

**Univerzita Pardubice**  
**Fakulta chemicko-technologická**  
**Katedra biologických a biochemických věd**

**Plísně jako závažný alergen**  
**Tereza Soukupová**

**Bakalářská práce**  
**2013**

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2012/2013

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Tereza Soukupová**  
Osobní číslo: **C10458**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Název tématu: **Plísně jako závažný alergen**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Vypracujte literární rešerši na dané téma.

Seznamte se s informacemi o plísních a o alergických reakcích u lidí.

Zaměřte se na plísně vyskytující se v domácím prostředí a uveďte nejznámější, které způsobují alergie.

Dále uveďte alergické projevy u lidí, vyšetření a způsob léčení těchto alergií.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.**

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Iveta Brožková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **13. prosince 2012**

Termín odevzdání bakalářské práce: **19. července 2013**

  
prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.  
děkan

L.S.

  
doc. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 15. února 2013

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména ze skutečnosti, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 3.4.2013

*Soukupová*  
Tereza Soukupová

*Poděkování:*

*Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Ing. Ivetě Brožkové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, trpělivost, poskytnuté materiály a strávený čas při tvorbě této práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině a příteli za trpělivost a psychickou podporu po celou dobu mého studia.*

## **ANOTACE**

*Tato bakalářská práce pojednává o plísních v souvislosti s alergickými reakcemi u lidí, které jsou jimi vyvolány. Dále se věnuje nejznámějším plísním, které se vyskytují v domácím i venkovním prostředí a způsobují tyto alergie. Poslední část se zaměřuje na alergické projevy u lidí, způsoby diagnostiky, léčbu a nejnovější studie.*

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

*plísně, alergie, onemocnění, diagnostika, léčba, nejnovější studie*

## **TITLE**

*Mold as a serious allergen*

## **ANNOTATION**

*This bachelor's degree thesis is about fungi and their correlation with allergic reactions they cause in people. It also talks about the most common fungi found in home and outdoor environments, that are the cause of these allergies. The last part focuses on allergic symptoms in people, their diagnosis and treatment and on the latest studies.*

## **KEYWORDS**

*molds, allergy, disease, diagnostics, treatment, latest studies*

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....	11
0 ÚVOD.....	14
1 ALERGIE .....	15
1.1 Definice .....	15
1.2 Základy imunity.....	15
1.3 Klasická alergická onemocnění.....	15
1.4 Alergická reakce.....	16
1.5 Antigeny a alergeny.....	17
1.6 Protilátky .....	17
1.7 Aeroalergeny .....	18
1.8 Aerobiologie.....	18
2 PLÍSNĚ.....	19
2.1 Rozmnožování plísní.....	19
2.2 Alergologicky nejvýznamnější plísně .....	19
2.3 Plísně venkovní .....	19
2.3.1 Vliv počasí .....	20
2.3.2 Pylová zpravodajství .....	20
2.3.3 Místa růstu venkovních plísní .....	20
2.3.4 Venkovní práce podporující uvolňování plísní.....	20
2.4 Vlhkost a plísně v domácnosti.....	20
2.4.1 Místa a období růstu domovních plísní.....	21
2.4.2 Činnosti podporující uvolňování plísní.....	21
2.5 Rod <i>Alternaria</i> .....	21
2.5.1 Významné patogenní druhy rodu <i>Alternaria</i> .....	22
2.5.2 Morfologický popis - <i>Alternaria alternata</i> .....	23
2.5.3 Metody stanovení a identifikace rodu <i>Alternaria</i> .....	23
2.6 Rod <i>Cladosporium</i> .....	24

2.6.1 Významné patogenní druhy rodu <i>Cladosporium</i> .....	24
2.6.2 Morfologický popis – <i>Cladosporium herbarum</i> .....	24
2.6.3 Metody stanovení a identifikace rodu <i>Cladosporium</i> v klinickém materiálu ...	25
2.7 Rod <i>Aspergillus</i> .....	25
2.7.1 Patogenní druhy rodu <i>Aspergillus</i> .....	26
2.7.2 Morfologický popis – <i>Aspergillus flavus</i> .....	27
2.7.3 Morfologický popis – <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	27
2.7.4 Morfologický popis – <i>Aspergillus niger</i> .....	28
2.7.5 Metody stanovení a identifikace rodu <i>Aspergillus</i> .....	29
2.8 Rod <i>Penicillium</i> .....	30
2.8.1 Významné patogenní druhy rodu <i>Penicillium</i> .....	30
2.8.2 Morfologický popis – <i>Penicillium chrysogenum</i> .....	31
2.8.3 Metody stanovení a identifikace rodu <i>Penicillium</i> .....	31
3 ALERGICKÁ ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÁ PLÍSNĚMI .....	32
3.1 Asthma bronchiale .....	32
3.1.1 Klinický obraz .....	33
3.1.2 Plísně jako zdroje alergenů .....	33
3.1.3 <i>Alternaria</i> a <i>Cladosporium</i> .....	34
3.1.3.1 Diagnostika .....	34
3.1.4 <i>Aspergillus</i> a <i>Penicillium</i> .....	34
3.1.4.1 Diagnostika .....	35
3.1.5 Nejnovější studie v rozvoji nemoci .....	35
3.1.6 Monitorace astmatu .....	35
3.1.7 Léčba .....	36
3.1.8 Nejnovější studie v léčbě astmatu .....	37
3.2 Alergická bronchopulmonální aspergilóza .....	38
3.2.1 Klinický obraz .....	38
3.2.2 Diagnostika .....	38
3.2.3 Nejnovější studie v diagnostice ABPA .....	40



3.2.4 Léčba .....	40
3.2.5 Nejnovější studie v léčbě ABPA.....	41
3.3 Exogenní alergická alveolitida .....	42
3.3.1 Klinický obraz.....	43
3.3.2 Diagnostika .....	43
3.3.3 Léčba .....	44
3.4 Alergická rinitida (AR).....	45
3.4.1 Klinický obraz.....	45
3.4.2 Diagnostika .....	45
3.4.3 Léčba .....	45
3.4.4 Nejnovější studie v léčbě alergické rinitidy .....	46
3.5 Alergická konjunktivitida (AC).....	46
3.5.1 Klinický obraz.....	46
3.5.2 Diagnostika .....	47
3.5.3 Léčba .....	47
3.5.4 Nejnovější studie v léčbě alergické konjunktivitidy .....	47
3.6 Rinosinitida (RS) .....	48
3.6.1 Klinický obraz.....	48
3.6.2 Diagnostika .....	48
3.6.3 Léčba .....	49
3.6.4 Nejnovější studie v léčbě rinosinitidy .....	49
3.7 Atopická dermatitida (AD).....	50
3.7.1 Klinický obraz.....	50
3.7.2 Diagnostika .....	51
3.7.3 Léčba .....	52
4 ZÁVĚR .....	55
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	56

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

<b>Obrázek 1</b> Zdřovitě, tmavě pigmentované konidie - <i>Al. alternata</i> (1000x, DIC) .....	22
<b>Obrázek 2</b> Kolonie <i>Al. alternata</i> na PCA po 7 dnech při 25°C .....	23
<b>Obrázek 3</b> Konidiofory s konidiiemi - <i>C. herbarum</i> , sklíčková kultura (400 x, DIC) .....	24
<b>Obrázek 4</b> Kolonie <i>C. herbarum</i> na MEA po 7 dnech při 25°C .....	25
<b>Obrázek 5</b> Konidiofory s kyjovitými měchýčky a s konidiiemi - <i>Asp. fumigatus</i> .....	26
<b>Obrázek 6</b> Kolonie <i>Asp. flavus</i> na CYA po 14 dnech při 25°C .....	27
<b>Obrázek 7</b> Kolonie <i>Asp. fumigatus</i> na CYA po 5 dnech při 25°C .....	28
<b>Obrázek 8</b> Kolonie <i>Asp. niger</i> na CYA po 5 dnech při 25°C .....	29
<b>Obrázek 9</b> Konidiofory s konidiiemi - <i>P. chrysogenum</i> (1000 x, DIC) .....	30
<b>Obrázek 10</b> Kolonie <i>P. chrysogenum</i> na CYA po 10 dnech při 25°C .....	31
<b>Tabulka 1</b> Typy alergických reakcí dle Coombse a Gella (1968) .....	17
<b>Tabulka 2</b> Kritéria pro diagnostiku alergické bronchopulmonální aspergilózy .....	39
<b>Tabulka 3</b> Kritéria pro diagnostiku alergické bronchopulmonální aspergilózy u pacientů s cystickou fibrózou .....	40
<b>Tabulka 4</b> Profesní riziko .....	43
<b>Tabulka 5</b> Kritéria nového tisíciletí pro diagnostiku atopické dermatitidy dle Bose a Van Leenta (2003) .....	52
<b>Tabulka 6</b> Léčba atopického ekzému .....	54

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

<i>Al. alternata</i>	<i>Alternaria alternata</i>
<i>Asp. flavus</i>	<i>Aspergillus flavus</i>
<i>Asp. fumigatus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Asp. niger</i>	<i>Aspergillus niger</i>
ABPA	alergická bronchopulmonální aspergilóza
AC	alergická konjunktivitida
AD	atopická dermatitida
AIDS	syndrom získaného selhání imunity
aj.	a jiná/é/ý
Alt a 1	hlavní alergen <i>Al. alternata</i>
AR	atopická rinitida
ATB	antibiotikum
atd.	a tak dále
BAL	bronchoalveolární laváž
°C	stupeň Celsia
<i>C. elatum</i>	<i>Cladosporium elatum</i>
<i>C. herbarum</i>	<i>Cladosporium herbarum</i>
cca	přibližně
CF	cystická fibróza
Cla h 1	hlavní alergen <i>C. herbarum</i>
cm	centimetr
CRS	chronická rinosinusitida
CT	počítačová tomografie
CYA	Czapkův agar s kvasničným extraktem
ČR	Česká republika
DIC	Nomarského diferenciální interferenční kontrast
EAA	exogenní alergická alveolitida
ELISA	enzymová imunoanalýza
et al.	a spolupracovníci, kolektiv
event.	eventuelně
Fc3	konstantní doména lidského IgE
HCD	horní cesty dýchací

HP	hypersenzitivní pneumonitida
HRCT	počítačová tomografie s vysokým rozlišením
IgE	imunoglobulin E
IgG	imunoglobulin G
IKS	inhalační kortikosteroidy
IL	interleukin
IU/ml	mezinárodní jednotka (international unit) na mililitr
KS	kortikosteroid
LABA	dlouhodobě působící inhalační beta-2-mimetika
MDI	Metered Dose Inhaler
MEA	agar se sladovým extraktem
mg/kg	miligram na kilogram
mm	milimetr
např.	například
ng/ml	nanogram na mililitr
NO	oxid dusnatý
ORL	otorhinolaryngologie
<i>P. citrinum</i>	<i>Penicillium citrinum</i>
<i>P. chrysogenum</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>
<i>P. spiosum</i>	<i>Penicillium spinosum</i>
PAC	chronická alergická konjunktivitida
PCA	brambro-mrkvový agar
PCR	polymerázová řetězová reakce
PDA	bramboro-dextrózový agar
PEF	vrcholová výdechová rychlost
RAST	ratio allegro sorbent test
resp.	respektive
RS	rinosinusitida
RTG	rentgenové vyšetření
SABA	krátkodobě působící beta-2-mimetika
SAC	sezónní alergická konjunktivitida
SPC	souhrn údajů o přípravku
SUP	selektivní UV fototerapie
tzn.	to znamená

tj.	to je
tzv.	tak zvaný
UV	ultrafialová
UVA	dlouhovlnné UV záření
UVB	středovlnné UV záření
vč.	včetně
viz	rozkazovací způsob slova vidět, odkaz na ...
µg	mikrogram
µm	mikrometr

## 0 ÚVOD

Plísně patří mezi čtveřici nejčastěji se vyskytujících vzdušných alergenů u nás i po celém světě. Mohou se vyskytovat ve venkovním prostředí, kam jsou řazeny plísně rodu *Aspergillus* a *Cladosporium* i v domácím prostředí, kde se vyskytují rody *Alternaria* a *Penicillium*. Venkovní plísně se většinou vyskytují sezónně, a to hlavně za suchého větrného počasí na konci léta. Domovní plísně se mohou vyskytovat celoročně, nejvíce však v zimním období, na vlhkých a tmavých místech. Plísně jsou jednoduše řečeno všudypřítomné.

Všechny tyto plísně, respektive spory plísni mikroskopické velikosti, mohou způsobovat závažná alergická onemocnění jako je asthma bronchiale, alergická bronchopulmonální aspergilóza a exogenní alergická alveolitida, a také méně závažná onemocnění, kam se řadí alergická rinitida, konjunktivitida, rinosinitida či atopická dermatitida.

# 1 ALERGIE

Pojem alergie byl poprvé použit v roce 1906 v souvislosti s narušenou reaktivitou, což je jakákoli pozměněná reakce těla na podněty ze zevního prostředí. Může jít o imunitní reakci na původce onemocnění, kterého tělo nerozpoznalo, nebo o záchvaty kýčání vyvolané pylem či spory plísní. Cizí látka, která je schopna vyvolat alergickou reakci, se nazývá alergen (Gamlin, 2003; Podstatová, 2001).

## 1.1 Definice

Existuje několik charakteristik pro pojem alergie, jako např. **přecitlivělost**, což je jakákoli nežádoucí reakce na látky, které jsou běžně neškodné. Dále **imunitní přecitlivělost**, zahrnující reakce na neškodné látky, jíž se zřetelně účastní imunitní systém. A nakonec **alergie vyvolaná IgE protilátkami**, charakterizující reakce na neškodné látky, které se účastní protilátky IgE. Termín alergie má hlavně poukazovat na to, že daná imunitní odpověď je nepřiměřená, tj. více škodlivá, než užitečná (Gamlin, 2003; Teřl a Rybníček, 2008).

## 1.2 Základy imunity

Imunitní systém společně s endokrinním a nervovým systémem patří k regulačním mechanismům organismu, zajišťující jeho celistvost a udržování homeostázy. Jeho základní vlastností je schopnost rozpoznat škodlivé od neškodného a cizí od vlastního, přičemž škodliviny vnějšího i vnitřního původu jsou likvidovány, neškodné je tolerováno. Jedinečnou vlastností společnou pro imunitní i nervový systém je schopnost **učení a paměti** (Bartůňková et al., 2011).

Chybné řízení imunity může vést buďto k **alergiím**, což je pokládání bezpečných cizorodých látek, například pylů, za látky nebezpečné, či k **autoimunitním onemocněním**, pokládání složek vlastního těla za cizí (Gamlin, 2003).

## 1.3 Klasická alergická onemocnění

Zahrnují **sennou rýmu**, kterou způsobují hlavně pyly; **celoroční chronickou rýmu**, což je alergie nosní sliznice na celoročně přítomné alergeny, jako jsou například domácí roztoči, či plísně; **astma**, pokud má alergický podklad; **atopický ekzém** postihující osoby s alergickými sklony, tzn. atopiky; **kopřivka**, pokud je alergického původu a je doprovázena angioedémem; **anafylaxe**, neboli těžká alergická reakce na potraviny, bodnutí hmyzem,

penicilin atd.; a **potravinové alergie**, což je ve většině případů okamžitá a výrazná reakce na potraviny (Gamlin, 2003).

## 1.4 Alergická reakce

Základní příčinou klasické alergické reakce je imunitní proces, kterého se účastní **mastocyty**, neboli žírné buňky a **protilátky IgE**. Čtyři základní typy imunitních reakcí dle Coombse a Gella (1968) jsou shrnuty v tabulce 1. Průběh alergické reakce má své zákonitosti, obvykle se při prvním setkání organismu s alergenem navodí imunitní odezva, dochází k **senzibilizaci** jedince. Patologické změny v imunitní reakci se projeví až při druhém setkání s alergenem, tím vzniká alergická reakce. Na každý následující styk s alergenem reaguje organismus bouřlivě, přecitlivěle. Následně vzniká alergické onemocnění, jako je např. senná rýma, zánět spojivek, kopřivka, otoky, alergické dermatitidy, ekzémy až průduškové astma aj. Žírné buňky jsou nacházeny ve velkém množství v nosní sliznici, dýchacích cestách a rovněž v trávicím ústrojí. Jejich obdobou v krevním oběhu jsou bazofilní leukocyty. Pod mikroskopem jsou u obou typů buněk viditelná drobná zrna. Tato zrna jsou vlastně malé úschovny obsahující mnoho signálních látek, především **histaminu** (Gamlin, 2003; Podstatová, 2001; Teřl a Rybníček, 2008).

Histamin způsobuje několik odlišných dějů: *kontrakci svalstva dýchacích cest*, čímž dochází ke zúžení malých průdušek a to vede k záchvatu astmatu; *rozšíření krevních cév*; *zvýšení propustnosti stěny vlásečnic*, což má za následek větší únik tekutiny a imunitních buněk do okolní tkáně. Dva výše zmíněné účinky mají za následek otok tkáně a její podráždění. Na kůži je pociťujeme jako svědění nebo kopřivku. Na sliznicích se projeví kýčáním, drážděním ke kašli a zhoršenou průchodností dýchacích cest. Jestliže se do krevního oběhu vyplaví příliš velké množství histaminu, může to vést k výraznému *poklesu krevního tlaku* vyvolanému výrazným rozšířením krevních cév a *únikem tekutiny do tkání*. K tomuto ději dochází při anafylaktickém šoku, který je velmi nebezpečný a může končit i smrtí (Gamlin, 2003; Podstatová, 2001).

Histamin se z mastocytů uvolňuje při jejich aktivaci a v tomto okamžiku nastává vyprázdňování buněčných zrn se zásobami histaminu, tzv. **degranulace**. K tomu, aby se žírné buňky degranulovaly, musí být k dispozici buněčný povrch, kde jsou vazebná místa pro protilátky IgE. Molekula IgE se jedním koncem naváže na žírnou buňku a druhým se může vázat na příslušný alergen. U toho, kdo je alergický například na plísňe, se plísňový alergen naváže s vysokou přesností na speciální molekulu protilátky IgE, která je proti němu



zaměřená. A také, aby se žírná buňka o alergenu dozvěděla, musí se navázat na dvě sousedící molekuly IgE připojené na povrch jedné buňky a přemostit je. To je signál, aby se v žírné buňce spustila degranulace (Gamlin, 2003).

**Tabulka 1** Typy alergických reakcí dle Coombse a Gella (1968), (Teřl a Rybníček, 2008).

Typ reakce	Fáze reakce	Zprostředkovatel
Reakce I. typu	Časná přecitlivělost „anafylaktického typu“	Specifické IgE protilátky
Reakce II. typu	Cytotoxická	Protilátky jiného typu než IgE
Reakce III. typu	Imunokomplexová	Nejčastěji IgG a komplement
Reakce IV. typu	Pozdní, buněčná	T lymfocyty a makrofágy

## 1.5 Antigeny a alergeny

**Antigen** je látka, která je schopna navodit specifickou imunitní reakci poškozující organismus. Z chemického hlediska je většina alergenů reagujících s IgE a IgG protilátkami bílkovinné povahy, často s vedlejšími cukernými řetězci. V některých případech byly i čisté polysacharidy prohlášeny za alergeny. Mohou se však také vyskytovat antigeny cukerné a tukové povahy. Antigen z vnějšího prostředí je označován jako exoantigen a jedná se nejčastěji o složky mikroorganismů. Jako **alergen** je označován exoantigen, schopný vyvolat u vnímavého jedince nepřiměřenou alergickou reakci (Bartůňková et al., 2011; Podstatová, 2001; Teřl a Rybníček, 2008; WAO/EAACI, 2004).

## 1.6 Protilátky

Protilátky jsou chemicky glykoproteiny, nazývané imunoglobuliny. Struktura molekuly je uspořádaná do tvaru písmene Y. Jeho rozvětvená část je nazývána jako variabilní a na ni se váže antigen. Tato variabilní část udává specifitu protilátky, tzn. proti jakému antigenu je namířena. Druhý konec molekuly se nazývá konstantní a podle ní rozlišujeme 5 tříd imunoglobulinů: IgG, IgM, IgA, IgD a IgE. Touto částí se váže na buněčné receptory a pomáhá tak odstraňovat již navázané cizorodé látky. Když se protilátka naváže na svůj antigen, je to takové chemické podání rukou: na jedné straně vazebné místo pro antigen a na straně druhé malá struktura v molekule antigenu, která se nazývá **epitop**. Ten zapadne do struktury molekuly protilátky jako klíč do zámku. Protilátka nerozpoznává celou molekulu

antigenu, ale jen skupinu znaků v epitopu, která je pro daný antigen charakteristická (Bartůňková et al., 2011; Gamlin, 2003).

## 1.7 Aeroalergeny

Aeroalergeny jsou alergenů rozptýlené ve vzduchu a touto cestou se dostávají ke vnímavému člověku. Většinu aeroalergenů tvoří bílkoviny, které většinou bývají navázané na biogenní částice o rozměrech 2-60  $\mu\text{m}$ . Jako aeroalergeny jsou označovány jak senzibilizující částice, tak i jejich nosiče. Aeroalergeny vyvolávají nejčastěji potíže po vdechnutí, tedy alergickou rýmu nebo příznaky astmatu a po dopadu na sliznici oka, alergickou konjunktivitidu. Mohou ale také vyvolávat jiné potíže jako například kožní, gastrointestinální, nebo anafylaxi. Aeroalergeny můžeme rozdělovat podle sezonnosti a to na sezónní a celoroční, nebo podle původu na alergenů pylové, plísňové, hmyzí, zvířecí a latexové (Rybníček, 2004).

## 1.8 Aerobiologie

Aerobiologie je vymezena jako věda zabývající se mikroby, pylovými zrny, sporami, prachem, kouřem a dalšími látkami, které se vyskytují ve vzduchu. Souhrnně se tyto biologické částice nazývají **bioaerosol**. Stejně tak se zabývá jejich transportem, charakteristikou, vztahem k lidskému zdraví a možnostmi jejich kontroly. Je to interdisciplinární věda s velkým významem pro alergologii, pneumologii, humánní, živočišnou a rostlinou patologii, ekologii, palynologii, mikrobiologii, fyziku aerosolů. Aerobiologie zkoumá chemické složení, fyzikální a antigenní vlastnosti bioaerosolů, rychlost uvolňování antigenů po dopadu na sliznici, distribuci bioaerosolů ve vzduchu a množství a velikosti částic v bioaerosolu, což má význam pro stanovení respirability (Rybníček, 2004; Teřl a Rybníček, 2008).

## 2 PLÍSNĚ

Plísně jsou eukaryotické, mikroskopické, sporulující myceliové houby, složené z tenkých větvených vláken, které se nazývají hyfy (Greenwood et al., 1999; Breintenbach et al., 2002).

Hyfy rostou rozpínáním na konci a vytvářejí spleť hmotu – mycelium; hyfy mají většinou stěnová septa, která u nižších hub postrádáme. U některých vyšších hub jsou hyfy sbaleny, takže tvoří tkáň vytvářející makroskopické struktury = houby (Greenwood et al., 1999).

### 2.1 Rozmnožování plísni

Plísně se rozmnožují jednak rozrůstáním hyf, jednak sporami. Spory vznikají obvykle ve velkém množství buď nepohlavním dělením buňky, tzv. nepohlavní spory, nebo sexuální reprodukci, nazývané pohlavní spory. Některé houby tvoří v závislosti na podmínkách růstu více než jeden typ spor. Detailní způsob tvorby spor a jejich typů je jedinečný pro každý druh. Velikost spor se pohybuje okolo 15  $\mu\text{m}$  v průměru, což je třikrát méně než pylové zrno (Greenwood et al., 1999; Šilhánková, 2003; Teřl, 2008).

### 2.2 Alergologicky nejvýznamnější plísně

Jsou to skupiny „venkovních“ plísni, mezi něž zahrnujeme rody *Alternaria* a *Cladosporium* a „domovních“ plísni, kam patří rody *Aspergillus* a *Penicillium*. Toto dělení není exaktní, má hlavně pragmatický podklad a slouží jako základní orientační vodítko (Teřl, 2008).

### 2.3 Plísně venkovní

Rostou v půdě a jako výživa jim slouží hlavně odumřelé části rostlin, jako je opadané listí, mrtvé stromy a seno nebo sláma. Nejvyšší koncentrace spor venkovních plísni je na konci léta, tedy v srpnu a poté na podzim. Jejich počet se začíná postupně snižovat až s přicházející sněhovou pokrývkou. Jakmile ale sníh roztaje, tak plísně začnou růst na rostlinách odumřelých během zimy a počet výtrusů opět vzroste (Gamlin, 2003; Teřl a Rybníček, 2008).

### **2.3.1 Vliv počasí**

Vliv počasí na tvorbu výtrusů je velmi složitý. Některé plísně uvolňují výtrusy za suchého a větrného počasí, sem patří tzv. imperfektní houby, jako např. *Alternaria*, *Cladosporium* a *Aspergillus*. Askospory a bazidiospory zase dávají přednost mlze, vlhku a rose. Tyto situace mohou převažovat obecně v noci. Déšť většinu výtrusů ve vzduchu zbaví, ale v některých případech i podpoří jejich tvorbu (Gamlin, 2003; Teřl a Rybníček, 2008).

### **2.3.2 Pylová zpravodajství**

Některá pylová zpravodajství informují také o momentálním počtu výtrusů ve vzduchu, ale předpovědět jejich počet na následující den je takřka nemožné (Gamlin, 2003).

### **2.3.3 Místa růstu venkovních plísní**

Plísně se mohou vyskytovat v okolí polí, a to zejména obilných lánů v pozdním létě, neboť plísně rostou na obilných plévacích. Příznaky se nejčastěji objevují při sklizni, protože sklízecí stroje výtrusy rozvíří. Dále se vyskytují v lesích, starých sadech, zahradách s hromadami kompostu nebo s kupkami suchého listí, ve sklenících. Okolí pramenů, vodopádů a jiná vlhká a stinná místa jsou také skvělým útočištěm pro plísně (Gamlin, 2003).

### **2.3.4 Venkovní práce podporující uvolňování plísní**

Rozhrabávání hromad kompostu, vlhkého sena, posečené trávy nebo spadaneho listí. Tyto hromady bývají plné plísní. Při kropení zahrady dopadávají kapky vody na suchou půdu a tím se plísně uvolňují. Dále se plísně rozdmýchávají při odstraňování odumřelých květin ze záhonů či při sekání trávy, která nebyla po posledním sekání odklizená. Není-li počasí příliš suché, napadají posečenou trávu právě plísně (Gamlin, 2003).

## **2.4 Vlhkost a plísně v domácnosti**

Vnitřní vlhkost a plísně jsou jedním z nejdůležitějších problémů po celém světě. V chladném podnebí se prevalence poškození vodou a vlhkostí pohybuje mezi 5 % a 30 %, zatímco v mírném a teplém podnebí jsou odhady mezi 10 % až 60 %. Převaha vnitřních plísní je 5-10 % v chladném podnebí a 10-30 % v mírném a teplém podnebí. Proto je podstatná část světové populace vystavena vlhkosti a s ní související expozici plísním (Quansah et al., 2012).

### **2.4.1 Místa a období růstu domovních plísní**

Plísně rostou v budovách obvykle v zimním období, kdy vinou srážení vlhkosti je zvýšená pravděpodobnost výskytu. Člověk by neměl nikdy spát v místnosti, kde roste plíseň na zdech nebo okenních rámech. S plísněmi se také můžeme setkat ve starých kostelech, stávkách v blízkosti vodních ploch, řek či moře, kde je vysoká vzdušná vlhkost. Dále jsou plísněmi ohroženy koupelny a sprchy, které nejsou dobře větrané; méně vytápěné místnosti; budovy, v nichž je dřevomorka; domácnosti s množstvím pokojových květin; sklepy; obchody se starožitnostmi; chaty; mlýny atd. (Gamlin, 2003).

### **2.4.2 Činnosti podporující uvolňování plísní**

Uvnitř domu je pro alergického člověka lépe se některým situacím a činnostem vyhnout. Jako například manipulace s prádlem, záclonami a čalouněním, které zapáchají plísní. Také manipulace s dlouhodobě uskladněným ovocem či zeleninou není příliš vhodná, obzvláště pokud byly skladovány ve vlhkém prostředí. Pokud to ovšem nejde, je lepší používat masku, nebo se pokusit odstranit zdroj potíží, např. snížit vlhkost (Gamlin, 2003).

## **2.5 Rod *Alternaria***

Tento rod plísní patří mezi celosvětově rozšířené mikromycety vázané především na půdní ekosystém, kde se účastní rozkladu organického substrátu. Nejznámějším a nejvýznamnějším druhem je *Alternaria alternata*, obsahující hlavní alergen Alt a 1. Tyto plísně jsou charakteristické svými celobuněčnými sporama s podélnými a příčnými přepážkami. Jelikož připomínají cihelné zdivo, říká se jim také spory zdřovité, neboli muriformní, z lat. muris = zeď. Z latiny je také odvozen název *Alternaria* → alternare = střídat (Malíř et al., 2003; Klaban a Ostrý, 1999).



**Obrázek 1** Zřovité, tmavě pigmentované konidie - *Al. alternata* (1000x, DIC). (preparát byl připraven do kyseliny mléčné obarvené bavlnovou modří, úsečka na obrázku znázorňuje vzdálenost 10 µm) [cit. 2013-05-16]. (Kubátová, 2008) Dostupné z:

<http://www.vscht.cz/obsah/fakulty/fpbt/ostatni/miniatlas/images/plisne/mikro/Alternaria%20a%20lternata%20CCF%202672%20mikro.jpg>

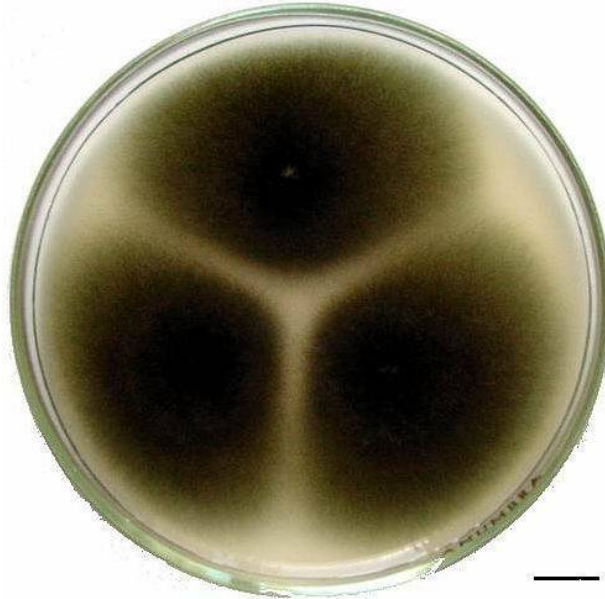
Může produkovat vysoce toxický metabolit *Alternaria alternata* toxin, podobný fumonisinu, kyselinu tenuazonovou a další méně významné toxiny, např. alternariol. Některé druhy produkují mykotoxiny a díky možnosti intoxikace cestou inhalace spor, není vyloučen jejich podíl na poškozování zdraví exponovaných jedinců. Patří mezi oportunní patogeny a může způsobovat např. kožní léze. Vzhledem k relativně značné velikosti se mohou konidie zachytit v sinusech a u vnímavého jedince vyvolat alergickou reakci (Malíř et al., 2003; Kubátová, 2008).

### **2.5.1 Významné patogenní druhy rodu *Alternaria***

Je popsáno jen několik desítek případů mykotické infekce člověka vyvolané alternáriemi. Nejčastěji se mluví o druhu *Alternaria alternata*, který se přirozeně vyskytuje na rozkládajících se rostlinných zbytcích. Vyvolává feohyfomykózu; poškození subkutánní tkáně, což představují vředy; poškození uzlin = noduly či polypy, které se většinou rozvíjejí následkem traumatu. *Al. alternata* a další druhy se významně podílí na vzniku a rozvoji astmatu u dětí a dospělých (Malíř et al., 2003).

### 2.5.2 Morfologický popis - *Alternaria alternata*

Rod *Alternaria* zahrnuje vláknité mikromycety, které se na kultivačních médiích vyznačují rychlým růstem. Kolonie *Al. alternata* na PCA po 7 dnech při 25°C jsou velké cca 40-50 mm v průměru. Zpočátku bílé, později šedé, až olivově černě zbarvené. Textura přechází od zrnitého až k vlnatému vzhledu. Spodní strana je šedá až černá. Sporulaci podporuje UV záření (Malíř et al., 2003; Kubátová, 2008).



**Obrázek 2** Kolonie *Al. alternata* na PCA po 7 dnech při 25°C (úsečka na obrázku znázorňuje vzdálenost 1 cm) [cit. 2013-05-16]. (Kubátová, 2008) Dostupné z:

<http://www.vscht.cz/obsah/fakulty/fpbt/ostatni/miniatlas/images/plisne/kolonie/Alternaria%20alternata%20CCF%202672%20PCA-UV%207-25.jpg>

### 2.5.3 Metody stanovení a identifikace rodu *Alternaria*

Druhová identifikace rodu *Alternaria* je založena na izolaci kmene z biologického materiálu. Nejčastěji je to biopsie z ložiska, nebo sputum. Následuje kultivace na mykologických půdách, např. Sabouraudův agar, bramborový agar, aj. Dále se hodnotí mikroskopický obraz a nakonec vzhled kolonie. Významnou roli pro stanovení diagnózy hraje histopatologické vyšetření, které nejčastěji odhaluje mikroabscesy, granulomatózní infiltrát a hnědě zbarvené hyfové elementy (Malíř et al., 2003).

## 2.6 Rod *Cladosporium*

Zástupci rodu *Cladosporium* se řadí mezi saprotrofní mikromycety, z nichž se část adaptovala k parazitismu rostlin. Část se významně podílí na kontaminaci potravin rostlinného i živočišného původu. Název rodu pochází z řeckého klados = větev a sporos = semeno. Nejdůležitějším alergenem rodu *Cladosporium* z hlediska frekvence senzibilizací je Cla h 1 (Breitenbach et al., 2002; Klaban a Ostrý, 1999; Malíř et al., 2003).



**Obrázek 3** Konidiofory s konidiiemi - *C. herbarum*, sklíčková kultura (400 x, DIC). (preparát byl připraven do kyseliny mléčné obarvené bavlnovou modří, úsečka na fotografii znázorňuje vzdálenost 10 $\mu$ m) [cit. 2013-06-30]. (Kubátová, 2008) Dostupné z:

<http://www.vscht.cz/obsah/fakulty/fpbt/ostatni/miniatlas/images/plisne/mikro/Cladosporium%20herbarum%201%20CCF%203228%20mikro.jpg>

### 2.6.1 Významné patogenní druhy rodu *Cladosporium*

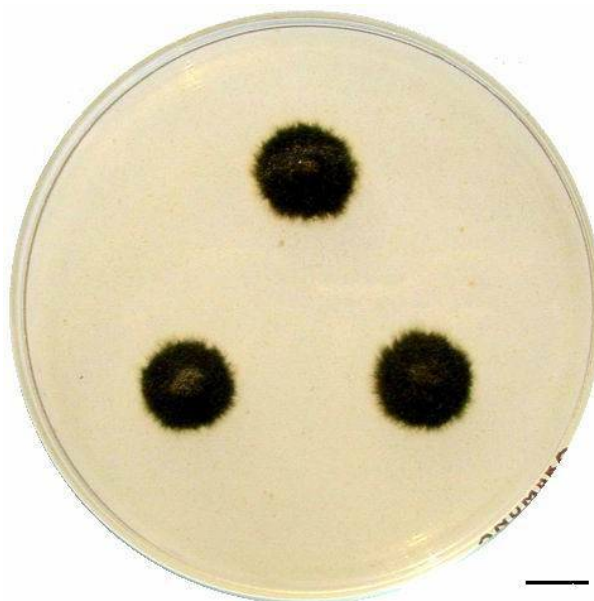
Tento rod reprezentuje typický fytopatogenní rod mikromycetů, jehož zástupci jen výjimečně parazitují člověka. Jedná se většinou o kožní a podkožní formy infekce, které se řadí mezi feohyfomykózy. Byly popsány také případy mykotické keratitidy, onychomykózy, mycetomu a pulmonální infekce. V etiologii se nejvíce uplatňuje *Cladosporium cladosporioides*, vzácně pak *C. elatum*, *C. herbarum* aj. (Malíř et al., 2003).

### 2.6.2 Morfologický popis – *Cladosporium herbarum*

Při kultivaci na MEA agaru rostou kolonie *C. herbarum* pomalu. Po 7 denní kultivaci při 25°C se tvoří 18-32 mm veliké, sametové, až plstnaté kolonie olivově zelené barvy.



Spodní strana kolonií je charakteristicky černohnědě až černě zbarvená (Klaban a Ostrý, 1999; Kubátová, 2008).



**Obrázek 4** Kolonie *C. herbarum* na MEA po 7 dnech při 25°C (úsečka na fotografii znázorňuje vzdálenost 1 cm) [cit. 2013-05-23]. (Kubátová, 2008) Dostupné z: <http://www.vscht.cz/obsah/fakulty/fpbt/ostatni/miniatlas/images/plisne/kolonie/Cladosporium%20herbarum%20CCF%203228%20MEA%207-25.jpg>

### 2.6.3 Metody stanovení a identifikace rodu *Cladosporium* v klinickém materiálu

Základní diagnostickou metodou je histologie bioptického materiálu a kultivace na běžných mykologických půdách. Příkladem může být MEA, na které roste v olivově zelených koloniích plstnatého vzhledu. Dále se provádí identifikace pomocí mikromorfologických znaků v mikroskopickém preparátu obarveném laktofenolem. Na základě typických morfologických struktur mycelia, velikosti a tvaru nepohlavních rozmnožovacích orgánů je možné s pomocí odborné literatury, či identifikačních klíčů rozlišit jednotlivé rody (Kubátová, 2008; Malíř et al., 2003).

## 2.7 Rod *Aspergillus*

Rod plísní, který popsal jako první J. H. F. Link již v roce 1809. Název český kropidlák získal z latinského významu slova aspergo = kropím. Jednotlivé druhy tohoto rodu se vyskytují v půdě, vodě, ovzduší a mohou kontaminovat i potravinářské výrobky. Tento rod je velmi termotolerantní a roste v rozmezí teplot 6°C až 47°C. Zvláště dobře se mu daří při

teplotách od 37°C do 40°C, což umožňuje sporulaci v lidských bronších. Rozšíření je celosvětové s častějším zastoupením v subtropických a tropických oblastech. Pro rod *Aspergillus* je charakteristické hlavičkovité zakončení konidioforů. Některé konidiofory se na vrcholu rozšiřují v tzv. **měchýřek** kulovitého, polokulovitého nebo elipsoidního tvaru. (Klaban a Ostrý, 1999; Knutsen a Slavin, 2011; Kubátová, 2008; Pitt and Hocking, 2009)



**Obrázek 5** Konidiofory s kyjovitými měchýřky a s konidiemi - *Asp. fumigatus* (1000 x, DIC). (preparát byl připraven do kyseliny mléčné obarvené bavlnovou modří, úsečka na fotografii znázorňuje vzdálenost 10µm) [cit. 2013-06-30]. (Kubátová, 2008) Dostupné z: <http://www.vscht.cz/obsah/fakulty/fpbt/ostatni/miniatlas/images/plisne/mikro/Aspergillus%20fumigatus%20CCF%201292%20mikro.jpg>

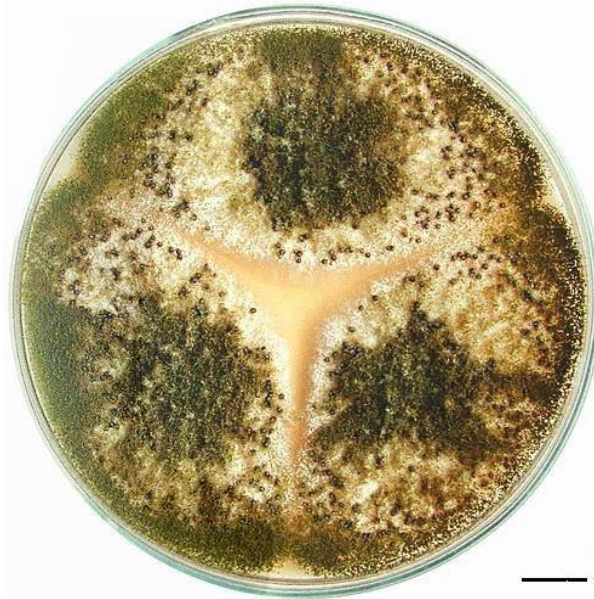
Může produkovat hepatotoxické a kancerogenní aflatoxiny B a kyselinu cyklopiazonovou. Patří mezi oportunní patogeny, způsobuje např. aspergilózu průdušek (Kubátová, 2008).

### 2.7.1 Patogenní druhy rodu *Aspergillus*

V současnosti je popsáno asi 18 druhů aspergilů patogenních pro člověka. Ve skutečnosti však za více jak 95 % všech infekcí odpovídají hlavně 3 druhy *Aspergillus fumigatus*, *Asp. flavus* a *Asp. niger*. *Asp. fumigatus* výrazně dominuje v etiologii aspergilózy více než 80% podílem. Kromě infekčních onemocnění se aspergily významně podílí také na mykoalergiích a alergických formách aspergilózy – alergická bronchopulmonální aspergilóza, aspergilom. Opět převážně *Asp. fumigatus*, méně často *Asp. flavus* a *Asp. niger* (Malíř et al., 2003).

### 2.7.2 Morfologický popis – *Aspergillus flavus*

Název je převzatý z lat. flavus = žlutý. Rychle rostoucí kolonie *Asp. flavus* na CYA agaru dosahují po 7 dnech při 25°C 60-70 mm v průměru. Jsou hrubě zrnité, žlutozeleně či žlutoolivově zbarvené. Spodní strana je většinou žlutá až hnědá. V kolonii se po čase mohou vytvářet nápadná tmavá sklerocia víceméně kulovitěho tvaru (Klaban a Ostrý, 1999; Kubátová, 2008).



**Obrázek 6** Kolonie *Asp. flavus* na CYA po 14 dnech při 25°C. Nápadná jsou černá sklerocia (úsečka na obrázku znázorňuje vzdálenost 1 cm) [cit. 2013-05-16]. (Kubátová, 2008)

Dostupné z:

<http://www.vscht.cz/obsah/fakulty/fpbt/ostatni/miniatlas/images/plisne/kolonie/Aspergillus%20flavus%20CCF%203056%20CYA%2014-25.jpg>

### 2.7.3 Morfologický popis – *Aspergillus fumigatus*

Má vzhled kouře až dýmu, což mu dalo název, pochází z lat. fumus; fumigatus = kouřový. Kolonie *Asp. fumigatus* rostou poměrně rychle, na CYA agaru po 7 dnech při 25°C dosahující cca 40-60 mm v průměru. Barva sametová, až tmavě zelenomodrá, střed mírně vyvýšený a jakoby kouřového odstínu. Jejich okraj je bezbarvý a typicky dlouze vláknitý. Spodní strana většinou světlá nebo nazelenalá (Klaban a Ostrý, 1999; Kubátová, 2008).

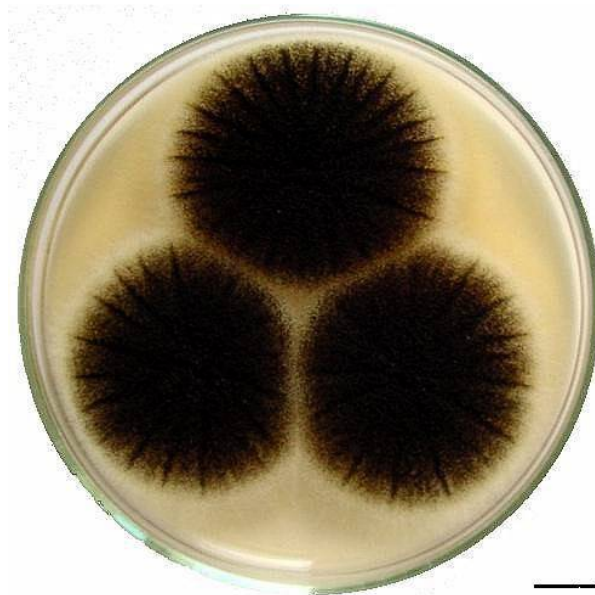


**Obrázek 7** Kolonie *Asp. fumigatus* na CYA po 5 dnech při 25°C. (úsečka na fotografii znázorňuje vzdálenost 1cm) [cit. 2013-05-16]. (Kubátová, 2008) Dostupné z: <http://www.vscht.cz/obsah/fakulty/fpbt/ostatni/miniatlas/images/plisne/kolonie/Aspergillus%20fumigatus%20CCF%203227%20CYA%205-25.jpg>

#### **2.7.4 Morfologický popis – *Aspergillus niger***

Charakteristická černá barva kolonií dala tomuto druhu také název, pocházející z lat. niger = černý. Rychle rostoucí kolonie na CYA, které po 7 dnech při 25°C dosahují cca 40-60 mm v průměru. Hrubě zrnité, kulovité, hnědočerné až černé. Někdy také můžeme na povrchu kolonií pozorovat oranžově hnědá **sklerocia**. Některé kmeny produkují do agaru žlutý pigment. Spodní strana kolonií bývá bezbarvá nebo světle žlutá. Minimální teplota, při které je schopen růst je 6-8°C, maximální 45-47°C a optimální teplotou je 35-37°C typická pro lidské tělo. (Klaban a Ostrý, 1999; Kubátová, 2008; Pitt and Hocking, 2009).





**Obrázek 8** Kolonie *Asp. niger* na CYA po 5 dnech při 25°C. (úsečka na fotografii znázorňuje vzdálenost 1 cm) [cit. 2013-05-16]. (Kubátová, 2008) Dostupné z: <http://www.vscht.cz/obsah/fakulty/fpbt/ostatni/miniatlas/images/plisne/kolonie/Aspergillus%20niger%20CCF%201610%20CYA%205-25.jpg>

### 2.7.5 Metody stanovení a identifikace rodu *Aspergillus*

Patogenní druhy aspergilů rostou velmi dobře na Sabouraudově agaru nebo bramboroglukózovém PDA agaru. Morfologické studie se provádí často na Czapek-Doxově agaru. Některé druhy jsou citlivé k cykloheximidu, proto když očekáváme aspergilovou etiologii, selektivní půdu nepoužíváme. **Laboratorní diagnostika** aspergilózy je založena hlavně na histologickém průkazu aspergilových vláken v histologických preparátech, nejčastěji plicní tkáň. Velmi užitečná je také kultivace z bronchoalveolární laváže (BAL). Méně spolehlivý je kultivační záchyt ze sputa nebo výtěru nosních dutin. Významnější je však mikroskopický nález mykotických vláken ve sputu. Z **imunologických metod** má nejlepší výsledky detekce galaktomananu z krve nebo BAL. Tato detekce se provádí na základě enzymové imunanalýzy (ELISA). O něco méně citlivá je detekce tohoto cukru latexovou aglutinací. Citlivá, ale technicky i finančně náročnější, je detekce metabolitu – manitolu vysokotlakou kapilární chromatografií. Slibné jsou i výsledky záchytu aspergilů využitím molekulárně-biologických metod jako je PCR (Malíř et al., 2003).

## 2.8 Rod *Penicillium*

Český název je štětičkovec, nebo také plíseň štětičková, pocházející z lat. *penicillus* = štětec, kartáč. Rod *Penicillium* ve svých konidiálních stádiích zahrnuje mnoho různých druhů plísní, které jsou značně rozšířené v přírodním prostředí (Klaban a Ostrý, 1999).



**Obrázek 9** Konidiofory s konidiemi - *P. chrysogenum* (1000 x, DIC). (preparát byl připraven do kyseliny mléčné obarvené bavlnovou modří, úsečka na fotografii znázorňuje vzdálenost 10 $\mu$ m) [cit. 2013-06-30]. (Kubátová, 2008) Dostupné z:

<http://www.vscht.cz/obsah/fakulty/fpbt/ostatni/miniatlas/images/plisne/mikro/Penicillium%20chrysogenum%20CCF%202878%20mikro.jpg>

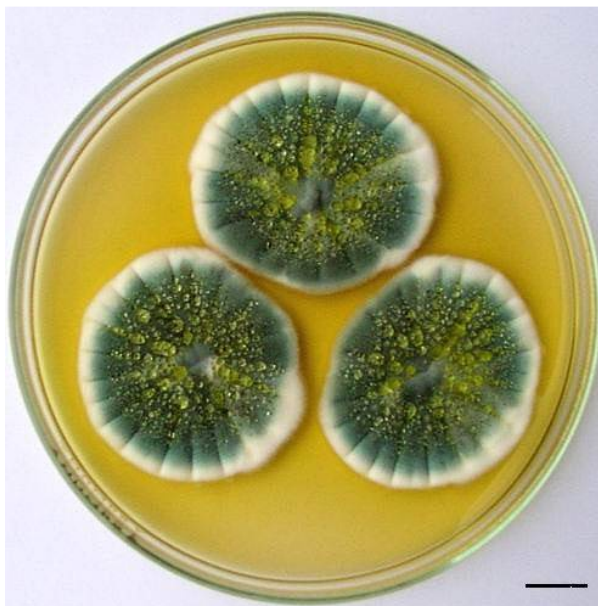
### 2.8.1 Významné patogenní druhy rodu *Penicillium*

V souvislosti s možným nebo doloženým výskytem infekce jako je fungemie, endokarditida, perikarditida, pneumonie a keratitida vyvolané penicilii jsou nejčastěji uváděny druhy *P. chrysogenum*, *P. citrinum*, a *P. spinosum*.

Vedle relativně vzácné patogenity u člověka, mají významnou roli jakožto toxinogenní houby a původci alergických onemocnění člověka (Malíř et al., 2003).

### 2.8.2 Morfologický popis – *Penicillium chrysogenum*

Poměrně rychle rostoucí ve srovnání s jinými penicilii. Na CYA po 7 dnech při 25°C dosahuje 30-45 mm v průměru. Obvykle má sametové zbarvení s paprscitými rýhami, bílým až nažloutlým myceliálním okrajem. Sporulující část bývá modrozeleně až žlutozeleně zbarvena a na povrchu se vyskytují žluté kapky exudátu. Do média často produkuje žlutý pigment, spodní strana kolonií bývá světle béžová až žlutohnědá (Kubátová, 2008).



**Obrázek 10** Kolonie *P. chrysogenum* na CYA po 10 dnech při 25°C (úsečka na fotografii znázorňuje vzdálenost 1cm) [cit. 2013-05-25]. (Kubátová, 2008) Dostupné z: <http://www.vscht.cz/obsah/fakulty/fpbt/ostatni/miniatlas/images/plisne/kolonie/Penicillium%20chrysogenum%20CCF%202878%20CYA%2010-25.jpg>

### 2.8.3 Metody stanovení a identifikace rodu *Penicillium*

Při určování tohoto rodu sledujeme **makrohabitus** na diagnostické půdě CYA a MEA, kde tvoří kvalitně vyvinuté vegetativní mycelium a konidiální aparát s případnými „plodničkami“. Stavba mycelia je dle uspořádání mycelia sametová, vlnitá, funikulózní a svasčitá. **Pod mikroskopem** vidíme typický tvar konidioforů ve smyslu „štetiček“ charakterizující rod *Penicillium*. Každý z podrodů má specifickou stavbu konidioforu (Malíř et al., 2003).

### 3 ALERGICKÁ ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÁ PLÍSNĚMI

Houbové organismy jsou rostoucím problémem ve vztahu ke zdraví po celém světě z několika důvodů. Imunosuprimovaní pacienti po transplantaci často trpí plísňovými infekcemi, které pro ně mohou být fatální. Pandemie AIDS, která je stále na vzestupu vede také k plísňovým infekcím. Ovšem nejvíce rozšířeným problémem jsou alergická onemocnění, která ve vyspělých zemích mohou postihovat 20-30 % populace. Tato onemocnění vznikají na základě inhalace spor či jiného houbového materiálu. Expozice některým plísním tedy může způsobit onemocnění člověka. Plísně vyvolávají nepříznivé účinky na lidské zdraví prostřednictvím 3 specifických mechanismů: vyvinutí škodlivé imunitní reakce; přímá infekce organismu a toxické, dráždivé účinky z plísňových produktů. Pro každý z těchto definovaných patofyziologických mechanismů, jsou vědecky doložené formy plísní související s lidským onemocněním, které představují objektivní klinické známky nemoci (Bush et al., 2006; Breitenbach et al., 2002).

Odhaduje se, že přibližně 10 % populace má IgE protilátky proti společným inhalačním formám plísní. Přibližně polovina z těchto osob, tedy asi 5 % předpokládá, že se v určitém okamžiku jeví alergické příznaky důsledkem vystavení se houbovým alergenům. Přestože dochází k vnitřní expozici plísňového alergenu, venkovní expozice je obecně většího významu z hlediska senzibilizace a projevů choroby (Bush et al., 2006).

Senzibilizace vůči plísním, zejména *Cladosporium* a *Alternaria alternata*, byla spojena s přítomností, vytrvalostí a závažností astmatu. Při metaanalýze Fisk a jeho spolupracovníci (2007), zjistili, že riziko u aktuálního a diagnostikovaného astmatu se výrazně zvyšuje v souvislosti s kombinovaným vystavením se vlhkosti a plísním. Výsledky na vývoji nového astmatu ale zůstaly neprůkazné, neboť byly do té doby publikovány pouze čtyři studie tohoto typu. Plísně jsou často pokládány za významnou příčinu dalších atopických projevů, včetně alergické rýmy, méně často atopické dermatitidy (Bush et al., 2006; Knutsen a Slavin, 2011; Quansah et al., 2012).

#### 3.1 Asthma bronchiale

Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, pro které je typický hvízdavý záchvat dušnosti, navozený generalizovaným zúžením průdušek. Dalším doprovázejícím jevem je bronchiální hyperreaktivita, hypersekrece hlenu a reverzibilní obstrukce. Astma se ve světě u dospělých vyskytuje v širokém rozmezí 1-18 %. V České republice je prevalence odhadována asi na 8 %, a incidence se v posledních třech letech



pohybuje okolo třiceti tisíc osob. Při tom je mortalita kolem sta osob za jeden rok. Přesné informace o prevalenci astmatu u dospělých pacientů v ČR dlouhodobě chybí, proto je pouze odhadována (Humlová, 2013; Vondra a Vondrová, 2012).

### 3.1.1 Klinický obraz

Kašel bývá u astmatu suchý, dráždivý, během noci, při nebo po zátěži a při kontaktu s alergizujícím spouštěčem. Malým, ale důležitým znakem rizika astmatu je suchý kašel mimo období infekce horních dýchacích cest, nebo dráždivý kašel spojený s hvízdáním v hrudi, který trvá déle než 10 dnů po infekci horních dýchacích cest nebo 3 a více epizod kašle a hvízdání v posledním roce. Dalším znakem může být dušnost, která je velmi proměnlivá, často náhlá v závislosti na typu spouštěče. Největším rizikem u astmatu je astmatický záchvat. Typický astmatický záchvat může nastat z pocitu „plného zdraví“ a i spirometrické vyšetření před či po záchvatu může vykazovat fyziologické hodnoty. Tento záchvat dušnosti může být různě intenzivní, dlouhý a objevuje se za různých okolností. Nastupuje vcelku rychle, v rádech několika minut a je většinou navozen spasmem průdušek, tj. bronchokonstrikcí (Teřl a Rybníček, 2008; Vondra a Vondrová, 2012).

### 3.1.2 Plísně jako zdroje alergenů

Antigeny plísní vyvolávají klasické alergické reakce a mohou být příčinou vzniku i exacerbace astmatu. U pacientů s astmatem se může rozvinout citlivost IgE proti plísním, včetně *Asp. fumigatus*. Na četnost výskytu alergií a astmatu způsobených plísněmi, není v dnešní době jednotný názor. Sledují se pouze konkrétní druhy plísní, přestože je dosti pravděpodobné, že četnost výskytu alergií a astmatu způsobených plísněmi se řádově blíží významu pylů, resp. roztočů (Knutsen a Slavin, 2011; Teřl a Rybníček, 2008).

Přesné určení konkrétního druhu je většinou možné jen v kulturách, pokud se je podaří vůbec vypěstovat. Vlastní spory jsou velice rozmanité a nemusí být při odlišných podmínkách růstu reprezentativně zastoupeny. Na základě toho, nemusí získané kultury stejného druhu vykazovat stejnou expresi různých alergenů, v podstatě epitopů. To vše závisí na podmínkách kultivace. Alergenicitu se také může lišit u stejného kmene v různých částech plísní. Předpokládá se totiž, že nejvýznamnějšími alergeny jsou spory. Jenže většina využívaných diagnostických extraktů je připravována z vegetativně rostoucích mycelií (Teřl a Rybníček, 2008).

Výsledkem je tedy situace, kdy navzdory tomu, že sérologické studie identifikovaly plísňové antigeny indukující tvorbu IgE, vlastní alergeny jsou většinou jen chybně charakterizovány (Teřl a Rybníček, 2008).

Studie zabývající se zkoumáním vztahu mezi plísněmi a astmatem naznačují, že existuje široké spektrum plicních chorob, které jsou způsobeny senzibilizací *Asp. fumigatus*. U astmatiků a pacientů s cystickou fibrózou to může vést od těžkého astmatu až k alergické bronchopulmonální aspergilóze (ABPA), (Knutsen a Slavin, 2011).

### **3.1.3 *Alternaria* a *Cladosporium***

Tyto plísně jsou nejpočetnějšími a alergologicky nejvýznamnějšími plísněmi zevního prostředí. Mohou se však v některých případech i masivně vyskytovat uvnitř budov (Teřl, 2008; Teřl a Rybníček, 2008).

Hlavní alergeny, což jsou Alt a 1 a Cla h 1, vykazují v rámci rodu zkříženou reaktivitu. Této reakce se mohou účastnit i vedlejší alergeny těchto plísní. Neexistuje však zkřížená reaktivita mezi rody *Alternaria* a *Cladosporium*. Je pravděpodobné, že jsou častěji, než se doposud předpokládalo, příčinou vzniku astmatu, stejně jako těžkých, někdy až fatálních exacerbací (Teřl a Rybníček, 2008).

#### **3.1.3.1 Diagnostika**

Na onemocnění vyvolané těmito plísněmi by se mělo pomyslet především u sezónního „letního“ astmatu, které ovšem není typické pro polinózu (Teřl a Rybníček, 2008).

K alergologickému vyšetření jsou k dispozici jak extrakty pro kožní prick testy, tak možnost vyšetřit specifické protilátky IgE pomocí metody ELISA, popřípadě starším, ale dosud používaným testem RAST (ratio allegro sorbent test). Nicméně, při interpretaci výsledků, zvláště těch negativních, je nutné myslet na to, že komerční extrakty obsahují pouze hlavní a jen několik vedlejších alergenů. Těch ale existuje a bylo identifikováno u obou rodů více než 50 (Bartůňková et al., 2011; Teřl a Rybníček, 2008).

### **3.1.4 *Aspergillus* a *Penicillium***

Tyto druhy patří k nejvýznamnějším plísňovým alergenům vnitřního prostředí. Rod *Aspergillus* je brán jako významnější než rod *Penicillium*. Navíc některé druhy rodu *Aspergillus* jsou v lidské patologii zcela mimořádné. Nemusí být příčinou jen astmatu, ale

i dalších onemocnění. Mezi ně patří alergická bronchopulmonální aspergilóza, aspergilom, exogenní alergická alveolitida a pneumonie až invazivní aspergilóza (Teřl a Rybníček, 2008).

Některé druhy rodu *Aspergillus* zkříženě reagují s druhy rodu *Penicillium*, eventuálně s jinými plísněmi. Astma způsobené těmito plísněmi může být těžké, hlavně při kontinuální a často skryté expozici (Teřl a Rybníček, 2008).

#### **3.1.4.1 Diagnostika**

Na astma způsobené těmito druhy plísní je třeba pomýšlet u pacientů s celoročními potížemi, a to obzvláště tam, kde neprokážeme alergii na roztoče a/nebo zvířata.

K dispozici jsou opět extrakty ke kožní prick testaci a vyšetření specifických IgE protilátek pomocí ELISA či RAST, především na *Asp. fumigatus* a *P. chrysogenum*. ELISA využívá anti-IgE protilátky značené enzymem, zatímco RAST metoda používá radioaktivní izotop. Při interpretaci je nutné, tak jako u všech plísní pomýšlet na falešně negativní výsledky (Bartůňková et al., 2011; Teřl a Rybníček, 2008).

#### **3.1.5 Nejnovější studie v rozvoji nemoci**

Důkazy z nejnovějších a nejreprezentativnějších studií signalizují, že vlhko a plísně v domě jsou faktory, které ovlivňují vyvolání a rozvoj astmatu. Sdružení přítomnosti viditelné plísně a zejména plísňový zápach směřuje na riziko astmatu v místech, kde se tyto původci vyskytují. Tyto výsledky poskytují důkaz, že opatření vedoucí k prevenci a nápravě vnitřní vlhkosti, popřípadě odstranění plísní, pravděpodobně povedou ke snížení indukce nového astmatu. Tím povedou k úsporám v nákladech na zdravotní péči a zároveň ke zlepšení veřejného zdraví (Quansah et al., 2012).

#### **3.1.6 Monitorace astmatu**

Hlavním cílem léčby astmatu je jeho úplná kontrola. Kontrolu astmatu lze kombinovaně monitorovat jak pacientem, tak lékařem. Nemocný může provádět záznam příznaků podle skóre, úlevové léčby, měřit PEF a hodnotit stav standardizovaným testem kontroly astmatu pomocí pěti otázek za poslední 4týdenní období léčby. To se provádí na webových stránkách [www.astma.test.cz](http://www.astma.test.cz). Největším významem tohoto testu není jednorázové použití, ale sledování vývoje astmatu při dlouhodobé léčbě. Monitorování lékařem probíhá pomocí spirometrie, bronchomotorických testů, testů kvality života, stanovení NO ve

vydechovaném vzduchu, eosinofilní kationický protein v séru, analýza sekretu z bronchiální laváže, ev. biopsie (Vondra a Vondrová, 2012).

### 3.1.7 Léčba

U většiny pacientů s včasnou diagnózou a adekvátní terapií je možné udržet onemocnění pod kontrolou v rámci ambulantní terapie. Při dosažení kontroly nad astmatem, by se nemělo klesat s dávkami léků na nižší stupeň farmakoterapie dříve než za 3 měsíce. Ověřeným postupem při léčbě perzistujícího astmatu je podávání protizánětlivě působícího kortikosteroidu IKS, případně kombinace s dlouhodobě působícím beta-sympatomimetikem (LABA), (Humlová, 2013; Vondra a Vondrová, 2012).

Z nově dostupných **kortikosteroidů** je v letošním roce preparát momethason-fluorát pod obchodním názvem Asmanex. Jde o práškový inhalátor s obsahem účinné látky 200 nebo 400 mikrogramů. Indikací je lehké až středně těžké astma u dospělých a dětí nad 12 let. Používá se jedenkrát denně 400 µg večer, nebo 200 µg dvakrát denně. Ze skupiny **inhalačních aerosolových preparátů** je nově dle SPC možno podávat ciklesonid, pod obchodním názvem Alvesco, i v dávce dvakrát denně dva vdechy, oproti předchozímu dávkování jedenkrát denně jeden vdech večer. Výhodou tohoto preparátu je, že se po inhalaci ústy v plicích enzymaticky přeměňuje na aktivní metabolit, glukokortikoid, který má výraznou protizánětlivou aktivitu. Zástupcem **kombinovaných inhalačních preparátů** je MDI aerosolový inhalátor, který obsahuje beklomethason a formoterol a je komerčně nazývaný jako Combair. Používá se k léčbě u pacientů špatně tolerujících práškové formy inhalátorů. V léčbě astmatu se uplatňují i **antileukotrieny**, zejména montelukast, působící jako antagonist leukotrienových receptorů. Indikuje se jako doplňková léčba u pacientů s lehkým až středně těžkým perzistujícím astmatem, kteří jsou nedostatečně kontrolováni inhalačními kortikosteroidy a u nichž krátkodobě působící beta-agonisté neposkytují dostatečnou klinickou kontrolu astmatu. Montelukast je také indikován k profylaxi astmatu, pokud je rozhodující složkou bronchokonstrikce vyvolaná tělesnou námahou (Humlová, 2013).

Lékem volby u pacientů s jednoznačně prokázaným alergickým podkladem těžkého perzistujícího astmatu je omalizumab, známý pod obchodním názvem Xolair. Omalizumab je humanizovaná **monoklonální protilátka**, která se selektivně váže na konstantní doménu Fc3 lidského IgE a tím zabraňuje vazbě IgE na receptory buněk zúčastněných při rozvoji zánětu. IgE má obvykle poločas v séru 3 dny, ale omalizumab navázaný na IgE má mnohem

delší poločas. Výhodou léčby pomocí omalizumabu je minimální výskyt nežádoucích účinků a efektivní léčba přidružených alergických onemocnění, jako je alergická rinosinusitida, atopický ekzém, či kopřivka. Hlavní nevýhodou je vysoká pořizovací cena, proto je podávání omalizumabu v naší republice řazeno do specializovaných pracovišť, center léčby Xolairem. Omalizumab se aplikuje subkutánně v dávce 150-375 mg jednou za 2-4 týdny. Pokud léčba nepřinese do 4 měsíců klinické zlepšení, není dále indikován. Od roku 2010 je tato léčba indikována i pro děti nad 6 let při splnění kritérií, a to celková koncentrace IgE až do výše 1500 IU/ml (Humlová, 2013; Lin et al., 2010; Marek et al., 2010).

Nadějí se jeví **biologická terapie** astmatu. Jednou z možností je tato terapie pomocí anti-IL5 u pacientů s těžkým eosinofilním astmatem s častými exacerbacemi. Testují se i monoklonální protilátky proti IL-4 a IL-13, či mutantní IL-4, který potlačuje eosinofilii a pozdní, alergenem indukovanou odpověď (Humlová, 2013).

Základními a zatím nejúčinnějšími **úlevovými** léky pro astmatiky jsou beta-2-mimetika s rychlým nástupem účinku. Je upřednostňováno inhalační podání, ale vyrábí se i v perorální a injekční formě. Při inhalačním podání je docíleno bronchodilatace s minimální aplikovanou dávkou a menšími vedlejšími účinky. Nejklasičtějším SABA je salbutamol (Teřl a Rybníček, 2008).

### 3.1.8 Nejnovější studie v léčbě astmatu

První klíčové, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie s omalizumabem byly zaměřené na dospívající a dospělé pacienty s prokázaným středně těžkým, nebo těžkým astmatem a alergickou senzibilizací na alespoň jeden, celoročně se vyskytující vzdušný alergen, vyžadující mírné nebo vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů s nebo bez dlouhodobě působících bronchodilatancí. V metaanalýze těchto sedmi studií trvajících 6-12 měsíců, ve kterých exacerbace astmatu byla primárním cílem v šesti z nich, bylo prokázáno snížení exacerbací o 38,3 %. Současně došlo k poklesu např. návštěvnosti pohotovostí o 60 % a počet hospitalizací o 51 %, v souvislosti s tímto onemocněním. Také se zvýšila kvalita života nemocných (Moss, 2012).

Dvě studie u dětí od 6 do 12 let s podobnými výběrovými kritérii a délkou léčby prokázaly bezpečnost a srovnatelné vylepšení koncového bodu. Hlavním koncovým bodem bylo snížení exacerbací a dalších ukazatelů, jako jsou symptomy, užití záchranné medikace a zvýšení kvality života (Moss, 2012).

## 3.2 Alergická bronchopulmonální aspergilóza

Známa pod zkratkou ABPA je hypersenzitivní plicní onemocnění způsobené bronchiální kolonizací plísní *Asp. fumigatus*, ovlivňující jedince s astmatem nebo cystickou fibrózou. ABPA ovlivňuje přibližně 1-2 % astmatiků a 7-9 % pacientů s CF. Nepovšimnutá nebo špatně léčená ABPA může vést k poničení dýchacích cest, bronchiektázii nebo plicní fibróze. Výsledkem je vysoká morbidita a mortalita. Globální břemeno ABPA Moss v roce 2012 odhadoval asi na 4 miliony, přičemž více než 500 000 případů je v USA. Zatímco Agarwal et al., hovořili již o rok později o globální zátěži kolem 5 milionů (Agarwal et al., 2013; Knutsen a Slavin, 2011; Moss, 2012).

U ABPA dochází ke tvorbě hlenových zátek s obstrukcí dýchacích cest a atelektázou přilehlého parenchymu. Dále objevujeme zánětlivé poškození bronchiální stěny s bronchiální hyperreaktivitou a posléze obstrukční ventilační poruchu. Určujícím prvkem u ABPA jsou tedy anatomické změny v plicích, a nikoli expozice konkrétním plísním, protože u rizikových jedinců bude probíhající expozice způsobena všudypřítomnou povahou zapojených plísní. Vystavení se *Asp. fumigatus* může docházet jak z vnitřních, tak z vnějších zdrojů (Bush et al., 2006; Vávrová et al., 2006).

ABPA je imunologicky charakterizována I, III a IV typem hypersenzitivní reakce, které jsou uvedeny v tabulce 1 (Breitenbach et al., 2002).

### 3.2.1 Klinický obraz

U aktivního onemocnění pozorujeme horečku, slabost, hubnutí, dušnost, pískoty, kašel až vykašlávání hnědavého vazkého sputa, méně často drobnou hemoptýzu a pleurální bolest. V konečném stádiu, tedy při plicní fibróze, jsou přítomny symptomy respirační insuficience a cor pulmonale (Vávrová et al., 2006).

### 3.2.2 Diagnostika

Diagnóza ABPA je založena na klinické, radiologické a imunologické reaktivitě *Asp. fumigatus*. Nejpřesnější kritéria pro diagnostiku ABPA jsou dle Pattersona et al. (1977), následována kritérii dle Agarvalla et al. (2010), uvedena v tabulce 2. Pro stanovení diagnózy dle Pattersonových kritérií, jich musí být splněno pět, šest, sedm až osm. Ke stanovení diagnózy dle Agarwalových kritérií, musí být splněny všechny tři povinná kritéria plus tři až pět ostatních (Agarwal et al., 2013; Knutsen a Slavin, 2011).

**Tabulka 2** Kritéria pro diagnostiku alergické bronchopulmonální aspergilózy (Agarwal et al., 2013)

<b>Pattersonova kritéria</b>	
[1] Astma	
[2] Okamžitá kožní hyperreaktivita při prick testaci na <i>Asp. fumigatus</i> (reakce typu I)	
[3] Zvýšené sérové IgE (> 0,417 IU/ml)	
[4] Zvýšená hladina specifických IgE protilátek proti <i>Asp. fumigatus</i>	
[5] Precipitace protilátek IgG v séru proti <i>Asp. fumigatus</i>	
[6] Eosinofilie (> 1000 buněk/ $\mu$ l)	
[7] Centrální bronchiektázie	
[8] Přechodné nebo trvalé plicní zastínění	
<b>Agarwalova kritéria</b>	
<b>Povinná kritéria:</b>	[1] Astma
	[2] Zvýšené hodnoty celkového IgE (> 1000 IU/ml)
	[3] Zvýšené specifické IgE proti <i>Asp. fumigatus</i>
<b>Ostatní kritéria:</b>	[1] Pozitivní hypersenzitivní kožní reakce typu I na <i>Asp. fumigatus</i>
	[2] Přítomnost precipitujících protilátek proti <i>Asp. fumigatus</i>
	[3] Zastínění na RTG plic (trvalé/přechodné)
	[4] Zvýšený celkový počet eosinofilů (> 1000 buněk/ $\mu$ l)
	[5] Centrální bronchiektázie na HRCT hrudníku

Diagnostika ABPA u pacientů s cystickou fibrózou je mnohem složitější a existuje neshoda v literatuře týkající se diagnostických kritérií. Potíž spočívá v tom, že se běžná kritéria pro ABPA a společné znaky a příznaky CF překrývají. Nejnovější konsenzuální konference nadace cystické fibrózy navrhla diagnostická kritéria uvedená v tabulce 3 (Knutsen a Slavin, 2011).

**Tabulka 3** Kritéria pro diagnostiku alergické bronchopulmonální aspergilózy u pacientů s cystickou fibrózou (Knutsen a Slavin, 2011)

[1] Aktuní nebo subakutní zhoršení, které nelze připsat jiné etiologii

[2] Celková hladina sérového IgE větší než 1000 IU/ml

[3] Bezprostřední kožní reaktivita na *Aspergillus fumigatus*, nebo in vitro specifické IgE protilátky proti rodu *Aspergillus*

[4] Precipitace protilátek nebo sérových IgG protilátek proti *Asp. fumigatus*

[5] Nové nebo nedávné abnormality na RTG nebo HRCT hrudníku

Byl popsán i přínos bronchoskopie v diagnostice ABPA. Konkrétně se jedná o vizualizaci hlenových zátek a ukázky přítomnosti „alergického“ mucinu a hyf aspergilů v materiálu z dolních cest dýchacích (Vávrová et al., 2006).

Proximální bronchiektázie je charakteristickým bronchografickým rysem u pacientů s ABPA, někdy lze nalézt i atelektázu a kavitaci (Breitenbach et al., 2002).

### 3.2.3 Nejnovější studie v diagnostice ABPA

Výsledky studie prováděné Agarwalem et al. (2013), dokazují, že nejvíce citlivým testem v diagnostice ABPA je hladina specifických IgE protilátek proti *Asp. fumigatus*, a může být použit jako screeningový test. Na druhé straně, vysoký útlum hlenu byl určen jako nejvíce specifický test. Jelikož žádný z testů neměl dobrou citlivost ani specifitnost, musí být provedena série testů pro potvrzení ABPA. Nicméně, diagnostická kritéria navržená Pattersonem et al. (1977), zůstávají zlatým standardem při diagnostice ABPA, ovšem při splnění alespoň šesti kritérií, protože je-li počet kritérií nižší či vyšší, je také snížena diagnostická přesnost (Agarwal et al., 2013).

### 3.2.4 Léčba

Nejprve je léčba zaměřena na akutní případy a poté na omezení rozvoje chronické plicní nemoci. Většina případu ABPA vyžaduje léčbu **systemovými kortikosteroidy**, a lékem volby je prednison. Steroidní terapie rychle vyčistí eosinofilní infiltráty a přidružené symptomy, ačkoli je to méně efektivní v léčbě zaklíněného hlenu. U astmatických ABPA pacientů je obvyklá počáteční dávka 0,5 mg/kg/den každé ráno, a ta je zachována po 2 až 4 týdny, zatímco se sledují kliničtí pacienti a kontroluje se RTG hrudi pro řešení akutních případů. Po této indukční léčbě by měla být dávka prednisonu snížena na 0,5 mg/kg každý



druhý den. Pokud přetrvává zaklíněná hlenová zátka a je spojena s atelektázou, měla by být provedena bronchoskopie pro potvrzení diagnózy a pokusit se o odstranění hlenové zátky. Po řešení akutního procesu by měla být dávka zredukována na jednu za tři měsíce. Chronická léčba kortikosteroidy je kontroverzní, zejména u dospělých, protože pouze menšina pacientů s ABPA je vystavena riziku chronického onemocnění plic. Vztah mezi akutním případem a poškozením plic není jasný, stejně tak nejsou jisté dávky prednisonu, neboť akutní exacerbace může pokračovat, zatímco pacienti užívají příliš nízké dávky steroidů (Knutsen a Slavin, 2011).

Děti s ABPA mají většinou CF a mohou potřebovat vyšší dávkování kortikosteroidů a užívat je dlouhodobě, aby nedošlo k progresivnímu poškození plic. Stevens et al. (2003), ve zprávě z konference nadace cystické fibrózy doporučil počáteční dávku prednisonu na 2 mg/kg/den po dobu jednoho týdne. Ta se pak redukuje na 1 mg/kg/den po dobu jednoho týdne, a dále se sníží na dávkování každý druhý den. Tato dávka je později opět obvykle zúžena. Terapie je udržována s dávkou 0,5 mg/kg každý druhý den po tři měsíce a postupně je pořád snižována. Při kontrole sledujeme RTG hrudníku a úroveň sérového IgE, pro důkaz recidivy. Zpočátku by měla být kontrolována hladina sérového IgE při každé kontrole a je-li dvojnásobná, nebo se více zvyšuje, měla by být adekvátně zvýšena i dávka steroidů. Bohužel tyto vysoké a dlouhodobé dávky kortikosteroidů mohou u pacientů s CF vyvolat cukrovku. Jako **doplňková léčba** ABPA je považováno podávání itraconazolu a omalizumabu. Kromě toho, mohou být užitečné i při zábraně exacerbací u pacientů s CF. Itraconazol proti plísním se používá ke snížení dávek steroidů (Knutsen a Slavin, 2011).

### 3.2.5 Nejnovější studie v léčbě ABPA

Počáteční rozvinuté non-randomizované studie ukázaly, že itraconazol je užitečným doplňkem při léčbě systémovými kortikosteroidy. Dvě nedávné randomizované kontrolované studie také upřednostňují využití intrakonazolu. Dvojitě slepé, randomizované, placebem kontrolované pokusy dávkování itraconazolu 200 mg dvakrát denně měly za následek snížení hladiny IgE, zvýšení plicní funkce a výkonu. Další randomizovaná, kontrolovaná studie ukázala, že léčba stabilní ABPA u dospělých s pomocí 400 mg itraconazolu denně vede k významnému poklesu počtu eosinofilů v hlenu, snížení množství kationického eosinofilního proteinu, koncentrace sérového IgE a *Aspergillus*-specifických IgG. Také došlo ke snížení exacerbací vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy (Knutsen a Slavin, 2011).

Vzhledem k toxicitě dlouhodobé terapie systémovými kortikosteroidy a často nedostatečné kontrole ABPA při kombinované steroid-azolové terapii, je omalizumab stále více využíván při léčbě ABPA. Do dnešní doby byly hlášeny v několika abstraktech a recenzovaných publikacích úspěchy léčby pomocí omalizumabu u pacientů s ABPA. Jednalo se hlavně o snížení exacerbací a množství dávek systémových kortikosteroidů. Nicméně do konce roku 2012 nebyly dokončeny žádné placebem kontrolované studie. Dvě nedávné otevřené studie ze Španělska a Francie prokázaly významné snížení počtu exacerbací a orálních dávek steroidů. Také snížení hladiny IgE v séru u pacientů s ABPA, je jedním z měřítek úspěšné léčby (Lin et al., 2010; Moss, 2012).

Studie provedená De Vrankrijkerem et al. (2011), poukazuje na fakt, že pacienti s kolonizací *Asp. fumigatus* měly méně příznivý klinický stav a větší zatížení léčby. Nicméně kolonizace *Asp. fumigatus* u pacientů bez ABPA po dobu pěti let, není nezávisle spojena s těžším poklesem plicních funkcí (De Vrankrijker et al., 2011).

### **3.3 Exogenní alergická alveolitida**

Neboli hypersenzitivní pneumonitida (HP) je skupina granulomatózních plicních onemocnění, která jsou vyvolána pozdní přecitlivělostí na vdechování nejjemnějšího antigenního materiálu obvykle organického původu a dělí se na akutní, subakutní a chronickou formu. Do alveolů pronikají částice menší než 5  $\mu\text{m}$  a vyvolávají především lymfocytový zánět s lokalizací v plicním intersticiu. Odpovědí je tedy hypersenzitivní reakce III a IV typu popisovaná v tabulce 1. Vyvolávajících faktorů je mnoho, např. termofilní aktinomycey, plísňe, živočišné a rostlinné proteiny, organické chemické látky atd. Chorobu obvykle nazýváme dle prostředí, ve kterém se s ní setkáme (viz tabulka 4). V současné době je známo zhruba 30 prostředí se zvýšeným rizikem vzniku tohoto onemocnění (Bartizalová, 2012; Breintenbach et al., 2002; Muntau, 2009).

Dle britských dat je celková incidence onemocnění v evropské populaci 1:100000/rok. EAA se vyskytuje přibližně u 20 osob/100000 osob ani ne 1 rok strávený v kontaktu s rizikovými alergeny (Bartizalová, 2012).

**Tabulka 4** Profesní riziko (Bartizalová, 2012)

Název choroby	Příčina vzniku
Farmářská plíce	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , <i>Micropolyspora vulgarit</i> a <i>Thermonospora viridis</i> nacházející se v plesnivém senu, slámě a zrní.
Sladovnická plíce	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus clavatus</i> a <i>Sacharopolyspora rectivirgula</i> . Objevuje se u pracovníků sladoven po kontaktu s plesnivějícím ječmenem a sladem.
Chovatelská plíce	Přecitlivělost na glykoprotein, střevní mucin ptačího původu, např. holubů, slepic, papoušků.
Ventilátorová plíce	Způsobena antigeny mikrobů usídlených ve znečištěných klimatizačních a zvlhčovacích jednotkách. Např. <i>Thermophilic actinomyces</i> .
Dřevařská plíce	Jsou prokazovány precipitiny proti některým houbám a aktinomycetám. Zejména to jsou <i>Alternaria</i> a <i>Rhizopus</i> .
Exotické alveolity	Mohou probíhat u zpracovatelů cukrové třtiny, kakaových bobů, javorové kůry, korku. Tzv. suberóza způsobena <i>Thermoactinomyces sacchari</i> , <i>Cryptostroma corticale</i> a <i>Penicillium frequentas</i> .
Izokyanátová plíce	Výroba plastů, gumy, polyuretanové pěny.

### 3.3.1 Klinický obraz

**Akutní** příznaky začínají během několika hodin po vystavení se alergenů, tj. asi 4-12 hodin, a trvají několik hodin až dnů. Projevují se únavou, horečkou, zimnicí, třesavkou, cefaleou, myalgiemi, artralgiemi, suchým kašlem, dušností a tlakem na hrudi. Obecně tedy připomíná virovou infekci. Fyzikálně se zjišťuje tachypnoe, tachykardie, cyanóza a bazálně krepitace. Při **subakutním** průběhu nemoci jsou potíže méně nápadné. Kašel může být suchý nebo produktivní, dušnost progreduje během týdnů až měsíců. **Chronická forma** se projevuje přetrvávající dušností, kašlem s expektorací, hubnutím a únavou (Bartizalová, 2012).

### 3.3.2 Diagnostika

V **akutní fázi** dochází k centrilobulární pneumonii a obstrukční bronchiolitidě. V zánětlivém infiltrátu jsou četné neutrofilie, méně pak lymfocyty a plazmocyty. Může být

i vyšší procentuální zastoupení eosinofilů a žírných buněk. **Subakutní fáze** má typické lymfocytární infiltráty interalveolárních sept s organizujícím se fibrinovým exsudátem v alveolech. Charakteristické jsou nekaseifikující granulomy s přítomností epiteloidních a obrovských buněk v okolí respiračních bronchiolů. Při **chronickém onemocnění** ubývá granulomů, dochází k fibrotizaci interalveolárních sept a k obliterující bronchiolitidě (Bartizalová, 2012)

Při **fyzikálním vyšetření** je patrna bilaterální krepitace v inspiriu. V **laboratorním vyšetření** můžeme pozorovat akutně zvýšenou sedimentaci, leukocytózu, vzestup C reaktivního proteinu a průkaz cirkulujících imunokomplexů. Diagnózu podporuje nález precipitujících protilátek IgG pomocí metody ELISA (Bartizalová, 2012; Breintebach et al., 2002).

U **zobrazovacích metod** může být na snímku hrudníku v časném stádiu nemoci nález fyziologický. Akutně a subakutně mohou být difúzně přítomny mikronodulace, které nejsou ostře ohraničené. Nepůsobí-li na nemocného nadále inhalační alergen, vrací se RTG obraz k normálu během několika týdnů. Po silné expozici se mohou objevit acinózní stíny, které mají tendenci splývat. Po několika dnech opět ustupují. Tyto změny závislé na expozici svědčí pro diagnózu EAA. Chronická fáze se objevuje v těch případech, kde expozice přetrvává. Je přítomna plicní fibróza až voštinovitá plíce s cystickými projasněními o průměru 5-8 mm. RTG nález bývá ve většině případů v horních lalocích (Bartizalová, 2012).

Z **bronchiální tekutiny** prokazujeme lymfocytární alveolitidu se sníženým imunoregulačním indexem. Mohou být přítomny neutrofilové buňky, žírné buňky a pěnovité makrofágy (Bartizalová, 2012).

### 3.3.3 Léčba

Nejdůležitější je trvalé vyřazení potenciálního alergenu z okolí jedince. Popřípadě i přechodná hospitalizace. Podáváme **prednison** v dávce 2 mg/kg/den až do normalizace klinického stavu. Pak prednison ve snížené dávce po dobu 3-6 týdnů až do normalizace plicních funkcí. Později je možné přejít na inhalační aplikaci steroidů. Při těžším průběhu nemoci jsou indikovány kortikoidy. Při nedostatečné odpovědi na kortikoidy je zařazena kombinovaná imunosuprese, případně podávání N-acetylcysteinu. U pacientů s chronickou formou je indikována dlouhodobá domácí oxygenoterapie a při další progresi onemocnění transplantace plic (Bartizalová, 2012; Muntau, 2009).

### 3.4 Alergická rinitida (AR)

Neboli alergická rýma je jedním z nejčastějších IgE zprostředkovaných alergických projevů jak u nás, tak po celém světě. Výskyt tohoto onemocnění se nijak výrazně neliší v různých zemích, etnických skupinách či věkových kategoriích. Celosvětově dosahuje 10-25% prevalence a neustále stoupá. Podle konzervativních odhadů by se mohlo jednat až o 500 milionů lidí. Při přecitlivělosti na alergeny pylu, ale také plísni se jedná o sezónní rýmu, při přecitlivělosti na roztoče, zvířecí alergeny či plísně se jedná o rýmu celoroční. Dále se dělí podle závažnosti na lehkou, středně těžkou a těžkou (Bartůňková et al., 2011; Bousquet et al., 2008; Hahn et al., 2007).

#### 3.4.1 Klinický obraz

Mezi projevy alergické rýmy patří profuzní vodnatá sekrece z nosu, intermitentní obstrukce, svědění nosní sliznice a kýchání. Zároveň má přidružené oční příznaky jako svědění, zvýšená produkce slz a červenání nebo pálení. Tyto příznaky se vyskytují během dvou nebo více po sobě jdoucích dnů na více než jednu hodinu denně. Chronický proces může směřovat ke zhoršení až ztrátě čichu. Dále mohou vznikat nosní polypy a vyskytovat se další onemocnění, jako např. sekretorická otitida (Bartůňková et al., 2011; Bousquet et al., 2008; Ellis et al., 2013).

#### 3.4.2 Diagnostika

Diagnostika alergické rinitidy je založena na koordinaci mezi typickými projevy a diagnostickými testy. Při klinickém vyšetření je sliznice bledá, lividní, hypertrofická s maximem změn na dolních skořepách. Alergická rýma vyžaduje prokázání přecitlivělosti zprostředkované IgE pomocí vhodných kožních či systémových testů. V cytologickém, event. histologickém vyšetření prokážeme eosinofilii (Bousquet et al., 2008; Hahn et al., 2007; Hellings et al., 2013).

#### 3.4.3 Léčba

Při **kauzální** léčbě je nejdůležitější eliminace alergenu a specifická imunoterapie, která vede ke změně reaktivity imunitního systému pro daný alergen. Lékařské ošetření se tedy zaměřuje na úplnou nebo klinicky významnou úlevu od příznaků. U **symptomatické** léčby používáme antihistaminika, nazální kortikosteroidy, kromony, dekongestiva, anticholinergika a antileukotrieny. U pacientů s AR je také důležité věnovat pozornost očním

příznakům a volit jejich vhodnou léčbu. Chirurgická léčba spočívá v redukci objemu především dolních skořep různými metodami. Tato léčba by měla být poslední možností u pacientů s alergickou rýmou odolnou k jakékoli konzervativní léčbě (Hahn et al., 2007; Hellings et al., 2013).

#### **3.4.4 Nejnovější studie v léčbě alergické rinitidy**

Dvojitě slepé, randomizované, placebem kontrolované studie zrealizované Ellisovou et al. (2013), byly zaměřeny na stanovení účinnosti a rychlosti azelastin nosního spreje ve srovnání s perorálními antihistaminiky loratadinem a cetirizinem u dospělých pacientů se sezónní alergickou rýmou. Výsledkem zkoumání bylo, že nástup účinku azelastinu, jakožto jednoho stříknutí do každé nosní dírky, byl rychlejší než nástup účinku cetirizinu 10 mg a loratadinu 10 mg. Azelastin prokázal větší množství snížení symptomů než cetirizin během bezprostředního období po dávce a lepší účinnost než loratadin pro většinu období po dávce. To naznačuje, že azelastin může být použit přednostně před perorálními antihistaminiky pro rychlou úlevu od příznaků SAR. Azelastin dosáhl trvalějšího výrazného zlepšení za 15 minut od kýčání a svědění v nose, a za 30 minut od výtoku z nosu, což pacienti považují za největší úskalí této nemoci. Cetirizin a loratadin nedosáhli trvalé výrazné odpovědi u všech příznaků až do doby 60, resp. 75 minut od podání dávky (Ellis et al., 2013).

### **3.5 Alergická konjunktivitida (AC)**

Je nejčastějším neinfekčním zánětem oka způsobeným degranulací žírných buněk tvorbou komplexu antigen-protilátka. Rozeznáváme tak jako u alergické rinitidy, akutní sezónní alergickou konjunktivitidu (SAC), kterou vyvolávají většinou pylové alergenů na jaře a v letním období a chronickou celoroční alergickou konjunktivitidu (PAC), již způsobují alergenů působící celoročně, např. roztoči, plísňe (Kuchynka et al., 2007; Odehnal, 2012).

#### **3.5.1 Klinický obraz**

Charakteristickými symptomy jsou pálení, svědění, pocit cizího tělesa, chemóza, světloplachost a vodnatá sekrece. Častější je bledá chaotická spojivka než povrchová injekce (Kocatürk et al., 2012; Kuchynka et al., 2007; Odehnal, 2012).

### **3.5.2 Diagnostika**

Přibližně polovina z pacientů má v osobní či rodinné anamnéze jiné alergické onemocnění, např. alergickou rýmu, atopický ekzém, astma. Provádí se stěry ze spojivky a náběry na protilátky IgE. Kožní testy prokazují přecitlivělost na specifický antigen (Kocatürk et al., 2012; Kuchynka et al., 2007; Odehnal, 2012).

### **3.5.3 Léčba**

V terapii je třeba spolupráce s alergologem, případně otorhinolaryngologem. Po zjištění alergenu způsobujícího alergickou konjunktivitidu je třeba jej vyloučit z dosahu a nastává aplikace antihistaminik a to lokálně i celkově, vazokonstrikčních látek a místně steroidů. U lehčích případů postačují umělé slzy, které naředí alergen (Kuchynka et al., 2007; Odehnal, 2012).

V článku od Gutman-Kräderové (2013), který recenzovala doktorka McDonald, je pro doktorku McDonald lékem první volby bepotastine besilate 1,5%, jak pro SAC, tak i pro PAC. Klinické studie totiž prokazují, že je tento lék bezpečný, dobře tolerovatelný, má rychlý nástup i dlouhé trvání účinku. Dávkování je doporučeno dvakrát denně jedna kapka do každého oka. Lze jej indikovat jako monoterapii u pacientů s mírným až středním postižením k utlumení svědění, jakožto převládajícího účinku, ale hraje také významnou roli v kombinaci s kortikosteroidy u pacientů s těžší formou alergického vzplanutí nebo u těch, které trápí intenzivnější svědění a další symptomy. Lokální kortikosteroidy hrají významnou roli v řízení SAC a PAC, když pacienti zažívají závažné vzplanutí onemocnění. V těchto situacích přichází na řadu loteprednol etabonate 0,2% a 0,5%. Díky své účinnosti a bezpečnostnímu profilu je výbornou volbou oproti jiným očním KS. Loteprednol etabonate 0,5% je k dispozici ve formě masti a nedávno byl vyroben i v gelových kapkách. Mast je velmi šetrná a je obvykle dávkována v noci před spaním (Gutman Kräder, 2013).

### **3.5.4 Nejnovější studie v léčbě alergické konjunktivitidy**

Meta-analýza 11 randomizovaných, kontrolovaných studií, které porovnávaly změny v celkových příznacích při indikaci perorálních antihistaminik a intranasálních steroidů neprokázaly žádný významný rozdíl v úlevě od očních příznaků sezónní alergie. Další 3 studie ukázaly, že intranasální steroidy ulevily mnohem účinněji než perorální antihistaminika. Jedna další studie prokázala rozporuplné výsledky. Nelze tedy jednoznačně říci, které z těchto studií jsou nejspolehlivější. Jediné, co je jasné, je rozdíl v ceně. Orální

antihistaminika jsou levnější než intranasální steroidy a jsou dostupné bez předpisu (Parle-Pechera et al., 2012).

### 3.6 Rinosinusitida (RS)

**Alergické plísňové záněty vedlejších nosních dutin** jsou podobné ABPA v tom, že je to lokální podmíněná přecitlivělost na růst plísní v oblasti abnormální tkáně k odvodnění. Infekce se do dutin dostává nejčastěji rinogenní cestou při současném postižení sliznic dutiny nosní, proto se v současnosti spíše nazývá rinosinusitida. Ačkoli bylo toto onemocnění přičítáno pouze *Asp. fumigatus*, bývá způsobeno i jinými druhy plísní, zejména tzv. imperfektními houbami. Téměř vždy je přecitlivělost na více alergenů, včetně plísní v postižené dutině. Mahmood et al. (2011), zjistili ve své studii, že většinou začíná zánět vedlejších dutin jako infekce horních cest dýchacích virového původu. Příčinou totiž nemusí být jen plísně, ale i např. viry a bakterie. Dělí se podle průběhu na akutní onemocnění trvající méně jak 4 týdny a subakutní formu, kterou se rozumí pokračování akutního zánětu déle než 4 týdny. Při trvání zánětu déle než 12 týdnů se jedná o chronickou sinusitidu (Bush et al., 2006; Hahn et al., 2007; Mahmood et al., 2011).

#### 3.6.1 Klinický obraz

U **akutní** sinusitidy se jedná o bolest v obličeji, nosní kongesci a purulentní sekreci. To jsou tři základní příznaky. K nim se většinou přidává cefalea, porucha čichu a příznaky celkové, jako je horečka a únava. Bolest roste při předklonu a může vystřelovat do ucha, oka či horní čelisti. V závislosti na tom, kde lokalizujeme bolest, jsou postiženy příslušné dutiny. Při zánětu zubního původu sekret nápadně zapáchá (Hahn et al., 2007).

**Chronická** rinosinusitida je typická poruchami nosní ventilace, patologickou sekrecí z dutiny nosní, cefaleou tupého až tlakového charakteru s maximem ve frontální oblasti a okolo očnic. Poměrně častým příznakem jsou také poruchy čichu a chuti (Hoza, 2012).

#### 3.6.2 Diagnostika

Příznaky tohoto onemocnění byly naštěstí velice dobře vymezeny, a je snadno odlišitelné od chronického zánětu vedlejších nosních dutin. Klinické vyšetření ukazuje zarudnutí, edém a purulentní sekreci v oblasti středního průchodu. Orientačně lze dutiny vyšetřit prosvícením, nebo ultrazvukem. Mezi specifická kritéria pro diagnózu patří



eosinofilní hlen prokazující neinvazivní plísně - přecitlivělost typu I, nosní polypózy a charakteristické RTG (Bush et al., 2006; Hahn et al., 2007).

Chronický zánět je diagnostikován pomocí 3 základních prvků: klinického průběhu choroby, rinoendoskopického vyšetření rigidními teleskopy a CT vyšetření. Endoskopické vyšetření je v dnešní době nezastupitelnou technikou v ORL oboru a každý pacient s podezřením na jakoukoli patologii v dutině nosní, by měl být touto metodou vyšetřen. Pomocí tohoto vyšetření dokážeme posoudit např. výtok hlenohnisu z některého z vývodů vedlejších dutin nosních, otok, obstrukci či polypy (Hoza, 2012).

### **3.6.3 Léčba**

Je směřována na dva základní problémy. Nejprve se řeší potlačení infekce a poté obnovení funkce ostií. Jsou podávána antibiotika, k dekonesci sliznic anemizační nosní kapky a perorální dekonjestiva. Lokální léčba může spočívat ve vkládání anemizačních tamponů a odsávání. V případě, že dochází k retenci v maxilárním sinu, při celkové alteraci, nebo nedochází-li během prvních dnů léčby k ústupu obtíží, je prováděna punkce a výplach maxilárního sinu. Při léčbě chronické rinosinusitidy se uplatňují chirurgické i konzervativní postupy (Hahn et al., 2007; Hoza, 2012).

### **3.6.4 Nejnovější studie v léčbě rinosinusitidy**

Ve studii provedené Mahmood et al. (2011), zjistili, že při léčbě rinosinusitidy jsou nejvíce používanými léky antibiotika, což jsou cefalosporiny, clarythromycin a amoxicilin. Při řešení otázky, proč jsou nejvíce používány cefalosporiny, došli k závěru, že jsou ekonomičtější a mají méně vedlejších účinků. Nicméně lékem volby pro zánět vedlejších dutin zůstává amoxicilin. Společně s ATB jsou používána antihistaminika, jako např. fexofenadin, cetirizin a loratadin, používající se k potlačení alergické reakce. Ale jejich použití by mělo být opatrné, protože při dlouhodobém užívání mohou způsobovat vysoušení sliznice. Dále jsou používána analgetika, k léčbě bolesti hlavy a obličeje, které jsou častým příznakem tohoto onemocnění. Nejpoužívanějším z analgetik je ibuprofen. Také jsou indikována mukolytika sloužící ke snížení viskozity hlenu. Dekonjestiva se používají ke zmírnění zácpy nosu, ale mohou vyvolat závislost. Tato studie také ukazuje, že antibiotika obvykle uklidní infekci do dvou týdnů. Nicméně v případě chronické sinusitidy, mohou být antibiotika přijímána až po dobu 28 dní (Mahmood et al., 2011).

V důsledku technologického rozvoje se v dnešní době při léčbě chronické rinosinuitidy užívá tzv. funkční endoskopické chirurgie dutin, což je všeobecně užívaná a akceptovaná chirurgická metoda. Tato technika se uplatňuje zejména při obnovení správné ventilace nosem. Základem farmakoterapie je cílená antimikrobiální léčba na základě výsledků kultivace. V důsledku často se objevujících falešně negativních výsledků se indikují širokospektrální antibiotika se schopností penetrace do zánětlivé sliznice, ale i do okolí. Tato kritéria splňují aminopeniciliny, cefalosporiny, makrolidy a chinoliny. „Zlatým standardem“ v léčbě chronické rinosinuitidy (CRS) jsou topické kortikosteroidy, které tlumí migraci a funkci zánětlivých elementů. Příznivý terapeutický efekt mají také slané roztoky, které pomáhají čistit a zvlhčovat slizniční povrch (Hoza, 2012).

### **3.7 Atopická dermatitida (AD)**

Neboli atopický ekzém je recidivující chronické zánětlivé a zároveň druhé nejčastější alergické onemocnění kůže, jehož výskyt stále stoupá. Charakteristické pro tuto nemoc je svědění, chorobná suchost a obvykle distribuované ekzematózní léze, často viditelné v souvislosti s alergickou rýmou a astmatem. Nejčastěji se objevuje u malých dětí, ale 2-10 % dospělých trpí tímto onemocněním také. Závažnost atopické dermatitidy není dána jen rozsahem projevů, frekvencí exacerbací, komplikacemi, ale zejména značným vlivem na kvalitu života. Etiologie je multifaktoriální a v etiopatogenezi se uplatňuje jak hypersenzitivita na potravinové a inhalační alergeny zprostředkované IgE protilátkami, tak aktivace mastocytů zprostředkovaná aktivací komplementu, imunitními komplexy nebo působením nespecifických podnětů (Bartůňková et al., 2011; Jiráková et al., 2010; Sonesson et al., 2013).

#### **3.7.1 Klinický obraz**

Prvním a zřetelným symptomem obtěžující život pacienta je pruritus. Projevy AD jsou různé a závisí nejen na věku pacienta, ale i na vzhledu a lokalizaci. Podle toho se dělí na 3 stadia (Benáková, 2007; Jiráková et al., 2010).

**Kojenecká forma** začíná většinou mezi 2. a 6. měsícem a častěji se do 2 let. Nejčastějším provokačním impulsem v tomto věku jsou potraviny, hlavně bílkoviny kravského mléka. Dalšími silnými alergeny jsou vaječný bílek a pšeničná mouka. Častým faktorem vyvolávající ekzém je také chlorovaná voda, neprodyšné oblečení, virové či bakteriální infekce. Nejtypičtější oblastí kojenecké formy AD je obličej s bilaterálním

postižením tváří, na kterých jsou svědivé papulky, puchýřky, dochází k mokvání a na povrchu se tvoří stroupky a šupiny. Dále se může šířit na celý obličej, trup a končetiny. V době, kdy kojeneček začíná lézt, ložiska ekzému se objevují na předloktích, kolenou, bérkách a na místech stálého mechanického dráždění (Dastychová, 2007; Jiráková et al., 2010).

**Dětská forma** AD je charakteristická jinou lokalizací projevů, méně mokvajícím charakterem a sklonem k lichenifikaci. Toto období se časuje od 2 let do skončení puberty. Postižené bývají nejčastěji ohybové části končetin, krk, zápěstí, nártý, často i prsty na ruce a nohou. Kůže je zhrubělá, místy až lichenifikovaná, s hlubokými kožními rýhami. Nejčastější vyvolávající faktory jsou vzdušné alergenů, jako jsou plísňe, prach, roztoči, peří, zvířecí, nebo pylové alergenů. Velmi důležitým faktorem, který může zhoršit průběh nemoci je stres spojený například se školou nebo se změnou prostředí dítěte (Dastychová, 2007; Jiráková et al., 2010).

**AD v dospělosti** může pokračovat z dětství nebo se může vyskytnout jako první projev v životě. Obvykle více svědí, je chroničtější a závažnější. Projevy se vyskytují nejčastěji na stejných místech jako u dětské formy nebo s největší oblibou v obličejí, na šíjí, horní části hrudi, na ramenou, nad velkými klouby končetin a na hřbetech rukou. Zároveň může být postižena i vlasatá část hlavy, a to neústupným svěděním, šupením, řidnutím a suchostí vlasů. Kůže je více lichenifikovaná a svědění je intenzivnější. Nečastějšími provokačními faktory jsou hormonální změny, potravinové alergie a psychické vlivy (Benáková, 2007; Jiráková et al., 2010).

### 3.7.2 Diagnostika

Diagnostika je komplexní proces a je založena na zhodnocení kompletní anamnézy, jak osobní, tak rodinné. Dále následuje morfologické vyšetření pacienta a zvážení diferenciální diagnózy. Při nejistotě může být provedena probatorní excize a histopatologické vyšetření. Součástí anamnézy je také posouzení dosavadního průběhu, délky remisí, frekvence exacerbací, počet hospitalizací, reakce na předchozí léčbu a analýza provokačních faktorů (Benáková, 2007; Jiráková et al., 2010).

V běžné praxi není problém diagnostikovat AD a je založena na klinickém obraze. V roce 1980 byla zavedena diagnostická kritéria dle Hanifina et al. (1980), a pro diagnostiku AD musely být splněny alespoň 3 hlavní a 3 vedlejší kritéria. Williams et al. (1994), určují pro stanovení diagnózy jako hlavní pruritus a splnění alespoň tří vedlejších kritérií. V současnosti jsou nejvíce používána tzv. „rozšířená kritéria nového tisíciletí“ podle Bose a Van Leenta (2003), viz tabulka 5. Na podkladě těchto kritérií by se pojmy atopie a AD

neměly používat dříve, než se prokáže senzibilizace IgE pomocí specifických IgE protilátek v krevním séru nebo kůži pozitivitou prick testů. Doplňující vyšetření může zahrnovat epikutální testy k vyloučení kontaktní přecitlivělosti a funkční kožní zkoušky. Z hlediska klinického obrazu je nejdůležitější pro diagnostiku trias: dermatitida, xeróza, pruritus. Komplementární vyšetření, jako je stěr z kůže na bakteriologii a citlivost, pátrání po fokálních infekcích, nejčastěji v oblasti HCD, tedy výtěry z krku a nosu mají smysl. Z laboratorních výsledků může diagnózu AD podpořit zvýšená hladina celkových IgE a eosinofilie (Benáková, 2007; Dastychová, 2007; Jiráková et al., 2010).

**Tabulka 5** Kritéria nového tisíciletí pro diagnostiku atopické dermatitidy dle Bose a Van Leenta (2003), (Jiráková et al., 2010)

Kritéria	Klinický obraz
<b>Nutná</b>	Přítomnost alergen-specifických IgE protilátek v periferní krvi, nebo v kůži v anamnéze, aktuálně, nebo očekávaně
<b>Zásadní</b>	Typické rozložení a morfologie ekzémových lézí: kojenecký a dětský typ, ekzém dospívajících a dospělých Pruritus Chronický nebo chronický recidivující průběh
<b>Malá</b>	<b>Se vztahem k ekzému:</b> cheilitida, ekzém bradavek, pityriasis alba, bledost/erytém obličeje, orbitální hyperpigmentace, nespecifická dermatitida rukou a nohou, infraaurikulární a retroaurikulární ragády <b>Se vztahem k suché kůži:</b> xeróza, ichtyóza, hyperlinearita dlaní, keratosis pilaris, perifolikulární akcentace, bolavé koutky, svědění po zapocení, nesnášenlivost vlny a detergentů <b>Nadpočetné kožní záhyby:</b> infraorbitální záhyby Dennleho-Morgana, záhyby na přední straně krku <b>Oftalmologická patologie:</b> fotofobie, přední subkapsulární katarakta, Hertoghovo znamení

### 3.7.3 Léčba

Léčebných možností je celá řada a jsou shrnuty v tabulce 6. Volba léčby AD se volí především dle závažnosti stavu. Ta je dána nejen rozsahem a intenzitou, ale i průběhem, reakcí na léčbu, tolerancí léčby, komplikacemi, intenzitou exacerbací a vlivem na kvalitu života. Sledování kvality života se může stát rozhodujícím kritériem v úspěšnosti terapie.

Hlavními cíly v terapii jsou: omezení závažných příznaků, předcházení dalším vzplanutím či omezení jejich počtu, zabezpečení dlouhodobé péče o kůži, změna celkového průběhu onemocnění (Benáková, 2007; Jiráková et al., 2010).

Základem farmakoterapie je lokální léčba. Důležitá je volba správného léčiva, jeho galenická forma a dávka podle věku pacienta a lokalizace projevů. Nepostradatelnou léčbou prvního kroku jsou **emoliencia**. Tyto prostředky zlepšují a obnovují kožní bariéru, hydratují, upravují patologické pH, zvláčňují a promašťují. Je všeobecně známo, že 50 % léčebného efektu lze dosáhnout jen s vhodně zvoleným masťovým základem. K hromadně vyráběným léčebným přípravkům patří např. Menalid, Neutrogena, Konopná mast, Physiogel, Excipial. Mastné krémy a masti by se měly mazat večer na noc, krémy a lotia volíme hlavně k rannímu ošetření. Mezi emoliencia se řadí i koupelové oleje, které mají velký význam pro udržování správné hygieny atopické pokožky. Koupel by měla být krátká, maximálně do 10 minut. Důležité je po koupeli pokožku lehce osušit a do tří minut ji promazat mastným krémem, dokud je ještě vlhká, jinak si nezachová hydrataci, voda se odpaří a dojde ke kontrakci rohové vrstvy, popraskání a dalšímu přerušování atopické kůže. Obklady s Jarischovým roztokem se používají v akutní, mokvající fázi. Také lze použít odvar ze silného černého čaje bez přísad (Benáková, 2007; Jiráková et al., 2010).

K intervenční terapii se používají lokální **kortikosteroidy (KS)**. Využívá se jejich silný protizánětlivý, vazokonstrikční, antiproliferační, imunosupresivní a antipruriginózní účinek. Tyto léky jsou doposud nepostradatelnými, protože mají velmi dobrou snášenlivost, příznivou cenu, širokou paletu galenických forem pro různé fáze a lokalizace ekzému. Při indikaci bereme v úvahu věk pacienta, závažnost AD, lokalizaci projevů a rozsah postižené plochy. Vzhledem k nežádoucím účinkům KS a chronicitě AD dáváme všeobecně přednost moderním kortikoidům IV. generace. U lehké až středně těžké formy jsou předepisovány přednostně kortikosteroidy se slabým účinkem = skupina I nebo středně účinná kortikosteroidní externa = skupina II. Pro oblast obličeje jsou voleny nehalogenované přípravky slabě účinné I. skupiny kortikosteroidů. Aplikujeme jedenkrát denně a po nástupu efektu okamžitě snižujeme frekvenci aplikací na obden, od 2 dny, ob 3 dny až nejnižší, ještě chorobu zvládající interval = **ústupová léčba**, anebo přecházíme na slabší kortikoid = **sestupná léčba**. Kde nelze stav zhojit nebo stabilizovat, přechází se na **intervalovou léčbu**, což je obvykle 2x týdně, resp. ob 3 dny, neboť v kůži zůstává kortikoid až po dobu 3 dnů. Při systémové terapii pomocí kortikosteroidů je nejčastěji používán prednison ve středním dávkování 40 mg. K dohojení lokálního nálezu používáme tradiční léky, například ichtyol anebo čistou zinkovou pastu. Při známkách impetiginizace či na základě stěru na bakteriologii

a citlivost, indikujeme lokální antibiotika jako fusidinovou kyselinu, mupirocin nebo neomycin známý pod názvem Framykoin. Jako účinná alternativa léčby lokálními kortikosteroidy se jeví lokální imunomodulační prostředky, jež mají tolik žádoucí antipruriginózní účinek (Benáková, 2007; Dastychová, 2007; Jiráková et al., 2010).

**Lokální imunomodulátory** představují možnost relativně bezpečného ovlivnění dlouhodobého průběhu AD. V ČR je na trhu 1% pimekrolimus, známý pod názvem Elidel krém, který je hrazen na mírně až středně těžkou formu AD pro kategorii 2-18 let. Dalším dostupným lékem je 0,1% takrolimus, neboli Protopic, mast, která je hrazena na střední až těžkou formu pro kategorii od 16 let. Aplikují se při akutní fázi 2x/den, v udržovací 1x/den. Při jejich intermitentním používání výrazně klesá frekvence akutních exacerbací. Mohou být nanášeny na celé tělo, obličej a krk. I přes rozsáhlé možnosti lokální terapie vč. topických imunomodulátorů existuje skupina pacientů, u kterých v souvislosti se závažností onemocnění či častými exacerbacemi, uvažujeme o systémové terapii pomocí **antihistaminik**. Ty jsou pro svůj protisvědivý účinek jedním z nejdůležitějších léků. U kojenců volíme antihistaminika I. generace, které mají sedativní a protisvědivý účinek. Od ukončeného jednoho roku věku pak volíme antihistaminika II. a III. generace, které mají komplexnější efekt, a to protialergický, protizánětlivý a imunomodulační. Mezi antihistaminika patří např. cetirizin, loratadin a levocetirizin. **Fototerapie** neboli světlo léčba představuje další možnost léčby AD a je indikována spíše u chronických či subakutních případů. Hlavní výhodou je, že výrazně snižuje svědění. Je doporučováno úzkopásmové UVB záření o vlnové délce 311 nm, případně širokospektré UVA záření. Léčba se provádí v ambulantních podmínkách a doba léčby bývá průměrně 2 měsíce, ve frekvenci 3x týdně (Benáková, 2007; Jiráková et al., 2010).

**Tabulka 6** Léčba atopického ekzému (Benáková, 2007)

Lokální	Fototerapie	Systémová	Další
emoliencia	UVA	antihistaminika	psychoterapie
ichtamol	311 nm UVB	antibiotika	lázeňská terapie
kortikoidy	SUP	kortikoidy	klimato-, thalaso terapie
imunomodulátory	balenofototerapie	cyklosporin A	nemocniční léčba

## 4 ZÁVĚR

Má bakalářská práce se zabývá alergiemi, alergickými reakcemi a alergeny, jež je způsobují. Věda zkoumající tyto aeroalergeny se nazývá aerobiologie a má velký význam pro alergologii, pneumologii, humánní, živočišnou a rostlinou patologii, ekologii, palynologii, mikrobiologii a fyziku aerosolů.

Plísně patřící do těchto vzdušných alergenů, jsou děleny na venkovní a domovní. Toto dělení však není přesné, neboť plísně vyskytující se ve venkovním prostředí můžeme nalézt i ve vysoké koncentraci uvnitř budov. Zaměřuji se tedy na nejčastější výskyt plísni a činnosti podporující jejich uvolňování. Dále se zabývám konkrétními rody plísni, jako jsou *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus* a *Penicillium* a jejich nejvýznamnějšími patogenními druhy, morfologickým popisem s obrázky konkrétních druhů a metodami stanovení a identifikace v lékařské mykologii. Plísně tedy nejsou jen to, co vidíme na zdi nebo okenních rámech. Mohou mít mikroskopickou velikost a ani nemusíme vědět, že s námi přebývají. Uvolňují do ovzduší spory, které se dostávají hluboko do dýchacího ústrojí a ohrožují naše zdraví.

Alergická onemocnění způsobena plísněmi mohou být velmi závažná a nenávratně poškodit naše zdraví. Nejdiskutovanějším tématem v dnešní době je asthma bronchiale a vliv plísni a vlhkosti na rozvoji a závažnosti tohoto onemocnění. S tímto onemocněním byly spojeny zejména rody plísni *Alternaria*, *Cladosporium* a *Aspergillus*. Plísně rodu *Aspergillus* jsou spojené s dalšími alergickými projevy u lidí, zejména alergická bronchopulmonální aspergilóza, která nepovšimnutá, nebo špatně léčená může vést k poničení dýchacích cest, bronchiectázii nebo plicní fibróze. Další nemocí, které se věnuji je exogenní alergická alveolitida, neboli hypersenzitivní pneumonitida, která je vyvolána vdechováním nejjemnějšího antigenního materiálu obvykle organického původu. Mezi méně závažná, ale stejně život obtěžující onemocnění patří alergická rinitida a konjunktivitida. Po dopadnutí alergenu na sliznici nosu či oka vyvolává kýčání, svědění, pálení, zarudnutí a vodnatou sekreci. Rinosinitida je alergický zánět vedlejších dutin nosních a je to lokální přecitlivělost na plísně. Posledním popisovaným onemocněním je atopická dermatitida, která je jedním z nejčastějších onemocnění kůže hlavně u malých dětí. Problémem není samotné onemocnění, ale hlavně jeho vliv na kvalitu života.

Myslím si, že plísně jsou z hlediska rozvoje a závažnosti onemocnění podceňovány jak širokou veřejností, tak i tou lékařskou. Aniž bychom si to uvědomovali, dýcháme vzduch plný spor plísni.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

AGARWAL, R., D. MASKEY, A. N. AGGARWAL et al. Diagnostic Performance of Various Tests and Criteria Employed in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Latent Class Analysis. *PLoS ONE* [online]. 2013, roč. 8, č. 4, s. 1, 6 [cit. 2013-06-14]. DOI: 10.1371/journal.pone.0061105. Dostupné z: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0061105&representation=PDF>

BARTIZALOVÁ, Š. Exogenní alergická alveolitida. *Interní medicína pro praxi* [online]. Olomouc: Solen, s.r.o., 2012, roč. 14, č. 10, s. 383-384 [cit. 2013-06-13]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2012/10/08.pdf>

BARTŮŇKOVÁ, J., M. PAULÍK, O. HRUŠÁK et al. *Vyšetřovací metody v imunologii* [online]. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2011, s. 19, 26, 94, 139 [cit. 2013-06-30]. ISBN 80-247-3533-4. Dostupné z: <http://books.google.cz/books?id=pyXRv2OGUP4C&pg=PA19&dq=imunitn%C3%AD+syst%C3%A9m&hl=cs&sa=X&ei=LhXRUZOJEoen4gSHiYCIAw&ved=0CDcQ6AEwAQ#v=onepage&q=imunitn%C3%AD%20syst%C3%A9m&f=false>

BENÁKOVÁ, N. Léčba atopické dermatitidy/ekzému u dospělých. *Interní medicína pro praxi* [online]. Olomouc: Solen, s.r.o., 2007, roč. 9, č. 5, s. 240, 242, 244-245 [cit. 2013-06-19]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/05/10.pdf>

BOUSQUET, J., N. KHALTAEV, A. A. CRUZ et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008\*. *Allergy* [online]. 2008, roč. 63, č. 2, s. 9, 11, 43 [cit. 2013-04-27]. ISSN 01054538. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x/pdf>

BREINTENBACH, M., R. CRAMERI a S. B. LEHRER. *Chemical Immunology Vol. 81: Fungal Allergy and Pathogenicity*. Basel (Switzerland): Karger Publishers, 2002, s. 1-2, 57, 59, 97-98. ISBN 3-8055-7391-X.



BUSH, R. K., J. M. PORTNOY, A. SAXON et al. The medical effects of mold exposure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 2006, roč. 117, č. 2, s. 326-327 [cit. 2013-04-27]. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.001. Dostupné z: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0091-6749/PIIS0091674905025911.pdf>

DASTYCHOVÁ, E. Atopický ekzém. *Dermatológia pre prax* [online]. Bratislava: SOLEN, s.r.o., 2007, roč. 1, č. 2, s. 96-98 [cit. 2013-06-24]. ISSN 1337-1746. Dostupné z: [http://www.dermatologiapreprax.sk/index.php?page=pdf\\_view&pdf\\_id=2697&magazine\\_id=11](http://www.dermatologiapreprax.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=2697&magazine_id=11)

DE VRANKRIJKER, A. M. M., C. K. VAN DER ENT, F. T. VAN BERKHOUT et al. *Aspergillus fumigatus* colonization in cystic fibrosis: implications for lung function?. *Clinical Microbiology & Infection* [online]. 2011, roč. 17, č. 9, s. 1385 [cit. 2013-06-04]. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03429.x. Dostupné z: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=43417a95-e9c7-41bb-9c61-96df1b574eda%40sessionmgr13&vid=4&hid=24>

ELLIS, A. K., L. M. STEACY, T. WALKER et al. A four-way, double-blind, randomized, placebo controlled study to determine the efficacy and speed of azelastine nasal spray, versus loratadine, and cetirizine in adult subjects with allergen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* [online]. 2013, roč. 9:16, č. 5, s. 1, 8 [cit. 2013-06-19]. DOI: 10.1186/1710-1492-9-16. Dostupné z: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid=43417a95-e9c7-41bb-9c61-96df1b574eda%40sessionmgr13&hid=24>

GAMLIN, L. *Alergie od A do Z*. Praha: Reader's Digest Výběr, spol. s.r.o., 2003, s. 6, 10-12, 14-15, 121-122 ISBN 80-86196-44-5.

GREENWOOD, D., R. C. B. SLACK, J. F. PEUTHERER et al. *Lékařská mikrobiologie: Přehled infekčních onemocnění: patogeneze, imunita, laboratorní diagnostika a epidemiologie*. 1. české vyd.. Přeložil Jiří Schindler. Praha: Grada, 1999, s. 563. ISBN 80-7169-365-0.

GUTMAN KRÄDER, Ch. Managing ocular allergy. *Ophthalmology Times* [online]. 2013, roč. 38, č. 4, s. 20-21 [cit. 2013-06-24]. ISSN 0193-032X. Dostupné z:

<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=e4f1474b-42ca-4db7-acd1-9b19923d2184%40sessionmgr13&hid=24>

HAHN, A., I. ŠEJNA, L. OTRUBA et al. *Otorinolaryngologie a foniatrie v současné praxi* [online]. 1. vyd. Praha: Grada, 2007, s. 135-136 , 143-144 [cit. 2013-06-19]. ISBN 80-247-0529-X. Dostupné z:

<http://books.google.cz/books?id=e7woFBqyHEOC&pg=PA135&dq=rhinitis+allergica&hl=cs&sa=X&ei=F8jBUbbSJYKBtAaj6YHADA&ved=0CDEQ6AEwAA#v=onepage&q=rhinitis%20allergica&f=false>

HELLINGS, P. W., W. J. FOKKENS, C. AKDIS et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today?. *Allergy* [online]. 2013, roč. 68, č. 1, s. 2, 5 [cit. 2013-06-25]. DOI: 10.1111/all.12040. Dostupné z:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12040/pdf>

HOZA, J. Léčba chronické rinosinuitidy (CRS). *Interní medicína pro praxi* [online]. Olomouc: Solen, s.r.o., 2012, roč. 14, č. 12, s. 455-457 [cit. 2013-06-13]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2012/12/02.pdf>

HUMLOVÁ, Z. Nové poznatky v léčbě alergie. *Příloha: Lékařské listy* [online]. 2013, č. 3 [cit. 2013-06-11]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/nove-poznatky-v-lecbe-alergie-469611>

JIRÁKOVÁ, A., Š. SLAVÍKOVÁ, N. VOJÁČKOVÁ et al. Atopická dermatitida. *Postgraduální medicína* [online]. 2010, č. 4 [cit. 2013-06-19]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/atopicka-dermatitida-450827>

KLABAN, V. a V. OSTRÝ. *Svět mikrobů: malý mikrobiologický slovník*. 1. vyd. Hradec Králové: Gaudeamus, 1999, s. 19, 36, 38, 40-41, 109, 391-392. ISBN 80-704-1639-4.

KNUTSEN, A. P. a R. G. SLAVIN. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Asthma and Cystic Fibrosis. *Clinical & Developmental Immunology* [online]. 2011, s. 1-3,8,9 [cit. 2013-06-10]. DOI: 10.1155/2011/843763. Dostupné z:

<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=332abfc2-bea0-40f5-ad7b-245aaf9ed9b0%40sessionmgr13&vid=5&hid=24>

KOCATÜRK, T., Ö. KOCATÜRK, V. DAYANIR et al. Skin prick test and immunotherapy in children with allergic eye disease. *Turkish Journal of Medical Sciences* [online]. 2012, roč. 42, č. 3, s. 485-486 [cit. 2013-06-25]. DOI: 10.3906/sag-1012-1355. Dostupné z:

<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=8&sid=332abfc2-bea0-40f5-ad7b-245aaf9ed9b0%40sessionmgr13&hid=24>

KUBÁTOVÁ, A. Mini atlas mikroorganismů [online]. 2008 [cit. 2013-05-16]. Dostupné z:

<http://www.vscht.cz/obsah/fakulty/fpbt/ostatni/miniatlas/mikr.htm>

KUCHYNKA, P., R. AUTRATA, J. BOGUSZAKOVÁ et al. *Oční lékařství* [online]. 1. vyd. Praha: Grada, 2007, s. 191,192 [cit. 2013-06-24]. ISBN 80-247-1163-X. Dostupné z:

<http://books.google.cz/books?id=MrJkMOqOrJMC&pg=PA191&dq=alergick%C3%A1+konjunktivitida&hl=cs&sa=X&ei=Y1LIUZnAMYnetAb0joCQCg&ved=0CDAQ6AEwAA>

LIN, R. Y., S. SETHI a G. A. BHARGAVE. Measured Immunoglobulin E in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Treated With Omalizumab. *Journal of Asthma* [online]. 2010, roč. 47, č. 8, s. 942 [cit. 2013-06-08]. DOI: 10.3109/02770903.2010.491144. Dostupné z:

<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=ecb7600f-4e06-4980-ae46-b56c9cbc7022%40sessionmgr4&vid=4&hid=24>

MAHMOOD, K. T., A. YOUNAS a M. RASHEED. Treatment and Prevention of Sinusitis.

*Journal of Pharmaceutical Sciences & Research* [online]. 2011, roč. 3, č. 1, s. 1023, 1024 [cit. 2013-06-19]. ISSN 0975-1459 Dostupné z:

<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=ecb7600f-4e06-4980-ae46-b6c9cbc7022%40sessionmgr4&vid=5&hid=24>

MALÍŘ, F., V. OSTRÝ et al. *Vláknité mikromycety (plísňe), mykotoxiny a zdraví člověka*. 1. vyd. Brno: Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně, 2003, s. 38-39, 111-112, 120, 126, 129-131. ISBN 80-701-3395-3

MAREK, J., J. BARTUŇKOVÁ, P. BROULÍK et al. *Farmakoterapie vnitřních nemocí* [online]. 4., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2010, s. 153 [cit. 2013-06-17]. ISBN 80-247-2639-4. Dostupné z:

[http://books.google.cz/books?id=Xc2OHeo0i0cC&pg=PA153&dq=omalizumab+biologick%C3%A1+l%C3%A9%C4%8Dba&hl=cs&sa=X&ei=2Q2\\_Udi4FYjZswbbqoDgDw&ved=0CDAQ6AEwAA#v=onepage&q=omalizumab%20biologick%C3%A1%20%C3%A9%C4%8Dba&f=falseba&f=false](http://books.google.cz/books?id=Xc2OHeo0i0cC&pg=PA153&dq=omalizumab+biologick%C3%A1+l%C3%A9%C4%8Dba&hl=cs&sa=X&ei=2Q2_Udi4FYjZswbbqoDgDw&ved=0CDAQ6AEwAA#v=onepage&q=omalizumab%20biologick%C3%A1%20%C3%A9%C4%8Dba&f=falseba&f=false)

MOSS, R. B. The use of biological agents for the treatment of fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2012, roč. 1272, č. 1, s. 50, 52-53 [cit. 2013-06-10]. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06810.x. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2012.06810.x/pdf>

MUNTAU, A. C. *Pediatric* [online]. 1. české vyd. Přeložil Jan Janda a kolektiv. Praha: Grada, 2009, s. 351-352 [cit. 2013-06-16]. ISBN 80-247-2525-8. Dostupné z: [http://books.google.cz/books?id=disUVZpxEvsC&pg=PA351&dq=exogenn%C3%AD+alergick%C3%A1+alveolitida+\(EAA\)&hl=cs&sa=X&ei=ZwK\\_UbbLKNHBtAbh3oGoAQ&ved=0CDQQ6AEwAA#v=onepage&q=exogenn%C3%AD%20alergick%C3%A1%20alveolitida%20\(EAA\)&f=false](http://books.google.cz/books?id=disUVZpxEvsC&pg=PA351&dq=exogenn%C3%AD+alergick%C3%A1+alveolitida+(EAA)&hl=cs&sa=X&ei=ZwK_UbbLKNHBtAbh3oGoAQ&ved=0CDQQ6AEwAA#v=onepage&q=exogenn%C3%AD%20alergick%C3%A1%20alveolitida%20(EAA)&f=false)

ODEHNAL, M. Záněty víček a spojivek. *Praktické lékařství* [online]. Olomouc: Solen, s.r.o., 2012, roč. 8, č. 4, s. 161-163 [cit. 2013-06-24]. ISSN 1803-5329. Dostupné z: <http://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2012/04/03.pdf>

PARLE-PECHERA, S., L. POWERS, L. ST. ANNA et al. Q / Intranasal steroids vs antihistamines: Which is better for seasonal allergies and conjunctivitis?. *Journal of Family Practice* [online]. 2012, roč. 61, č. 7, s. 430 [cit. 2013-06-25]. ISSN 0094-3509. Dostupné z: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=c10e834b-4582-48e8-b320-04a0a9170a8a%40sessionmgr11&vid=4&hid=24>

PITT, J. I. and A. D. Hocking. *Fungi and Food Spoilage* [online]. [cit. 2013-06-30]. 3. vyd. Nex York: Springer 2009. s. 313. Dostupné z: <http://books.google.cz/books?id=-B1s6GhOlzkC&pg=PA401&dq=Aspergillus+niger,+Fungi+and+Food+Spoilage&hl=cs&sa=X&ei=MxnRUeyJAY314QS9vIGYDA&ved=0CDIQ6AEwAA#v=onepage&q=Aspergillus%20niger%2C%20Fungi%20and%20Food%20Spoilage&f=false>

PODSTATOVÁ, H. *Mikrobiologie – epidemiologie – hygiena*. Učebnice pro zdravotnické školy a bakalářské studium. 1. vyd. Olomouc: EPAVA, 2001, s. 56. ISBN 80-86297-07-1

QUANSAH, R., M. S. JAAKKOLA, T. T. HUGG et al. Residential Dampness and Molds and the Risk of Developing Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* [online]. 2012, roč. 7, č. 11, s. 1,2,8 [cit. 2013-04-27]. ISSN 19326203. Dostupné z: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=ecb7600f-4e06-4980-ae46-b56c9cbc7022%40sessionmgr4&vid=10&hid=24>

RYBNÍČEK, O. Aero alergeny a alergie. *Postgraduální medicína* [online]. 2004, č. 5 [cit. 2013-04-11]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/aero-alergeny-a-alergie-163574>

SONESSON, A., J. BARTOSIK, J. CHRISTIANSEN et al. Sensitization to Skin-associated Microorganisms in Adult Patients with Atopic Dermatitis is of Importance for Disease Severity. *Acta Dermato-Venereologica* [online]. 2013, roč. 93, č. 3, s. 340 [cit. 2013-06-19]. DOI: 10.2340/00015555-1465. Dostupné z: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=13&sid=ecb7600f-4e06-4980-ae46-b56c9cbc7022%40sessionmgr4&hid=24>

ŠILHÁNKOVÁ, L. *Mikrobiologie pro potravináře a biotechnology*. 3., opravené a doplněné. Praha: Akademie věd České republiky, 2002, s. 84. ISBN 80-200-1024-6.

TEŘL, M. a O. RYBNÍČEK. *Asthma bronchiale v příčinách a klinických obrazech*. 2 vyd. Praha: GEUM s.r.o., 2008, s. 14, 103-105, 164-165, 169, 171, 173, 175. ISBN 978-80-86256-59-7

TEŘL, M. Plísně a alergie. *Příloha: Lékařské listy* [online]. 2008, č. 6 [cit. 2013-04-08].  
Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/plisne-a-alergie-352394>

VÁVROVÁ, V., J. BARTOŠOVÁ, J. BRÁZOVÁ et al. *Cystická fibróza* [online]. 1. vyd.  
Praha: Grada, 2006, s. 213-215 [cit. 2013-06-16]. ISBN 80-247-0531-1. Dostupné z:  
[http://books.google.cz/books?id=q0pJpXKRlgwC&pg=PA213&dq=alergick%C3%A1+bronchopulmon%C3%A1ln%C3%AD+aspergil%C3%B3za&hl=cs&sa=X&ei=Vr-9UcDGKsKAtAav\\_oBw&ved=0CDwQ6AEwAg#v=onepage&q=alergick%C3%A1%20bronchopulmon%C3%A1ln%C3%AD%20aspergil%C3%B3za&f=false](http://books.google.cz/books?id=q0pJpXKRlgwC&pg=PA213&dq=alergick%C3%A1+bronchopulmon%C3%A1ln%C3%AD+aspergil%C3%B3za&hl=cs&sa=X&ei=Vr-9UcDGKsKAtAav_oBw&ved=0CDwQ6AEwAg#v=onepage&q=alergick%C3%A1%20bronchopulmon%C3%A1ln%C3%AD%20aspergil%C3%B3za&f=false)

VONDRA, V. a I. VONDROVÁ. Diferenciální diagnóza a terapie chronické obstrukční plicní nemoci a astmatu. *Interní medicína pro praxi* [online]. Olomouc: Solen, s.r.o., 2012, roč. 14, č. 10, s. 351, 355 [cit. 2013-06-13]. Dostupné z:  
<http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2012/10/02.pdf>

WAO/EAACI - Definice v alergologii. In: *World allergy organization: A world Federation of Allergy, Asthma and Clinical Immunology Societies* [online]. 2004 [cit. 2013-06-24].  
Dostupné z:  
[http://www.worldallergy.org/professional/allergic\\_diseases\\_center/nomenclature/czech.php](http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/nomenclature/czech.php)