáziemi. CT vyšetření umožňuje odhalení dosud klinicky němých bronchiektázií a zajistit tím správnou fenotypizaci pacientů s možností cílené léčby, která významně zlepšuje kvalitu života pacientů s CHOPN.

### Cíle studie

1. Kvantitativní a kvalitativní analýza přítomnosti radiologických projevů fenotypových skupin pacientů s chronickou obstrukční nemocí plicní na CT plic.
2. Určení jejich relativního zastoupení v rámci souboru pacientů s těžkou formou CHOPN.
3. Porovnání klinicky definovaných fenotypů s radiologickými.
4. Určení, zda a jak CT vyšetření plic přispívá k přesnějšímu zařazení pacientů do fenotypů, a to u fenotypu emfyzematózního a fenotypu s bronchiektáziemi.

### 3. Soubor nemocných, statistická analýza

#### 3.1. Charakteristika souboru

Soubor nemocných byl tvořen pacienty zařazenými do České multicentrické výzkumné databáze CHOPN. Do databáze byli řazeni neselektovaně pacienti se závažnou formou CHOPN ( $FEV_1$  pod 60%) nad 18 let. Vyloučení byli pouze pacienti v terminálním stadiu maligního onemocnění, pacienti s cystickou fibrózou, astmatem či bronchiektáziemi bez CHOPN, pacienti v terminální fázi CHOPN, pacienti nespolupracující a pacienti s výrazně omezenou mobilitou. Všichni zařazení pacienti byli o zařazení do výzkumné databáze detailně informováni, byl nutný jejich písemný souhlas se vstupem do studie a měli možnost kdykoliv bez udání důvodu z registru vystoupit. Při vstupu byla všem pacientům odebrána anamnéza zahrnující – datum stanovení diagnózy, výšku, váhu, BMI, rasu a celkový počet roků strávených ve škole. Dále byly při vstupu do registru hodnoceny současné symptomy – dušnost (hodnocena systémem mMRC), únava, kašel a expektorace hlenová i krvavá. Hodnoceny byly celkové příznaky systémem CAT, kvalita života, počet a závažnost exacerbací. Byla stanovena kategorie CHOPN dle českých standardů a klinicky relevantní fenotyp CHOPN (bronchitický, emfyzematický, ACOS, frekventní exacerbace, plicní kachexie a BCOS). Dále byla zaznamenána informace u kouření, době a počtu vykouřených cigaret a eventuálně riziko pasivního kouření. Nedílnou součástí je záznam o pracovních rizicích a domácích inhalačních rizicích. Dále byly zaznamenány veškeré komorbidity. Součástí zařazení do registru bylo stanovení hladiny alfa-1-antitrypsinu k vyloučení jeho deficiencie. Podrobně byla zaznamenána farmakologická i nefarmakologická léčba CHOPN, vstupní hodnoty krevního tlaku, krevních plynů, charakter poslechového nálezu na plicích, včetně přítomnosti vedlejších dechových artefaktů a deformity hrudního koše. Hodnoceno bylo, zda pacient toleruje horizontálu, při dýchání zapojuje pomocné dýchací svaly, je přítomna centrální či periferní cyanóza, paličkovité prsty či chrůpky. Bylo provedeno plicní funkční onemocnění. Při funkčním vyšetření byly zaznamenány postbronchodilatační hodnoty  $FEV_1$ , FVC, VC max.,  $FEV_1/FVC$ ,  $FEV_1/VC$  max., RV, TLC, RV/TLC, IC/TLC, TLCO%, KCO, FeNO a hodnota bronchodilatačního testu. Dále byl proveden šestiminutový test chůze bez kyslíku a antropometrická měření. Součástí vstupních vyšetření bylo EKG, UZ srdce, zhodnocení léčebné compliance a vyšetření deprese. V rámci zařazení do registru nebyli všichni pacienti rutinně vyšetřováni pomocí CT. Hodnocena byla ve studii CT plic u zařazených pacientů, která byla provedena v rámci pravidelných klinických kontrol, či z jakéhokoliv jiného důvodu v době zařazení či maximálně

během minulých pěti let. CT vyšetření byla u těchto pacientů prováděna dle místních standardů na přístrojích různých firem s rozdílným počtem řad. Do registru byla zařazena pouze CT s rekonstrukcemi s vysokým rozlišením (HRCT). Vyšetření, která nebyla provedena HRCT technikou nebyla v registru vyhodnocena.

Tato práce následně hodnotila pouze pacienty s provedeným a vyhodnoceným CT plic a funkčním plicním vyšetřením zahrnujícím vyšetření reziduálního plicního objemu. Tato selekce umožnila vyhodnocení tzv. objektivních fenotypů, tedy jednotlivých skupin pacientů s CHOPN s objektivizovanými radiologickými a funkčními známkami CHOPN.

### 3.2. Hodnocení CT vyšetření radiologem (Obr. 12)

Všechna hodnocená CT vyšetření byla zaslána do Fakultní nemocnice Hradec Králové, kde jsem následně prováděla hodnocení jako jediný radiolog. Hodnocení bylo prováděno radiologem a následně softwarem Slicer 3D. Tento software byl laskavě zapůjčen dr. Raulem San José, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA.

U všech vyšetření bylo zaznamenáno datum provedení. Následně se provádělo hodnocení přítomnosti plicního emfyzému na základě přítomnosti denzit menších než minus 950 Hounsfieldových jednotek (HU) [6]. Pokud byl emfyzém přítomen, hodnotila se jeho homogenita (tedy rovnoměrná přítomnost emfyzému ve všech plicních lalocích) eventuálně heterogenita (tedy převaha plicního emfyzému v některém nebo některých plicních lalocích). Pokud byl emfyzém hodnocen jako heterogenní, bylo zaznamenáno, ve kterém laloku emfyzém převažuje. Dále byl hodnocen typ plicního emfyzému – centrilobulární, panlobulární, paraseptální bez bul nebo s bulami či pericikatrikózní. Pokud bylo přítomno více typů emfyzému, bylo možno zaznamenat i více typů. Plicní emfyzém se následně hodnotil i na softwaru Slicer jako LAA%, threshold minus 950 HU.


Další hodnocenou jednotkou byla přítomnost bronchiektázií. Bronchy byly hodnoceny jako ektatické, pokud byl poměr průměrů bronchu a doprovodného arterie větší než 1,0 kdekoliv ve vyšetřeném rozsahu. Dalším bodem bylo hodnocení počtu postižených laloků s tím, že ve finálním zpracování byla přítomnost bronchiektázií hodnocena pozitivně pouze, pokud byly bronchiektázie minimálně ve dvou plicních lalocích. Zaznamenán byl typ bronchiektázií – cylindrické, cystické, varikózní. Dále jejich eventuální dominantní výskyt – centrálně / periferně / difusně a kraniálně / bazálně / difuzně. Tíže ektázie byla hodnocena v poměru s doprovodnou arterií – do 33 % průměru doprovodné arterie, do 66 % a nad 66 % průměru.

Následně byla zhodnocena stěna bronchů – její případné rozšíření. Šíře stěny byla hodnocena v poměru k průměru doprovodné arterie – do 33 % průměru doprovodné arterie, do 66 % a nad 66 % průměru. Hodnocení šíře bronchiální stěny, včetně hodnocení plochy bronchiální stěny bylo následně prováděno i softwarem Slicer, kde bylo vyhodnoceno procento plochy stěny bronchu WA % a to na pěti úrovních – úroveň aortálního oblouku, tracheální bifurkace, úroveň jeden centimetr pod tracheální bifurkací, dolní plicní žíly a vrcholu pravé kopule bránice. Softwarem byl hodnocen vždy jeden bronchus z dané úrovně o průměru maximálně 5 mm. Dále byla hodnocena přítomnost mukoidních impakcí ve velkých či malých bronších. Pokud byly mukoidní impakce přítomny, byl zaznamenán počet postižených laloků. Dalším hodnoceným parametrem byla interlobia. Hodnocena byla jejich kompletnost. Vyhodnocení probíhalo ve všech třech rovinách (transverzální, koronální, sagitální). Za kompletní bylo považováno interlobium, které bylo minimálně v jedné rovině kompletní. Hodnocena byla i přítomnost lymfadenopatie a atelektázy. Dalším hodnoceným parametrem byla šíře ascendentní aorty, šíře truncus pulmonalis a poměr těchto hodnot.

### 3.3. Statistické zpracování

Pro hodnocení základních kvantitativních charakteristik souboru byly použity medián, průměr, absolutní a relativní frekvence zastoupení. Vztahy mezi jednotlivými fenotypy a klinickými parametry byly hodnoceny Fisherovým exaktním testem a pomocí neparametrického testu Mann – Whitney. Prolínání jednotlivých fenotypů bylo znázorněno pomocí Vennových diagramů. Statistické zpracování bylo provedeno Institutem biostatistiky a analýzy Masarykovy Univerzity Brno.

Obr. 12: Ukázka hodnocených parametrů v databázi

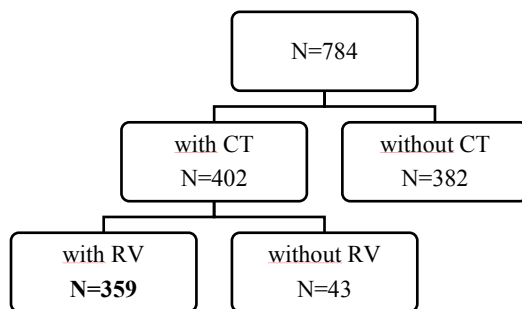
<b>Typ emfyzému</b>	
Centrilobulární	<input checked="" type="checkbox"/>
Panlobulární	<input checked="" type="checkbox"/>
Paraseptální bez bul	<input type="checkbox"/>
Paraseptální s bulami	<input type="checkbox"/>
Pericikartikózní	<input type="checkbox"/>
<b>Bronchiektázie</b>	
Bronchiektázie	Ano
Počet postižených laloků	2
Maximum	Centrálně
Predominance	Bazálně
Převažující typ	Cylindrické
Rozsah postižení dle protokolu	< 33 %
<b>Hodnocení fissur</b>	
Interlobia - levý lalok	Kompletní
Interlobia - pravý lalok - vedlejší	Nekompletní
Interlobia - pravý lalok - hlavní	Kompletní
<b>Další postižení</b>	
Zesílení stěny bronchů	Ne
Rozsah dle protokolu	
Mukózní zátky	Ne
Ve velkých dýchacích cestách (počet postižených laloků)	
V malých dýchacích cestách (počet postižených laloků)	
Atelektáza - počet postižených laloků 	0
Signifikantní lymfadenopatie	Ne

## 4. Výsledky

### 4.1. Celkové počty nemocných

Od května 2013 do ledna 2017 bylo do České multicentrické výzkumné databáze těžké CHOPN zařazeno 784 pacientů. CT vyšetření hrudníku bylo vyhodnoceno u 402 z nich. U zbývajících 382 nebylo CT vyšetření provedeno. Objektivní zhodnocení RV pomocí celotělové pletysmografie bylo provedeno u 359 pacientů ze skupiny 402 pacientů s provedeným CT vyšetřením (obrázek 13).

Obr. 13: Počet zařazených pacientů do České multicentrické výzkumné databáze těžké CHOPN, počet pacientů s CT vyšetřením a zhodnocením reziduálního objemu (RV)



### 4.2. Základní demografie

Základní skupina CHOPN pacientů je tvořena 359 nemocnými. V dále hodnoceném souboru dominují muži 272 (75,8 %) nad ženami 87 (24,2 %). Věkové rozmezí při zařazení do databáze bylo 51 až 78 let, průměr 66 let. Subjekty v naší databázi byly poprvé diagnostikovány jako CHOPN pacienti v 57 (průměr) respektive 58 letech (medián). Bývalými kuřáky bylo 265 pacientů (73,8 %), aktivních kuřáků bylo 70 (19,5 %) a 24 pacientů (6,7 %) patřilo do skupiny celoživotních nekuřáků s jinými inhalačními riziky. BMI se pohyboval v rozmezí 18,1 až 36,8 (průměr 27). Mezi CHOPN pacienty byla u 49 (13,6 %) nalezena anamnestická zmínka o



přítomnosti atopie, u 39 (10,9 %) pak byl pozitivní údaj o přítomnosti průduškového astmatu v předchorobí (tabulka 1).

#### 4.3. Symptomy CHOPN

Více jak dvě třetiny nemocných (69,4 %) trpělo v době zařazení do databáze dušností při běžné chůzi po rovině (dušnost dle mMRC škály  $\geq 2$ ). Průměrná hodnota komplexního symptomového skóre CAT našich nemocných dosahovala hodnoty 16,4. Chronickou přítomnost kašle udávalo 249 CHOPN nemocných (69,4 %) a 225 (62,7 %) dlouhodobou expektoraci, z toho 27 (7,5 %) s příměsí hnisu a 10 (2,8 %) s příměsí krve. 163 osob (47,2 %) trápila trvalá únava (tabulka 1).

#### 4.4. Výskyt exacerbací

Nemocní s CHOPN v databázi nejčastěji trpěli jednou akutní exacerbací ročně (průměr 1,2, medián 1,0). Častěji šlo o ambulantně zvládnutý typ exacerbace (průměr 0,8) (tabulka 1).

#### 4.5. Plicní funkce

Naši pacienti patřili zejména do skupiny CHOPN nemocných s těžkým stupněm bronchiální obstrukce ( $FEV_1$  43,6 % - průměr, 44,2 % - medián). Reziduální plicní objem byl průměrně 198 % náležitých hodnot (medián 195 %, rozmezí 112 až 305 %) tedy v pásmu středně významné plicní hyperinflace.

#### 4.6. Klasifikace CHOPN dle GOLD

GOLD klasifikace přináší následující distribuci CHOPN A-D: kategorií A 5,5 %, B 14,5 %, C 6,6 %, D 73,4 % (tabulka 1).

#### 4.7. Klasifikace CHOPN dle fenotypů

Naše populace nemocných byla značně heterogenní. Výskyt klinických fenotypů popsany pomocí španělského způsobu (jeden pacient jeden fenotyp) byl následující: ACOS fenotyp 13 %, NON-AE 59 %, AE CB 20 %, AE NON-CB 7,5 %. Distribuce českých fenotypických rysů (jeden pacient může být popsán jedním či více „fenotypickými značkami“)

ukázala přítomnost chronické bronchitidy u 63 % osob, CT známky emfyzému u 76 % nemocných, přítomnost bronchiektázií u 32 % pacientů s těžkým CHOPN. Současné rysy průduškového astmatu a CHOPN vykazovalo 3,5 % nemocných. 16 % CHOPN subjektů mělo kachexii. A 33 % pacientů trpělo opakovanými exacerbacemi (tabulka 1).

Tab 1: Obecná charakteristika souboru

Demography		
Sex – men		272 (75.8%)
Age at inclusion		N=359; 66.1 (8.4); 66.3 (51.4; 78.9)
Age at diagnosis		N=334; 57.1 (11.3); 58.4 (37.1; 72.1)
BMI		N=359; 27.0 (5.5); 26.6 (18.1; 36.8)
Smoking	Ex-smoker	265 (73.8%)
	Non-smoker	24 (6.7%)
	Smoker	70 (19.5%)
Symptoms		
Dyspnoea – mMRC	0	26 (7.2%)
	1	84 (23.4%)
	2	149 (41.5%)
	3	53 (14.8%)
	4	47 (13.1%)
CAT		N=358; 16.4 (7.7); 16.0 (4.0; 29.0)
Fatigue		163 (47.2%)
Cough		249 (69.4%)
Expectoration		225 (62.7%)
Purulent expectoration		27 (7.5%)
Bloody expectoration		10 (2.8%)
Atopy		49 (13.6%)
Asthma		39 (10.9%)
Exacerbations in last year		
Moderate		N=359; 0.8 (1.3); 0.0 (0.0; 3.0)
> 0		147 (40.9 %)
Requiring hospitalisation		N=359; 0.5 (0.8); 0.0 (0.0; 2.0)
> 0		107 (29.8 %)
Total		N=359; 1.2 (1.6); 1.0 (0.0; 4.0)
> 0		195 (54.3%)
Pulmonary functions		
FEV1 (% NV)		N=359; 43.6 (11.5); 44.2 (24.9; 59.5)
RV (% NV)		N=359; 197.9 (58.6); 194.8 (112.0; 305.0)

Phenotypes		
Czech	Bronchitic	225 (62.7%)
	Emphysematous	247 (75.5%)
	BCOS	101 (31.5%)
	ACOS	10 (3.5%)
	Exacerbator	118 (32.9%)
	Cachexia	56 (15.6%)
Spanish	ACOS	47 (13.1%)
	NON-AE	212 (59.1%)
	AE CB	73 (20.3%)
	AE NON-CB	27 (7.5%)
GOLD		
GOLD (A–D)	A	19 (5.5%)
	B	50 (14.5%)
	C	23 (6.6%)
	D	254 (73.4%)

#### 4.8. CT známky bronchiektázií

Na CT byly signifikantní bronchiektázie přítomny u 120 pacientů (37,4 %) z 321 zhodnocených, z toho u 113 (95 %) byly cylindrické, u 4 (3,4 %) cystické a pouze u 2 (1,7 %) byly varikózní. U jednoho pacienta nebyl typ bronchiektázií popsán. Drtivá většina – tedy 103 pacientů (85,8 %) mělo bronchiektázie malého (do 33 % průměru doprovodné arterie) rozsahu (tabulka 2).

#### 4.9. CT známky emfyzému

Radiologicky přesvědčivé známky plicního emfyzému na CT mělo 247 pacientů (75,5%) ze 327 pacientů. Heterogenní distribuce emfyzému byla u většiny pacientů s emfyzémem, tedy u 63,8 % (153 nemocných). Centrilobulární, respektive panlobulární varianta byla patrná u 59,5 % respektive 44,5 % osob (tedy ve 147 respektive ve 110 případech). Bulózní emfyzém byl nepoměrně vzácnější (u 33 tedy 13,4 % pacientů) (tabulka 2).

#### 4.10. Současný výskyt bronchiektázií a emfyzému

Emfyzém společně s bronchiektáziemi byl přítomen u 92 pacientů ze 321 hodnotitelných (28,7 %). Bronchiální stěna byla zesílená ve 134 případech (42,4 %) z 316 hodnotitelných. Z toho v 77 případech (58,3 %) bylo přítomno zesílení bronchiální stěny prvního stupně (do 33 % průměru doprovodné arterie). Naopak nejtěžší stupeň zesílení bronchiální stěny byl nalezen ve 12 případech (9,1 %). Jak bylo uvedeno výše, 76 % osob trpělo emfyzémem a 32 % přítomností bronchiektázií. Oba fenotypické rysy byly přítomny u 23 % CHOPN subjektů (tabulka 2).

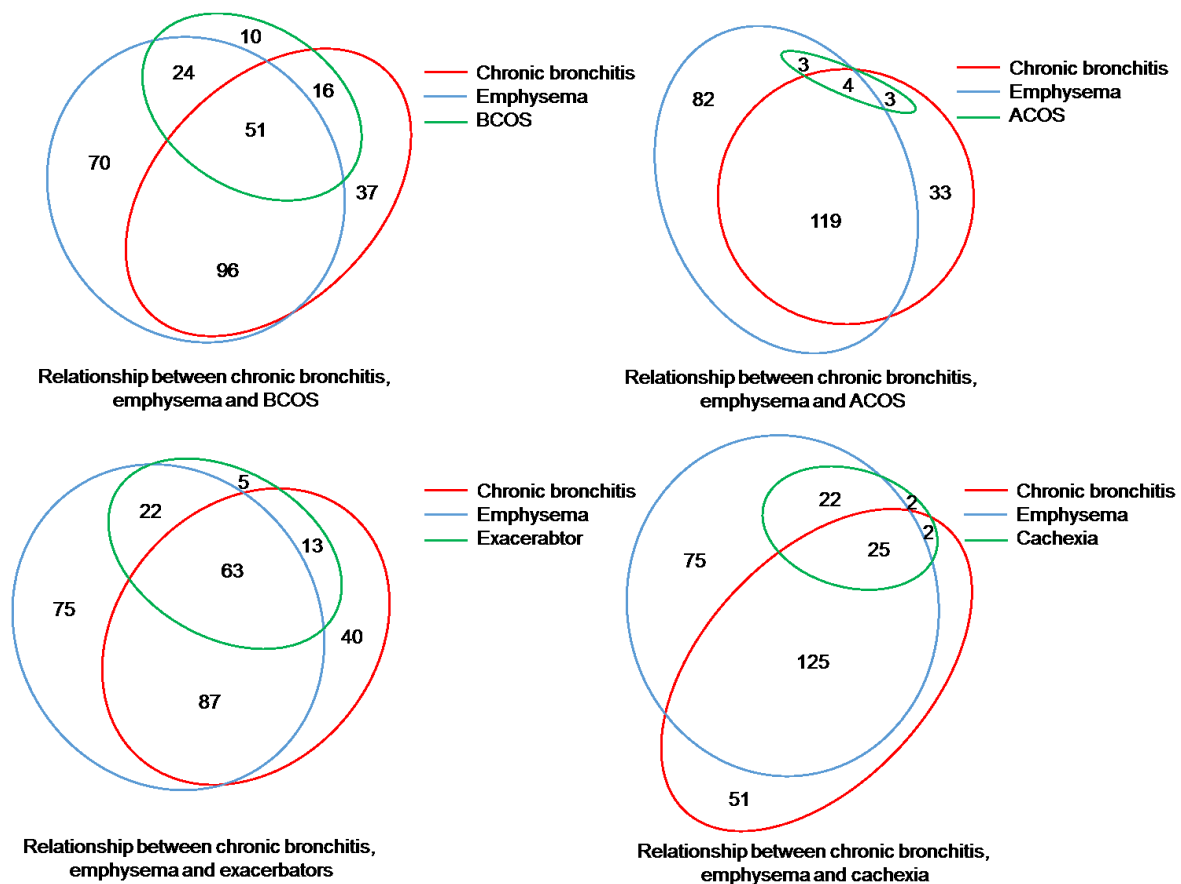
Tab 2: Popisná statistika soubor – jednotlivé zastoupení pacientů s bronchiektáziemi, emfyzémem, zesílením bronchiální stěny a objektivních fenotypů.

Characteristic (Valid N)		N (%)
Bronchiectasis (N=321)		120 (37.4%)
Type of bronchiectasis (N=119)	Cylindrical	113 (95.0%)
	Cystic	4 (3.4%)
	Varicose	2 (1.7%)
Range of bronchiectasis (N=120)	< 33%	103 (85.8%)
	33–66%	12 (10.0%)
	> 66%	5 (4.2%)
Emphysema (N=327)		247 (75.5%)
Kind of emphysema (N=240)	Heterogeneous	153 (63.8%)
	Homogeneous	87 (36.3%)
Type of emphysema (N=247)	Centrilobular	147 (59.5%)
	Panlobular	110 (44.5%)
	Paraseptal without bul	28 (11.3%)
	Paraseptal with bul	33 (13.4%)
	Paracicatricial	2 (0.8%)
Mucus plugs in the small airways (N=54)		31 (57.4%)
Bronchial wall thickening (N=316)		134 (42.4%)
Range of bronchial wall thickening (N=132)	< 33%	77 (58.3%)
	33–66%	43 (32.6%)
	> 66%	12 (9.1%)
Bronchiectasis + emphysema (N=321)		92 (28.7%)
Bronchiectasis + bronchial wall thickening (N=321)		73 (22.7%)
Emphysema + bronchial wall thickening (N=319)		100 (31.3%)
Bronchiectasis + emphysema + bronchial wall thickening (N=321)		54 (16.8%)
Phenotypes – objective definition	Emphysematous (N=327)	247 (75.5%)
	BCOS (N=321)	101 (31.5%)
	Emphysematous + BCOS (N=321)	75 (23.4%)

#### 4.11. Překrývání fenotypických rysů

Vzájemné překrývání dvou základních (bronchitického a emfyzematického) typů CHOPN s dalším fenotypickým rysem je dobře patrné na obrázku 2. Postupnou kombinací všech šesti fenotypických rysů přináší čtyři proporcionální Vennovy diagramy (obrázek 14). Z tohoto obrázku je patrné, že některé fenotypické rysy (jako například plicní kachexie) jsou přítomny téměř výhradně (v 94 %) u nemocných s plicním emfyzémem. Naopak frekventní exacerbace jsou symetricky rozloženy mezi oba hlavní typy CHOPN – emfyzematický a bronchitický (obrázek 14).

Obr. 14: Vztah mezi jednotlivými fenotypy znázorněný pomocí Vennových diagramů



#### 4.12. Subjektivní versus objektivní hodnocení fenotypu

Analýza CT hrudníku přináší zásadní informace o přítomnosti plicního emfyzému a bronchiektázií. To dobře ukazuje tabulka 3 – porovnávací subjektivní fenotyp (určený lékařem během zařazení pacienta, bez znalosti CT) a objektivní fenotyp (zpětně posouzený za pomoci všech anamnestických a klinických dat spolu s hodnocením CT hrudníku) určené u pacientů s těžkou formou CHOPN v rámci databáze. Zejména bronchiektázie jsou subjektivním pohledem (tedy bez CT) silně podhodnocené, neboť byly popsány pouze ve 25 případech. Ve skutečnosti jimi trpělo (ve dvou a více lalocích) 101 nemocných s těžkou formou CHOPN v naší databázi. Mírně podhodnocena byla i přítomnost plicního emfyzému (224 osob subjektivně, 247 osob objektivně).

Tab 3: Porovnání subjektivních a objektivních fenotypů

		Objective		
		Bronchitic	Emphysematous	BCOS
Subjective		N=225	N=247	N=101
Bronchitic	N=188	170 (75.6%)	118 (47.8%)	55 (54.5%)
Emphysematous	N=224	117 (52.0%)	179 (72.5%)	60 (59.4%)
BCOS	N=25	19 (8.4%)	15 (6.1%)	17 (16.8%)

#### 4.13. Přítomnost versus nepřítomnost bronchiektázií

Ve skupině CHOPN nemocných s bronchiektáziemi nebyl patrný signifikantně vyšší počet kuřáků ani ex-kuřáků ve srovnání se skupinou pacientů bez přítomných bronchiektázií na CT hrudníku. Naše analýza sice ukázala na častější výskyt kašle, hlenové, hnisavé i krvavé expektorace u pacientů s bronchiektáziemi, nicméně rozdíly nedosáhly statistické významnosti (tabulka 4). Interlobia v obou plicních křídlech vykazují značnou variabilitu a to bez závislosti na přítomnosti bronchiektázií. Pacienti s bronchiektáziemi mají signifikantně nižší BMI i střední obvod paže. Subjektivně hodnocený pocit dušnosti nevykazoval signifikantní rozdíl mezi pacienty s bronchiektáziemi a bez nich. Nicméně komplexnější pohled na respirační symptomy reprezentovaný pomocí CAT skóre prokázal větší úroveň postižení u CHOPN nemocných s přítomností bronchiektázií (tabulka 4). Plicní funkce nebyly u pacientů s bronchiektáziemi signifikantně rozdílné v porovnání s pacienty bez bronchiektázií. Statické významnosti dosáhl rozdíl v parametru zesílení bronchiální stěny, tento parametr byl výraznější u pacientů s bronchiektáziemi – 66 % těchto pacientů mělo zesílenou bronchiální stěnu v porovnání se 31 % osob bez bronchiektázií (tabulka 5). Dále 27 % nemocných s bronchiektáziemi vykazovalo přítomnost hlenových zátek v porovnání se 14 % pacientů bez bronchiektázií (tabulka 5).



Tab 4: Charakteristika fenotypu CHOPN s bronchiektáziami

		BCOS phenotype		P-value
		No	Yes	
Smoking	Ex-smoker	166 (75.5%)	67 (66.3%)	0.156
	Non-smoker	13 (5.9%)	11 (10.9%)	
	Smoker	41 (18.6%)	23 (22.8%)	
Cough		144 (65.5%)	76 (75.2%)	0.093
Expectoration		133 (60.5%)	67 (66.3%)	0.324
Purulent expectoration		14 (6.4%)	10 (9.9%)	0.262
Bloody expectoration		3 (1.4%)	5 (5.0%)	0.114
Interlobia – left	Incomplete	58 (29.9%)	30 (33.3%)	0.583
	Complete	136 (70.1%)	60 (66.7%)	
Interlobia – right ancillary	Incomplete	147 (75.4%)	70 (78.7%)	0.652
	Complete	48 (24.6%)	19 (21.3%)	
Interlobia – right main	Incomplete	74 (37.9%)	42 (47.2%)	0.154
	Complete	121 (62.1%)	47 (52.8%)	
Fatigue		103 (49.3%)	41 (41.4%)	0.222
BMI		N=220; 27.2 (18.4; 37.7)	N=101; 26.0 (18.1; 33.8)	<b>0.029</b>
Mid arm circumference		N=168; 25.7 (19.5; 31.4)	N=75; 24.6 (19.0; 29.7)	<b>0.014</b>
BMI < 21		30 (13.6%)	20 (19.8%)	0.185
Dyspnoea	0	13 (5.9%)	9 (8.9%)	0.705
	1	51 (23.2%)	24 (23.8%)	
	2	94 (42.7%)	41 (40.6%)	
	3	35 (15.9%)	12 (11.9%)	
	4	27 (12.3%)	15 (14.9%)	
CAT		N=219; 15.0 (3.0; 28.0)	N=101; 17.0 (4.0; 31.0)	<b>0.045</b>
Exacerbations – Moderate		N=220; 0.0 (0.0; 3.0)	N=101; 0.0 (0.0; 3.0)	<b>0.036</b>
Exacerbations – Requiring hospitalisation		N=220; 0.0 (0.0; 2.0)	N=101; 0.0 (0.0; 2.0)	0.974
Exacerbations – Total		N=220; 1.0 (0.0; 4.0)	N=101; 1.0 (0.0; 5.0)	0.241
FEV1 (%)		N=220; 44.8 (26.4; 60.2)	N=101; 44.7 (24.7; 59.1)	0.448
RV (%)		N=220; 200.0 (108.0; 287.5)	N=101; 194.0 (124.0; 309.3)	0.399

Tab 5: Vztah mezi fenotypem CHOPN s bronchiektáziemi a emfyzematózních fenotypem na zesílení bronchiální stěny a přítomnost mukoidních impakcí

	Emphysematous phenotype		P-value	BCOS phenotype		P-value
	No	Yes		No	Yes	
Emphysema	0 (0.0%)	247 (100.0%)	-	166 (75.5%)	75 (74.3%)	0.890
Bronchiectasis	28 (35.0%)	92 (38.2%)	0.690	19 (8.6%)	101 (100.0%)	-
Bronchial wall thickening	34 (44.2%)	100 (41.8%)	0.791	67 (31.2%)	67 (66.3%)	<b>&lt; 0.001</b>
Mucus plugs	17 (22.7%)	39 (16.5%)	0.231	30 (14.1%)	26 (26.5%)	<b>0.011</b>

#### 4.14. Přítomnost versus nepřítomnost emfyzému

Ve skupině pacientů s objektivizovanou přítomností plicního emfyzému bylo signifikantně vyšší procento kuřáků a ex-kuřáků. Nebyl prokázán výraznější kašel, či expektorace u pacientů s přítomným emfyzémem. Interlobia vykazovala značnou variabilitu jak u pacientů s emfyzémem, tak bez něj. Signifikantně významný rozdíl byl nalezen ve všech parametrech tělesného složení. Hodnota BMI u pacientů s plicním emfyzémem byla významně nižší než u pacientů bez emfyzému. Dosahovala průměrných hodnot 25,6 (rozmezí 18 – 34,1), naproti tomu u pacientů bez emfyzému byla hodnota průměrně 31,2 (rozmezí 21,2 – 39,3). U pacientů s plicním emfyzémem byl současně významně redukován střední obvod svalstva paže na nedominantní končetině. Oba běžné nástroje pro posouzení symptomů (dušnost dle mMRC škály i CAT skóre) byly signifikantně více vyjádřeny u osob s CT známkami plicního emfyzému (tabulka 6).

Tab 6: Charakteristika emfysematózného fenotypu CHOPN

		Emphysematous phenotype		P-value
		No	Yes	
Smoking	Ex-smoker	55 (68.8%)	183 (74.1%)	<b>0.003</b>
	Non-smoker	13 (16.3%)	11 (4.5%)	
	Smoker	12 (15.0%)	53 (21.5%)	
Cough		58 (72.5%)	166 (67.2%)	0.409
Expectoration		53 (66.3%)	150 (60.7%)	0.427
Purulent expectoration		3 (3.8%)	21 (8.5%)	0.218
Bloody expectoration		2 (2.5%)	7 (2.8%)	0.999
Interlobia – left	Incomplete	22 (31.0%)	66 (31.0%)	0.999
	Complete	49 (69.0%)	147 (69.0%)	
Interlobia – right ancillary	Incomplete	53 (75.7%)	164 (76.6%)	0.872
	Complete	17 (24.3%)	50 (23.4%)	
Interlobia – right main	Incomplete	30 (42.9%)	86 (40.2%)	0.780
	Complete	40 (57.1%)	128 (59.8%)	
Fatigue		36 (46.8%)	112 (47.5%)	0.999
BMI		N=80; 31.2 (21.2; 39.3)	N=247; 25.6 (18.0; 34.1)	<b>&lt; 0.001</b>
Mid arm circumference		N=62; 27.3 (22.3; 33.5)	N=185; 24.5 (19.1; 29.4)	<b>&lt; 0.001</b>
BMI < 21		4 (5.0%)	47 (19.0%)	<b>0.002</b>
Dyspnoea	0	11 (13.8%)	12 (4.9%)	<b>0.026</b>
	1	16 (20.0%)	61 (24.7%)	
	2	37 (46.3%)	100 (40.5%)	
	3	11 (13.8%)	37 (15.0%)	
	4	5 (6.3%)	37 (15.0%)	
CAT		N=80; 13.5 (3.0; 26.0)	N=246; 17.0 (4.0; 29.0)	<b>0.001</b>
Exacerbations – Moderate		N=80; 0.0 (0.0; 2.0)	N=247; 0.0 (0.0; 3.0)	0.279
Exacerbations – Requiring hospitalisation		N=80; 0.0 (0.0; 2.0)	N=247; 0.0 (0.0; 2.0)	0.850
Exacerbations – Total		N=80; 1.0 (0.0; 3.5)	N=247; 1.0 (0.0; 4.0)	0.205
FEV1 (%)		N=80; 51.2 (28.2; 59.6)	N=247; 43.8 (25.7; 60.0)	<b>0.003</b>
RV (%)		N=80; 159.7 (97.7; 271.3)	N=247; 204.8 (123.0; 309.3)	<b>&lt; 0.001</b>

#### 4.15. Současná přítomnost bronchiektázií a emfyzému

Celkem 75 pacientů (ze 120) s bronchiektáziemi mělo zároveň plicní emfyzém. Pacienti této skupiny se lišili od zbytku nemocných z databáze stran symptomů a tělesného složení. Nemocní s kombinací obou výše uvedených fenotypických rysů mají větší riziko hnisavé expektorace, vykašlávání krve a současně nižší indexy tělesné hmotnosti a nižší střední obvod paže. Oba fenotypické rysy jsou spojeny s výraznější přítomností respiračních symptomů (signifikantně vyšší hodnota CAT) (tabulka 7).

Tab 7: Charakteristika pacientů s emfyzémem i bronchiektáziemi

		Emphysematous + BCOS phenotype		P-value
		No	Yes	
Smoking	Ex-smoker	183 (74.4%)	50 (66.7%)	0.279
	Non-smoker	19 (7.7%)	5 (6.7%)	
	Smoker	44 (17.9%)	20 (26.7%)	
Cough		162 (65.9%)	58 (77.3%)	0.066
Expectoration		149 (60.6%)	51 (68.0%)	0.277
Purulent expectoration		14 (5.7%)	10 (13.3%)	<b>0.042</b>
Bloody expectoration		3 (1.2%)	5 (6.7%)	<b>0.019</b>
Interlobia – left	Incomplete	67 (30.7%)	21 (31.8%)	0.880
	Complete	151 (69.3%)	45 (68.2%)	
Interlobia – right ancillary	Incomplete	164 (75.2%)	53 (80.3%)	0.508
	Complete	54 (24.8%)	13 (19.7%)	
Interlobia – right main	Incomplete	85 (39.0%)	31 (47.0%)	0.256
	Complete	133 (61.0%)	35 (53.0%)	
Fatigue		113 (48.3%)	31 (41.9%)	0.352
BMI		N=246; 27.2 (18.6; 37.4)	N=75; 25.1 (17.7; 33.1)	<b>0.004</b>
Mid arm circumference		N=187; 25.8 (19.5; 31.4)	N=56; 23.8 (18.6; 28.7)	<b>0.001</b>
BMI < 21		34 (13.8%)	16 (21.3%)	0.145
Dyspnoea	0	18 (7.3%)	4 (5.3%)	0.725
	1	57 (23.2%)	18 (24.0%)	
	2	104 (42.3%)	31 (41.3%)	
	3	38 (15.4%)	9 (12.0%)	
	4	29 (11.8%)	13 (17.3%)	
CAT		N=245; 15.0 (3.0; 28.0)	N=75; 18.0 (5.0; 34.0)	<b>0.001</b>
Exacerbations – Moderate		N=246; 0.0 (0.0; 2.0)	N=75; 0.0 (0.0; 5.0)	<b>0.045</b>
Exacerbations – Requiring hospitalisation		N=246; 0.0 (0.0; 2.0)	N=75; 0.0 (0.0; 3.0)	0.645
Exacerbations – Total		N=246; 1.0 (0.0; 4.0)	N=75; 1.0 (0.0; 5.0)	0.269
FEV1 (%)		N=246; 45.1 (26.4; 60.1)	N=75; 43.8 (23.7; 59.4)	0.213
RV (%)		N=246; 193.6 (108.0; 291.0)	N=75; 199.0 (128.0; 314.0)	0.055

#### 4.16. Vztah klinických parametrů a známek emfyzému a bronchiectázií

Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi pacienty s emfyzémem, bronchiectáziemi či emfyzémem a bronchiectáziemi v hodnotách krevního tlaku, saturace O<sub>2</sub>, deformitách hrudníku, přítomnosti vedlejších dýchacích fenoménů, intoleranci horizontály, atypických pohybech hrudníku v průběhu dýchání, krepitací, centrální či periferní cyanózy či přítomnosti paličkovitých prstů (tabulky 8,9,10).

Tab 8: Emfyzematózní fenotyp ve vztahu ke klinickým parametrům

	Emphysematous phenotype		P-value
	No	Yes	
HR according physical examination (/ 1 min)	N=80; 78.0 (59.0; 100.0)	N=247; 84.0 (62.0; 108.0)	<b>0.003</b>
O2 saturation oximetry (%)	N=80; 94.0 (83.5; 98.0)	N=247; 94.0 (86.0; 97.0)	0.802
BR according physical examination (/ 1 min)	N=80; 18.0 (12.0; 27.0)	N=247; 18.0 (12.0; 28.0)	0.921
Systolic blood pressure (mmHg)	N=80; 135.0 (110.0; 160.0)	N=247; 135.0 (110.0; 160.0)	0.948
Diastolic blood pressure (mmHg)	N=80; 80.0 (61.5; 100.0)	N=247; 80.0 (64.0; 95.0)	0.169
Presence of clearly prolonged exhalation	21 (26.3%)	80 (32.4%)	0.332
Presence of dry exhalation phenomena (wheezing/squeaks)	18 (22.5%)	48 (19.4%)	0.631
Chest deformity	20 (25.3%)	68 (27.6%)	0.772
Respiratory excursions (I/E of nipple) (mm)	N=61; 25.0 (7.0; 60.0)	N=171; 25.0 (5.0; 55.0)	0.462
Intolerance horizontals	10 (13.0%)	31 (13.0%)	0.999
Wiring accessory respiratory muscles or paradoxical abdominal breathing	4 (5.1%)	33 (13.6%)	<b>0.042</b>
Systolic lifting the sternum	0 (0.0%)	2 (0.8%)	0.999
Reinforced II. sound over pulmonary artery	3 (3.9%)	8 (3.3%)	0.733
Central cyanosis	8 (10.1%)	31 (12.8%)	0.692
Peripheral cyanosis	2 (2.5%)	20 (8.3%)	0.121
Peripheral oedema	10 (12.7%)	26 (10.7%)	0.682
Clubbing	10 (13.2%)	56 (23.6%)	0.054
Crackles	6 (7.8%)	29 (12.2%)	0.404

Tab 9: Fenotyp CHOPN s bronchiectáziem ve vztahu ke klinickým parametrům

	BCOS phenotype		P-value
	No	Yes	
HR according physical examination (/ 1 min)	N=220; 82.0 (62.5; 107.0)	N=101; 84.0 (58.0; 110.0)	0.787
O2 saturation oximetry (%)	N=220; 94.0 (85.5; 98.0)	N=101; 94.0 (85.0; 97.0)	0.734
BR according physical examination (/ 1 min)	N=220; 18.0 (12.0; 27.5)	N=101; 18.0 (12.0; 28.0)	0.394
Systolic blood pressure (mmHg)	N=220; 135.0 (110.0; 160.0)	N=101; 135.0 (110.0; 160.0)	0.186
Diastolic blood pressure (mmHg)	N=220; 80.0 (64.0; 100.0)	N=101; 80.0 (60.0; 90.0)	0.692
Presence of clearly prolonged exhalation	61 (27.7%)	39 (38.6%)	0.053
Presence of dry exhalation phenomena (wheezing/squeaks)	39 (17.7%)	27 (26.7%)	0.075
Chest deformity	60 (27.4%)	28 (28.0%)	0.999
Respiratory excursions (I/E of nipple) (mm)	N=148; 25.0 (5.0; 50.0)	N=80; 25.0 (7.5; 60.0)	0.150
Intolerance horizontals	30 (14.2%)	11 (11.2%)	0.589
Wiring accessory respiratory muscles or paradoxical abdominal breathing	23 (10.6%)	13 (13.1%)	0.568
Systolic lifting the sternum	0 (0.0%)	2 (2.0%)	0.098
Reinforced II. sound over pulmonary artery	5 (2.3%)	5 (5.1%)	0.297
Central cyanosis	26 (12.0%)	13 (13.1%)	0.854
Peripheral cyanosis	17 (7.8%)	5 (5.1%)	0.478
Peripheral oedema	29 (13.4%)	7 (7.1%)	0.127
Clubbing	42 (20.0%)	22 (22.4%)	0.652
Crackles	23 (10.9%)	12 (12.2%)	0.704



Tab 10: Emfyzematózní fenotyp v kombinaci s bronchiektáziemi ve vztahu ke klinickým parametrům

	Emphysematous + BCOS phenotypes		P-value
	No	Yes	
HR according physical examination (/ 1 min)	N=246; 81.5 (62.0; 107.0)	N=75; 84.0 (58.0; 110.0)	0.360
O2 saturation oximetry (%)	N=246; 94.0 (85.0; 98.0)	N=75; 94.0 (86.0; 97.0)	0.845
BR according physical examination (/ 1 min)	N=246; 18.0 (12.0; 28.0)	N=75; 18.0 (12.0; 28.0)	0.424
Systolic blood pressure (mmHg)	N=246; 135.0 (110.0; 160.0)	N=75; 132.0 (110.0; 160.0)	0.235
Diastolic blood pressure (mmHg)	N=246; 80.0 (64.0; 99.0)	N=75; 80.0 (60.0; 90.0)	0.688
Presence of clearly prolonged exhalation	69 (28.0%)	31 (41.3%)	<b>0.033</b>
Presence of dry exhalation phenomena (wheezing/squeaks)	46 (18.7%)	20 (26.7%)	0.144
Chest deformity	66 (27.0%)	22 (29.3%)	0.768
Respiratory excursions (I/E of nipple) (mm)	N=169; 25.0 (5.0; 60.0)	N=59; 25.0 (5.0; 55.0)	0.314
Intolerance horizontals	31 (13.1%)	10 (13.7%)	0.846
Wiring accessory respiratory muscles or paradoxical abdominal breathing	23 (9.5%)	13 (17.6%)	0.062
Systolic lifting the sternum	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0.054
Reinforced II. sound over pulmonary artery	6 (2.5%)	4 (5.5%)	0.252
Central cyanosis	28 (11.6%)	11 (14.9%)	0.427
Peripheral cyanosis	17 (7.0%)	5 (6.8%)	0.999
Peripheral oedema	31 (12.8%)	5 (6.8%)	0.209
Clubbing	47 (20.0%)	17 (23.3%)	0.620
Crackles	25 (10.6%)	10 (13.7%)	0.526

## 5. Diskuze

CHOPN je velmi závažné plicní onemocnění s vysokou morbiditou a letalitou. Vzhledem k vzrůstající incidenci se toto onemocnění stává výrazným socioekonomickým problémem celosvětově [16]. Předpokládá se, že do roku bude CHOPN 2030 třetí nejčastější příčinou smrti. Pacienti s touto chorobou jsou velmi heterogenní skupinou, proto unifikovaná léčba nevede k úspěchu. V současné době je rozlišováno několik fenotypů s velmi rozdílnou prognózou a různě rychlou progresí onemocnění [34]. Z toho důvodu je nutné pacienty včas identifikovat a následně správně léčit. Poddiagnostikovanost je celosvětová vysoká [73].

Dle WHO je diagnóza CHOPN většinou stanovena mezi 40-50 rokem věku. V naší studii byl medián stanovení diagnózy 58 let (37 až 72 let). Tento rozdíl je nejspíše dán jednou z podmínek zařazení do registru, tedy pokročilost choroby, kterou je pokles FEV<sub>1</sub> pod 60 %. Jednalo se tedy pouze o pacienty s těžkou formou nemoci.

V námi vyhodnoceném souboru výrazně převažovali muži, což je v souladu s celosvětovou prevalencí CHOPN [74, 75].

Bronchiální obstrukce vyjádřená faktorem FEV<sub>1</sub> byla s průměrnou hodnotou 43,6 % (24,9 % - 59,5 %). Dle hodnocení GOLD [3] byla více než polovina pacientů v kategorii minimálně GOLD C – pacienti s těžkou nebo velmi těžkou obstrukcí a/nebo častými exacerbacemi.

Za nejrizikovější faktor vzniku CHOPN je považováno aktivní či pasivní kouření, což jsme potvrdili. Celkem 335 pacientů (93,3 %) v době zařazení do studie kouřilo, či bylo bývalými kuřáky.

Hodnoty BMI vykazovaly značnou variabilitu od hraniční podváhy až k obezitě. Žádný z pacientů nebyl v pásmu morbidní obezity. Průměrné BMI bylo 27,0, což je ve shodě s americko – španělskou studií z roku 2014 [76]. BMI je prognosticky důležitým faktorem, nižší hodnoty BMI jsou u pacientů s CHOPN spojeny s vyšší letalitou [77] a to nezávisle na tíži onemocnění [78]. Na druhou stranu je však nutno podotknout, že je v literatuře udáván i tzv. „paradox obezity“, kdy pacienti s CHOPN v pásmu nadváhy či obezity, mají nižší riziko úmrtí [76, 79 - 81]. Patofyziologický proces paradoxu obezity nebyl dosud objasněn [81]. Pokles FEV<sub>1</sub> je signifikantně nižší u mužů, předpokládá se vliv pohlaví na progresi bronchiální obstrukce [82].

Jedním z primárních klinických symptomů CHOPN je dušnost [83]. Dle škály mMRC pociťovalo v době zařazení do studie závažnou dušnost (tedy dušnost, která se vyskytuje již při běžné chůzi porovinně) celkem 249 pacientů (69,4 %). Tedy více jak dvě třetiny pacientů pociťuje tento symptom jako velmi obtěžující, který nemocné omezuje v běžných denních

aktivitách a podílí se výrazně na snížení kvality života pacientů [84, 85]. Dalším primárním klinických symptomem je kašel. Je subjektivně vnímán také jako limitující faktor. Kašlem trpělo 249 pacientů (69,4 %), což koreluje s literárními údaji, např. Smith a Woodcock popisují kašel u 70 % pacientů [86]. Přítomnost kašle výrazně ovlivňují - chronický zánět, snížená mukociliární clearance a mukózní hypersekrece [65, 87]. Nicméně kašel je spojen i s přítomností bronchiectázií [88] a gastroesofageálního refluxu [89].

Při CT vyšetření byly bronchiectázie (minimálně ve dvou lalocích) přítomny u 120 pacientů (37,4 %) s jasnou převahou (95 %) bronchiectázií cylindrického typu menšího rozsahu – do 33 % průměru doprovodné arterie. Hodnoceni byli pouze pacienti s přítomnými bronchiectáziami minimálně ve dvou lalocích, protože ojedinělá bronchiectázie se může vyskytnout i u zdravých jedinců [90]. Cylindrické bronchiectázie jsou nejčastějším typem bronchiectázií obecně, nejen u pacientů s CHOPN [91]. Neprokázali jsem rozdílnou četnost bronchiectázií u kuřáků či exkuřáků. Přítomnost bronchiectázií je spojena s častějším výskytem kašle a expektorací vzhledem ke zhoršení mukociliární clearance a prokázaným zvýšeným známkám zánětu v dýchacích cestách [88]. I v naší studii jsme prokázali častější výskyt kašle a mukoidních impakcí u těchto pacientů. Tyto hodnoty však nevykazovaly statistickou významnost, což je dáno nejspíše pouze nedostatečným počtem hodnocených pacientů. Statisticky signifikantně významné však bylo u pacientů s bronchiectáziami přítomné zesílení bronchiální stěny. Zesílení stěny bronchů je, u pacientů s CHOPN, přímou známkou chronické bronchitidy [62]. Nepotvrdili jsme literárně udávanou negativní korelaci mezi přítomností bronchiectázií a hodnotou FEV<sub>1</sub> [92], což by se dalo vysvětlit zařazením pouze pacientů s těžkou formou CHOPN (průměrná hodnota FEV<sub>1</sub> v celém souboru byla 43,6 %). Dušnost nebyla u pacientů s bronchiectáziami častější, nicméně dušnost je spojována zejména s emfyzematózním fenotypem.

Za významné zjištění považuji průkaz značného klinického podhodnocení v posuzování přítomnosti bronchiectázií. Správně rozpoznány klinikem byly jen u 17 pacientů (16,8 %). Z našich nálezů jednoznačně vyplývá nezastupitelná role CT vyšetření u pacientů s CHOPN. Význam spočívá zejména v možnosti fenotypicky zaměřené léčby, která je u těchto pacientů založena na domácí fyzioterapii s použitím expektoracních pomůcek a pomůcek k tréninku nádechových svalů. Není jednotný názor na dlouhodobou antibiotickou terapii, která by však mohla přinášet pozitivní efekt. Obavu však přináší nárůst rezistence na antibiotika. Ke zvážení přichází v úvahu i dlouhodobá mukoaktivní medikace, zlepšující expektoraci pacientů [14]. Přítomnost bronchiectázií zhoršuje prognózu pacientů [93].

Nejčastějším nálezem na CT byla přítomnost plicního emfyzému – u 247 pacientů (75,5 %). Jednoznačně prevažoval emfyzém heterogenní, centrilobulární. Ztráta plicní elasticity a rozvoj bronchiální obstrukce mají vliv na dokonalou exspiraci, což vede k hyperinflaci. Ta vede ke snížení funkční plicní kapacity a omezené tolerance fyzické zátěže pacientů [94]. Hyperinflace je statická a dynamická – statická hyperinflace je způsobena porušenou retrakční plicní schopností. Dynamická hyperinflace je způsobená nádechem před dokonalou expirací [34]. Všechny tyto mechanismy spoluzodpovídají za zhoršení plicních funkčních parametrů [34], což provedená studie potvrzuje. Tyto hodnoty byly signifikantně nižší u skupiny pacientů s potvrzeným plicním emfyzémem. Dušnost, zhoršení tolerance fyzické zátěže, hyperinflace a v podstatě žádná expektorace jsou dominantními známkami klinicky emfyzematózního fenotypu [14]. Pomocí skórovacích systémů CAT a mMRC bylo potvrzeno, že pacienti s emfyzémem pociťují dušnost častěji, výrazněji je omezuje v denních aktivitách a mají tedy sníženou kvalitu života. Signifikantně snižená byla hodnota BMI, a obvod paže. To je v souladu s již dříve publikovanými studii, kde byla prokázána negativní korelace mezi hodnotou BMI a závažností plicního emfyzému na CT [95]. Tyto hodnoty vypovídají o nutričním stavu pacienta. U některých nemocných s CHOPN dochází k výrazně rychlému poklesu zejména netukové složky hmotnosti [1]. Nedobrá nutriční stav pacienta negativně ovlivňuje psychický stav i plicní funkční parametry [96]. Tento nálezn je potvrzen signifikantně sníženými hodnotami plicních funkčních parametrů u emfyzematózního fenotypu i v naší studii.

Dalším fenotypem CHOPN je bronchitický. Je charakterizován zejména produktivním kašlem, který trvá déle než 3 měsíce nejméně ve 2 po sobě následujících letech [97, 98]. Na CT je v důsledku chronického zánětu dýchacích cest spojen se zesílenou bronchiální stěnou, mukoidními impakcemi, v čase se mohou objevit až fibrotické změny. Výsledky vyhodnocení těchto parametrů nejsou v práci uvedeny.

Pomocí použití Vennových diagramů je dobře patrné prolínání jednotlivých fenotypů. V rámci hodnocení CT vyšetření je zajímavá zejména skupina s přítomností plicního emfyzému i bronchiektázií. Ta byla prokázána u 75 pacientů (23,4 %) s tím, že tato skupina měla častější expektoraci hlenovou i krvavou. Kašel a expektorace jsou spojovány s přítomností bronchiektázií, zatímco u pacientů s emfyzémem by produkce hlenu neměla být přítomna vůbec. Významně snížené hodnoty nutričních i plicních funkčních parametrů jsou způsobeny zejména vlivem faktorů spojených s emfyzematózními změnami. Znovu je nutné zdůraznit prolínání jednotlivých fenotypů. K tomuto faktu je nutné při léčbě přihlídnout [40].

Předpokladem je také změna jednotlivých příznaků CHOPN v čase. Vývoj stavu pacientů, jejich příznaků, a tedy i projevů jednotlivých fenotypů bude součástí dalšího výzkumu v rámci České multicentrické výzkumné databáze CHOPN.

Neprokázali jsme signifikantně významný vztah emfyzému a bronchiektázií ke klinickým parametrům jako jsou: deformity hrudníku, atypické pohyby hrudníku v průběhu dýchání, vedlejší dýchací fenomény, intolerance horizontály, centrální či periferní cyanóza, saturace O<sub>2</sub> či hodnoty krevního tlaku, což by se dalo vysvětlit nedostatečným počtem pacientů. Zejména saturace hemoglobinu kyslíkem v periferní krvi je významným faktorem ovlivňujícím kvalitu života pacientů (snížení tolerance námahy) [99]. Je prokázáno, že snížená saturace zvyšuje letalitu pacientů s CHOPN [100]. Nicméně i objemná studie Tashkina a spol. zahrnující téměř 3000 pacientů s CHOPN prokázala těžkou hypoxémii jen u 2 % pacientů [101]. Zvýšení krevního tlaku a kardiovaskulární komplikace jsou v přímé souvislosti s efektem tabákového kouře [102]. Souvislost kouření s hodnotami krevního tlaku jsme však v přímé souvislosti neanalyzovali.

Data analyzovaná v této práci vycházela z vizuálního hodnocení CT radiologem. Jak již bylo publikováno v rámci jedné z největších světových studií pacientů s CHOPN – COPDgene (studie, která celkově zahrnuje 10000 kuřáků ze 17 center), je poměrně dobrá korelace (korelační koeficient 0,75) vizuálního hodnocení přítomnosti onemocnění dýchacích cest i emfyzému s kvantitativním vyhodnocením softwarem. Na druhou stranu specializovaný plicní software není standardně dostupný na všech radiologických pracovištích. Zásadní nevýhodou těchto softwarů je množství chyb v rámci určení rozsahu zejména emfyzému a nemožnost odlišení jednotlivých typů plicního emfyzému a bronchiektázií. Vizuální hodnocení postižení plicního parenchymu radiologem přináší tedy zásadní informaci o změnách u pacientů s CHOPN [103].

#### Limitace studie

Jednou z hlavních limitací předkládané studie je nejednotné provádění CT vyšetření. CT bylo prováděno v rámci veškerých klinických indikací, tedy nejen za účelem hodnocení plicního parenchymu. Dále byla vyšetření prováděna ve všech centrech dle místních zvyklostí a vzhledem k tomu, že neexistují celorepublikové CT vyšetřovací protokoly, některá z vyšetření neodpovídala našim požadavkům a některé parametry nebylo možné na provedených vyšetřeních zhodnotit. V řadě případů nebylo možné použít vyšetření jako celek. Zároveň

některá z center CT vyšetření pro centrální hodnocení v rámci registru neodesílala s obavou o ztrátu dat. Je nutné si uvědomit, že kvalita CT přístrojů je různorodá, vyšetřovací protokoly jednotlivých pracovišť se mnohde řídí místními zvyklostmi a prozatím nejsme schopni dosáhnout celorepublikově stejné úrovně.

Dalším limitujícím faktorem bylo hodnocení pouze jedním radiologem. Na druhou stranu tímto byla eliminována interindividuální variabilita při hodnocení několika radiology. Pro uniformitu nálezů jsme volili systém jednoho popisujícího specialisty, aby výsledky nebyly zatíženy subjektivním posuzováním více osobnostmi.

V neposlední řadě je nutné připomenout, že některé hodnocené parametry byly ovlivněny zařazením pouze pacientů s poklesem FEV<sub>1</sub> pod 60 %. Tento fakt se jistě podílí na některých lehce rozdílných výsledcích v porovnání s již dříve publikovanými studiemi.

## 6. Závěr

Značná různorodost pacientů s CHOPN vede k čím dál přesnější personalizované léčbě, díky které je možné ovlivnit kvalitu života a prognózu pacientů. V rámci přesné diagnostiky by dnes mělo být nedílnou součástí i CT plic, poskytující nezbytné informace o klinicky obtížněji diagnostikovatelných postiženích plicního parenchymu. Jednoznačně nejvíce klinicky poddiagnostikovanou skupinou, jsou pacienti s bronchiektáziemi, u nich je pouze klinické rozlišení přítomnosti bronchiektázií komplikované. Identifikace všech pacientů s plicním emfyzémem pomocí CT odhalila určité poddiagnostikování i u této skupiny.

Z naší studie je jasně patrné, že by CT vyšetření mělo být v současnosti rutinně prováděnou paraklinickou metodou v rámci diagnostiky CHOPN. Hlavní hodnocené parametry s největší klinickou odezvou jsou spolehlivě hodnotitelné na téměř všech CT vyšetřeních zahrnujících oblast hrudníku a nelze je získat jiným způsobem. V současnosti ani není možné je rutinně verifikovat specializovanými plicními softwary.

## 7. Literatura

1. KOBLÍŽEK, V – CHLUMSKÝ, J – ZINDR, V. Chronická obstrukční plicní nemoc pohledem nových doporučení - souhrn aktuálního fenotypově zaměřeného standardu České pneumologické a fyziologické společnosti pro internisty. *Vnitřní lékařství*, 2013, vol. 59, no. 6, s. 505-514. ISSN 0042-773X.
2. HACKX, M. – BANKIER, A.A. – GEVENOIS, P.A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: CT quantification of airways disease. *Radiology*, 2012, vol. 265, no. 1, s. 34-48. ISSN 0033-8419.
3. *Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease*. (online).[cit. 2017-04-03]. Dostupné z URL<<http://goldcopd.org>.
4. NOVOTNA, B. – KOBLIZEK, V. – ZATLOUKAL, J. – PLUTINSKY, M. – HEJDUK, K. – ZBOZINKOVA,Z. – JARKOVSKY, J. – SOBOTIK O. – DVORAK, T. – SAFRANEK, P. Czech multicentre research database of severe COPD. *International Journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2014, vol. 10, no. 9, s. 1265-1274. ISSN 1176-9106.
5. TETLEY, T.D. Inflammatory cells and chronic obstructive pulmonary disease. *Current drug target. Inflammation and allergy*, 2005, vol. 4, no. 6, s. 607-618. ISSN 1568-010X.
6. DOELLINGER, F. - HUEBNER, R. H. - KUHNIGK, J. M. – POELLINGER, A. Lung volume reduction in pulmonary emphysema from the radiologist's perspective. *Fortchritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 2015, vol. 187, no. 8, s. 662-675. ISSN 1438-9029.
7. O'BRIEN, C. O. - GUEST, P. J. - HILL,S.L. - STOCKLEY, R. A. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*, 2000, vol. 55, no. 8, s. 635-642. ISSN 0040-6376.
8. GAGNON, P. – GUENETTE, J.A. – LANGER, D. – LAVIOLETTE, L. – MAINGUY, V. – RIBEIRO, F. – SAEY, D. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2014, vol. 15, no. 9, s. 187-201. ISSN 1176-9106.
9. AL-KASSIMI, F. A. - ALHAMAD, E. H. A challenge to the seven widely believed concepts of COPD. *International Journal of COPD*, 2013,vol. 8, s. 21-30. ISSN 1176-9106.
10. FRIEDMAN, P.J. Imaging studies in emphysema. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2008, vol. 5, no.4, s. 494-500. ISSN 1546-3222.



11. MENEZES, A. M. – JARDIM, J.R. – PÉREZ-PADILLA, R. – CAMELIER, A. – ROSA, F. – NASCIMENTO, O. – HALLAL, P. C. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO study in Sao Paulo, Brazil. *Cadernos de saude publica*, 2005, vol. 21, no. 5, s. 1565-1573. ISSN 0102-311X.
12. LIU, Y. - PLEASANTS, R.A. – CROFT, J.B. – WHEATON, A.G. – HEIDARI, K. – MALARCHER, A.M. – OHAR, J.A. – KRAFT, M. – MANNINO, D.M. - STRANGE, C. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults >45 years with smoking history. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2015, vol. 10, s. 1409-1416. ISSN 1176-9106.
13. RYCROFT, C.E. – HEYES, A. – LANZA, L. – BECKER, K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *International Journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2012, vol. 7, s. 457-494. ISSN 1176-9106.
14. KHAKBAN, A. A. - SIN, D. D. - FITZGERALD, J.M. – MCMANUS, B.M. – NG, R. – HOLLANDER, Z. – SADATSAFAVI, M. The projected epidemic of COPD hospitalization over the next 15 years: a population based prospective. *American journal of respiratory critical care medicine*, 2017, vol. 195, no. 3, s. 287-291. ISSN 1073-449X.
15. KOBLÍŽEK, V. *Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN*. (online), 2016 [citace 2017-04-03]. Dostupné z URL <<http://www.pneumologie.cz>.
16. *World health organisation: Chronic obstructive pulmonary disease*. (online), 2013 [citace 2017-04-03]. Dostupné u URL <<http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.
17. PAUWELS, R. A. - RABE, K. F. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease, *Lancet*, 2004, vol. 364, no. 9434, s. 613-620. ISSN 0140-6736.
18. RAMSEY, S. R. - HOBBS, F. D. R. Chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, and outcome trials. *Proceeding of the American Thoracic Society*, 2006, vol. 3, no. 7, s. 635-640. ISSN 1546-3222.
19. WONGSURAKIAT, P. – MARANETRA, K.N. – WASI, C. – KOSITANONT, U. – DEJSOMRITRUTAI, W. – CHAROENRATANAKUL, S. Acute respiratory illness in patients with COPD and effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*, 2004, vol. 125, no. 6, s. 2011-2020. ISSN 0012-3692.
20. HAN, M. K. - AGUSTI, A. - CALVERLEY, P. M. – CELLI, B.R. – CRINER, G. – CURTIS, J. L. – FABBRI, L. M. – GOLDIN, J. G. – JONES, P. W. – MACNEE, W. – MAKE, B. J. – RABE, K. F. – RENNARD, S. I. – SCIURBA, F. C. – SILVERMAN, E. K. – VESTBO, J. – WASHKO, G. R. – WOUTERS, E. F. – MARTINEZ, F. J. Chronic

- obstructive pulmonary disease phenotypes (the future of COPD). *American journal of respiratory and care medicine*, 2010, vol. 182, no. 5, s. 598-604. ISSN 1073-449X.
21. GRUENBERGER, J. B. – VIETRI, J. – KEININGER, D. L. – MAHLER, D. A. Greater dyspnea is associated with lower health-related quality of life among European patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2017, vol. 12, s. 937-944. ISSN 1176-9106.
  22. ROBERTS, H. R. - WELLS, A. U. - MILNE, D. G. – RUBENS, M. B. – KOLBE, J. – COLE, P. J. – HANSELL, D. M. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary functional tests. *Thorax*, 2000, vol. 55, no. 3, s. 198-204. ISSN 0040-6376.
  23. LAGHUSI, D. – ALIZADEH, M. – ANSARIN, K. – ASGARI, M. – AMINI SANI, N. Validity of questionnaire - based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in azar-cohor population. *Tanaffos*, 2016, vol. 15, no. 3, s. 160-167. ISSN 1735-0344.
  24. OHARA, T. - HIRAI, T. - MURO, S. – HARUNA, A. – TERADA, K. – KINOSE, D. – MARUMO, S. – OGAWA, E. – HOSHINO, Y. – NIIMI, A. – CHIN, K. – MISHIMA, M. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest*, 2008, vol. 134, no. 6, s. 1244-1249. ISSN 0012-3692.
  25. ROMME, E. A. - MURCHISON, J. T. - EDWARDS, L. D. CT-measured bone attenuation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relation to clinical features and outcomes. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2013, vol. 28, no. 6, s. 1369-1377. ISSN 0884-0431.
  26. CIELEN, N. - MAES, K. - GAYAN-RAMIREZ, G. Musculoskeletal disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *BioMed research international*, 2014, (online). Dostupné z URL < <http://dx.doi.org/10.1155/2014/965764>. ID965764. ISSN 1110-7251.
  27. BELLOCCHIA, M. - MASOERO, M. - CUFFREDA, A. – CROCE, S. – VAUDANO, A. – TORCHIO, R. – BOITA, M. – BUCCA, C. Predictors of cardiovascular disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 2013, vol. 8, no. 1, 58. ISSN 1828-695X.
  28. BARR, R. G. – BLUEMKE, D. A. – AHMED, F. S. – CARR, J. J. – ENRIGHT, P. L. – HOFFMAN, E. A. – JIANG, R. – KAWUT, S. M. – KRONMAL, R. A. – LIMA, J. A. – SHAHAR, E. – SMITH, L. J. – WATSON, K. E. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *The New England journal of medicine*, 2010, vol. 362, no. 3, s. 217-227. ISSN 0028-4793.

29. *Catest*. Dostupné z URL <<http://catestonline.org>. (online) [citace 2017-04-03].
30. GHOBADI, H. – AHARI, S. S. – KAMELI, A. – LARI, S. M. The relationship between COPD assessment test (CAT) score and severity of airflow obstruction in stable COPD patients. *Tanaffos*, 2012, vol. 11, no. 2, s. 22-26. ISSN 1735-0344.
31. MAREL, M. – FILA, L. – SOBOTÍK, O. – ČERVENÁ, M. – RAKITA, D. – KOTRBOVÁ, J. Novinky v prevenci a léčbě akutní exacerbace CHOPN. *Postgraduální medicína*, 2015, vol. 17. ISSN 1212-4184.
32. QURESHI, H. - SHARAFKHANEH, A. - HANANIA, N. A. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic advances in chronic disease*, 2014, vol. 5, no. 5, s. 212-227. ISSN 2040-6223.
33. KOBLÍŽEK, V. - SVOBODA, M. Nová fixní kombinace tiotropium a olodaterol - její role v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci v České republice. *Vnitřní lékařství*, 2016, vol. 62, no. 12, s. 1010-1020. ISSN 0042-773X.
34. KOBLIZEK, V. – CHLUMSKY, J. – ZINDR, V. – NEUMANNOVA, K. – ZATLOUKAL, J. – ZAK, J. – SEDLAK, V. – KOCIANOVA, J. – ZATLOUKAL, J. – HEJDUK, K. – PRACHAROVA, S. Chronic obstructive pulmonary disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthiziological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-orientated care. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky*, 2013, vol. 157, no. 2, s. 189-201. ISSN 1213-8118.
35. WARLAW, A. J. – SILVERMAN, M. – SIVA, R. – PAVORD, I. D. – GREEN, R. Multi-dimensional phenotyping: toward a new taxonomy for airway disease. *Clinical and experimental allergy*, 2005, vol. 35, no. 10, s. 1254-1262. ISSN 0954-7894.
36. MIRAVITLLES, M. - CALLE, M. - SOLER-CATALUÑA, J. J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Archivos de broncopneumologica*, 2012, vol. 48, no. 3, s. 86-98. ISSN 1579-2129.
37. MARSH, S. E. – TRAVERS, J. – WEATHERALL, M. – WILLIAMS, M. V. - ALDINGTON, S. – SHIRTCLIFFE, P. M. – HANSELL, A. L. – NOWITZ, M. R. – MCNAUGHTON, A. A. – SORIANO, J. B. – BEASLEY, R. W. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*, 2008, vol. 63, no. 9, s. 761-767. ISSN 0040-6376.
38. ROY, K. – SMITH, J. – KOLSUM, U. – BORRILL, Z. – VESTBO, J. – SINGH, D. COPD phenotype description using principal components analysis. *Respiratory research*, 2009, vol. 10:41. ISSN 1465-9921.

39. BURGEL, P. R. – PAILLASSEUR, J. L. – CAILLAUD, D. – TILLIE-LEBLOND, I. – CHANEZ, P. – ESCAMILLA, R. – COURT-FORTUNE, I. – PEREZ, T. – CARRÉ, P. – ROCHE, N. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *The European respiratory journal*, 2010, vol. 36, no. 3, s. 531-539. ISSN 0903-1936.
40. CHO, M. H. – WASHKO, G.R. – HOFFMANN, T. J. – CRINER, G. J. – HOFFMAN, E. A. – MARTINEZ, F. J. – LAIRD, N. – REILLY, J. J. – SILVERMAN, E. K. Cluster analysis in severe emphysema subjects using phenotype and genotype data: an exploratory investigation. *Respiratory research*, 2010, vol. 11. ISSN 1465-9921.
41. COPLEY, S. J. - WELLS, A. U. - MULLER, N. L. Thin-section CT in obstructive pulmonary disease: discrimination value. *Radiology*, 2002, vol. 223, no. 3, s. 812-819. ISSN 0033-8419.
42. LYNCH, D. A. - AUSTIN, J. H. M. - HOGG, J. C. – GRENIER, P.A. – KAUCZOR, H. U. – BANKIER, A. A. – BARR, R. G. – COLBY, T.V. – GALVIN, J. R. – GEVENOIS, P.A. – COXSON, H. O. – HOFFMAN, E. A. – NEWELL, J.D. – PISTOLESI, M. – SILVERMAN, E.K. – CRAPO, J. D. CT-definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the Fleischner society. *Radiology*, 2015, vol. 277, no. 1, s. 192-205. ISSN 0033-8419.
43. HANSELL, D. M. - BANKIER, A. A. - MACMAHON, H. – MCLOUD, T.C. – MULLER, N. L. – REMY, J. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 2008, vol. 246, no. 3, s. 697-722. ISSN 0033-8419.
44. KLEIN, J. S. – GAMSU, G. – WEBB, W. R. – GOLDEN, J. A. – MULLER, N. L. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 3, 1992, *Radiology*, Sv. 182, stránky 817-821. ISSN 0033-8419.
45. NOVOSAD, S. A. - BARKER, A. F. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Current Opinion in pulmonary medicine*, 2013 vol. 19, no. 2, s. 133-139. ISSN 1070-5287.
46. MC DONOUGHT, J. E. - YUAN, R. - SUZUKI, M. – SEYEDNEJAD, N. – ELLIOTT, W. M. – SANCHEZ, P.G. – WRIGHT, A. C. – GEFFER, W. B. – LITZKY, L. – COXSON, H. O. – PARÉ, P. D. – SIN, D.D. – PIERCE, R. A. WOODS, J. C. – MCWILLIAMS, A. M. – MAYO, J. R. – LAM, S. C. – COOPER, J. D. – HOGG, J. C. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *The*

- New England journal of medicine*, 2011, vol. 356, no. 17, s. 1567-1575. ISSN 0028-4793.
47. LEOPOLD, J. G. - GOUGH, J. The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis, *Thorax*, 1957, vol. 12, no. 3, s. 219-235. ISSN 0040-6376.
48. TAKASUGI, J. E. - GOLDWIN, J. D. Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiologic clinics of North America*, 1998, vol. 36, no. 1, s. 29-55. ISSN 0033-8389.
49. DAHNERT, W. *Radiology review manual*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007. ISBN 13:978-0-7817-6620-3. Kapitola CHEST, Emphysema, s. 492.
50. OBRIEN, C. – GUEST, P.J. – HILL, S. L. – STOCKLEY, R.A. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*, 2000, vol. 55, no. 8, s. 635-642. ISSN 0040-6376.
51. BENEŠ, J. - VOTRUBA, J. Přínos výpočetní tomografie při hodnocení plicního emfyzému u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. *Česká radiologie*, 2014, vol. 68, no. 3, s. 219-222. ISSN 1210-7883.
52. KAUCZOR, H. U. - HAST, J. - HEUSSEL, C. P. – SCHLEGEL, J. – MILDENBETG, P. – THELEN, M. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: comparison with pulmonary function tests. *European radiology*, 2002, v. 12, no. 11, s. 2575-2563. ISSN 0938-7994.
53. TULEK, B. – KIVRAK, A.S – OZBEK, S. – KANAT, F. – SUERDEM, M. Phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease using the modified Bhalla scoring system for high-resolution computed tomography. *Canadian respiratory journal*, 2013, vol. 20, no. 2, s. 91-96. ISSN 1198-2241.
54. ALZEER, A. H. HRCT score in bronchiectasis: correlation with pulmonary functional tests and pulmonary artery pressure. *Annals of thoracic medicine*, 2008, Ann Thorac Med, vol. 3, no. 3, s. 82-86. ISSN 1817-1737.
55. PATEL, R. – PATEL, V. – ESAN, A. – LAPIDUS, C. – SUNG, A. The prevalence of tracheobronchomalacia in patients with asthma of chronic obstructive pulmonary disease, *Chest*, 2009, vol. 136, no. 4. (meeting abstract). ISSN 1931-3543.
56. CARDEN, K. A. – BOISELLE, P.M. – WALTZ, D. A. – ERNST, A. Tracheobronchomalacia in children and adults: an in- depth review. *Chest*, 2005, vol. 127, no. 3, s. 984-1005. ISSN 0012-3692.

57. ERNST, A. – ODELL, D. D. – MICHAUD, G. – MAJID, A. – HERTH, F. F. – GANGADHARAN, S. P. Central airway stabilization for tracheobronchomalacia improves quality of life in patients with COPD. *Chest*, 2011, vol. 140, no. 5, s. 1162-1168. ISSN 0012-3692.
58. KENT, P. D. - MICHET, C. J. - LUTHRA, H. S. Relapsing polychondritis. *Current opinion in rheumatology*, 2004, vol. 16, no 1, s. 56-61. ISSN 1040-8711.
59. LITMANOVICH, D. – O'DONELL, C. R. - BANKIER, A. A. – ERNST, A. – MILLETT, M. E. – LORING, S. H. – BOISELLE, P. M. Bronchial collapsibility at forced expiration in healthy volunteers: assessment with multidetector CT. *Radiology*, 2010, vol. 257, no. 2, s. 560-567. ISSN 0033-8419.
60. GOO, J. M. - IM, J. G. - AHN, J. M. – MOON, W. K. – CHUNG, J. W. – PARK, J. H. – SEO, J. B. – HAN, M. C. Right paratracheal air cyst in the thoracic inlet: clinical and radiological significance. *American journal of roentgenology*, 1999, vol. 173, no. 1, s. 65-70. ISSN 0361-803X.
61. GREENE, R. Saber sheath trachea: relation to chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of roentgenology*, 1978, vol. 130, no. 3, s. 441-445. ISSN 0361-803X.
62. *Radiopaedia*. URL <<http://radiopaedia.org>>. [citace 2017-04-04].
63. FRANQUET, T. - MULLER, N. L. Disorders of the small airways: high resolution computed tomographic features. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2003, vol. 24, no. 4, s. 437-444. ISSN 1069-3424.
64. MATSUOKA, S. – YAMASHIRO, T. – WASHKO, G. R. – KURIHARA, Y. – NAKAJIMA, Y. – HATABU, H. Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiographics*, 2010, vol. 30, no. 1, s. 55-66. ISSN 0271-5333.
65. HOGG, J. C. - CHU, F. - UTOKAPARCH, S. – WOODS, R. – ELLIOTT, W. M. – BUZATU, L. – CHERNIACK, R. M. – ROGERS, R. M. – SCIURBA, F. C. – COXSON, H. O. – PARÉ, P. D. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*, 2004, vol. 350, no. 26, s. 2645-2653. ISSN 0028-4793.
66. COXSON, H. O. - LAM, S. Quantitative assessment of airway wall using computed tomography and optical coherence tomography. *Proceeding of the American Thoracic Society*, 2009, vol. 6, no. 5, s. 439-443. ISSN 1546-3222.
67. NAKANO, Y. - MURO, S. - SAKAI, H. – HIRAI, T. – TSUKINO, M. – NISHIMURA, K. – ITOH, H. – PARÉ, P. D. – HOGG, J. C. – MISHIMA, M. Computed tomographic

- measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. *American journal of respiratory and care medicine*, 2000, vol. 162, no. 3, s. 1102-1108. ISSN 1073-449X.
68. HAN, M. K. - BARTHOLMAI, B. - LIU, L. X. – MURRAY, S. – CURTIS, J. L. – SCIURBA, F. C. – KAZEROONI, E. A. – THOMPSON, B. – FREDERICK, M. – LI, D. – SCHWARZ, M. – LIMPER, A. – FREEMAN, C. – LANDRENEAU, R. J. – WISE, R. – MARTINEZ, F. J. Clinical significance of radiologic characterizations in COPD. *Journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2009, COPD, vol. 6, s. 459-467. ISSN 1541-2555.
69. VESTBO, J. COPD: Definiton and phenotypes. *Clinics in chest medicine*, 2014, vol. 35, no. 1, ISSN 0272-5231.
70. PRICE, D. B. - YAWN, B. P. - JONES, R. C. Improving the differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Mayo Clinic proceedings*, 2010, vol. 85, no. 12, s. 1122-1129. ISSN 0025-6196.
71. DECAMP, M. M. – LIPSON, D. – KRASNA, M. – MINAI, O. A. – MCKENNA, R. J. – THOMASHOW, B. M. The evaluation and preparation of the patient for lung volume reduction surgery. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2008, vol. 5, no. 4, s. 427-431. ISSN1546-3222.
72. KOSTER, T. D. - SLEBOS, D. J. The fissure: interlobar collateral ventilation and implication for endoscopic therapy in emphysema. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2016, vol. 11, s. 765-773. ISSN 1176-9106.
73. LAMPRECHT, B. – SORIANO, J. B. – STUDNICKA, M. – KAISER, B. – VANFLETEREN, L. E. – GNATIUC, L. – BURNEY, P – MIRAVITLES, M. – GARCÍA-RIO, F. – AKBARI, K. – ANCOCHEA, J. – MENEZES, A. M. – PEREZ-PADILA, R. – MONTES DE OCA, M. – TORRES-DGUE, C. A. – CABALLERO, A. – GONZÁLEZ-GARCÍA, M. – BUIST, S. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international Survey. *Chest*, 2015, vol. 148, no. 4, s. 971-985. ISSN 0012-3692.
74. CAMP, P. G. – CHAUDHRY, M. – PLATT, H. – ROCH, M. – ROAD, J. – SIN, D. – LEVY, R. D. The sex factor: Epidemiology and managementof chronic obstructive pulmonary disease in British Columbia. *Canadian Respiratory Journal*, 2008, vol. 15, no. 8, s. 417-422. ISSN 1198-2241.
75. ADELOYE, D. – CHUA, S. – CHINWEI, L. – BASQUILL, C. – PAPANA, A. – THEODORATOU, E. – NAIR, H. – GASEVIC, D. – SRIDHAR, D. – CAMPBELL, H. – CHAN, K. Y. – SHEIKH, A. – RUDAN, I. Global and regional estimates of COPD

- prevalence: Systemic review and meta - analysis. *Journal of global health*, 2015, vol. 5, no. 2. ISSN 2047-2978.
76. DIVO, M. J. – CABRERA, C. – CASANOVA, C. – MARIN, J. M. – PINTO-PLATA, V. M. – DE-TORRES, J. P. – ZULUETA, J. – ZAGACETA, J. – SANCHEZ-SALCEDO, P. – BERTO, J. – COTE, C. – CELLI, B. R. Comorbidities distribution, clinical expression and survival in COPD patients with different body mass index. *Journal of the COPD Foundation*, 2014, vol. 1, no. 2, s. 229-237. ISSN 2372-952X.
77. CAO, C. – WANG, R. – WANG, J. – BUNJHOO, H. – XU, Y. – XION, W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease a meta – analysis. *PloS ONE*, 2012, vol. 7, no. 8, e:43892. ISSN 1932-6203.
78. LANDBO, C. – PRESCOTT, E. – LANGE, P. – VESTBO, J. – ALMDAL, T. P. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1999, vol. 160, no. 6, s. 1856-1861. ISSN 1043-449X.
79. WILSON, D. O. – ROGERS, R. M. – WRIGHT, E. C. – ANTHONISE, N. R. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The national Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *American review of respiratory disease*, 1989, vol. 139, no. 6, s. 1435-1438. ISSN 0003-0805.
80. CHAILLEUX, E. - LAABAN, J. P. - VEALE, D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest*, 2003, vol. 123, no. 5, s. 1460-1466. ISSN 0012-3692.
81. FRANSSEN, F. M. – O'DONNELL, D. E. – GOOSSENS, G. H. – BLAAK, E. E. – SCHOLS, A. M. Obesity and the lung: 5. *Thorax*, 2008, vol. 63, no. 12, s. 1110-1117. ISSN 0040-6376.
82. WATSON, L. - VONK, J. M. – LOFDAHL, C. G. – PRIDE, N. B. – PAUWELS, R. A. – LAITINEN, L. A. – SCHOUTEN, J. P. – POSTMA, D. S. Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from Euroscop study. *Respiratory medicine*, 2006, vol. 100, no. 4, s. 746-753. ISSN 0954-6111.
83. MULLEROVÁ, H. – LU, C. – LI, H. – TABBERER, M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PloS ONE*, 2014, vol. 9, no. 1, e:85540. ISSN 1932-6203.



84. BOOTH, S. – BAUSEWEIN, C. – HIGGINSON, I. – MOOSAVI, S H. Pharmacological treatment of refractory breathlessness. *Expert review of respiratory medicine*, 2009, vol. 3, no. 1, s. 21-36. ISSN 1747-6348.
85. BURGEL, P. R. – ESCAMILLA, R. – PEREZ, T. – CARRÉ, P. – CAILLAUD, D. – CHANEZ, P. – PINET, C. – JEBRAK, G. – BRINCHAULT, G. – COURT-FORTUNE, I. – PAILLAUSSEUR, J. L. – ROCHE, N. Impact of comorbidities on COPD -specific health-related quality of life. *Respiratory medicine*, vol. 107, no. 2, s. 233-241. ISSN 0954-6111.
86. SMITH, J. - WOODCOCK, A. Cough and its importance in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2006, vol. 1, no. 3, s. 305-314. ISSN 1176-9106.
87. GOMPERTZ, S. – BAYLEY, D. L. – HILL, S. L. – STOCKLEY, R. A. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax*, 2001, vol. 56, no. 1, s. 36-41. ISSN 0040-6376.
88. PATEL, I. S. – VLAHOS, I. – WILKINSON, T. M. – LLOYD-OWEN, S. J. – DONALDSON, G. C. – WILKS, M. – REZNEK, R. H. – WEDZICHA, J. A. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory critical care medicine*, 2004, vol. 170, no. 4, s. 400-407. ISSN 1073-449X.
89. CASANOVA, C. – BAUDET, J. S. – DEL VALLE VALESCO, M. – MARTIN, J. M. – AQUIRRE-JAIME, A. – DE TORRES, J. P. – CELLI, B. R. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *The European respiratory journal*, 2004, vol. 23, no. 6, s. 841-845. ISSN 0903-1936.
90. LYNCH, D. A. – NEWWEL, J. D. – TSCHOMPER, B. A. – CINK, T. M. – NEWMAN, L. S. – BETHEL, R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearances of the lung in asthmatic and healthy subjects. *Radiology*, 1993, vol. 188, no. 3, s. 829-833. ISSN 0033-8419.
91. HABESOGLU, M. A. - UGURLU, A. O. - EYUBOGLU, F. O. Clinical, radiological, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis. *Annals of thoracic medicine*, 2011, vol. 6, no. 3, s. 131-136. ISSN 1817-1737.
92. SMITH, I. E. – JURRIAANS, E. – DIETERICH, S. – ALI, N. – SHNEERSON, J. M. – FLOWER, C. D. Chronic sputum production: correlation between clinical features and findings on high resolution computed tomographic scanning of the chest. *Thorax*, 1996, vol. 51, no. 9, s. 914-918. ISSN 0040-6376.

93. NOVOSAD, S. A. - BARKER, A. F. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2013, vol. 19, no. 2, s. 133-139. ISSN 1070-5287.
94. DIAZ, O. – VILLAFRANCA, C. – GHEZZO, H. – BORZONE, G. – LEIVA, A. – MILIC-EMIL, J. – LISBOA, C. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *The European respiratory journal* , 2000, vol. 16, no. 2, s. 269-275. ISSN 0903-1936.
95. MAIR, G. – MACLAY, J. – MILLER, J. J. – MCALLISER, D. – CONNEL, M. – MURCHISON, J. T. – MACNEE, W. Airway dimensions in COPD: relationship with clinical variables. *Respiratory medicine*, 2010, vol. 104, no. 11, s. 1683-1690. ISSN 0954-61111.
96. COLLINS, P. F. - STRATTON, R. J. - ELIA, M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 2012, vol. 95, no.6, s. 1385-1395. ISSN 0002-9165.
97. KOBLIZEK, V. – TOMSOVA, M. – CERMAKOVA, E. – PAPOUSEK, P. – PRACHAROVA, S. – MANDALIA, R. A. – CERAL, J. – NOVOSAD, J. – FILA, L. – SEDLAK, V. – RUTA, J. – BARTOS, V. – SALAJKA, F. – HRNCIARIK, M. Impairment of nasal mucociliary clearance in former smokers with stable chronic obstructive pulmonary disease relates to the presence of chronic bronchitic phenotype. *Rhinology*, 2011, vol. 49, no. 4, s. 397-406. ISSN 0300-0729.
98. KIM, V. - CRINER, G. J. The chronic bronchitis phenotype in chronic obstructive pulmonary disease: features and implication. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2015, vol. 21, no. 2, s. 144-141. ISSN 1070-5287.
99. KIM, V. – BENDITT, J. J. – WISE, R. A. – SHARAFKHANEH, A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceeding of the American Thoracic Society*, 2008, vol. 5, no. 4, s. 513-518. ISSN 1546-3222.
100. CASANOVA, C. - COTE, C. – MARIN, J. M. – PINTO-PLATA, V. – DE TORRES, J. P. – AQUIRRE-JAIME, A. – VASSAUX, C. – CELLI, B. R. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*, 2008, vol. 134, no. 4, s. 746-752. ISSN 0012-3692.
101. TASHKIN, D. P. – CELLI, B. – SENN, S. – BURKHART, D. – KESTEN, S. – MENJOGÉ, S. – DECRAMER, S. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*, 2008, vol. 359, no. 15, s. 1543-1554. ISSN 0028-4793.

102. YANBAEVA, D. G. – DENTERER, M. A. – CREUTZBERG, E. C. – WESSELING, G. – WOUTERS, E. F. Systemic effects of smoking. *Chest*, 2007, vol. 131, no. 5., s. 1557-1566. ISSN 0012-3692.
103. KIM, S.S. – SEO, J.B. – LEE, H.Y. – NEVREKAR, D.V. – FORSSEN, A.V. – CRAPO, J.D. – SCHROEDER, J.D. – LYNCH, D.A. Chronic obstructive pulmonary disease: lobe-based visual assessment of volumetric CT by using standard images-comparison with quantitative CT and pulmonary function tests in th COPDgene study. *Radiology*, 2012, vol. 266, no. 3, s. 626-634. ISSN 0033-8419.