

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Plzni**



**Autoreferát disertační práce**

**Kardiovaskulární rizika u chronického onemocnění  
dýchacích cest v dětském věku**

**Cardiovascular risks in chronic airway disease in childhood**

**Marcela Kreslová**

Plzeň, 2020

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného doktorského studijního programu Pediatrie na Dětské klinice Fakultní nemocnice Plzeň, LF UK v Plzni.

**Uchazeč:** MUDr. Marcela Kreslová, Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

**Předseda oborové rady:** prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D., Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

**Školitel:** prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D., Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

**Oponenti:**

prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D., Dětská klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

MUDr. Libor Fila, Ph.D., Pneumologická klinika, 2. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Praha Motol, V úvalu 84, 150 06 Praha 5

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací studijního programu Pediatrie se koná dne 2.3.2020 v 13:30.

Místo obhajoby:

Autoreferát rozeslán dne:

Tato disertační práce vznikla za podpory výzkumného projektu MSMT CZ- No. 0021620816 a PROGRES Q39.

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

## OBSAH

1. Úvod.....	1
2. Hypotézy a cíle disertační práce .....	1
2.1. Pracovní hypotéza.....	1
2.2. Primární cíle .....	1
2.3. Sekundární cíle .....	2
3. Materiál a metodika.....	2
3.1. Soubory pacientů .....	2
3.1.1 Cystická fibróza - děti .....	2
3.1.2 Cystická fibróza - děti a dospělí .....	3
3.1.3 Asthma bronchiale .....	3
3.1.4 Kontrolní soubor .....	3
3.2. Metodika.....	4
3.2.1 Měření RHI .....	4
3.2.2 Laboratorní metody.....	4
3.2.3 Statistická analýza .....	5
3.2.4 Etické aspekty.....	5
4. Výsledky.....	6
4.1. Demografická data .....	6
4.1.1 Cystická fibróza – děti.....	6
4.1.2 Cystická fibróza - děti a dospělí .....	8
4.1.3 Asthma bronchiale .....	9
4.2. Hodnocení funkce endotelu v jednotlivých skupinách .....	11
4.2.1 Cystická fibróza .....	11
4.2.2 Asthma bronchiale .....	17
5. Diskuze .....	19
6. Závěr a doporučení pro praxi.....	23
7. Použitá literatura .....	24
8. Publikační činnost autora .....	27

## Abstrakt

Cílem disertační práce bylo zhodnocení kardiovaskulárního rizika využitím kombinovaného diagnostického přístupu měřením RHI a specifických biochemických markerů u nemocných s chronickým zánětlivým onemocněním dýchacích cest, u kterých bylo možné předpokládat vyšší kardiovaskulární riziko.

Celkem jsme vyšetřili 119 probandů, z toho 22 pacientů s cystickou fibrózou (CF) a 52 nemocných s astmatem. RHI jsme hodnotili pomocí nové pletysmografické metody, která v porovnání s ultrasonografickými metodami užívanými v jiných studiích má řadu výhod, mezi které patří neinvazivita vyšetření, vysoká senzitivita, nízká biologická variabilita a objektivnost výsledků díky automatickému zpracování. Z biochemických parametrů jsme ve vztahu k endoteliální dysfunkci (ED) měřili čtyři biomarkery: hsCRP, ADMA, E-selektin a sVCAM-1. RHI i biomarkery jsme u nemocných s CF a astmatem porovnávali s kontrolním souborem zdravých jedinců a hledali jsme vzájemné korelace.

Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl RHI mezi testovanými skupinami s CF v dětském věku, ale potvrdili jsme klesající trend RHI od pubertálního období a signifikantně nižší hodnoty RHI u CF v dospělosti, což potvrzuje postupný vývoj aterogeneze a zhoršení ED s věkem. Z biochemických parametrů jsme u nemocných s CF prokázali signifikantně vyšší hladiny hsCRP, sVCAM-1 a E-selektinu.

V souboru nemocných s astmatem jsme prokázali signifikantně nižší hodnoty RHI a současně signifikantně vyšší hladiny hsCRP, středně silnou korelaci BMI s hsCRP, statisticky významný rozdíl hsCRP dle typu astmatu, pokles ADMA s tíží alergického astmatu. Potvrdili jsme vyšší BMI u astmatiků v porovnání se skupinou zdravých kontrol, a to více u žen a u těžkých forem astmatu, což může souviset s nemožností dostatečné fyzické aktivity nemocných s těžkým typem alergického astmatu, s vyšším věkem vyšetřovaných i jejich životosprávou. Tyto naše výsledky potvrzují již předchozí literární data [6].

Signifikantně vyšší hladiny hsCRP v obou rizikových skupinách vyšetřovaných svědčí pro důležitost chronického systémového zánětlivého procesu jakožto výrazného rizikového faktoru, kdy na progresi změn u obou onemocnění má velký vliv dlouhodobý systémový zánět, pokud není pod dostatečnou kontrolou.

Závěry naší studie svědčí pro možný výskyt ED u nemocných s cystickou fibrózou i asthma bronchiale, spojené s vyšším rizikem předčasné manifestace aterosklerózy. Elevace tří stanovených biomarkerů u nemocných s CF již v dětském věku při ještě neprokázané změně RHI, ale s již signifikantně sníženou hodnotou RHI v dospělosti a změny v lipidogramu ukazují na možný výskyt ED se specifickými rizikovými faktory u nemocných s CF i na postupnou progresi endoteliálních změn s věkem prokázanou korelací RHI k stanoveným věkovým skupinám. Limitací naší studie byly kromě počtu vyšetřovaných i uniformnost sensorů a absence cut-off hodnot RHI a biomarkerů pro dětský věk.

Výsledky výzkumného záměru naznačují využitelnost dané metodiky k detekci dysfunkce endotelu a následnému hodnocení kardiovaskulárního rizika dětí i dospělých s CF a astmatem v dlouhodobém časovém horizontu a výhledově možnost jejího zavedení do klinické praxe.

## Summary

### Cardiovascular risks in chronic airway disease in childhood

The aim of this thesis was to evaluate cardiovascular risk by using a combined diagnostic approach by measuring RHI and specific biochemical markers in patients with chronic respiratory disease, where we could assume a possible risk of CVD.

A total of 119 probands were examined, including 22 patients with cystic fibrosis (CF) and 52 asthma patients. We evaluated RHI using a new plethysmographic method that has a number of advantages over the ultrasonographic methods used in other studies, including non-invasiveness, high sensitivity, low biological variability and objectivity due to automatic processing. Of the biochemical parameters, we measured 4 biomarkers in relation to endothelial dysfunction (ED): hsCRP, ADMA, E-selectin, and VCAM-1. We compared RHI and biomarkers in CF and asthma patients with healthy controls and sought mutual correlations.

We did not prove a statistically significant difference in RHI between the test groups with CF children but we confirmed the decreasing trend of RHI since adolescence and significantly lower RHI values in CF adults, confirming the progressive development of atherosclerosis and worsening of ED with age. Biochemical parameters showed significantly higher levels of hsCRP, sVCAM-1 and E-selectin in CF patients.

In the asthma group, we found significantly lower RHI values and at the same time significantly higher levels of hsCRP, moderate correlation of BMI with hsCRP, statistically significant difference of hsCRP according to the type of asthma, ADMA decrease with the severity of allergic asthma. We confirmed higher BMI in asthma group compared to healthy controls, more in women and more in severe forms of asthma, which may be related to the lack of sufficient physical activity in patients with severe allergic asthma, older age as well as their diet. These results confirm previous literature data [6].

Significantly higher levels of hsCRP in CF and asthma groups suggest the importance of chronic systemic inflammatory process as a significant risk factor, where the progression of changes in both diseases is greatly affected by the chronic inflammatory process if not controlled adequately.

The conclusions of our study suggest a possible occurrence of ED in CF and asthma patients associated with a higher risk of premature manifestation of atherosclerosis. Elevation of three established biomarkers in CF patients already in childhood with not yet proved RHI but with significantly reduced RHI in adulthood and lipids changes indicate the possible occurrence of ED with specific risk factors in CF patients and gradual progression of endothelial changes with age-correlated RHI to established age groups. The limitations of our study were, besides the number of examined patients, also the uniformity of sensors and the absence of cut-off values of RHI and biomarkers in childhood.

The results of our research study show indicate the possibility of using this methodology for the detection of endothelial dysfunction and subsequent evaluation of cardiovascular risk of CF and asthma children and adults in the long term and prospectively its introduction into clinical practice.

## **1. Úvod**

Jedním z hlavních důvodů předčasného úmrtí v Evropě i ve světě jsou kardiovaskulární onemocnění (KVO) způsobená aterosklerózou, a to i přesto, že mortalita v důsledku KVO v posledních letech výrazně poklesla [4]. Snaha o snížení mortality obrací pozornost lékařské i laické veřejnosti primárně k prevenci, jejímž základem je aktivní vyhledávání nemocných s vyšším rizikem vzniku KVO.

Endoteliální dysfunkce (ED) je časným funkčním preklinickým projevem aterosklerózy a zaujímá klíčovou roli v rozvoji hypertenze a srdečního selhání [12]. Morfologické změny lze prokázat již v dětském věku, kdy klinické projevy bývají ještě zcela minimální [32]. Z toho vyplývá maximální snaha o časný záchyt patologických stavů již v časně reverzibilní fázi bez rozvinuté manifestní formy aterosklerózy s cílem oddálit nebo lépe i zabránit manifestaci aterosklerózy.

Vzhledem k vysoké morbiditě a mortalitě na KVO došlo v posledních letech k intenzivnímu zkoumání nových vyšetřovacích možností, které umožňují diagnostikovat patologické procesy již v presymptomatické fázi aterosklerózy. Z tohoto důvodu se stal endotel tématem řady výzkumných studií, mezi které se řadí i tato práce.

Zvýšení rizika rozvoje KVO souvisí se systémovým zánětem a protrombotickým stavem. Mezi riziková onemocnění s ohledem na předčasnou manifestaci aterosklerózy patří chronická zánětlivá a autoimunitní onemocnění, zvláště familiární hypercholesterolemie, diabetes mellitus, obezita, revmatologická onemocnění či renální insuficience. Vedle těchto rizikových skupin se nově objevuje skupina nemocných s nespecifickým střečním zánětem (ISZ) či chronickým onemocněním dolních dýchacích cest, zvláště cystickou fibrózou a asthma bronchiale.

## **2. Hypotézy a cíle disertační práce**

### **2.1. Pracovní hypotéza**

Pracovní hypotézou studie byla snaha novým diagnostickým přístupem získat informace o možném poškození cévní stěny ve vybraných rizikových skupinách dětí a následně stanovit míru dlouhodobého kardiovaskulárního rizika v jednotlivých souborech.

### **2.2. Primární cíle**

Cílem výzkumného záměru bylo zhodnocení endoteliální funkce u vybraných skupin nemocných s chronickým zánětlivým onemocněním dýchacích cest kombinovaným diagnostickým přístupem, a to měřením reaktivního hyperemického indexu (RHI) a specifických biochemických markerů (asymetrický dimethylarginin ADMA, E-selektin, VCAM-1, hsCRP). Jednalo se o nemocné s cystickou fibrózou (CF) a asthma bronchiale, u kterých bylo možné předpokládat vyšší kardiovaskulární riziko [3, 13, 22, 35].

Primárním cílem výzkumného záměru bylo zhodnocení postokluzní cévní reaktivity (RHI) pomocí nové metodiky EndoPAT a stanovení hladin vybraných biochemických markerů endoteliální dysfunkce v definovaném souboru pacientů splňujících kritéria diagnózy cystické fibrózy či asthma bronchiale a u kontrolního souboru zdravých jedinců.

Původní záměr práce detekovat ED u dětských léčených pacientů s cystickou fibrózou a asthma bronchiale jsme na základě výsledků rozšířili o rizikovou skupinu dospělých nemocných s těmito diagnózami, abychom mohli zhodnotit dynamiku změn u CF s věkem a u astmatu s tíží onemocnění.

### **2.3. Sekundární cíle**

Sekundárním cílem práce bylo porovnání měřených parametrů (RHI, biomarkery) s kontrolním souborem zdravých jedinců a hledání vzájemné korelace biochemických a zobrazovacích parametrů uvnitř jednotlivých souborů nemocných i ke zvoleným faktorům v jednotlivých souborech s cílem ověřit, zda kombinace neinvazivního měření RHI a stanovení specifických biochemických parametrů by mohla být vhodnou metodou k detekci ED u vybraných rizikových skupin nemocných.

U nemocných s CF jsme zjišťovali spojitost mezi známkami ED hodnocenými RHI a jednotlivými biomarkery ve vztahu k nutričnímu stavu, genotypu, kolonizaci, plicním funkcím, komplikacím ve smyslu hepatopatie či diabetu vázaného na CF.

V souboru pacientů s astmatem jsme hodnotili korelaci RHI a jednotlivých biomarkerů dle typu a tíže astmatu, plicních funkcí, eosinofilního zánětu hodnoceného dle FeNO a kontroly nad astmatem

## **3. Materiál a metodika**

### **3.1. Soubory pacientů**

Do studie jsme zvolili skupiny nemocných s předpokladem zvýšeného kardiovaskulárního rizika.

Vyšetřili jsme celkem 119 probandů, z toho 74 dětí a dospělých s diagnózami CF či astmatu. Jednalo se o nemocné splňující diagnostická kritéria cystické fibrózy a asthma bronchiale, na trvalé terapii, bez dalších komorbidit, s dolní věkovou hranicí 10,5 let u CF, respektive 14 let u astmatu.

Kompletním kontrolním souborem byla skupina 45 zdravých jedinců.

#### **3.1.1 Cystická fibróza - děti**

Tuto skupinu tvořilo 17 dětských pacientů s CF vedených na specializovaném pracovišti Dětské kliniky FN Plzeň, léčených podle aktuálně platných standardů Evropské společnosti pro CF, diagnostikovaných na podkladě klinických projevů onemocnění pozitivním potním testem a molekulárně genetickým průkazem dvou mutací CFTR genu, bez ohledu na kolonizaci dýchacích cest, stav výživy či plicní funkce. Vzhledem k věku nemocných se nejednalo o děti diagnostikované na podkladě

pozitivního novorozeneckého screeningu. Medián věku nemocných byl 15,6 let, u zdravých kontrol byl medián věku 16,7 let.

Kontrolní soubor tvořilo 17 zdravých jedinců. Oba soubory byly věkově srovnatelné, též zastoupení pohlaví v obou souborech bylo shodné.

### **3.1.2 Cystická fibróza - děti a dospělí**

Tento soubor tvořilo 22 nemocných s CF starších 10,5 let, vedených na specializovaném pracovišti FN Plzeň, na komplexní symptomatické terapii, bez ohledu na kolonizaci dýchacích cest, stav výživy či plicní funkce.

Kontrolní soubor tvořilo 22 zdravých jedinců. Oba soubory byly věkově i zastoupením pohlaví srovnatelné.

### **3.1.3 Asthma bronchiale**

Do této skupiny jsme zařadili 52 dětí a dospělých s diagnostikovaným asthma bronchiale alergické i nealergické etiologie s dolní věkovou hranicí 14 let, na dlouhodobé pravidelně užívané antiastmatické terapii, bez jiného přidruženého onemocnění.

Dle typu astmatu se jednalo o astma ponámahové nealergické a astma alergické perzistující lehké, středně těžké, těžké a těžké refrakterní. Nemocní byli léčeni antileukotrieny, IKS (inhalačním kortikosteroidem), kombinací IKS a LABA (inhalačního kortikosteroidu s dlouhodobě působícím agonistou beta-receptorů) nebo užívali biologickou léčbu. Tíže endobronchiálního alergického zánětu jsme hodnotili vyšetřením frakce oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu (FeNO). Stupeň kontroly nad nemocí jsme hodnotili standardizovaným testem kontroly astmatu (TKA) a průchodnost dýchacích cest pomocí spirometrického vyšetření.

### **3.1.4 Kontrolní soubor**

Kontrolní skupinu tvořilo celkem 45 zdravých dětí a dospělých bez anamnézy zánětlivého, metabolického či nádorového onemocnění a bez antibiotické, protizánětlivé či jiné terapie ovlivňující funkci endotelu.

Kontrolní soubor odpovídal jednotlivým souborům nemocných s CF počtem, věkem a stavem výživy hodnoceného dle BMI, stejně jako v předchozích studiích provedených na našem pracovišti u dětí s Crohnovou chorobou [17] a ALL [26]. I když Osika et al. svou studií prokázal, že není rozdíl v naměřených hodnotách RHI ve vztahu k pohlaví [36], v naší provedené studii odpovídal kontrolní soubor nemocným i z hlediska frekvence zastoupení pohlaví.

Mezi vylučující kritéria pro zařazení do studie patřily: věk pod 10,5 roku, nespoupráce, chronická onemocnění dýchacích cest, plic, poruchy stavu výživy a růstu včetně obezity, porucha funkce ledvin, jater, onemocnění pankreatu, autoimunitní a onkologické onemocnění, kouření, dyslipidemie, kardiovaskulární onemocnění a jejich předčasná manifestace aterosklerózy v rodině.



## **3.2. Metodika**

Endoteliální funkci jsme u rizikových skupin nemocných hodnotili kombinací měření reaktivního hyperemického indexu (RHI) novou pletysmografickou metodou a laboratorním stanovením specifických biomarkerů.

### **3.2.1 Měření RHI**

RHI jsme měřili neinvazivně přístrojem EndoPAT® (Itamar Caesarea®, Israel). Principem metody je pletysmografické zhodnocení změn postokluzního arteriálního tonu v periferním řečišti (PAT), který je snímán biosenzory umístěnými vyšetřovaným jedincům na ukazováčky obou rukou.

Měření se provádí u vyšetřovaného jedince v poloze vleže na zádech v tiché, termoneutrální místnosti. Před vyšetřením jsme změřili systémový krevní tlak na kontralaterální paži a stanovili body mass index (BMI).

Během první 15 minut trvající klidové fáze se zaznamenávají vstupní hodnoty PAT na obou horních končetinách. Následně se na nedominantní končetině provede 5 minut trvající okluze brachiální artérie pomocí tlakové manžety nafouknuté 60 mmHg nad hodnotu systolického tlaku vyšetřovaného, minimálně 200 mmHg, maximálně 300 mmHg, a probíhá druhá pětiminutová fáze okluze. Po jejím ukončení se prudce vyfoukne manžeta tonometru a pokračuje třetí postokluzní fáze trvající 5 minut. Po rychlém povolení tlaku manžety dojde k reaktivní hyperémii a endotelem indukované dilataci, která je registrována přístrojem jako nárůst amplitudy PAT signálu. RHI odráží změny arteriálního tonu v periferním řečišti. Nedostatečné zvýšení PAT amplitudy během třetí fáze, manifestující se reaktivní hyperémií, je spojeno s ED.

Tzv. EndoPAT index (RHI) je automaticky vypočten softwarem EndoPAT® z poměru hodnot postokluzního a preokluzního arteriálního průtoku (PAT) na okludované paži ve vztahu k hodnotám naměřeným na neokludované kontralaterální končetině [18]. Celková délka vyšetření je přibližně 30 min včetně přípravné fáze. Cut-off RHI je stanoveno u dospělé populace na 1,67, při této hodnotě je senzitivita metody 82% a specificita 77%. RHI je známkou funkce endotelu, hodnoty RHI pod cut-off hladinou jsou známkou porušené funkce endotelu.

### **3.2.2 Laboratorní metody**

Ve vyšetřovaných souborech jsme v souvislosti se snahou o detekci již subklinického kardiovaskulárního postižení (aterosklerózy) hodnotili vybrané biochemické parametry. U nemocných s CF jsme hodnotili lipidogram.

Odběr krve byl prováděn u všech vyšetřovaných za standardních podmínek kvalifikovaným personálem nalačno z venepunkce, šetrně s ohledem na věk vyšetřovaných. Analýza jednotlivých vzorků byla provedena standardizovanou metodikou v laboratořích certifikovaného biochemického pracoviště Ústavu klinické hematologie a biochemie FN Plzeň v rámci zaslepené studie.

Mezi vyšetřované biomarkery související s ED, působící na různé úrovni, jsme zařadili specifické biochemické parametry měřené metodou Elisa (OLD Diagnostica®, BioVendor®): asymetrický dimethylarginin (ADMA), E-selektin, vazoadhezivní molekuly

VCAM-1 a vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hsCRP) stanovený imunoturbidimetrickým měřením (Orion Diagnostica®).

Lipidogram - hladiny celkového cholesterolu a triglyceridů, HDL a LDL cholesterol byly měřeny v klinické laboratoři pomocí autoanalyzátoru (enzymatic assay GTP Human® and CHOD-PAP Dialab®).

### **3.2.3 Statistická analýza**

Statistická zpracování bylo provedeno programovým vybavením SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) ®. Grafy byly zpracovány pomocí programu SW Statistica (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA)®.

Pro měřené parametry v jednotlivých souborech i podskupinách byly vypočteny základní statistické údaje: průměr, směrodatná odchylka, rozptyl, medián, interkvartilové rozpětí, minimum a maximum. U kategorických proměnných byly zkoumány jejich frekvence. Shoda věku a četnosti pohlaví mezi skupinou kontrol a nemocných byla testována pomocí testů ekvivalence (Two One-Sided Tests).

Rozdíl zkoumaných faktorů mezi vybranými skupinami byl testován pomocí Wilcoxonova dvouvýběrového testu nebo jeho zobecněné varianty Kruskal – Wallis testu a Chi-kvadrát Testu či Fisherova exaktního testu. Vztahy mezi proměnnými vzhledem k jejich negausovskému rozdělení byly zkoumány pomocí Spearmanova korelačního koeficientu a vyjádřeny pomocí lineární regrese.

Statistická hladina významnosti byla stanovena na hranici  $\alpha = 5\%$ . Vybrané statistické výsledky byly graficky znázorněny pomocí Box & Whisker Plot diagramů, koláčových grafů a Fit Plot grafů lineární regrese.

### **3.2.4 Etické aspekty**

Provedená studie neobsahuje etické problémy. Výzkumný záměr byl proveden v souladu se zásadami Helsinské deklarace a nebyl sponzorován žádnou společností. Protokol studie byl schválen lokální etickou komisí. Po podrobném seznámení rodičů a dítěte či zletilého probanda s obsahem studie a odsouhlasení účasti ve studii byl před zahájením studie podepsán informovaný souhlas rodičem i dítětem, resp. dospělým vyšetřovaným. Krevní odběry byly prováděny šetrně s ohledem na věk vyšetřovaných. Pletysmografické vyšetření RHI prováděné lékařem v pneumologické ambulanci Dětské kliniky FN Lochotín nezatížilo vyšetřované nad obvyklou mez.

## 4. Výsledky

### 4.1. Demografická data

Do studie jsme zařadili 119 dětí a dospělých, z toho 74 nemocných (dvě skupiny s diagnózou CF a jedna skupina s diagnózou asthma bronchiale) a 45 zdravých probandů v kontrolním souboru.

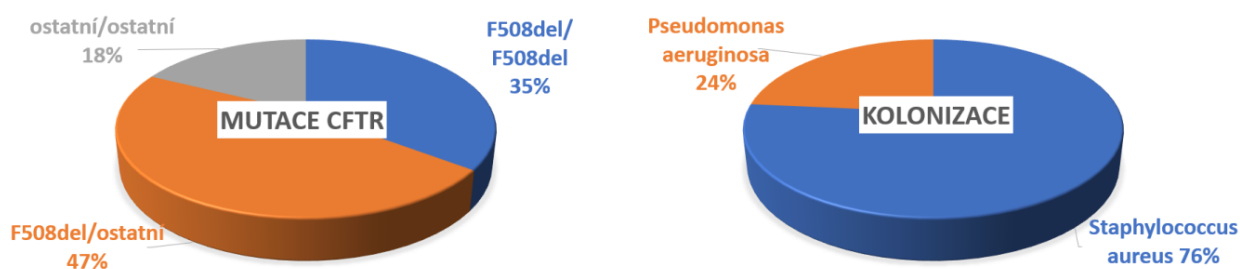
Základní demografická data a charakteristika jednotlivých souborů jsou uvedeny v následujících 6 tabulkách.

#### 4.1.1 Cystická fibróza – děti

Data	CF medián(min; max)	Kontroly medián(min; max)	p- value	Statistická významnost
Počet	17	17		
Pohlaví (chlapci/dívky)	5/12	5/12	0,028	průkaz ekvivalence
Věk (roky)	15,62 (10,68; 18,20)	16,70 (12,01; 18,14)	0,007	Průkaz ekvival. (±3 roky)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	18,67 (14,84; 25,24)	20,28 (16,72; 25,51)	0,29	NS
Arteriální krevní tlak systolický (mmHg)	109 (90; 136)	118 (104; 135)	0,015	<b>p &lt; 0,05</b>
Arteriální krevní tlak diastolický (mmHg)	57 (50; 80)	65 (55; 78)	0,025	<b>p &lt; 0,05</b>
Celkový cholesterol (mmol/l)	3,32 (2,40; 4,70)	4,24 (2,10; 5,25)	0,062	NS
LDL cholesterol (mmol/l)	1,84 (1,09; 3,01)	2,35 (1,12; 2,85)	0,170	NS
HDL cholesterol (mmol/l)	<b>1,18</b> (0,75; 1,81)	<b>1,53</b> (1,14; 2,29)	<b>0,002</b>	<b>p &lt; 0,005</b>
TG (mmol/l)	<b>1,04</b> (0,54; 1,72)	<b>0,77</b> (0,36; 1,36)	<b>0,031</b>	<b>p &lt; 0,05</b>

Tab. 1. Demografická data CF děti (medián, min. a max. rozpětí)

CF - cystická fibróza, BMI - body mass index, HDL - high density lipoprotein cholesterol, LDL - low density lipoprotein cholesterol, TG – triglyceridy, NS - nesignifikantní výsledek



Obr. 1. Rozdělení souboru CF děti dle genotypu a kolonizace

Potvrdili jsme statisticky významně nižší hladiny HDL cholesterolu a současně signifikantně vyšší hladiny triacylglycerolů jakožto obecně významné rizikové faktory KVO [5, 38].

Data		Počet	%
Mutace CFTR	F508del/ F508del	6	35,29
	F508del/ostatní	8	47,06
	ostatní/ostatní	3	17,65
Kolonizace	Staphylococcus aureus	13	76,47
	Pseudomonas aeruginosa	4	23,53
FEV <sub>1</sub> (%)	>80	13	76,47
	<80	4	23,53
Komplikace CF	Hepatopatie	5	29,41
	Diabetes mellitus + porucha glukózové tolerance	2+3	29,41

Tab. 2. Charakteristika souboru CF děti (počet s % vyjádřením)

Mutace CFTR genu - mutace genu pro transmembránový regulátor vodivosti, Kolonizace - chronická infekce *Pseudomonas aeruginosa* či *Staphylococcus aureus*, FEV<sub>1</sub> - objem vzduchu vydechnutý s největším úsilím za 1. vteřinu po maximální nádechu

#### 4.1.2 Cystická fibróza - děti a dospělí

V celkovém souboru nemocných s CF byla zjištěna statisticky významně nižší hladina celkového cholesterolu i LDL a HDL cholesterolu.

Data	CF medián(min; max)	Kontroly medián(min; max)	p-value	Statistická významnost
Počet	22	22		
Pohlaví (chlapci/dívky)	6/16	5/17	0,025	průkaz ekvivalence
Věk (roky)	16,07 (10,68; 35,58)	17,28 (12,64; 25,40)	0,006	průkaz ekviv. (±5 let)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	19,25 (14,84; 27,20)	20,52 (16,72; 27,16)	0,3	NS
Arteriální krevní tlak systolický (mmHg)	111 (90; 136)	116 (104; 135)	0,09	NS
Arteriální krevní tlak diastolický (mmHg)	60 (50; 86)	69 (55; 88)	0,13	NS
Celkový cholesterol (mmol/l)	<b>3,26</b> (2,40; 4,70)	<b>4,41</b> (2,10; 6,06)	<b>0,002</b>	<b>p &lt; 0,005</b>
LDL cholesterol (mmol/l)	<b>1,78</b> (1,09; 3,01)	<b>2,42</b> (1,14; 3,63)	<b>0,01</b>	<b>p &lt; 0,01</b>
HDL cholesterol (mmol/l)	<b>1,15</b> (0,75; 1,81)	<b>1,60</b> (1,14; 2,20)	<b>0,0003</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
TG (mmol/l)	1,00 (0,54; 1,72)	0,85 (0,57; 1,36)	0,17	NS

Tab. 3. Demografická data CF děti a dospělí (medián, min. a max. rozpětí)

CF - cystická fibróza, BMI - body mass index, HDL - high density lipoprotein cholesterol, LDL - low density lipoprotein cholesterol, TG – triglyceridy, NS - nesignifikantní výsledek

Data	Počet	%	
Mutace CFTR	F508del/ F508del	8	36,36
	F508del/ostatní	11	50,00
	ostatní/ostatní	3	13,64
Kolonizace	Staphylococcus aureus	16	72,73
	Pseudomonas aeruginosa	6	27,27
FEV <sub>1</sub> (%)	>80	15	68,18
	<80	7	31,82
Komplikace CF	Hepatopatie	6	27,27
	Diabetes mellitus + porucha glukózové tolerance	5	22,73

Tab. 4. Charakteristika souboru CF děti a dospělí (počet s % vyjádřením)

Mutace CFTR genu - mutace genu pro transmembránový regulátor vodivosti, Kolonizace - chronická infekce Pseudomonas aeruginosa či Staphylococcus aureus, FEV<sub>1</sub> - objem vzduchu vydechnutý s největším úsilím za 1. vteřinu po maximální nádechu

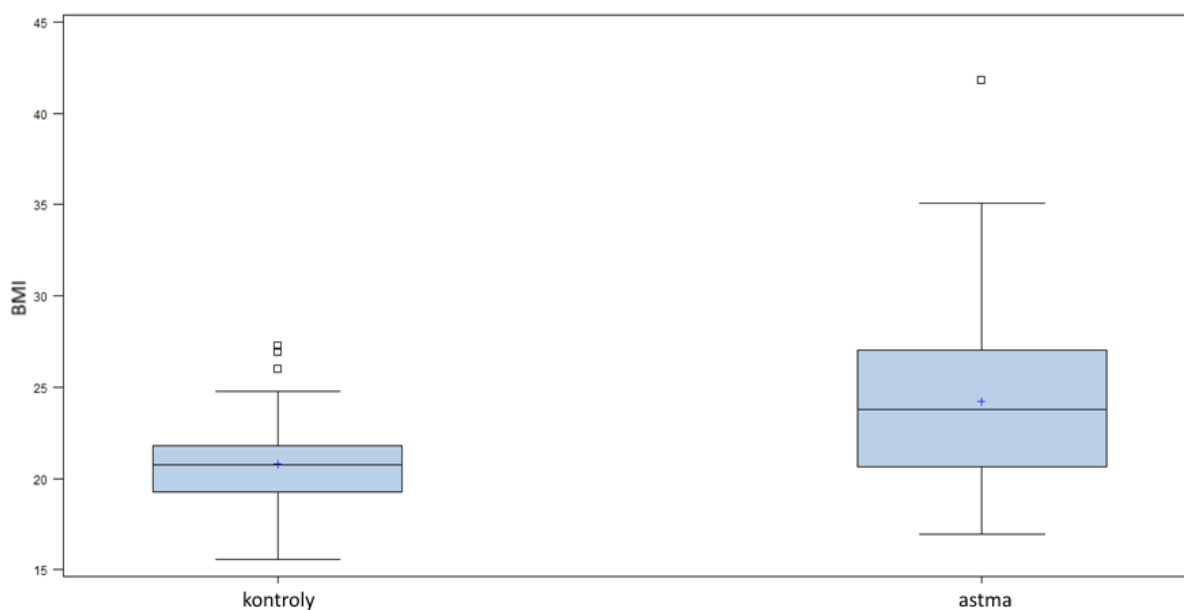
### 4.1.3 Asthma bronchiale

**Arteriální krevní tlak (TK) diastolický** byl v souboru nemocných **statisticky významně vyšší** ( $p < 0,005$ ), což podporuje vyšší kardiovaskulární riziko nemocných s astmatem a může souviset s vyšším BMI ve skupině nemocných. **Statisticky významně vyšší BMI** jsme prokázali **v celkovém souboru** ( $p=0,0002$ ), **více u žen**, a to 24,73 vs. 23,58 a z pohledu tíže alergického astmatu jsme zjistili vyšší průměrnou hodnotu BMI **u těžkého astmatu** v porovnání s lehkým a středně těžkým typem astmatu, a to 28,60 vs. 23,20.

Data	Astma medián(min; max)	Kontroly medián(min; max)	p-value	Statistická významnost
Počet	52	45		
Pohlaví (chlapci/dívky)	22/30	18/27	0.039	průkaz ekviv. ( $\pm 20\%$ )
Věk (roky)	25,22 (13,97; 49,85)	17,04 (11,79; 28,32)	0,003	<b>p &lt; 0,01</b>
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	<b>23,77</b> (16,96; 41,87)	<b>20,73</b> (15,56; 27,31)	<b>0,0002</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
Arteriální krevní tlak systolický (mmHg)	119 (98; 150)	116 (90; 136)	0,1	NS
Arteriální krevní tlak diastolický (mmHg)	<b>74,5</b> (56; 95)	<b>70</b> (50; 88)	<b>0,003</b>	<b>p &lt; 0,005</b>

Tab. 5. Demografická data Astma (medián, min. a max. rozpětí)

AB – asthma bronchiale, BMI - body mass index, HDL - high density lipoprotein cholesterol, LDL - low density lipoprotein cholesterol, TG – triglyceridy, NS - nesignifikantní výsledek



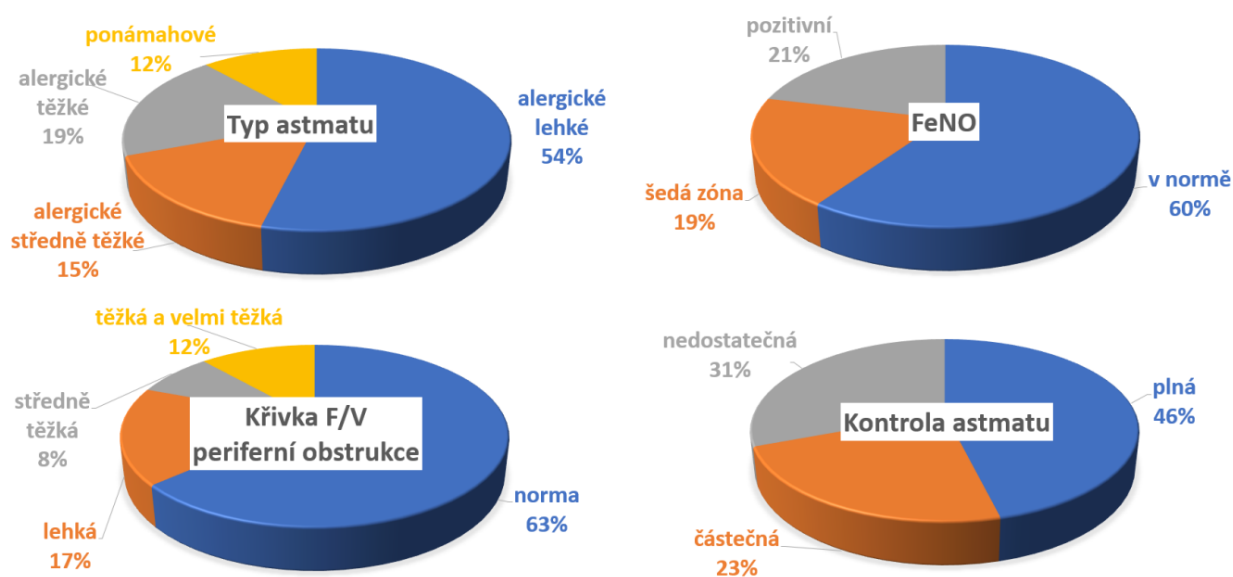
Obr. 2. Interkvartilové rozmezí BMI v souboru Astma vs Zdravé kontroly (medián, min. a max. rozpětí)

BMI – body mass index

Data		Počet	%
Typ astmatu	Alergické perzistující lehké	28	53,85
	Alergické perzistující středně těžké	8	15,38
	Alergické perzistující těžké a těžké refrakterní	10	19,23
	Ponámahové	6	11,54
FeNO	Norma	31	59,62
	Šedá zóna	10	19,23
	Pozitivní	11	21,15
Křivka F/V – obstrukce periferních dýchacích cest	Norma	33	63,46
	Lehká	9	17,31
	Středně těžká	4	7,69
	Těžká a velmi těžká	6	11,54
TKA	Plná	24	46,15
	Částečná	12	23,08
	Nedostatečná	16	30,77

Tab. 6. Charakteristika souboru Astma (počet s % vyjádřením)  
 FeNO – frakce oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu. Křivka F/V – spirometrické vyšetření metodou usilovného výdechu se záznamem smyčky průtok-objem. TKA – test kontroly astmatu.

9 nemocných (17.3%) splňovalo diagnostická kritéria refrakterního těžkého asthma bronchiale na anti IgE terapii. 7 nemocných (13,5%) bylo léčeno antagonisty leukotrienových receptorů, 36 astmatiků (69,2%) užívalo inhalační antiastmatickou terapii bez biologické léčby. Procentuální zhodnocení souboru ukazuje Tab. 6 a koláčové grafy v Obr. 3.



Obr. 3. Rozdělení souboru Astma dle čtyř zvolených kritérií

## 4.2. Hodnocení funkce endotelu v jednotlivých skupinách

### 4.2.1 Cystická fibróza

#### 4.2.1.1 Soubor CF děti

##### RHI

Nebyl prokázán signifikantní rozdíl RHI mezi testovanými soubory zdravých kontrol a CF dětí do 18 let včetně celkově ani rozděleně do 15 let a nad 15 let věku, přestože medián RHI v celkovém souboru dětských nemocných byl 1,49 (min 1,07; max 2,91) vs 1,74 u zdravých kontrol.

Zjistili jsme **klesající trend RHI od pubertálního období** a následně jsme potvrdili signifikantně nižší hodnoty RHI u CF v dospělosti. Ve věkové skupině nemocných **nad 15 let (dospívající a dospělí) byla prokázána významná korelace RHI s věkem** ( $r = -0.60$ ,  $p=0,014$ ). Ve skupině **15-18 let vs nad 18 let** jsme zjistili **statisticky významný rozdíl RHI** ( $p=0,03$ , Obr. 4). Ve věkové skupině **nad 18 let byla prokázána významná korelace RHI s věkem** ( $p=0,014$ ) (Obr. 5).

##### Biomarkery

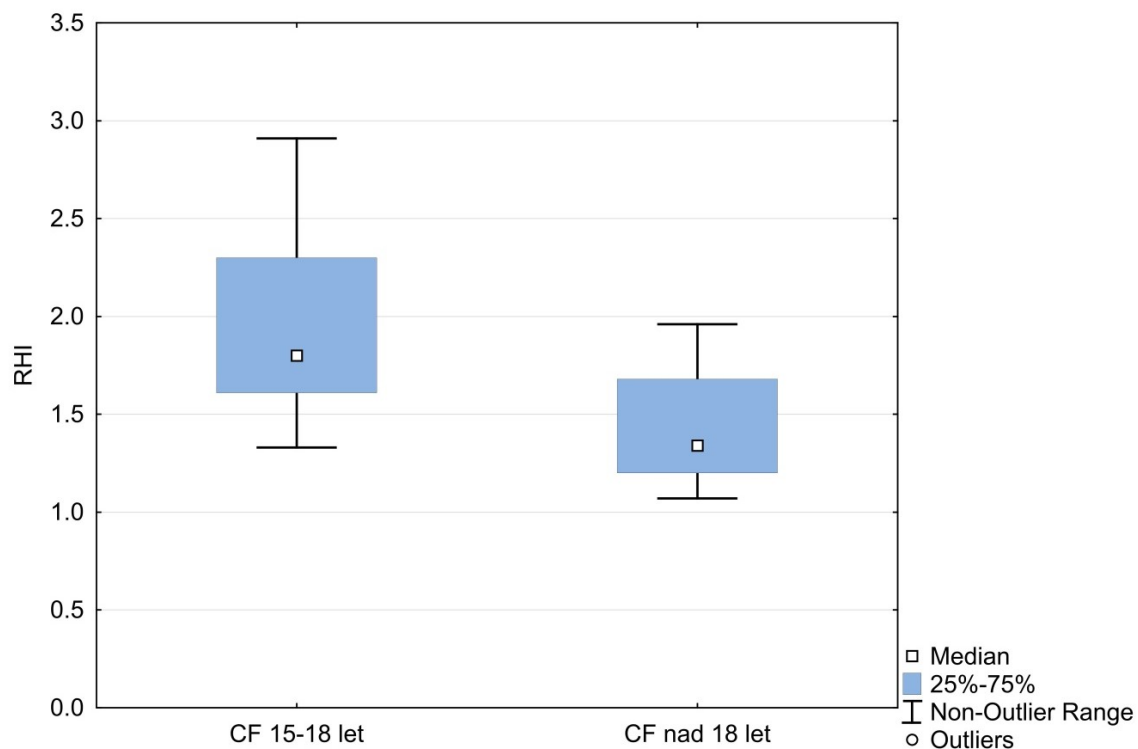
Výsledky všech stanovených biomarkerů souhrnně ukazuje tabulka 3. **Největší statistická významnost byla prokázána u hsCRP a sVCAM-1, střední významnost u E-selektinu.** Hladina ADMA u dětí s CF byla překvapivě statisticky významně nižší v porovnání se zdravými kontrolami.

Data	CF	Kontroly	p-value	
RHI	1,49 (1,07; 2,91)	1,74 (0,80; 3,46)	0,40	NS
hsCRP (mg/l)	<b>0,96</b> (0,03; 35,00)	<b>0,20</b> (0,02; 1,53)	<b>0,008</b>	<b>p &lt; 0,01</b>
sVCAM-1 (µg/l)	<b>1121,00</b> (849,00; 1669,00)	<b>963,00</b> (683,70; 1323,00)	<b>0,008</b>	<b>p &lt; 0,01</b>
E-selektin (µg/l)	<b>91,70</b> (36,10; 179,00)	<b>63,10</b> (20,80; 142,20)	<b>0,020</b>	<b>p &lt; 0,05</b>
ADMA (µmol/l)	0,49 (0,32; 0,65)	0,59 (0,34; 0,73)	0,039	<b>p &lt; 0,05</b>

Tab. 7. Hodnoty RHI a biomarkerů (medián, min. a max. rozpětí)

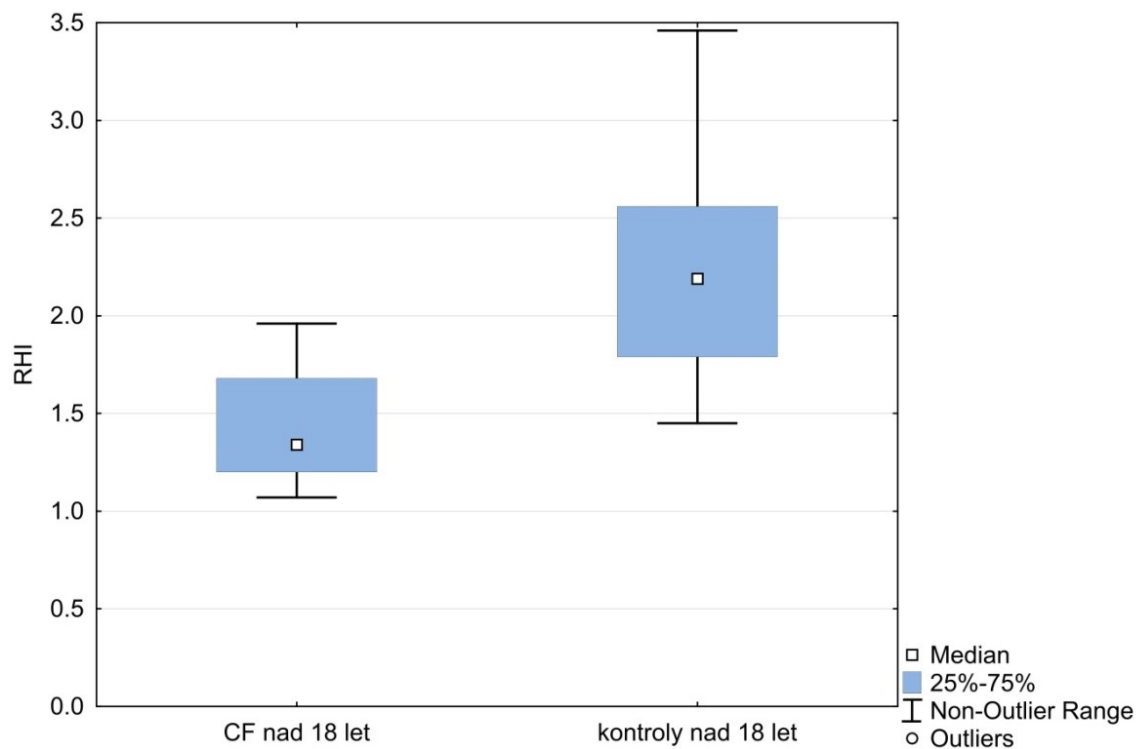
RHI - reaktivní hyperemický index, hsCRP - vysoce senzitivní C-reaktivní protein, sVCAM-1 - vazoadhezivní molekuly, ADMA - asymetrický dimethylarginin, NS - nesignifikantní výsledek





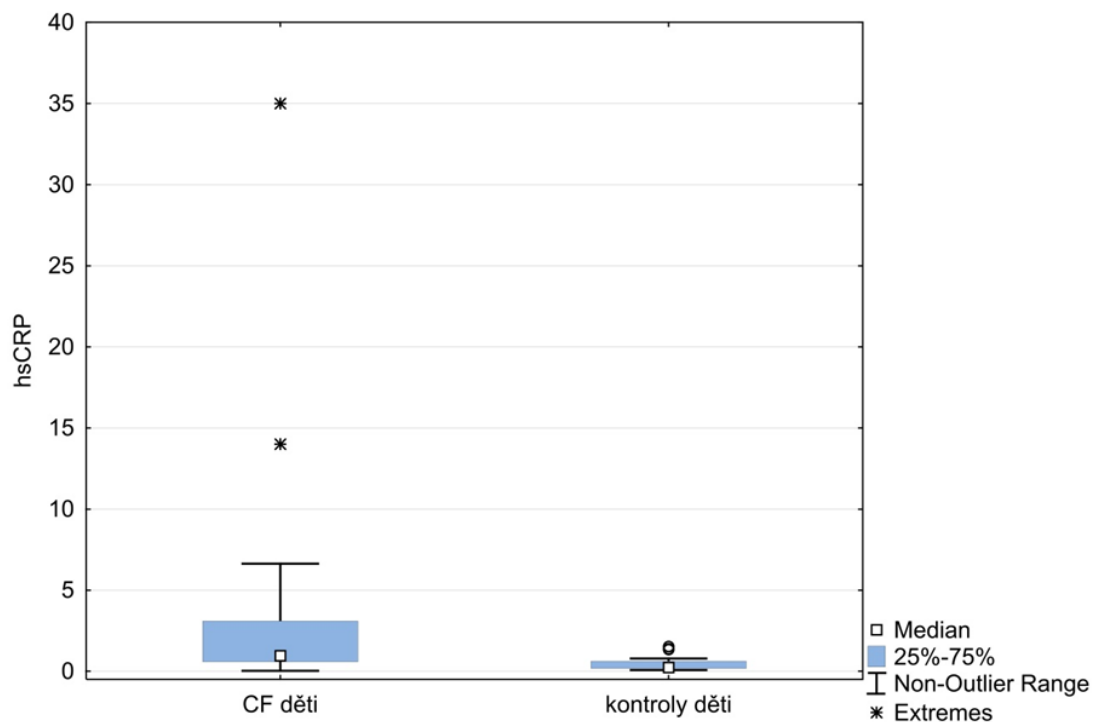
Obr. 4. Krabicový graf vyjadřuje interkvartilové rozmezí RHI u dospívajících vs dospělých s CF (medián, min. a max. rozpětí)

CF - cystická fibróza, RHI - reaktivní hyperemický index



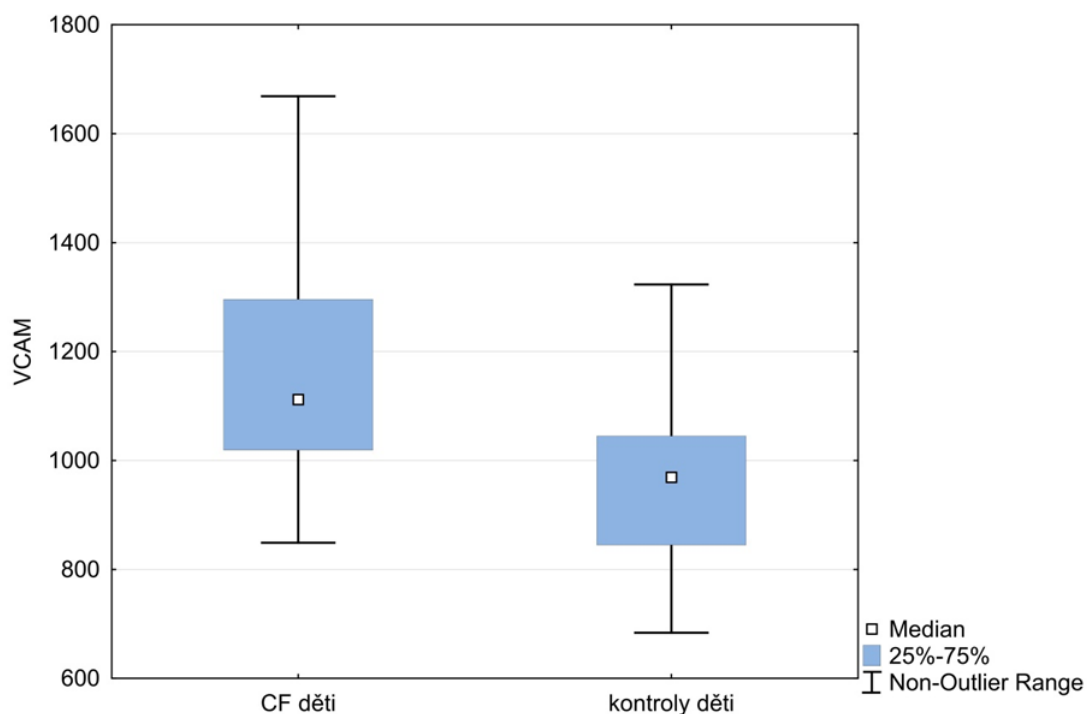
Obr. 5. Krabicový graf vyjadřuje interkvartilové rozmezí RHI u dospělých s CF vs kontroly (medián, min. a max. rozpětí)

CF - cystická fibróza, RHI - reaktivní hyperemický index



Obr. 6. Krabicový graf vyjadřuje interkvartilové rozmezí hsCRP u dětí s CF vs kontroly (medián, min. a max. rozpětí)

hsCRP - vysoce senzitivní C-reaktivní protein, CF - cystická fibróza



Obr. 7. Krabicový graf vyjadřuje interkvartilové rozmezí sVCAM-1 u dětí s CF vs kontroly (medián, min. a max. rozpětí)

sVCAM-1– vazoadhezivní molekuly, CF - cystická fibróza

## Lipidogram

Hladiny **HDL cholesterolu byly statisticky významně nižší ( $p < 0,05$ )** a současně jsme prokázali **signifikantně vyšší hladinu triacylglycerolů ( $p < 0,05$ )**, což podporuje tezi o abnormalitách lipidového metabolismu jakožto faktoru potencujícím riziko KVO [5, 38]. Vyšší hladiny triacylglycerolů (TG) mohou souviset i s nezbytnou hyperalimentací pacientů s CF, ale u všech dětí v našem souboru byly hodnoty TG v mezích referenčních hodnot.

## Korelační analýza

Byla nalezena **silná negativní korelace RHI s ADMA** ( $r = -0,694$ ;  $p < 0,01$ ), střední **pozitivní korelace RHI s hsCRP** ( $r = 0,592$ ;  $p < 0,05$ ) a **střední negativní korelace RHI s E-selektinem** ( $r = -0,541$ ;  $p < 0,05$ ). Stav výživy nekoreloval s RHI, ale prokázali jsme **středně silnou negativní korelaci s VCAM-1** ( $r = -0,565$ ;  $p < 0,05$ ).

### 4.2.1.2 Cystická fibróza děti a dospělí

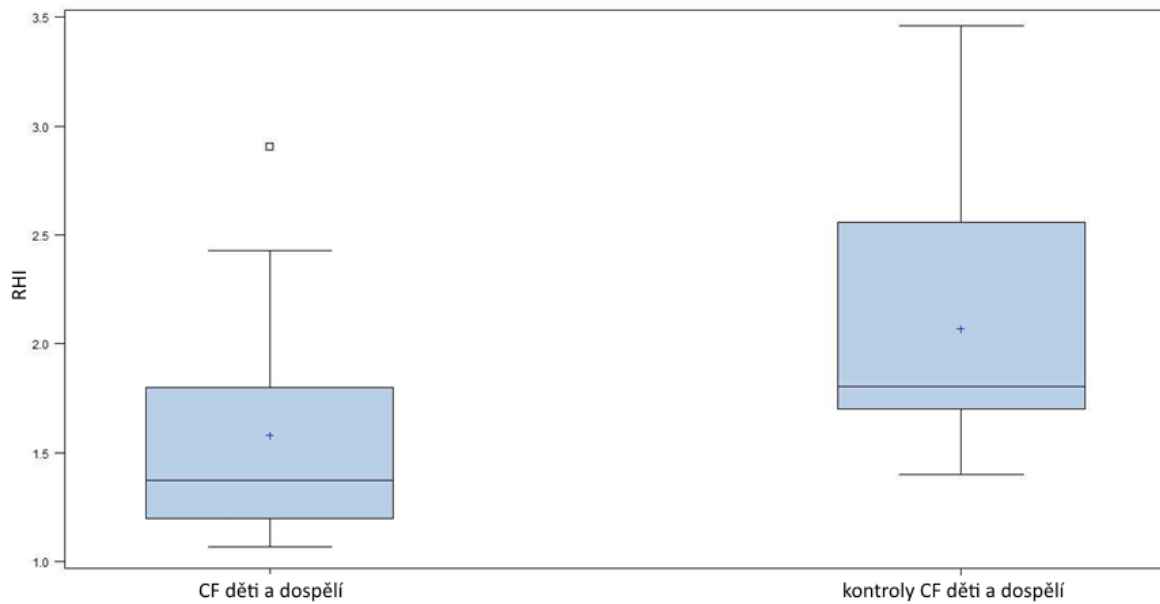
#### RHI

Hodnota **RHI** byla v celkovém souboru pacientů s CF **statisticky významně nižší** v porovnání s kontrolním souborem zdravých jedinců, a to 1,38 vs 1,81 ( $p=0,003$ ). Výsledky jsou uvedeny v Tab. 8 a grafu (Obr. 8).

Data	CF	Kontroly	p-value	
RHI	<b>1,38</b> (1,07; 2,91)	<b>1,81</b> (1,40; 3,46)	<b>0,003</b>	<b>p &lt; 0,005</b>
hsCRP (mg/l)	<b>2,04</b> (0,03; 35,00)	<b>0,31</b> (0,02; 1,64)	<b>0,002</b>	<b>p &lt; 0,005</b>
sVCAM-1 (μg/l)	<b>1112,00</b> (849,00; 1669,00)	<b>939,95</b> (556,00; 1137,50)	<b>0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
E-selektin (μg/l)	<b>98,50</b> (36,10; 179,70)	<b>46,10</b> (20,80; 106,10)	<b>0,0002</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
ADMA (μmol/l)	0,47 (0,27; 0,65)	0,56 (0,31; 0,73)	0,07	NS

Tab. 8. Hodnoty RHI a biomarkerů (medián, min. a max. rozpětí)

RHI - reaktivní hyperemický index, hsCRP - vysoce senzitivní C-reaktivní protein, sVCAM-1- vazoadhezivní molekuly, ADMA - asymetrický dimethylarginin, NS - nesignifikantní výsledek

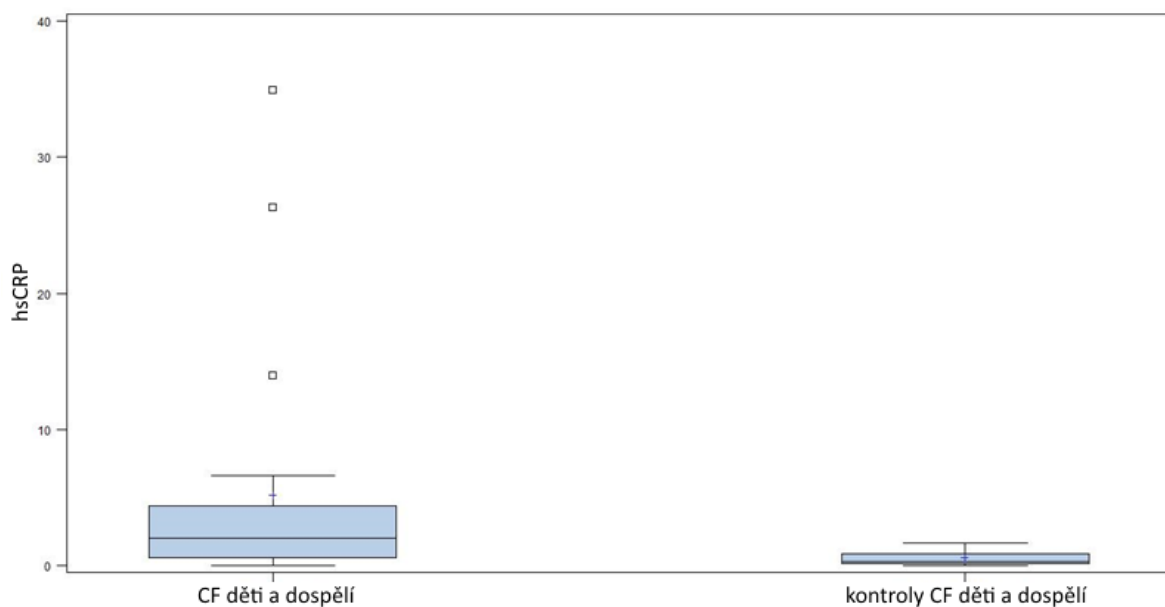


Obr. 8. Krabicový graf vyjadřuje interkvartilové rozmezí RHI u CF (souhrnně děti i dospělí) v porovnání s kontrolním souborem (medián, min. a max. rozpětí).

CF - cystická fibróza, RHI - reaktivní hyperemický index

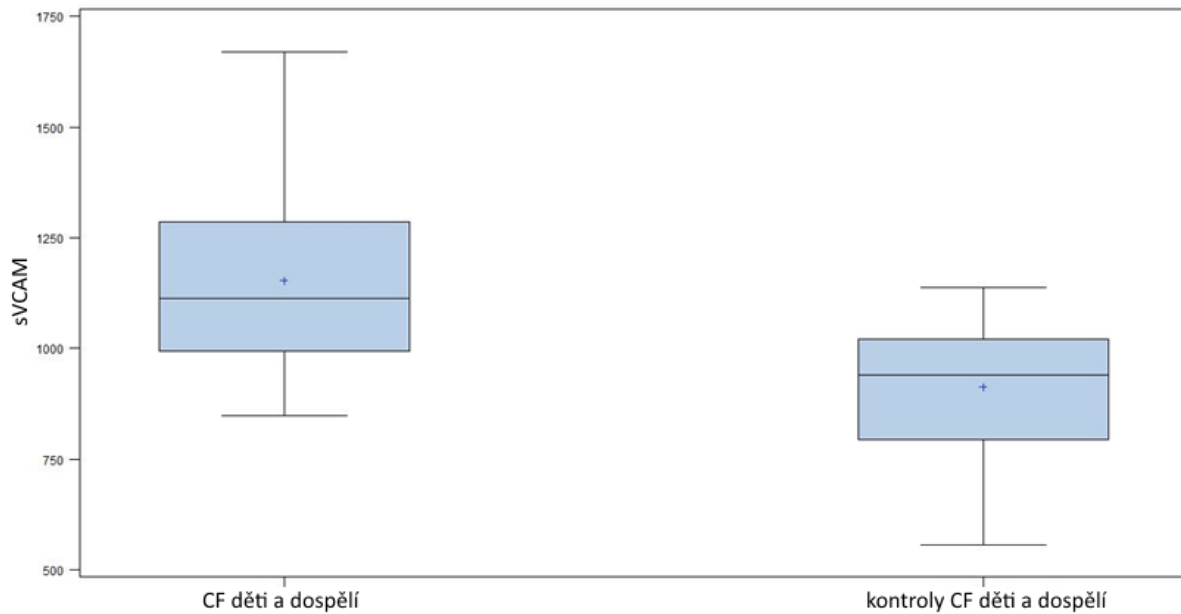
## Biomarkery

Výsledky stanovených biomarkerů souhrnně ukazuje Tab. 8 a grafy (Obr. 9, Obr. 10, Obr. 11). **Největší statistická významnost byla prokázána u E-selektinu ( $p=0,0002$ ), poté sVCAM-1 ( $p=0,001$ ) a hsCRP ( $p=0,002$ ).**



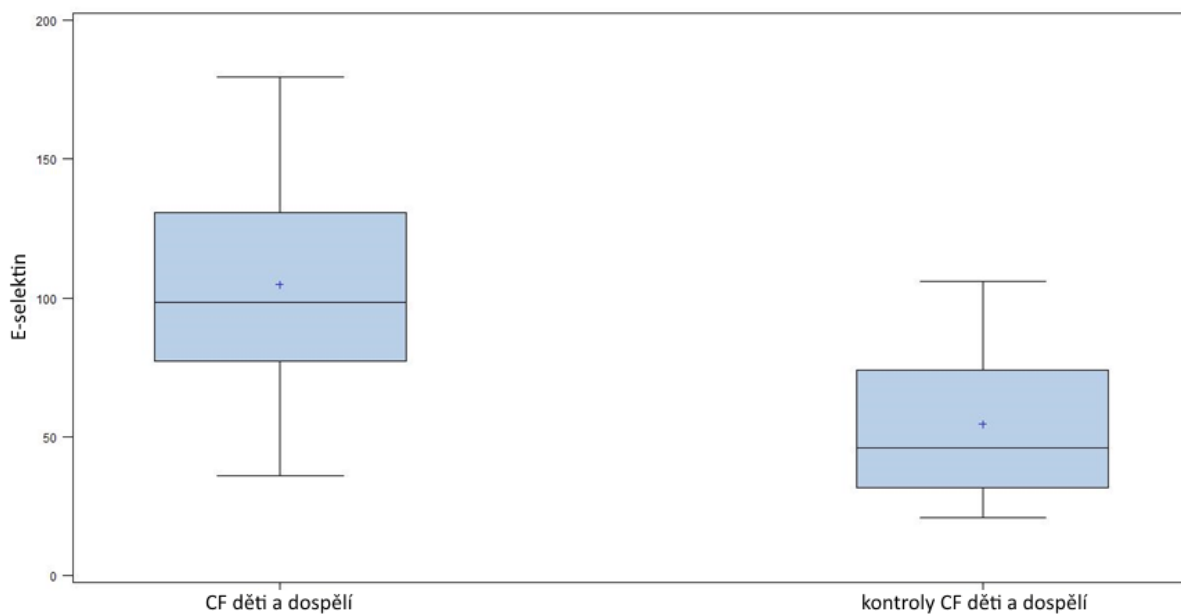
Obr. 9. Krabicový graf vyjadřuje interkvartilové rozmezí hsCRP v souboru CF děti i dospělí vs kontroly (medián, min. a max. rozpětí).

CF - cystická fibróza, hsCRP - vysoce senzitivní C-reaktivní protein



Obr. 10. Krabicový graf vyjadřuje interkvartilové rozmezí sVCAM-1 u CF (souhrnně děti i dospělí) vs kontroly (medián, min. a max. rozpětí).

CF - cystická fibróza, sVCAM-1– vazoadhezivní molekuly



Obr. 11. Krabicový graf vyjadřuje interkvartilové rozmezí E-selektinu u CF (souhrnně děti i dospělí) vs kontroly (medián, min. a max. rozpětí)

CF - cystická fibróza, E-selektin– vazoadhezivní molekuly

## Lipidogram

Prokázali jsme statisticky významně nižší hladiny celkového cholesterolu i jeho frakcí HDL a LDL cholesterolu (cholesterol:  $p=0,002$ , LDL cholesterol:  $p=0,01$ , HDL cholesterol:  $p=0,0003$ ). **Signifikantně nižší hladinu HDL cholesterolu jsme potvrdili i u dětských pacientů s CF** a považujeme ji za významný rizikový faktor aterogeneze u CF [5, 38].

## Korelační analýza

Byla prokázána slabě negativní korelace RHI s E-selektinem ( $r = -0,472$ ;  $p < 0,05$ ). Stav výživy nekoreloval s RHI. Byla prokázána středně silná negativní korelace BMI s VCAM-1 ( $r = -0,601$ ;  $p < 0,005$ ).

### 4.2.2 Asthma bronchiale

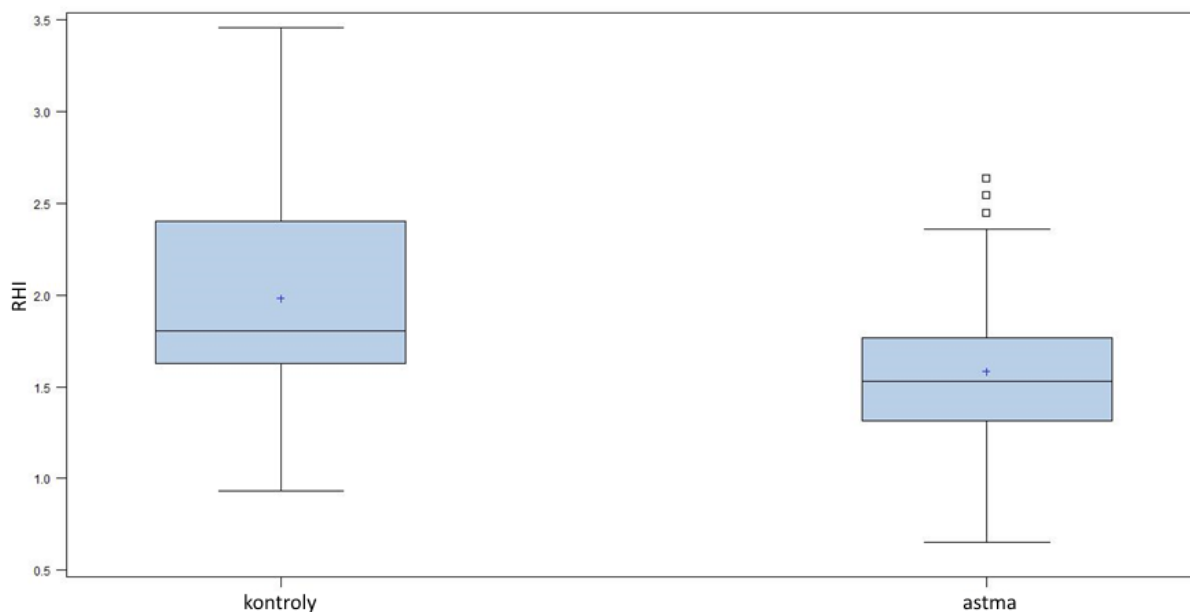
#### RHI

Hodnota **RHI** byla v souboru astmatiků **statisticky významně nižší ( $p=0,0003$ )**. Výsledky jsou uvedeny v Tab. 9 a grafu (Obr. 12).

Data	AB	Kontroly	p-value	Statistická významnost
RHI	1,53 (0,65; 2,64)	1,81 (0,93; 3,46)	0,0003	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
hsCRP (mg/l)	0,90 (0; 20,80)	0,25 (0,02; 1,64)	0,0008	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
sVCAM-1( $\mu\text{g/l}$ )	758,10 (403,1; 1414,9)	942,15 (555,5; 1518,4)	0,008	<b><math>p &lt; 0,01</math></b>
E-selektin ( $\mu\text{g/l}$ )	53,00 (10,10; 141,80)	53,20 (18,70; 145,80)	0,74	<b>NS</b>
ADMA ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,44 (0,25; 0,83)	0,54 (0,31; 0,89)	0,005	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>

Tab. 9. Hodnoty RHI a biomarkerů – Astma (medián, min. a max. rozpětí)

RHI - reaktivní hyperemický index, hsCRP - vysoce senzitivní C-reaktivní protein, sVCAM-1- vazoadhezivní molekuly, ADMA - asymetrický dimethylarginin, NS - nesignifikantní výsledek, AB – asthma bronchiale



Obr. 12. Krabicový graf vyjadřuje interkvartilové rozmezí RHI u astmatiků v porovnání s kontrolním souborem (medián, min. a max. rozpětí)

RHI - reaktivní hyperemický index

## Biomarkery

Výsledky stanovených biomarkerů souhrnně ukazuje Tab. 9. Byla prokázána **statisticky významně vyšší hladina hsCRP v souboru nemocných ( $p < 0,001$ )**. U markerů ADMA a sVCAM-1 byly zjištěny statisticky významně nižší hladiny, při věkové nehomogenitě vyšetřovaného souboru.

## Korelační analýza

V souboru nemocných s astmatem stav výživy nekoreloval s RHI. Byla prokázána **středně silná korelace BMI s hsCRP** ( $r = -0,601$ ;  $p < 0,005$ ) a slabá negativní korelace BMI s VCAM-1 ( $r = -0,312$ ;  $p < 0,03$ ). Prokázali jsme **pokles ADMA s tíží alergického astmatu** ( $p < 0,05$ ), hladina ADMA byla ale u nemocných signifikantně nižší. Prokázali jsme **statisticky významný rozdíl u hsCRP dle typu astmatu** (medián 3,35 u těžkého a těžkého refrakterního astmatu vs 0,44 u ostatních podskupin dle typu astmatu,  $p=0,012$ ). Prokázali jsme **signifikantně nižší hladinu E-selektinu u nejtěžší formy alergického astmatu** (medián 39,95 u těžkého a těžkého refrakterního astmatu vs 58,20 u ostatních podskupin dle tíže astmatu,  $p=0,043$ ) a **současně také u podskupiny s nedostatečnou kontrolou** v porovnání s ostatními tj. plnou či částečnou kontrolou (medián 37,2 vs 59,0;  $p < 0,01$ ).

## 5. Diskuze

Endoteliální dysfunkce (ED) je v posledních letech jedním z intenzivně zkoumaných parametrů predikce rozvoje aterosklerózy. Je časným funkčním preklinickým projevem aterosklerózy a zaujímá klíčovou roli v rozvoji hypertenze a srdečního selhání [12]. Morfologické změny lze prokázat již v dětském věku, kdy klinické projevy bývají ještě zcela minimální [32]. ED je plně reverzibilním předstupněm aterosklerózy. Z toho vyplývá maximální snaha o časný záchyt patologických stavů již v časně reverzibilní fázi bez rozvinuté manifestní formy aterosklerózy s cílem oddálit nebo lépe i zabránit manifestaci aterosklerózy.

V rámci našeho výzkumného záměru jsme hodnotili endoteliální funkci u vybraných rizikových skupin nemocných kombinovaným diagnostickým přístupem, a to stanovením RHI pletysmografickým vyšetřením pomocí přístroje EndoPAT® a stanovením specifických biochemických parametrů. Měřili jsme ED u dětí i dospělých s CF, hodnotili lipidogram a stav výživy a hledali korelaci RHI ve vztahu k věku i dalším biomarkerům a hodnotili dynamiku změn s věkem. U nemocných s astmatem jsme se dále zaměřili na zjištění korelací mezi RHI a jednotlivými biomarkery ke zvoleným faktorům, a to k typu a tíži astmatu, tíži endobronchiálního eosinofilního zánětu, plicním funkcím a stupni kontroly nad nemocí.

Hodnoty RHI zdravých kontrol v naší studii odpovídají výsledkům již dříve publikované studie Osika et al. prokazující i indiferentnost RHI na pohlaví v souboru 248 zdravých [36]. Rovněž nezařazení kuřáků a obézních do kontrolního souboru z důvodu zvýšené základní PAT amplitudy je v souladu se závěry z předchozích studií [12].

Aktuálně je nedostatek literárních dat zabývajících se ED u nemocných s CF v dětském věku. Mezi hlavní rizikové faktory vzniku KVO u CF řadíme chronický systémový zánětlivý proces, oxidační stres, snížení HDL cholesterolu a kolonizaci dýchacích cest patogeny. Z dostupných literárních údajů je zřejmé, že chronická zánětlivá a imunologická onemocnění, revmatická [15, 29, 30], chronická renální onemocnění [42], systémový lupus erythematosus [27, 48], progresivní systémová skleróza [37], psoriasis [29, 47], diabetes mellitus 2. typu [31], autoimunní thyroiditida [44], periodontitida [20], HIV [43, 45], ISZ [2, 17, 41] i respirační onemocnění včetně CF a astmatu [5, 8, 9, 22, 35], mohou být spojena se zvýšeným rizikem dysfunkce endotelu a následné manifestace předčasné aterosklerózy.

HsCRP je celkovým zánětlivým markerem souvisejícím s aterogenním procesem. Zvýšení hsCRP predikuje morbiditu a mortalitu na KVO i u klinicky asymptomatických jedinců [32]. V naší studii jsme prokázali významně vyšší koncentrace hsCRP u dětí i dospělých s CF a také u nemocných s asthma bronchiale, ve shodě s již dříve publikovanými údaji u dětí s Crohnovou chorobou [25], ALL [24] a diabetes mellitus [28].

E-selektin zodpovídá za adhezi leukocytů v buňkách endotelu. Signifikantně vyšší hladiny E-selektinu byly prokázány v našem souboru nemocných s CF v dětském i dospělém věku, stejně jako v dřívějších studiích u dětí s ISZ [1, 27] a familiární hypercholesterolemií [28]. Obě onemocnění mohou souviset se zvýšeným rizikem



předčasné aterosklerózy, což společně podporuje naši hypotézu o úzkém vztahu jednotlivých biomarkerů k ED.

Vyšší hladina ADMA je známkou ED, neboť je porušena syntéza NO, který je spouštěčem vazodilatace. V našich souborech jsme neprokázali signifikantní zvýšení tohoto markeru u nemocných s CF či astmatem, bude nutné ověření v dalších studiích, ale současně můžeme potvrdit důležitost komplexního diagnostického pohledu na detekci ED kombinací pletysmografického vyšetření s několika specifickými biochemickými parametry.

Průkaz signifikantně vyšší hladiny hsCRP u nemocných s CF i astmatem je známkou prozánětlivé aktivity endotelu související s celkovým chronickým systémovým zánětlivým procesem [21]. Vyšší hladiny vazoadhezivních molekul (VCAM-1) a E-selektinu u nemocných s CF a astmatem jsou projevem aktivace endotelu. Vazoadhezivní molekuly i hsCRP jsou markery ne zcela specifickými pro ED, protože mohou být ovlivněny zánětlivým procesem. ED může být ovlivněna i již subklinickým chronickým zánětlivým procesem. Důležité je proto srovnání výsledků obou metodik, jak pletysmografie, tak laboratorních markerů, a to i ve vztahu k věku nemocných. Výhledově je možné uvažovat též o vyšetření některých cytokinů ve snaze eliminovat vliv markerů ovlivněných chronickým zánětem v rámci základního neinfekčního zánětlivého onemocnění, kterým CF i astma jsou.

Z dosud publikovaných studií vyplývá souvislost mezi chronickými zánětlivými onemocněními aktivujícími systémové zánětlivé biomarkery a zvýšeným výskytem kardiovaskulárního onemocnění. Poore et al. ve své studii se zabývá ED u mladých pacientů s CF, popisuje čtyřnásobné zvýšení hsCRP u nemocných a detekci ED sonograficky metodou FMD (Flow mediated dilation) stejně jako analogické výsledky ED mladých pacientů s CF vs ISZ na podkladě systémově zánětlivého procesu [38]. I další studie se zabývají hodnocením cévních změn u CF [3, 14, 16, 39]. Mezi publikované rizikové faktory vzniku kardiovaskulárního onemocnění u starších pacientů s CF se řadí především insuficience pankreatu, snížení HDL cholesterolu, poruchy metabolismu cholesterolu, snížení protizánětlivých co-3 mastných kyselin, zvýšení prozánětlivé kyseliny arachidonové [10, 11, 46].

V naší studii jsme prokázali signifikantně nižší hladinu HDL ( $p < 0,05$ ) u dětských pacientů s CF, naopak hladina triacylglycerolů byla signifikantně vyšší v souboru nemocných v porovnání se zdravými kontrolami ( $p < 0,05$ ), ale hodnoty triacylglycerolů byly u všech dětí v mezích referenčních hodnot. V souboru dospívajících a dospělých s CF byly signifikantně snížené hladiny celkového cholesterolu i jeho frakcí LDL a HDL. Domníváme se, že tyto změny mohou být způsobeny poruchou lipidového metabolismu peroxidačním stresem na podkladě chronického progredujícího neinfekčního zánětu CF. Poruchy lipidogramu byly prokázány v souvislosti s oxidačním stresem i u jiných chronických nemocí [34], je však nutné ověření dalšími klinickými studiemi u dětí. V obou věkových skupinách nemocných s CF jsme prokázali signifikantně nižší hladinu HDL cholesterolu, kterou považujeme za významný rizikový faktor aterogeneze u CF potvrzující již závěry z předchozích studií [5, 38].

Stav výživy byl u nemocných s CF jak v dětském věku, tak i v souboru s dospělými nemocnými nižší v porovnání se zdravými kontrolami, ale zcela bez statistické významnosti a bez tendence ke zhoršení s věkem, což může ukazovat i na

pečlivou a řádnou nutriční edukaci našich nemocných. V souboru astmatiků jsme prokázali statisticky významně vyšší BMI ( $p=0,0002$ ), což může souviset s nemožností dostatečné fyzické aktivity nemocných s těžkým a těžkým refrakterním astmatem, ale i s vyšším věkem vyšetřovaných a jejich životosprávou. V našem souboru nemocných s astmatem bylo vyšší BMI z hlediska pohlaví prokázáno u žen a z hlediska tíže onemocnění u těžkého alergického astmatu v souladu s literárními údaji, které potvrzují zvyšující se výskyt obezity s tíží astmatu, častější výskyt obezity u non-eozinofilního typu a u žen [6].

Důležitým výstupem z provedeného výzkumného záměru je vývoj RHI s věkem u nemocných s CF. Ve vyšetřovaném souboru dětských pacientů s CF nebyl prokázán statisticky významný rozdíl RHI v porovnání se souborem zdravých kontrol, a to celkově do 18 let ani rozděleně do 15 let a nad 15 let věku, i když medián RHI v celkovém souboru dětských nemocných byl 1,49 vs 1,74 při stanoveném cut-off RHI pro dětský věk  $\leq 1.465$ . U dospělých s CF jsme prokázali statisticky významné rozdíly RHI v porovnání se zdravými kontrolami. Ve skupině nemocných nad 15 let (dospívající a dospělí souhrnně) jsme prokázali statisticky významnou korelaci RHI s věkem. Porovnáním RHI ve skupině 15-18 let se skupinou nemocných nad 18 let jsme prokázali statisticky významný rozdíl v hodnotách RHI s tendencí k poklesu RHI v dospělosti do patologických hodnot, což potvrzuje naši hypotézu o vlivu chronického zánětlivého, s věkem progradujícího procesu na cévní endotel.

Pro dynamiku RHI s věkem svědčí též výsledek RHI u skupiny nemocných s CF nad 18 let s prokázanou statisticky významnou korelací RHI s věkem ( $p=0,014$ ). Signifikantně snížené hodnoty RHI u dospělých s CF a již naznačený klesající trend hladin RHI od pubertálního období a zároveň zvýšené plazmatické koncentrace biomarkerů, zvláště hsCRP a VCAM-1 a statisticky významně i E-selektinu naznačují pravděpodobný výskyt ED u nemocných s CF.

V souboru nemocných s astmatem jsme potvrdili endoteliální dysfunkci kombinací výsledků, a to signifikantně nižší hodnotou RHI u nemocných a statisticky významně vyšší hladinou hsCRP. Zjistili jsme klesající trend mediánu RHI s tíží astmatu a s tíží eosinofilního endobronchiálního zánětu, ale bez statisticky potvrzené významné korelace. RHI v našem souboru nekoreloval se stavem kontroly nad nemocí, což může být ovlivněno i subjektivitou hodnocení TKA nemocnými či procentuálním zastoupením v jednotlivých podskupinách. Z biomarkerů byl prokázán pokles ADMA s tíží alergického astmatu ( $p<0.05$ ). U E-selektinu byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi podskupinami s nedostatečnou kontrolou v porovnání s ostatními tj. plnou či částečnou kontrolou nad astmatem ( $p < 0.01$ ). Zjistili jsme statisticky významný rozdíl u E-selektinu dle typu astmatu porovnáním skupiny nemocných s těžkým a těžkým refrakterním astmatem k ostatním nemocným, a to signifikantně nižší hladinu biomarkeru u nejtěžší formy alergického astmatu ( $p=0,043$ ). Potvrdili jsme statisticky významný rozdíl u hsCRP dle typu astmatu porovnáním podskupiny těžkého a těžkého refrakterního astmatu vs ostatních podskupin dle tíže astmatu ( $p=0,012$ ). Prokázali jsme středně silnou korelaci BMI s hsCRP.

Měření RHI má v současnosti v porovnání s dříve užívanými metodami hodnocení ED řadu technických výhod. Výhodou vyšetření je jednoduchost provedení, automatizovaná strojová analýza eliminující vlivy vyšetřujícím a zároveň minimalizace

změn cévního tónu z vnějších příčin během měření hodnocením PAT amplitudy na simultánně měřené neokludované kontralaterální končetině. Osika et al. ve své studii, zahrnující 248 zdravých dětí, potvrdil, že není rozdíl v hodnotách RHI ve vztahu k pohlaví [36].

Možným důvodem zabraňujícím zavedení rutinního využití pletysmografického vyšetření k detekci ED v rizikových skupinách populace by mohla být cena, velikost i uniformnost senzorů, prostorová a časová náročnost vyšetření a chybějící cut-off hodnota RHI pro dětský věk. Sensory jsou dodávány výrobcem unifikované, bez udání vhodné tloušťky prstu.

Při hodnocení a interpretaci výsledků naší studie jsme si vědomi limitací daných počtem vyšetřovaných v jednotlivých souborech i absencí cut-off hodnot pro RHI a biomarkery v dětském věku. Signifikantně snížené hodnoty RHI a naopak významně vyšší hladiny biochemických markerů, zvláště hsCRP a sVCAM-1, ukazují na možný výskyt ED u nemocných s CF již v časně dospělosti. Nowak et al. ve své studii také prokázal vyšší hladiny sVCAM-1 u nemocných s CF [33], v protikladu s výsledky De Rose et al., který v souboru nemocných s CF neprokázal rozdíl v hladinách sVCAM-1 u CF a zdravých kontrol [7]. Nezjistili jsme statisticky významný rozdíl RHI mezi testovanými skupinami vyšetřovaných dětí s CF, ale potvrdili jsme klesající trend RHI od pubertálního období, což znamená, že pouze pletysmografickým vyšetřením nelze hodnotit endoteliální funkci u nemocných s CF v dětském věku, ale je třeba využít diagnosticky kombinovaného přístupu se zhodnocením specifických laboratorních markerů, pokud chceme detekovat již časná stadia poruchy funkce endotelu v dětském věku. Výsledky naší studie potvrdily probíhající proces aterogeneze s postupnou progresí s věkem, současně jsme potvrdili zhoršení endoteliální dysfunkce u dospělých nemocných s CF v porovnání s dospívajícími.

Výzkumný projekt je první studií svého charakteru týkající se vyšetření a zhodnocení kardiovaskulárního rizika u pacientů s CF a astmatem v dětském i dospělém věku pomocí kombinovaného stanovení RHI a vyšetření specifických biochemických markerů působících na různé úrovni aterogenního procesu.

Laboratorní metody jsou důležitou součástí monitoringu nemocných, umožňují rychlou a přesnou diagnostiku a mohou přispívat ke stratifikaci nemocného s určením budoucího rizika. Zavedení laboratorního screeningu biomarkerů ED, zvláště hsCRP a sVCAM-1, v rámci roční kontroly CF pacientů již od pubertálního věku bez navyšování počtu invazivních vyšetření CF nemocným, může být tématem k diskuzi. Na průběhu CF se podílejí nejen genetické faktory a zevní vlivy, tj. rodina, kvalita poskytované péče, modifikující geny a řada dalších faktorů včetně stresu, které celkově ovlivňují průběh nemoci a rychlost progresu.

Astma je spojeno též se zvýšeným rizikem KVO, zejména u žen [23]. Tuto korelaci, včetně chybění konvenčních rizikových faktorů KVO u astmatiků, je důležité zohlednit v péči o nemocné s astmatem. Vztah astmatu k riziku KVO přitahuje stále více lékařské pozornosti s ohledem na vysokou prevalenci astmatu a zdravotní i ekonomické důsledky vyplývající z KVO. V současné době neexistují žádná doporučení ohledně rozpoznávání a prevence KVO u pacientů s astmatem. Výsledky studie Huai Liu et al. [23] ukazují na nezbytnost dalších studií k optimalizaci léčebné a hlavně preventivní strategie u žen s astmatem s ohledem na vysoké riziko KVO.

## 6. Závěr a doporučení pro praxi

Tato práce je první studií hodnotící kardiovaskulární riziko u nemocných s cystickou fibrózou a asthma bronchiale v dětském a dospělém věku pomocí kombinovaného diagnostického přístupu. Riziko kardiovaskulárního onemocnění u pacientů s CF stoupá již od dětského věku, ale k významnému zvýšení rizika dochází s věkem neboli s prodlužující se délkou trvání nemoci, kdy se riziko KVO výrazně zvyšuje. U nemocných s asthma bronchiale se kardiovaskulární riziko zvyšuje s tíží alergického astmatu.

Z naší studie vyplývá, že pacienti s chronickým plicním onemocněním si zaslouží velkou pozornost lékařské veřejnosti se snahou o co největší a zároveň individuální ovlivnění rizikových faktorů kardiovaskulárního onemocnění. Nezbytným předpokladem minimalizace rizika KVO je v obou případech maximální snaha o individualizovanou kompenzaci těchto závažných onemocnění.

Výsledky potvrzují důležitost aktivního vyhledávání rizikových pacientů se snahou o cílenou detekci již subklinického stadia aterosklerózy ve fázi endoteliální dysfunkce, abychom minimalizovali rozvoj dalších komplikací již tak velmi závažného onemocnění.

Tato studie je prvním projektem zabývajícím se hodnocením ED u nemocných s chronickým plicním onemocněním v dětském věku. Je však limitována počtem vyšetřovaných, které jsme cíleně vybírali z našeho plzeňského pracoviště. Praktický přínos této metodiky bude vhodné ověřit v dalších longitudinálních studiích. Teprve další výzkum nám může ukázat, do jaké míry bude možné naše závěry aplikovat v širším měřítku, využít je při určování kardiovaskulárního rizika nemocných s CF a astmatem, jak bude možné jednotlivá

vyšetření zavést do praxe i jaká bude jejich dostupnost a nákladnost v porovnání s jejím přínosem spočívajícím v časně detekci aterosklerózy.

Námi užitá metoda měření RHI má řadu výhod v porovnání s ultrasonografickými metodami používanými k detekci ED. Aktuálně námi navrhovaná detekce ED kombinací neinvazivního měření RHI a hodnocení specifických biochemických parametrů zůstává na úrovni metodiky v rámci výzkumných záměrů. Výhledově by se tato metodika mohla stát vhodnou, možná i rutinně standardizovanou metodou umožňující detekci ED u rizikových skupin nemocných. Naší snahou bude, po ověření výsledků v dalších longitudinálních studiích v horizontu několika let, přijetí metodiky a její začlenění do preventivních programů péče o nemocné s chronickým plicním onemocněním.

## 7. Použitá literatura

1. Adamska I, Czerwionka-Szaflarska M, Kulwas A et al. Value of E-selektin and L-selectin determination in children and youth with inflammatory bowel disease. *Med Wieku Rozwoj* 2007; 11: 413–8.
2. Aloï M, Tromba L, Di Nardo G et al. Premature subclinical atherosclerosis in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2012; 161: 589–94.
3. Buehler T, Steinmann M, Singer F et al. Increased arterial stiffness in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012; 39 (6): 1536–1537.
4. Cífková R, Vaverková H, Filipovský J, Aschermann M. Souhrn Evropských doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi (verze 2012). Připraven Českou kardiologickou společností. *Cor et Vasa* 2014; 56: e168–e188.
5. Cross CE, Reverri EJ, Morrissey BM. Joining the Crowd: Cystic Fibrosis and Cardiovascular Disease Risk Factors. *Chest J* 2013; 143 (4): 882–884.
6. ČIPA (Česká iniciativa pro astma): Strategie diagnostiky, prevence a léčby astmatu. Uvedení globální strategie do praxe v ČR. Praha, Jalna, 2012. [Online] 22. 9. 2019. [https://www.csaki.cz/dokumenty/DP\\_diagnostiky\\_a\\_lecby\\_astmatu\\_2015.pdf](https://www.csaki.cz/dokumenty/DP_diagnostiky_a_lecby_astmatu_2015.pdf).
7. De Rose V, Oliva A, Messori B et al (1998) Circulating adhesion molecules in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1234–1239.
8. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 155–161.
9. Duckers JM, Shale DJ, Stockley RA et al. Cardiovascular and musculoskeletal comorbidities in patients with alpha 1 antitrypsin deficiency. *Respir Res*. 2010; 11: 173.
10. Fang D, West RH, Manson ME et al. Increased plasma membrane cholesterol in cystic fibrosis cells correlates with CFTR genotype and depends on de novo cholesterol synthesis. *Respir Res*. 2010; 11 (5): 61.
11. Gentzsch M, Choudhury A, Chang XB et al. Misassembled mutant DeltaF508 CFTR in the distal secretory pathway alters cellular lipid trafficking. *J Cell Sci*. 2007; 120 (pt 3): 447–455.
12. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG et al. Cross sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 13: 2467–74.
13. Hartl D, Gaggar A, Bruscia E et al. Innate immunity in cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2012; 11 (5): 363–382.
14. Henno P, Maurey C, Danel C et al. Pulmonary vascular dysfunction in end-stage cystic fibrosis: role of NF-kappaB and endothelin-1. *Eur Respir J*. 2009; 34 (6): 1329–1337.
15. Holmes MV, Jiang B, McNeill K et al. Paradoxical association of C-reactive protein with endothelial function in rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2010; 5: e10242.

16. Hull JH, Garrod R, Ho TB et al. Increased augmentation index in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2009; 34 (6): 1322–1328.
17. Jehlička P, Huml M, Schwarz J et al. Reactive Hyperaemia Index as a marker of endothelial dysfunction in children with Crohn's disease is significantly lower than healthy controls. *Acta Paed.* 2014; 103: 55–60.
18. Jehlička P, Huml M, Votava T et al. Reaktivní hyperemický index v detekci endoteliální dysfunkce u dětí – pilotní studie. *Česko-slovenská Pediatrie*, 2011; 76–79.
19. Karásek D, Vaverková H. Endoteliální dysfunkce, možnosti její detekce a využití v klinické praxi. *Interní medicína pro praxi.* 2004, 9, 450–453.
20. Kholy KE, Genco RJ, Van Dyke TE. Oral infections and cardiovascular disease. 2015 (26); 6: 315–321.
21. Kreslová M, Sýkorová A, Jehlička P et al. Pletysmografické a biochemické metody jako nové možnosti neinvazivního hodnocení endotelové dysfunkce u dětí s cystickou fibrózou – kombinovaný diagnostický přístup, *Česko-slov. Pediatrie* 2019; 74 (7):401–410.
22. Lee HM, Truong ST, Wong ND. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. *Respir Med.* 2012; 106 (7): 948–953.
23. Liu H, Fu Y, Wang K. Asthma and risk of coronary heart disease, A meta-analysis of cohort studies. *Annals of Allergy, Asthma et Immunology*, 2017; 118 (6): 689–695.
24. Luc G, Arveiler D, Evans A et al. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incident coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2003; 170:169–176.
25. Macías C, Villaescusa R, del Valle L et al. Endothelial Adhesion Molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-Selectin in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56:137–144.
26. Masopustová A, Jehlička P, Huml M, Kreslová M et al. Plethysmographic and Biochemical Markers in the Diagnosis of Endothelial Dysfunction in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors—New Applications. *Physiol. Res.* 2018; 67: 903–909.
27. Masopustová A, Jehlička P, Sýkora J et al. Endoteliální dysfunkce u dětí s Crohnovou chorobou - kombinovaný diagnostický přístup. *Čes-Slov. Pediatrie* 2015, 70 (1): 3–8.
28. Masopustová A, Kreslová M, Sýkora J et al. Endothelial dysfunction in Children and Young Adults: A combined Diagnostic Approach of Plethysmographic and Biochemical Markers, In *Advances in Health and Disease*. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2018 (6), 9: 189–202, ISBN 978-1-5361-3951-8.
29. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med.* 2011; 124: 775.e1–775.e6.
30. Mellana WM, Aronow WS, Palaniswamy C et al. Rheumatoid arthritis: cardiovascular manifestations, pathogenesis, and therapy. *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 1450–1456.
31. Meyer MF, Lieps D, Schatz H et al. Influence of the duration of type 2 diabetes on early functional and morphological markers of atherosclerosis compared to

- the impact of coexisting classic cardiovascular risk factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008, 116: 298–304.
32. Morrison KM, Dyal L, Conner W, Helden E, Newkirk L, Yusuf S et al. Cardiovascular risk factors and non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis*. 2010; 208: 501–5.
  33. Nowak JK, Wojsyk-Banaszak I, Mądry E et al. Increased Soluble VCAM-1 and Normal P-Selectin in Cystic Fibrosis: a Cross-Sectional Study, *Lung*, August 2017; Volume 195, Issue 4, pp 445–453.
  34. Onkelinx S, Cornelissen V, Goetschalckx K et al. Reproducibility of different methods to measure the endothelial function. *Vasc Med*. 2012; 17: 79–84.
  35. Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD et al. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke. *Am J Cardiol*. 2008; 101 (9): 1247–1252.
  36. Osika W, Montgomery SM, Dangardt F et al. Anger depression and anxiety associated with endothelial function in childhood and adolescence. *Arch Dis Child*. 2011; 96: 38–43.
  37. Piccione MC, Bagnato G, Zito C et al. Early identification of vascular damage in patients with systemic sclerosis. *Angiology*. 2011, 62: 338–43.
  38. Poore S, Berry B, Eidson D et al. Evidence of vascular endothelial dysfunction in young patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2013; 143 (4): 939–945.
  39. Romano M, Collura M, Lapichino L et al. Endothelial perturbation in cystic fibrosis. *Thromb Haemost*. 2001; 86 (6): 1363–1367.
  40. Sanz J, Fayad ZA. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease, *Nature* volume 451, pages953–957 (2008).
  41. Sappati Biyyani RS, Fahmy NM, Baum E et al. Inflammatory bowel disease and coronary artery disease. *Indian J Gastroenterol*. 2009; 28: 28–30.
  42. Satoh M. Endothelial dysfunction as an underlying pathophysiological condition of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2012, 16: 518–21.
  43. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 2012; 308: 379–386.
  44. Turemen EE, Cetinarslan B, Sahin T et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocrine Journal*. 2011, 58: 349–54.
  45. Vachiat A, McCutcheon K, Tsabedze N et al. HIV and ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 73–82.
  46. White NM, Jiang D, Burgess JD et al. Altered cholesterol homeostasis in cultured and in vivo models of cystic fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007; 292 (2): L476–L486.
  47. Wu Y, Mills D, Bala M. Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. *J Drugs Dermatol*. 2008 Apr;7(4):373–7.
  48. Zhang CY, Lu LJ, Li FH et al. Evaluation of risk factors that contribute to high prevalence of premature atherosclerosis in Chinese premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *J Clin Rheumatol*. 2009, 15: 111–6.

## 8. Publikační činnost autora

### Kapitoly v monografiích

Masopustová A, Kreslová M, Sýkora J et al. Endothelial dysfunction in Children and Young Adults: A combined Diagnostic Approach of Plethysmographic and Biochemical Markers, In *Advances in Health and Disease*. New York: Nova Sc. Publishers, Inc., 2018, Volume 6, Chapter 9: 189–202, ISBN 978-1-5361-3951-8.

Stožický F, Sýkora J, Amblerová V, Černá Z, Honomichlová H, Jehlička P, Kobr J, Kreslová M et al. *Základy dětského lékařství*, 2016, kapitola pneumologie: 142–173, ISBN: 978-80-246-2997-1.

### Články v impaktovaných časopisech

Sýkora J, Pomahačová R, **Kreslová M**, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J, Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroent.*, 2018, vol. 24: 2741–2763. ISSN 1007–9327, IF (3.41).

Masopustová A, Jehlička P, Huml M, Votava T, Trefil L, **Kreslová M**, Sýkora J. Plethysmographic and Biochemical Markers in the Diagnosis of Endothelial Dysfunction in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors – New Applications, *Physiol. Res.*, 2018, 67: 903–909, (IF1.39).

### Články v recenzovaných časopisech

Petro R, Malý T, Kupková S, Veselská K, Schwarz J, Pomahačová R, **Kreslová M**, Masopustová A, Huml M, Sýkora J. Zevně sekretorická insuficience pankreatu u dětí se syndromem horní mezenterální arterie – Wilkieho syndrom: následné ovlivnění metodou chirurgického zákroku, *Česko-slov. Pediatrie* 2017; 72(8): 478–488.

**Kreslová M**, Sýkorová A, Jehlička P, Kobr J. , Huml M, Trefil L, Sýkora J. Pletysmografické a biochemické metody jako nové možnosti neinvazivního hodnocení endotelové dysfunkce u dětí s cystickou fibrózou – kombinovaný diagnostický přístup, *Česko-slov. Pediatrie* 2019; 74 (7): 401–410.

### Články v ostatních časopisech

Fremuth J, Kobr J, Vondráková R, Šperlová L, Špidlen V, Pizingerová K, Šašek L, **Kreslová M**, Zamboryová J. Complicated pneumonia in a 16 year old boy, *Pediatrie pro Praxi*, 2012, vol. 13(3): 182–184.

**Kreslová M**, Kobr J, Beránková K, Kučerová T, Vondráková R. Exogenní alergická alveolitida v dětském věku. *Vox pediatry*, 2013, vol. 13: 26–28. ISSN1213-2241.



Kučerová T, **Kreslová M**, Lád V, Hanušová Z, Ondráková R, Brázdilová M, Paulas L, Kobr J. Akutní bolest zad s netypickým průběhem - opravená diagnóza? *Pediatric pro Praxi*, 2014, vol. 15: 164–166, ISSN 1213–0494.

Masopustová A, Jehlička P, **Kreslová M**, Huml M, Sýkora J, Kobr J, Bittenglová R, Trefil L. Hodnocení endoteliální funkce u pacientů s cystickou fibrózou, 56. Studentská vědecká konference, Plzeň, 2016, In: Sborník s. 74.

**Kreslová M**, Bittenglová R, Sýkora J. Současný pohled na diagnostiku a nové možnosti terapie cystické fibrózy, *Plzeňský lékařský sborník – supplementum 86*, 2016: 81–87, ISSN 0139–603X.

Mocková A, Čadová M, Matas M, Dort J, **Kreslová M**. Případ extrémně nezralých dvojčat s cystickou fibrózou, *Neonatologické listy*, 2017, vol. 23, s. 16–19, ISSN 1211–1600.

Vidunová J, **Kreslová M**, Sunkovský J. Intoxikace v dětském věku aneb první dojem možná klame..., *Urg. medicína*, 2018; vol. 21, s. 18–22. ISSN 1212–1924.

### **Prezentace, které přednesl autor**

**Kreslová M**, Vondráková R. Mukokéla – neobvyklá komplikace CF, I. ročník zasedání Registru pacientů s cystickou fibrózou RECYF, Praha, 2012.

**Kreslová M**, Pohunek P. , Jurovčík M et al Neobvyklá příčina stridoru v dětském věku, XXV. Plzeňské pediatrické dny, Plzeň, 2013.

**Kreslová M**, Beránková K, Kučerová T, Vondráková R, Kobr J. Exogenní alergická alveolitida v dětském věku, XXV. Plzeňské pediatrické dny, Plzeň, 2013.

**Kreslová M**, Jehlička P, Kučerová T, Vondráková R, Hecht P, Kobr J. Recidivující respirační infekty v dětském věku na podkladě mimoplicní příčiny, XI. Český pediatrický kongres Zlín, 2014.

**Kreslová M**. Cystická fibróza – Principy inhalační terapie a fyzioterapie, Plzeň, regionální seminář pro rehabilitační lékaře a fyzioterapeuty, 2014.

**Kreslová M**, Jehlička P, Vondráková R, Sýkora J. Recidivující bronchopneumonie na podkladě cévní anomalie, Plzeň, regionální pediatrický seminář, 2014.

**Kreslová M**. Inhalační léčba v dětském věku, *Pediatrický regionální seminář Plzeň*, 2014.

**Kreslová M**. Péče o dítě s chronickým respiračním onemocněním v ordinaci PLDD, III. Kongres pediatričů a dětských sester, Plzeň, 2015.

**Kreslová M**, Jehlička P, Huml M et al. Není astma jako astma, XXXII. Dny praktické a nemocniční pediatrie, Olomouc, 2015.

**Kreslová M**. , Jehlička P, Huml M, Šimůnková P, Vondráková R, Sýkora J. „Ne všechno, co píská, je astma”, 14. Konference dětské pneumologie, Praha, 2015.

**Kreslová M.** , Jehlička P, Huml M, Šimůnková P, Vondráková R, Sýkora J. „Ne každé astma píská“, XXVII. Plzeňské pediatrické dny, Plzeň, 2015.

**Kreslová M.** Novorozenecké pneumopatie, Vyšetřovací postupy v dětské pneumologii, TBC v dětském věku, Cystická fibróza –možnosti diagnostiky a léčby, Předatestační kurz pro lékaře k přípravě k atestaci z pneumologie a ftizeologie, Plzeň, 2015.

**Kreslová M,** Bittenglová R, Sýkora J. Současný pohled na diagnostiku a léčbu cystické fibrózy, Postgraduální lékařské dny, Plzeň, 2016.

**Kreslová M,** Masopustová A, Jehlička P, Huml M, Bittenglová R, Trefil L, Sýkora J. Endoteliální dysfunkce u dětí a dospělých s cystickou fibrózou, 15. konference dětské pneumologie Praha, 2016.

**Kreslová M,** Bittenglová R. Současné možnosti terapie cystické fibrózy, XXVIII. Plzeňské pediatrické dny, Plzeň, 2016.

**Kreslová M,** Masopustová A, Jehlička P, Huml M, Bittenglová R, Trefil L, Kobr J, Sýkora J. Hodnocení endoteliální funkce u dětí a dospělých s cystickou fibrózou, 12. Kongres českých pediatriů a sester, Hradec Králové, 2016.

**Kreslová M,** Masopustová A, Jehlička P, Huml M, Trefil L, Sýkora J. Nové možnosti diagnostiky endoteliální dysfunkce u dětí a dospělých s cystickou fibrózou – kombinovaný diagnostický přístup, 15. Konference dětské pneumologie, Praha, 2016, In: Sborník s.15.

**Kreslová M.** Respirační onemocnění v dětském věku – současný pohled na diagnostiku a léčbu, Klatovy, 2016.

**Kreslová M,** Havlová Š. Nové možnosti v diagnostice a léčbě Primární ciliární dyskinezy – spolupráce pediatra a ORL lékaře, reg. ORL seminář, 2017, Plzeň.

**Kreslová M,** Křepela K, Doležalová K et al. Tuberkulózní pleuritis v dětském věku, XXIX. Plzeňské pediatrické dny, Plzeň, 2017.

**Kreslová M.** SOP po 5 letech, VI. ročník zasedání Registru pacientů s cystickou fibrózou RECYF, Praha, 2017.

**Kreslová M,** Bartošová J, Martinů V.. Neobvyklá příčina dušnosti v dětském věku, 16. Konference dětské pneumologie, Praha, 2017, in:Sborník s.14.

**Kreslová M.** et pracovní skupina CF při ČLS JEP: Cystická fibróza, Respirační akademie III, Plzeň, 2018.

**Kreslová M,** Schwarzová V. Novinky v dětské pneumologii. Pertuse. Simeox, Pediatrický regionální seminář Plzeň, 2019.

**Kreslová M.** Simeox jako součást komplexní terapie CF nemocných - kazuistika, VIII. ročník zasedání Registru pacientů s cystickou fibrózou RECYF, Praha, 2019.

**Kreslová M.** Dětská pneumologie v kostce – doporučené postupy, regionální seminář pro infektology, Plzeň, 2019. 1924.

## Postery

**Kreslová M**, Jehlička P, Vondráková R, Sýkora J. Vascular malformations as rare causes of respiratory disorders, CIPP XIVth International Congress on Pediatric Pulmonology Krakow, 2015, poster 138.

**Kreslová M**, Masopustová A, Jehlička P, Huml M, Bittenglová R, Trefil L, Sýkora J. Endothelial dysfunction in children and young adults with Cystic Fibrosis – a combined diagnostic approach of plethysmographic and biochemical markers: new applications. ERS International Congress London, 2016, thematic poster 74.

**Kreslová M**, Jehlička P, Huml M, Vondráková R, Schwarzová V, Sýkora J. Není astma jako astma – diferenciální diagnostika, XXXIII. Sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů, 2016, Plzeň.

**Kreslová M**, Masopustová A, Bittenglová R, Trefil L, Sýkora J. Hodnocení endoteliální funkce u dětí a dospělých s cystickou fibrózou – kombinovaný diagnostický přístup, VII. ročník zasedání Registru pacientů s cystickou fibrózou RECYF, Praha, 2018.

Dřevínek P, Bílková A, Pecková M, Bartošová J, Skalická V, Fila L, Borek-Dohalská L, **Kreslová M**. Waning Effect of a Long-term Azithromycin Therapy, 32nd Annual North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC) Denver, 2018, thematic poster 473.

## Abstrakta v impaktovaných časopisech

**Kreslová M**, Masopustová A, Jehlička P, Huml M, Bittenglová R, Trefil L, Sýkora J. Endothelial dysfunction in children and young adults with Cystic Fibrosis – a combined diagnostic approach of plethysmographic and biochemical markers: new applications. *European Respiratory Journal* 2016 48: PA1263; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1263, (IF12.24).

**Kreslová M**, Jehlička P, Vondráková R, Sýkora J. Vascular malformations as rare causes of respiratory disorders, 2015, *Pediatric Pulmonology* 50: S72 (IF 2.81).

Tesfaye H, Jedličková B, Průša R, Bartošová J, Kučerová T, Skalická V, **Kreslová M**. Therapeutic Drug Monitoring Guided Extended Aminoglycosides Dosing Regimen in Paediatric Cystic Fibrosis (Cf) Patients: A Step Forward, *Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*, 2013, Volume: 35, Issue: 5 (IF 0.09).

Dřevínek P, Bílková A, Pecková M, Bartošová J, Skalická V, Fila L, Borek-Dohalská L, **Kreslová M**. Waning Effect of a Long-term Azithromycin Therapy, 2018, *Pediatric Pulmonology* 2018, sv. 53, vydání S2: 327, (IF 2.81).