

CYSTICKÁ FIBRÓZA (1. časť)

Hana Kayserová

Centrum cystickej fibrózy FNŠP, Bratislava

Cystická fibróza (CF) je geneticky podmienené multiorgánové ochorenie s prevalenciou 1 : 2500 živonarodených detí u kaukajskej rasy. Priemerný vek prežívania významne vzrástol od objavenia génu pre CF na 7. chromozóme a spoznania funkcií jeho produktu, chloridového kanála (CFTR – transmembránový regulátor vodivosti). CFTR sa nachádza v epiteliálnych bunkách dýchacích ciest, pankreasu, pečene, čreva, potných žliaz a semenovodov. Kauzálna liečba pomocou zdravého génu, rôznych molekúl schopných upraviť chybnú funkciu chloridového kanála je liečbou budúcnosti CF. Účinná symptomatická liečba významne zlepšuje kvalitu a dĺžku života pacientov s cystickou fibrózou.

Kľúčové slová: cystická fibróza, CFTR, modifikujúce gény, chronické bronchopulmonálne ochorenie, pankreatopatia, malabsorpčný syndróm, symptomatická a kauzálna terapia.

Kľúčová slová MeSH: fibróza cystická – genetika, terapia; regulátor vodivosti pri cystickej fibróze, transmembránový; obštrukcia dýchacích ciest; syndrómy malabsorpčné; insuficiencia pankreasu, exokrinná; mutácia.

CYSTIC FIBROSIS

Cystic fibrosis is genetically inherited multiorgan disorder; prevalence among Caucasians is 1:2500 live-birth children. Mean age of survival has risen since discovery of CF gene located on the 7th chromosome and its product – c-AMP chloride channel (CFTR – Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). CFTR is located on epithelial cells of airways, pancreas, liver, bowel, sweat glands a vas deferens. Therapy of future is based on gene therapy, “channel repairing” molecules such as chaperons. Standard symptomatic therapy has improved length and quality of life as well.

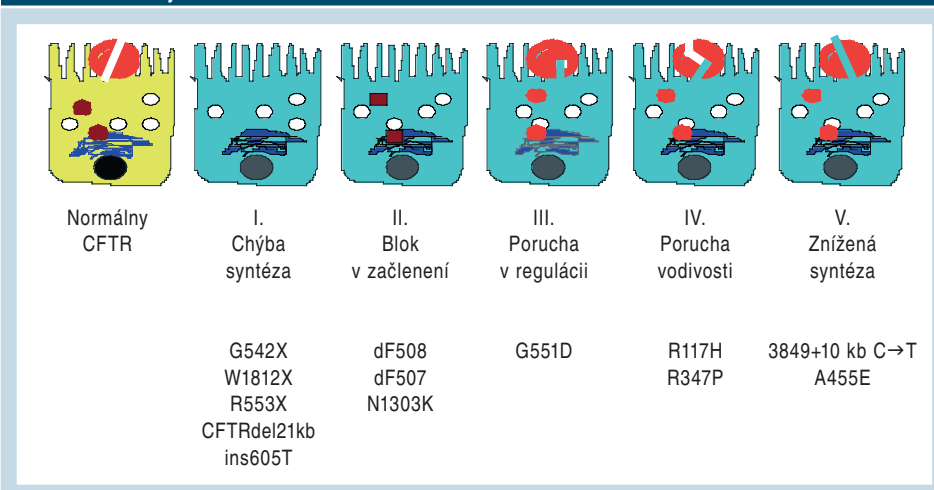
Key words: cystic fibrosis gene, CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), modifiers genes, bronchopulmonary impairment, malabsorption, symptomatic and causal therapy.

Key words MeSH: cystic fibrosis – genetics, therapy; cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; airway obstruction; malabsorption syndromes; exocrine pancreatic insufficiency; mutation.

Via pract., 2007, roč. 4 (3): 128–132

Cystická fibróza (CF) v minulosti označovaná aj ako **mukoviscidóza**, je ochorenie známe už zo stredovekej literatúry: „*Dieťa, ktorého bozk chutí slano, skoro zomrie*“. Prvý klinický popis urobil v roku 1936 švajčiarsky pediater G. Fanconi, o dva roky neskôr popísala D. Anderson ochorenie ako „pankreatofibrózu spojenú s bronchiektáziami. Názov mukoviscidóza je odvodený z poznania, že ochorenie súvisí s prítomnosťou väzkého hlienu v pľúcach (S. Farber v roku 1945). V roku 1953 di Sant’Agnesi zistil zvýšenú koncentráciu solí (NaCl) v pote a L. E. Gibson zaviedol v roku 1959 zisťovanie koncentrácií NaCl v pote ako diagnostický test pre CF. Najviac poznatkov o tomto ochorení sa však získalo až po roku 1985, keď R. Williamson a L.C. Tsui lokalizovali gén pre CF na dlhé ramienko 7. chromozómu (7q31) a o 4 roky neskôr izolovali gén i jeho produkt – CF transmembránový regulátor vodivosti (CFTR). Klinický obraz typickej formy ochorenia je charakterizovaný chronickým zápalom bronchopulmonálneho stromu, pankreatickou insuficienciou a zvýšeným obsahom solí v pote. Ostatné príznaky (chronická sinusitída, nazálne polypy, cholestatická hepatopatia, sterilita, porucha tolerancie glukózy až diabetes mellitus, rozvrat vnútorného prostredia, DIOS – distálny intestinálny obštrukčný syndróm, recidivujúca pankreatitída...) sa môžu vyskytovať aj samostatne – atypická forma CF, alebo CF príbuzné ochorenia. Podľa závažnosti prejavov je diagnóza stanovená zväčša v detskom veku, v súčasnosti je však 30 % pacientov diagnostikovaných až v dospelosti.

Obrázok 1. Dôsledky mutácie CFTR.

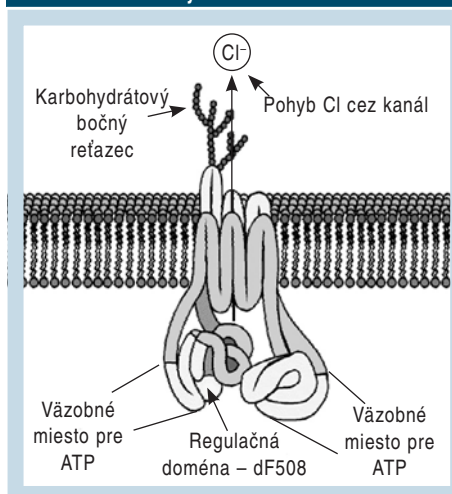


Cystická fibróza (CF) je definovaná ako najčastejšie dedičné letálne ochorenie kaukajskej rasy. Slovo „letálne“ však stále častejšie nahrádza pojem „život skracujúce“ ochorenie. Poznanie mechanizmov ochorenia významne zmenili naše liečebné možnosti a predĺžili priemerný vek prežívania z 10 – 15 na súčasných 40 – 45 rokov. V jednotlivých krajinách narastá pomer pacientov vo veku nad 18 rokov na 40 – 50 %.

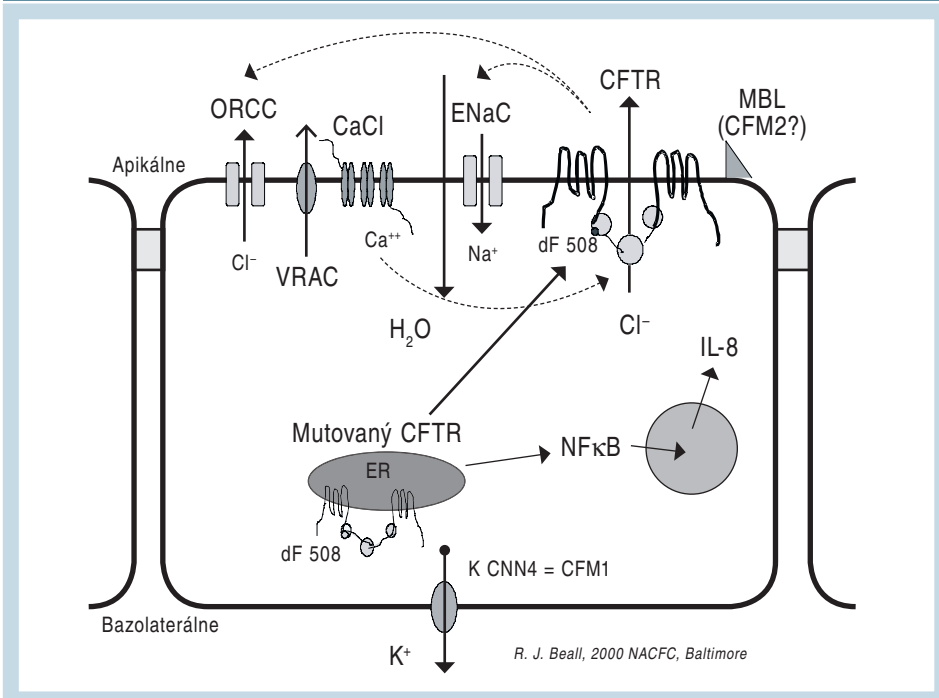
Etiológia a patogenéza

Cystická fibróza je autozomálne recesívne dedičné, multiorgánové ochorenie s incidenciou 1 : 2500 živonarodených detí u kaukajskej rasy. Za fenotyp ochorenia je zodpovedná prítomnosť dvoch mutácií

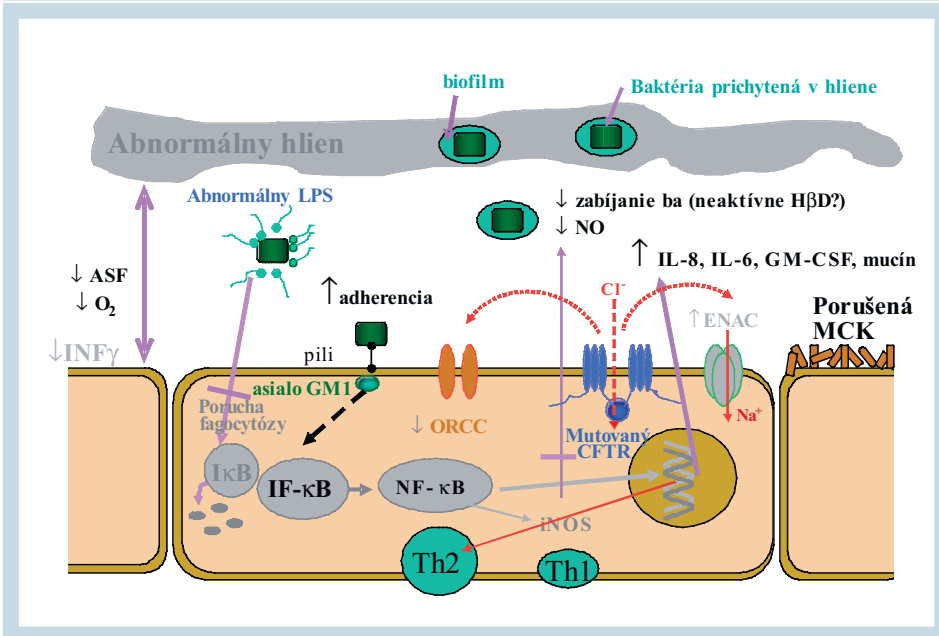
Obrázok 2. Chloridový kanál – CFTR.



Obrázok 3. Regulačná funkcia CFTR.



Obrázok 4. Imunitné mechanizmy pľúcneho postihnutia u CF.



v géne pre CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Chloridový kanál aktivovaný c-AMP sa nachádza v membráne buniek aj vnútrobunkových organel (Golgiho aparát, endoplazmatické retikulum) epitelálnych buniek dýchacích ciest, čreva, žlčovýchodov, vývodov pankreasu, pohlavných orgánov, potných žliaz, kostných buniek. Pri poruche jeho funkcie v dôsledku mutácie génu (dnes je známych viac ako 1 500 typov mutácií a polymorfizmov) dochádza k poruche funkcie týchto orgánov (obrázky 1 a 2).

Podľa závažnosti typu mutácie a ich kombinácií sa kanál tvorí v nedostatočnom množstve, je porušená jeho funkcia, alebo sa nevie začleniť do mem-

brány bunky. Expresia produktu génu je tkanivovo špecifická s rôznymi dôsledkami prítomnej mutácie. Avšak aj prítomnosť dvoch ťažkých mutácií (dF508, G542X, R553X, CFTRdel21...), ktoré vedú k tomu, že sa kanál vôbec netvorí, alebo sa nevie začleniť do membrány epitelálnych buniek (I. – III. trieda), nemusí mať za dôsledok závažný klasický obraz CF. Mutácie v triedach IV. – V. znamenajú ľahkú poruchu vodivosti, alebo zníženú tvorbu funkčného kanála.

Funkcie CFTR (obrázok 3):

- zabezpečuje pohyb chloridových iónov cez bunkovú membránu (c-AMP Cl⁻ kanál),
- reguluje funkcie iných membránových proteínov (Na⁺ pumpa ENaC, ORCC),

- podieľa sa na acidifikácii Golgiho aparátu (zmena aktivity sialo- a sulfo-transferáz pri zníženom pH),
- reguluje sekréciu proteínov a endocytózu (ABC transporter),
- reguluje baktericidnú aktivitu (HBD, NO).

Porucha funkcie CFTR v epitelálnych bunkách dýchacích ciest sa prejaví ako:

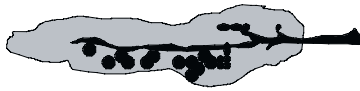
- 2 – 3-násobne zvýšená absorpcia Na⁺ epitelálnymi bunkami dýchacích ciest – napriek tomu je v povrchovej vrstve tekutiny (ASF = *airway surface fluid*) obsah NaCl vyšší ako u zdravého, čo má význam pre funkciu prirodzených antibiotických peptidov z rodiny β defenzínov (TAP = tracheálny antibiotický peptid). Vysoký obsah solí inhibuje jeho účinnosť a umožňuje kolonizáciu dýchacích ciest patogénmi ako *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Burkholderia cepacea*. Hrúbka ASF je u CF znížená na 5 – 7 μ m, čo sťažuje efektívny pohyb cilií a podieľa sa na stagnácii sekrétu v dýchacích cestách.
- Nízke pH v Golgiho aparáte zvyšuje aktivitu sulfotransferáz, sulfatáciu hlienu, a tým jeho viskozitu. Dôsledkom zníženej aktivity sialotransferáz je porucha sializácie glykolipidov bunkovej membrány a vznik asialoglykozidov, ktoré slúžia ako receptor pre *Pseudomonas sp.* Chronická kolonizácia dýchacích ciest týmito baktériami je typická pre CF.
- Mutovaný CFTR je príčinou nadmernej aktivity transkripčného faktora NF κ B, čím sa stimuluje tvorba IL-8 (najdôležitejší chemotaktický faktor pre neutrofilné leukocyty) a inhibuje syntézu NO (iNOS). Oxidy dusíka sú dôležitým antimikrobiálnym faktorom, u CF je koncentrácia NO vo vydychovanom vzduchu znížená.

Vázký hlien upcháva najmä malé dýchacie cesty, porušuje mukociliárnu klérens, ktorá je dôležitou zložkou primárnej obrany. Vzniká chronický zápalový proces, aktivita ktorého je umocnená poruchou produkcie niektorých cytokínov (IL-8, IL-6, IL-10, GM-CSF, TNF γ , NF κ B) v prospech nadprodukcie prozápalových cytokínov. Imunitný zápal je aktívovaný aj bez prítomnosti infekčného agens. Pre CF je charakteristické postihnutie najmä horných pľúcnych polí – cylindrické bronchiectázie, cysty s fibróznym lemom – cystická fibróza pľúc. Chronický zápal postihuje i horné dýchacie cesty – pansinusitída je zjavná u 80 % pacientov. Nazálne polypy sú patognomické pre CF u detí do 6 rokov.

Progressia pľúcneho postihnutia úzko súvisí i so stavom výživy. Pankreatická insuficiencia, tvorba väzkého hlienu v čreve, abnormálne zloženie žlče a s tým súvisiace zhoršené trávenie a vstrebávanie živín, najmä tukov, vedú k malnutričnému syndrómu. Pacient s cystickou fibrózou má zvýšenú spotrebu živín vzhľadom na chronický kašeľ, opakované infek-

Obrázok 5. Patogenéza GIT prejavov.

Pankreas



- väzké dehydrované sekrety
- ↓ bikarbonátov
- upchávajúce vývody → tvorba cýst → deštrukcia tkaniva s fibrotizáciou
- cystická fibróza pankreasu
- ↓ vylučovanie tráviacich enzýmov → PI → malnutrícia
- zničenie ostrovčiek → CFRDM

Pečeň



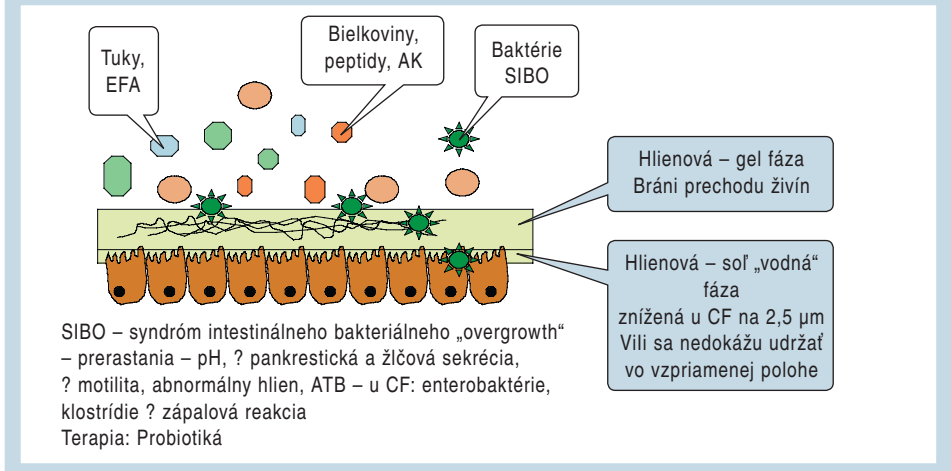
- dehydrovaný väzký sekret
- nepomer žlčových kyselín (nedostatok UDCA)
- upchávajúce žlčovody → cholestáza
- poškodenie hepatocytov – cholestatická hepatopatia
- multilobulárna cirhóza
- → portálna hypertenzia → splenomegalia → hypersplenizmus → ↓ Tr, Leu, → poruchy zrážania → krvácanie z GITu, hemoptýza

cie, zvýšenú produkciu hlienu. Prehltanie hnisavého spúta a chronický zápal znižujú chuť do jedla, pacient je zvýšene unavený, má znížený príjem potravy. Spolu s poruchou trávenia je výsledkom závažná porucha výživy a hypovitaminóza najmä v tukoch rozpustných vitamínov ADEK.

Dôsledky poruchy funkcie CFTR v pankrease, pečeni a gastrointestinálnom trakte:

- Porucha výmeny Cl⁻ za HCO₃⁻ v pankreatickom sekréte vedie k nedostatočnej sekrécii tekutín duktami pankreasu. Sekrečné žľazové tkanivo pankreasu produkuje do vývodov dehydrované, väzké sekrety, ktoré ich upchávajú. Tvoria sa cysty, ktoré imunitný systém ohraničuje fibrotickým tkanivom – cystická fibróza pankreasu. Pod tlakom sekrety zaniká funkčný parenchým, znižuje sa tvorba tráviacich enzýmov. Prasknutie cysty vedie k uvoľneniu nahromadených tráviacich enzýmov do tkaniva pankreasu, čo sa prejavuje krutou bolesťou v hornej časti brucha, až pankreatitídou. Recidivujúca pankreatitída môže byť jediným prejavom CF. Proces fibrotizácie ničí aj časť pankreasu s Langerhansovými ostrovčekmi tvoriacimi inzulín. Nedostatočné vylučovanie tohto hormónu má za dôsledok poruchu tolerancie glukózy, až diabetes (CFRDM – CF Related diabetes mellitus).
- Podobne ako v dýchacích cestách je i v čreve hlien viskóznym, dôsledkom nedostatočnej sekrécie NaCl do črevného sekrety, je hypohydratovaný. Už počas intrauteriného života môže dôjsť k črevnej

Obrázok 6. Črevná sliznica u CF – chronické zápalové zmeny.



nepriechodnosti – mekóniový ileus. Ekvivalentom v dospelom veku je tzv. distálny intestinálny obštrukčný syndróm (DIOS) vznikajúci pri nedostatnom prívode tekutín, resp. po diétnych chyboch (požitie „lepkačiek“ potravín, napr. varenej kukurice).

- Aj v žlčovodoch dochádza k poruche sekrécie žlče a hlienu. Lokálna stáza vedie k obštrukcii žlčovodov, retencii žlčových kyselín. Dôsledkom zvýšenej tvorby zápalových cytokínov, voľných kyslíkových radikálov, nadmernej syntézy kolagénu a jeho zníženej degradácie dochádza k fokálnej nekróze buniek, fibrotickým zmenám až multilobulárnej cirhóze. Krvácanie z ezofágálnych varixov pri portálnej hypertenzii a hypersplenizme (komplikácie cirhózy pečene) je, po respiračnom zlyhaní, druhou najčastejšou príčinou úmrtia pacientov s CF.
- Porucha funkcie CFTR na vnútrobunkovej úrovni môže viesť k rozvratu vnútorného prostredia (hypochloremická, hypokaliemická alkalóza), zníženej produkcii niektorých proteínov (albumín, imunoglobulíny, faktory hemokoagulácie). Opuchy končatín z hypalbuminémie a hemoragická diatéza môžu byť prvým prejavom CF bez klasických prejavov zo strany respiračného, alebo tráviaceho traktu (obrázok 6).
- Pomnoženie enterobaktérií a klostrídií v neprospech laktobacilov zhoršuje tráviace funkcie čreva. Pre CF sú charakteristické objemné, zápachajúce stolice, steatorea.

Takmer 90 % mužov s CF je neplodných v dôsledku vrodenej atrezie semenovodov (CBAVD – kongenitálna bilaterálna atrezia vas deferens). Sexuálne funkcie sú plne zachované. Väzký hlien na krčku maternice sťažuje možnosť oplodnenia, tehotenstvo však nevylučuje a niekoľko stoviek pacientok s CF donosilo zdravé deti. Tehotenstvo však môže zhoršiť priebeh ochorenia u matky (sťažaná rehabilitácia, kontraindikácia niektorých liekov, zvýšené nároky na výživu i oxygenáciu).

Najnovšie výskumy ukazujú, že CFTR sa podieľa aj na metabolizme mastných kyselín, ktoré

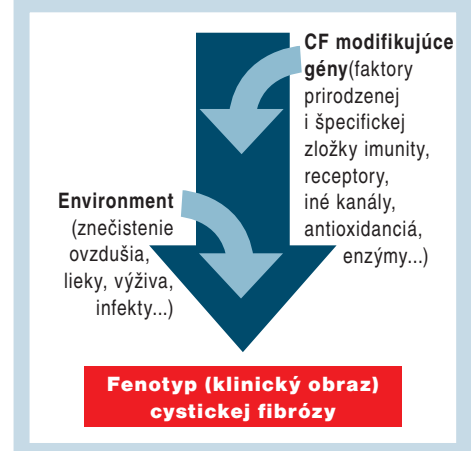
regulujú produkciu eikosanoidov (zápalové mediátory, IL-4) a sekréciu mucínu (PGE-2), ako i zloženie a funkčnosť (fluidita) bunkovej membrány. U CF je významne zvýšená tvorba arachidonovej kyseliny (AA) v neprospech dokosaehexaenovej kyseliny (DHA) z esenciálnych mastných kyselín.

CF sa pokladala za klasické monogénne ochorenie. Korelačné štúdie genotyp – fenotyp preukázali modulačnú funkciu (v zmysle zmiernenia i zvýraznenia závažnosti prejavov) tzv. modifikujúcich génov. SNP (Single nucleotide polymorphism) v génoch pre manózu-viažúci lektín (MBL), α-1-antitrypsín, TGF-β1 (transformujúci rastový faktor β), TNF-α (tumory nekrotizujúci faktor α) a iné cytokíny a ich receptory ovplyvňujú závažnosť pľúcneho postihnutia. Mutácia v géne pre káliový kanál (KCNN) ovplyvňuje činnosť pankreasu aj prejavy mekóniového ilea (obrázok 7).

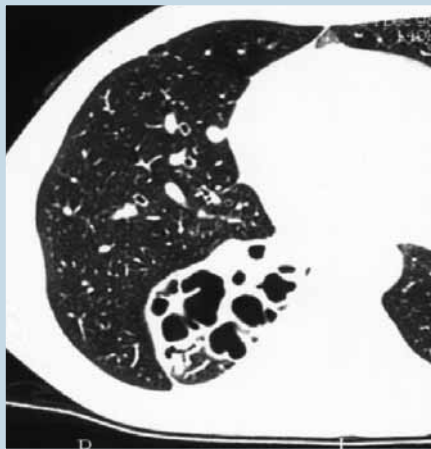
Diagnóza, klinické príznaky

Klasické príznaky CF sú: chronické zápalové bronchopulmonálne ochorenie smerujúce k respiračnej insuficiencii a predčasnej smrti, nazálna polypóza a chronická sinusitída; porucha vonkajšej i vnútornej sekrécie pankreasu, hepatopatia až cirhóza pečene, malabsorpcia; sterilita; zvýšená koncentrácia solí v pote; poruchy vnútorného prostredia.

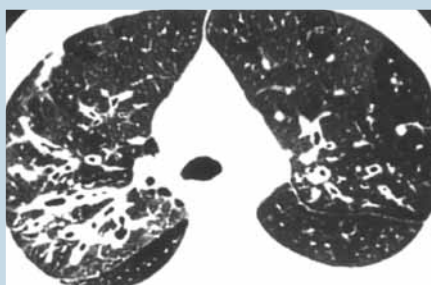
Obrázok 7. CFTR genotyp (mutácia od otca/matky).



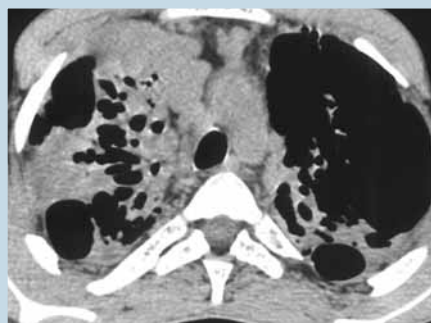
Obrázok 8. Rozsah a závažnosť bronchiektázií na HRCT.



Obrázok 9. Zhrubnutie stien bronchov na HRCT.



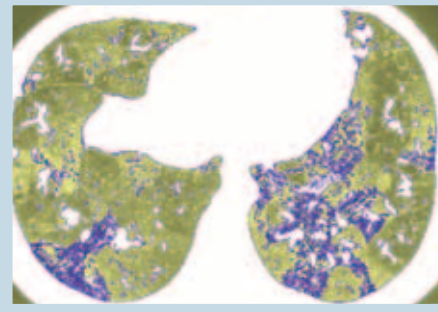
Obrázok 10. Cysty, sakulácie, emfyzematózne buly na HRCT.



CF je diagnóza klinická. 1 – 2 % klasických klinických prejavov je spojených s normálnou funkciou kanála v potných žľazách a tým normálnou koncentráciou chloridov v pote (mutácia 3849+10kb C→T). Pri genetickej analýze sa vyšetruje bežne 30 – 40 typov mutácií, ktoré predstavujú asi 80 – 85 % najčastejších mutácií a polymorfizmov v danom etniku.

Prítomnosť mutácií CFTR v genotype bez klinických príznakov vyžaduje dispenzarizáciu pacienta a pravidelné kontrolné vyšetrenia všetkých orgánových systémov. Nosičstvo CFTR mutácií v populácii je vysoké (1 : 25 ľudí), čo sa vysvetľuje určitým zvýhodnením týchto jedincov – napr. pri

Obrázok 11. Ventilčno-perfúzne abnormality na HRCT.



epidémiách cholery v stredoveku prežívali práve nosiči mutácie, nakoľko choleroxín sa v čreve viaže na štruktúru CFTR, čím spôsobuje patologický únik Cl z buniek. Mutovaný CFTR nie je schopný väzby s choleroxínom a zabránil tak letálnej strate solí a tekutín.

Najdôležitejší je klinický obraz ochorenia, nakoľko od neho sa odvíja indikácia liečby.

Kritériá pre diagnózu CF

Jeden a viac klinických príznakov typických pre CF:

- chronické bronchopulmonálne ochorenie (bronchiektázie, sinusitída, kolonizácia typickými patogénmi, sinusitída, nazálna polypóza),

Solmuco[®]

N-acetylcysteín

Na ochorenia dýchacích ciest s tvorbou väzkého hlienu, mukoviscidóza, emfyzém, bronchiektázie, cystická fibróza

Jediný plne hrađený NAC v liečbe cystickej fibrózy

vhodný aj pre deti do 2 rokov

Depolymerizuje mukopolysacharidy

Uľahčuje vykašliavanie

Pôsobí antioxidantne (prekursor cysteínu)

Zvyšuje účinnosť amoxicilínu

Pôsobí ako antidotum pri predávkovaní paracetamolom

Je vhodný aj pre diabetikov (obsahuje xylitol)



Výrobca: IBSA Institut Biochimique SA Lugano, Švajčiarsko,
Zastúpenie v SR: IBSA Slovakia s.r.o., Šancová 72, 811 05 Bratislava
Tel.: 02/5262 0978, fax: 02/5262 0979
Email: ibsa@ibsa.sk

Skrátená preskripčná informácia:

SOLMUCOL 100 mg, gra 20x1,5 g, SOLMUCOL 200 mg, gra 20x1,5 g, SOLMUCOL, sir 1x180 ml, SOLMUCOL, loz 24x100 mg.

Indikácia skupina: Expektorans, mukolytikum.

Indikácie: Ochorenia dýchacích ciest spojené s tvorbou hustého, väzkého hlienu, ako akútne a chronické zápal priedušiek, hrdla, priedušnice, priedušková astma, mukoviscidóza, emfyzém, bronchiektázie, chrípka a zápal prínosových dutín.

Kontraindikácie: Precitlivosť na N-acetylcysteín. Podrobnejšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností.

Posledná revízia textu: marec 2007.

- gastrointestinálne a nutričné abnormality (pankreatická insuficiencia, intolerancia glukózy, hepatopatia, malnutricia),
- syndrómy spojené so stratou solí (slaný pot; hypokaliemická, hyponatriemická alkalóza),
- qbnormality mužského urogenitálneho traktu (obštrukčná azoospermia)

alebo

- pozitívna anamnéza CF u súrodenca,
- pozitívny novorodenecký skrining (imunoreaktívny trypsinogén, mutácie CFTR),

a

- zvýšená koncentrácia Cl v pote (> 60 mmol/l, suspektné 40 – 60 mmol/l),
- prítomnosť dvoch mutácií v CFTR géne,
- charakteristické abnormality pri meraní potenciálov v nosovej sliznici.

Diagnóza CF je rozdelená podľa klinických prejavov do 4 častí: CF s pľúcnymi prejavmi, s gastrointestinálnymi prejavmi, inými manifestáciami a CF nešpecifikovaná. Na základe novších poznatkov o CF bol v roku 1998 vypracovaný konsenzus o klinickej diagnóze CF.

- Klasická CF s pankreatickou insuficienciou (PI)
- Klasická CF s pankreatickou suficienciou (PS)
- Atypická CF
- CF inak špecifikovaná
- CF inak nešpecifikovaná
- Izolovaná obštrukčná azoospermia (CBAVD)*
- Chronická pankreatitída*
- Alergická bronchopulmonálna aspergilóza (ABPA)*
- Diseminované bronchiektázie*
- Difúzna panbchroniolitída*
- Sklerotizujúca cholangoitída*

- Neonatálna hypertrypsinogenémia*
* U týchto ochorení sa našla najmenej jedna mutácia CFTR génu.

Vyšetrovacie metódy

- Anamnéza. CF pacienti sú často dispenzarizovaní v odborných ambulanciách s dg: bronchiálna astma s potravinovou intoleranciou; nazálna polypóza, recidivujúca pankreatitída, bolesti brucha; chronický kašeľ; infertility. Údaj rektálneho prolapsu, slaného potu, neprospievania, recidivujúci rozvrat vnútorného prostredia (hypochloremická, hypokaliemická alkalóza), expektorácie purulentného spúta s pozitívnou kultiváciou na *Pseudomonas sp.* suponuje diagnózu CF.

Na stanovenie diagnózy a monitoring stavu ochorenia sú potrebné niektoré laboratórne a klinické vyšetrenia:

- Pilokarpínová jontoforéza na určenie koncentrácie Cl v pote v centrách, kde sa robí minimálne 250 vyšetrení ročne (norma: do 40 mmol/l; 40 – 60 mmol/l je koncentrácia suspektná; nad 60 mmol/l pozitívna) – pre validitu vyšetrenia sú potrebné najmenej 3 zhodné výsledky.
- Hematologické vyšetrenie (diferenciálny krvný obraz, absolútny počet eozinofilov) je dôležité pre monitoring exacerbácií a ABPA.
- Hemokoagulačné vyšetrenie – poruchy hemokoagulácie pri hepatopatii.
- Biochemické vyšetrenie – ionogram, hepatálne testy (zvýšenie ALP pri cholestáze), CRP – akútne zápal, koncentrácia albumínu – hepatopatia.
- Spirometrické vyšetrenie (krivka prietok objem) – pre CF je charakteristická obštrukčná ventilač-

ná porucha, pri progresii ochorenia kombinovaná obštrukčno-reštrikčná porucha. Hodnota FEV1 (1 sekundová úsilná vydychovaná kapacita) sa štandardne používa pri sledovaní účinnosti liečby.

- Rádiodiagnostické zobrazovacie metódy:
 - HRCT – umožňuje monitoring morfológických zmien a ich progresiu – rozsah a závažnosť bronchiektázií (obrázok 8), zhrubnutie stien bronchov (obrázok 9), cysty, sakulácie, emfyzematózne buly (obrázok 10), ventilačno-perfúzne abnormality (obrázok 11), atelektázy;
 - konvenčný snímok pľúc (typické postihnutie v horných pľúcnych poliach, retrosternálny emfyzém na bočnej snímke) – nahrádza ho HRCT;
 - sonografické vyšetrenie brušných orgánov (zvýšená denzita pankreasu, pečene; zhrubnutie steny čreva pri kolonopatii;
 - snímok brucha – obraz ileózneho stavu pri DIOS.
- Kultivačné vyšetrenie: spútum, laryngeálny výter, TN, TT – pre CF patogény je potrebná dostatočne dlhá kultivácia (5 – 10 dní).
- Antropometrické vyšetrenie (výška, hmotnosť, BMI, obvodové miery končatín a brucha – nutričné parametre, ascites; Waringov index – paličkovité prsty, hypoxia; Torakálny index – súdkovitý hrudník, obštrukčná ventilačná porucha).

Pokračovanie vo Via practica 4/07.

MUDr. Hana Kayserová
CCF FNŠP Bratislava, pracovisko Podunajské Biskupice
Krajinská 91, 825 56 Bratislava
e-mail: kayserova@nutarch.sk



PRIHLÁŠKA

**na kongres lekárov prvého kontaktu MEDICÍNA PRE PRAX
6. – 7. september 2007, City Hotel Bratislava, BRATISLAVA**

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Priezvisko, meno, titul (čitateľne):		
Kontaktná adresa:		
Adresa pre fakturáciu:		
Telefón, fax, e-mail:		
IČO:	DIČ:	
ID Lekárskej komory:		
Kongresový poplatok (zaškrtnite vhodnú kolónku):		
<input type="checkbox"/> lekár – 350 Sk (na mieste 450 Sk)	<input type="checkbox"/> predplatiteľ, sestra, študent – 150 Sk (na mieste 250 Sk)	
Závazná objednávka ubytovania v City Hotel Bratislava (ubytovanie si hradí sám účastník na recepcii hotela):		
<input type="checkbox"/> jednoposteľová / 2000,- Sk (lôžko)	<input type="checkbox"/> dvojposteľová / 1150,- Sk (lôžko)	
Mám záujem o ubytovanie:	<input type="checkbox"/> z 5. 9. na 6. 9.	<input type="checkbox"/> zo 6. 9. na 7. 9.
Chcem byť ubytovaný(á) s:		

Na základe prihlášky Vám zašleme zálohovú faktúru v danej výške.
Telefonické prihlásenie sa na kongres nie je možné.