DOI: 10.35191/medsoft_2026_1_38_ivan

ASISTENČNÝ SYSTÉM NA SLEDOVANIE VÝVOJA PATOLOGICKÝCH ZMIEN U PACIENTOV S CYSTICKOU FIBRÓZOU PROSTREDNÍCTVOM CT OBRAZOVÝCH DÁT

Patrik Ivan, Marek Biroš, Zdenek Straka

Abstrakt

Cystická fibróza (CF) je závažné dedičné multiorgánové ochorenie, ktorého progresia sa okrem iného prejavuje aj špecifickými štrukturálnymi zmenami v pľúcnom tkanive. Cieľom tohto projektu je vývoj a implementácia pokročilého asistenčného systému, ktorý využíva metódy strojového učenia na automatizovanú detekciu a sledovanie vývoja patologických zmien v CT obrazových dátach u pacientov s CF. V rámci realizácie projektu bola úspešne vyvinutá anotačná aplikácia na zber dát potrebných na trénovanie modelu a k nej komplementárna aplikácia pre rádiológov na vyhodnocovanie rozsahu postihnutia pľúc a progresie CF. Do tohto rozhrania bol integrovaný modul umelej inteligencie (AI) slúžiaci na predbežnú analýzu. Lekár tak má možnosť vykonať hodnotenie kompletne manuálne, alebo využije AI modul na prvotnú detekciu s možnosťou následnej manuálnej korekcie zistených zmien. Systém je zameraný na detekciu kľúčových klinických nálezov a štruktúr, medzi ktoré patria: atelektáza, bronchiektázia (patologické rozšírenie priedušiek), hlienové zátky (obštrukcie v dýchacích cestách) a zhrubnutie stien bronchov. Ostatné patológie nie sú v tomto systéme hodnotené a na účely tejto analýzy sa klasifikujú ako zdravé tkanivo. Systém, založený na princípe skórovacieho systému PRAGMA-CF, zároveň zohľadňuje hierarchiu závažnosti jednotlivých patológií.

Kľúčové slová

cystická fibróza, konvolučné neurónové siete, CT pľúc, PRAGMA-CF, bronchiektázia, atelektáza, hlienové zátky

1.1 Úvod

Cystická fibróza (CF) je závažné dedičné multiorgánové ochorenie, pri ktorom dochádza k progresívnemu štrukturálnemu poškodeniu pľúcneho tkaniva. Vzhľadom na nástup modernej liečby pomocou modulátorov proteínu CFTR, ktorá výrazne mení prognózu pacientov, nadobúda presná a opakovateľná diagnostika kľúčový význam. Aby bolo možné objektívne vyhodnocovať účinnosť liečby a sledovať progresiu ochorenia v čase, je dôležité disponovať spoľahlivými a kvantifikovateľnými ukazovateľmi pľúcneho postihnutia. Počítačová tomografia (CT) hrudníka dokáže zachytiť počiatočné štrukturálne zmeny už v ranom veku, kedy ich ešte možno ovplyvniť liečbou.

Na kvantifikáciu týchto zmien bol vyvinutý skórovací systém PRAGMA-CF, ktorý vyjadruje rozsah postihnutia ako podiel objemu pľúc. Napriek tomu, že tento systém je v klinických štúdiách veľmi prínosný [2], [6], na rutinné klinické použitie je nepraktický kvôli pracnému anotovaniu patológií na stovkách buniek. Práve tu môže mať zmysel asistenčný softvér, ktorý predloží prvotný návrh klasifikácie buniek a rádiológovi ponechá úlohu kontroly a korekcie. Konečné rozhodnutie tak ostáva na lekárovi, no rozsah manuálnej práce sa výrazne zníži.

Cieľom tejto práce je vyvinúť asistenčný systém na sledovanie vývoja patologických zmien pri CF z CT obrazových dát. Práca popisuje anotačnú aplikáciu inšpirovanú PRAGMA-CF, ktorá slúži na zber dát, prvú iteráciu klasifikačného modelu natrénovaného na týchto dátach a integráciu AI modulu do aplikácie pre rádiológov. Systém sa zameriava na atelektázu, bronchiektáziu, hlienové zátky a zhrubnutie stien bronchov.

2.1 Cystická fibróza

Cystická fibróza je vrodené multiorgánové ochorenie prejavujúce sa chronickým progresívnym postihnutím dýchacích ciest, insuficienciou exokrinnej sekrécie pankreasu, vysokou koncentráciou chloridov v pote a poruchami reprodukcie u mužov v dôsledku obštrukčnej azoospermie. Príčinou tohto ochorenia je porucha génu pre transmembránový regulátor (CFTR) známy ako chloridový kanál. Je známych viac ako 2 000 mutácií tohto génu, pričom v 67,4 % prípadov sa jedná o špecifickú mutáciu ΔF508. V ČR je výskyt pacientov s CF odhadovaný na 1:6686. Tento gén kóduje bielkovinu, ktorá funguje ako kanál v bunkovej membráne, ktorý prenáša z bunky a do bunky chloridové anióny. Ak tento kanál nefunguje, potom hlien na povrchu epitelov stráca vodu, zahustí sa a stáva sa lepkavým. Hustý hlien upcháva priedušky a vytvára prostredie, v ktorom prosperujú baktérie, čo môže viesť k opakovaným zápalom pľúc, ktoré postupne poškodzujú steny bronchov, vedú k vzniku bronchiektázií, obštrukčných a ventilačných porúch a respiračnej insuficiencie. Zároveň tento hlien môže upchávať aj vývody pankreasu, čo vedie k tomu, že sa tráviace enzýmy nedostanú do čreva a pacient nedokáže dostatočne tráviť potravu. Ďalším charakteristickým znakom je nadmerne slaný pot, ktorý je spôsobený nepriechodným CFTR kanálom, v dôsledku ktorého nedochádza k resorpcii chloridov [1].

Diagnóza pozostáva z novorodeneckého skríningu, klinického vyšetrenia a stanovenia koncentrácie chloridov v pote. Potný test je sprevádzaný kvantitatívnou analýzou koncentrácie chloridov, kde hraničné hodnoty sú 30–60 mmol/l. Pozitívny výsledok potného testu vedie k molekulárno-genetickému vyšetreniu, ktoré skúma prítomnosť patogénnych mutácií génu CFTR. Novorodenecký skríning zahŕňa odber krvi a následné určenie hladiny imunoreaktívneho trypsínu (IRT) [1].

Liečba je celoživotná, vyžaduje spoluprácu viacerých odborností v špecializovaných centrách a je vysoko individualizovaná podľa typu mutácie CFTR génu, typu infekcie dýchacích ciest a prítomných gastrointestinálnych komplikácií. Prioritná je starostlivosť o priechodnosť dýchacích ciest, ktorá cieli na zníženie viskozity sekrétu v dýchacích cestách. Súčasťou starostlivosti o dýchacie cesty je aj respiračná fyzioterapia, ktorá využíva dychové techniky a autogénnu drenáž, ktorá pomáha odstrániť nadbytočný hlien z dýchacích ciest. Zároveň je nutné pravidelné dopĺňanie pankreatických enzýmov a vitamínov (A, D a E) na zlepšenie trávenia a výživy pacientov. V súčasnosti existujú modulátory proteínu CFTR, ktoré sa snažia opraviť defektný CFTR proteín. Liečba modulátormi vedie k zlepšeniu pľúcnych funkcií, výživy a minimalizuje zahlienenie dýchacích ciest. V dôsledku zníženia početnosti a závažnosti infekcií modulátormi CFTR dochádza k výraznému zlepšeniu kvality života pacientov, a preto sa cieli na čo najskoršie zahájenie tejto liečby [1].

2.2 Skórovacie systémy v rádiológii

Aby bolo možné sledovať progresiu rádiologického nálezu v čase, je nutné kvantitatívne odhadnúť závažnosť daného nálezu. Skórovacie systémy plnia práve túto úlohu. Pri cystickej fibróze štrukturálne postihnutie pľúc začína už v ranom veku, progreduje a u detí mladších ako 6 rokov je častokrát jediným prejavom respiračného ochorenia [2]. CT hrudníka je pre zobrazenie štrukturálneho postihnutia pľúc zlatým štandardom [4].

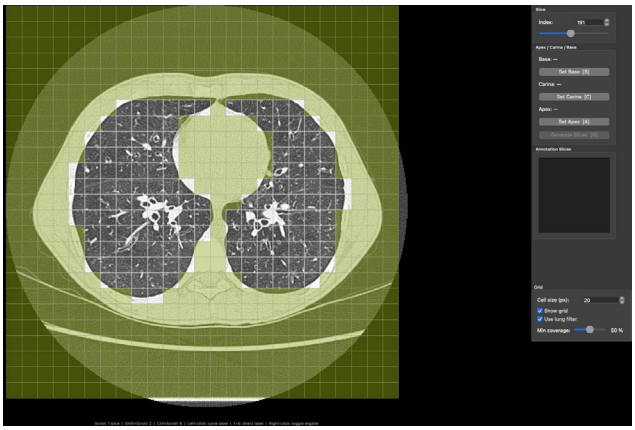
PRAGMA-CF je kvantitatívny skórovací systém citlivý na rané štrukturálne postihnutie pľúc. Odstraňuje tak obmedzenie starších semikvantitatívnych metód, ktoré neboli navrhnuté na hodnotenie jemných zmien v počiatočných štádiách CF [3]. Zo série, ktorá má najtenšiu rekonštrukciu (0,8–1,0 mm), sa vyberie 10 rovnomerne rozložených axiálnych rezov medzi apexom a bázou

DOI: 10.35191/medsoft_2026_1_38_ivan

pľúc a premietne sa na ne štvorcová mriežka [2]. Veľkosť bunky mriežky sa odvodzuje od šírky pľúc v úrovni kariny (1/20 šírky pľúc), čím sa koriguje rozdielna veľkosť pľúc, zároveň táto hodnota približne zodpovedá rozsahu najväčších hodnotiteľných dýchacích ciest [3]. Každá bunka, ktorá je pokrytá aspoň z polovice pľúcnym parenchýmom, sa anotuje hierarchicky: bronchiektázia, hlienová zátka, zhrubnutie steny bronchu, atelektáza a normálny nález. Výstupom sú kvantitatívne metriky vyjadrené ako podiel objemu pľúc, napr. celkové postihnutie dýchacích ciest (%Dis), bronchiektázie (%Bx) a zadržiavanie vzduchu (%TA).

3.1 Zber dát

Zber dát bol umožnený vďaka vyvinutej anotačnej aplikácii, ktorá bola inšpirovaná skórovacím systémom PRAGMA-CF (obr. 1). Anotačná aplikácia umožňuje načítanie štandardného formátu DICOM, ktorý uchováva relevantné metadáta slúžiace na grafické vyobrazenie CT skenu daného pacienta. Pri práci s anotačnou aplikáciou rádiológ najprv zvolí tri referenčné rezy: apex a bázu pľúc, ktoré ohraničujú pľúca, a rez na úrovni kariny, kde dochádza k bifurkácii trachey. Aplikácia následne automaticky vyberie 10 ekvidištančných rezov vrátane apexu a bázy pľúc. Na každom z nich zobrazí mriežku buniek, ktoré sú aspoň z polovice pokryté pľúcnym parenchýmom, a oddelí tak pľúca od okolitých štruktúr, čím zefektívňuje anotáciu. Veľkosť bunky zodpovedá 1/20 šírky pľúc na karinálnom reze.



Obrázok 1 – snímka anotačnej aplikácie inšpirovanej skórovacím systémom PRAGMA-CF pred vygenerovaním ekvidištančných rezov.

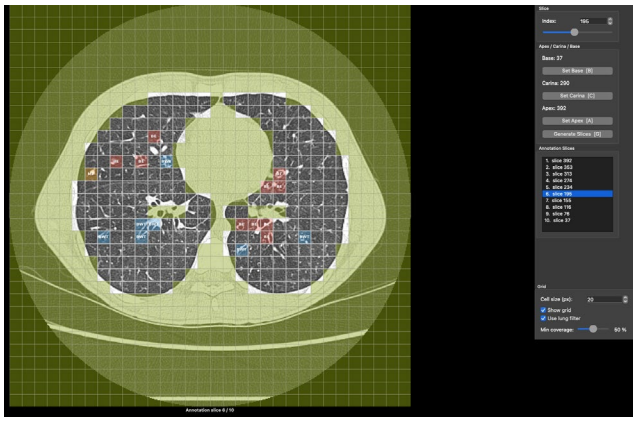
Rádiológovi aplikácia následne umožňuje klasifikovať obsah jednotlivých buniek medzi kategórie: bronchiektázia (BE), hlienová zátka (MP), zhrubnutie stien bronchov (BWT), atelektáza (ATE) a zdravé tkanivo (bez štítku) (obr. 2). Usporiadanie jednotlivých kategórií zodpovedá PRAGMA-CF hierarchii. Ďalej je možné zmeniť zobrazovacie nastavenie mriežky, veľkosť buniek a vyobraziť zastúpenie jednotlivých abnormalít pre kvantitatívny odhad závažnosti progresie CF.

Oproti štandardnému postupu PRAGMA-CF sme z anotácie vynechali zadržiavanie vzduchu (air trapping, TA), keďže jeho hodnotenie vyžaduje expiračné CT snímky, ktoré naša dátová sada neobsahovala pri všetkých pacientoch, a spôsobilo by to výrazne náročnejší priebeh anotovania.

Anotáciu rádiológa je možné v aplikácii exportovať vo formáte, ktorý je možné použiť pre potreby tréningu umelej inteligencie (AI), ktorá slúži na automatizovanú analýzu závažnosti ochorenia CF.

4.1 Popis modelu

Voľba modelu vychádzala z prenosu učenia (transfer learning), teda metódy, pri ktorej sa použije model s váhami natrénova-

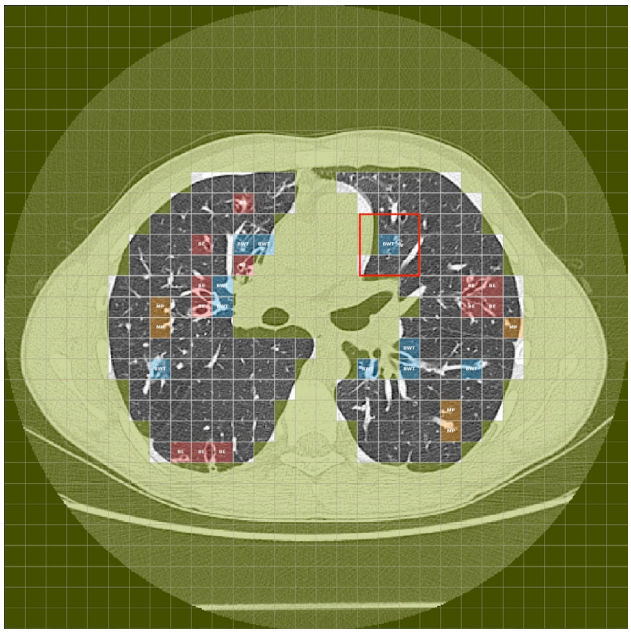


Obrázok 2 – snímka anotačnej aplikácie po anotovaní patológií rádiológom spolu s vygenerovanými ekvidištančnými rezmi.

nými na dátovej sade nesúvisiacej s cieľovou úlohou [5]. Pretrénované váhy sa následne dotrénujú (fine-tuning) na cieľových dátach, ktoré sú získané prostredníctvom anotačnej aplikácie. Tento prístup je vhodný najmä pri cieľových úlohách, kde je malé množstvo anotovaných dát, čo je typické pre medicínske zobrazovanie.

Ako východiskový (baseline) model bola zvolená konvolučná architektúra ConvNeXt vo variante *nano*. Výber tohto modelu bol motivovaný predovšetkým jeho výpočtovou efektivitou, ktorá umožnila rýchlu iteráciu a overenie navrhnutých postupov predspracovania dát a učenia, pričom nízka kapacita modelu znižuje riziko preučenia (overfitting).

Vstup modelu tvorí okrem anotovanej bunky aj jej bezprostredné okolie v rovine rezu (obr. 3), čím sieť získava priestorový kontext tkaniva v okolí patológie. Aby bolo možné využiť váhy pretrénované na 2D obrazoch, susedné rezy v osi z sa skladajú do vstupných kanálov (tzv. 2,5D reprezentácia). Takto sa zachová kompatibilita s predtrénovanou architektúrou a zároveň sa zachytí časť volumetrickej informácie. Kombinácia týchto prístupov umožňuje natrénovať model, ktorého vstup zodpovedá tomu, ako bunku posudzuje rádiológ. Ten pri anotácii nehodnotí bunku izolovane, ale v kontexte okolitého tkaniva a priebehu dýchacích ciest v susedných rezoch.



Obrázok 3 – oblasť anotovanej bunky a jej susedných buniek, ktoré umožňujú modelu vidieť väčšiu oblasť tkaniva pľúc, čím sa simuluje prístup rádiológa, ktorý vidí okolie patologickej oblasti.

DOI: 10.35191/medsoft_2026_1_38_ivan

4.2 Trénovanie a evaluácia proof of concept iterácie modelu

Pre účely vývoja a validácie trénovacej infraštruktúry (pipeline) bolo využitých celkovo 100 anotovaných sérií CT vyšetrení. Táto dátová množina bola na úrovni pacientov rozdelená na trénovaciu, validačnú a testovaciu časť tak, aby žiadny pacient nebol zastúpený vo viacerých množinách. Trénovacia množina pozostávala z 80 sérií, čo predstavuje celkom 103 370 anotovaných buniek (zodpovedajúcich mriežke v systéme PRAGMA-CF). Zvyšných 20 sérií bolo rozdelených na 10 validačných a 10 testovacích, obsahujúcich 12 115 resp. 12 898 buniek, ktoré boli vyčlenené pre nezávislú evaluáciu výkonnosti modelu.

Počiatočné experimenty poukazujú na sľubnú schopnosť modelu detegovať patologické zmeny, avšak zároveň potvrdzujú výzvy spojené s výraznou nerovnováhou zastúpenia tried (class imbalance), ktorá je typická pre spracovanie medicínskych obrazových dát.

Celková presnosť modelu (Accuracy) dosiahla hodnotu 91,26 %. Vzhľadom na výraznú prevahu zdravého tkaniva v datasete je však dôležitejším ukazovateľom vyvážená presnosť (Balanced accuracy), ktorá zohľadňuje nerovnomerné zastúpenie patológií a dosiahla úroveň 73,41 %. Ďalšie globálne metriky výkonnosti zahŕňali makro F1 skóre na úrovni 0,6660 a vážené F1 skóre (Weighted F1) s hodnotou 0,9195. Primárnou metrikou pre výber modelu bolo makro F2 skóre, ktoré kladie väčší dôraz na senzitivitu pri zachytávaní patologických nálezov a dosiahlo hodnotu 0,7036.

Detailnejší pohľad na výkonnosť modelu pri klasifikácii jednotlivých patologických nálezov poskytuje tabuľka 1.

Trieda	Precíznosť	Senzitivita	F1-skóre	Počet buniek
Atelektáza	0,41	0,52	0,46	85
Zhrubnutie steny bronchu	0,48	0,67	0,56	429
Bronchiektázia	0,71	0,77	0,74	777
Hlienová zátka	0,5	0,77	0,61	461
Zdravé tkanivo	0,98	0,94	0,96	11 146

Tabuľka 1 – klasifikačný report prvej iterácie modelu (ConvNeXt nano) na testovacej množine (N = 12 898).

Z per-class analýzy vyplýva, že model najspoľahlivejšie rozpoznáva zdravé tkanivo (senzitivita 94 %). Z patologických nálezov dosahuje najvyššiu senzitivitu pri bronchiektázii a hlienových zátkach (mucus plugging), zhodne 77 %, nasleduje zhrubnutie steny bronchu so 67 %. Najnižšiu senzitivitu (52 %) má atelektáza, ktorá je zároveň najmenej zastúpenou triedou v datasete.

Hodnoty precíznosti pri patologických triedach, najmä pri atelektáze (41 %), zhrubnutí steny bronchu (48 %) a hlienových zátkach (50 %), sú do veľkej miery ovplyvnené spomínanou dominanciou zdravého tkaniva, čo vedie k vyššej miere falošne pozitívnych detekcií. Tento fenomén predstavuje kľúčovú oblasť pre ďalšiu optimalizáciu v nasledujúcich iteráciách vývoja, napríklad prostredníctvom rozšírenia počtu anotovaných prípadov atelektázy alebo úpravy rozhodovacích prahov jednotlivých tried.

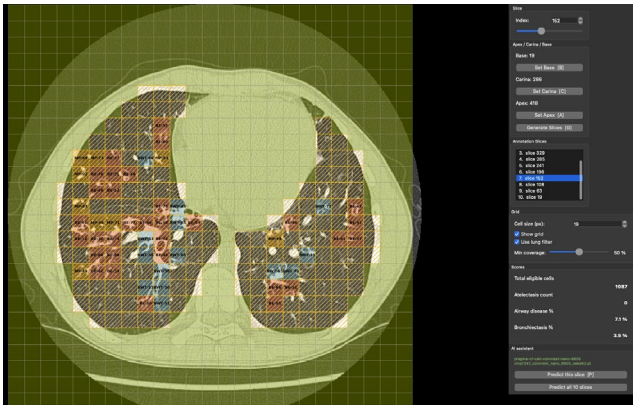
5.1 Aplikácia na vyhodnotenie

AI asistenčný modul bol vyvinutý na prvotný odhad rozsahu štrukturálneho postihnutia pľúc pri CF. Rádiológovi umožňuje zobraziť oblasti s predikovanými nálezmi jednotlivých sledovaných patológií (BE, MP, BWT, ATE) na rezoch, ktoré definuje skórovací systém PRAGMA-CF. Predikované nálezy zároveň rešpektujú hierarchické usporiadanie metódy PRAGMA-CF. Ak rádiológ s predikciou nesúhlasí, môže návrh AI upraviť alebo zamietnuť.

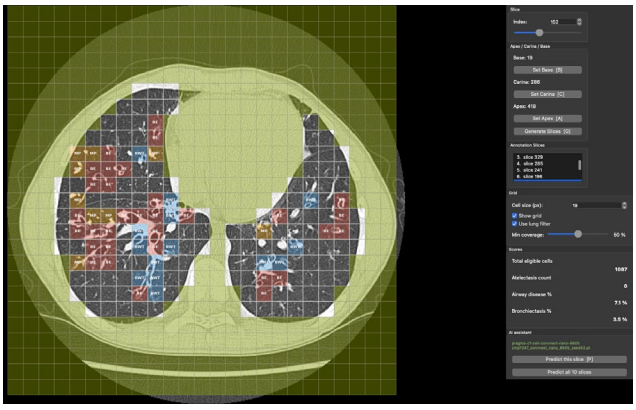
Používateľ nahrá celú CT sériu, ktorá sa zobrazí v anotačnej aplikácii. Následne v nej označí apex, karinu a bázu pľúc. Apex a báza určujú polohu 10 rovnomerne rozložených rezov, karina veľkosť buniek mriežky. Predikciu modelu je možné spustiť na jednom reze alebo na všetkých desiatich. Segmentačný algoritmus pritom vylúči bunky, ktoré nie sú relevantné pre hodnotenie. Nevyhovujúce predikcie môže používateľ manuálne opraviť alebo odmietnuť a rez anotovať celý manuálne.

Súčasťou modulu je aj kvantitatívny odhad závažnosti CF. Zahŕňa podiel buniek s bronchiektáziou (%Bx), podiel buniek s celkovým postihnutím dýchacích ciest (%Dis) a celkový počet buniek s atelektázou.

Na obr. 4 je možné vidieť predikcie jednotlivých buniek pred schválením používateľa spolu so skóre, ktoré model priradil predikovanej patológii. Režim predikcií po schválení je vyobrazený na obr. 5, na oboch obrázkoch možno zároveň vidieť metriky %Dis, %Bx a počet buniek s atelektázou.



Obrázok 4 – náhľad predikcií AI asistenčného modulu pred potvrdením používateľa, kde možno vidieť jednotlivé klasifikácie a skóre modelu pri rozhodovaní. V pravom dolnom rohu zároveň figurujú metriky závažnosti ochorenia CF.



Obrázok 5 – náhľad predikcií AI asistenčného modulu po potvrdení používateľa.

6.1 Záver

V rámci projektu bol vyvinutý asistenčný systém na hodnotenie štrukturálneho postihnutia pľúc u pacientov s CF z CT obrazových dát. Pozostáva z anotačnej aplikácie inšpirovanej skórovacím systémom PRAGMA-CF a z AI asistenčného modulu na predbežnú analýzu. Kvantitatívne hodnotenie štrukturálnych zmien je pri CF dôležité, pretože ochorenie progreduje už od raného veku a s nástupom modulátorov CFTR rastie potreba objektívne a reprodukovateľne sledovať odpoveď na liečbu v čase. Metriky %Dis a %Bx umožňujú porovnávať progresiu medzi vyšetreniami. Manuálne hodnotenie PRAGMA-CF je však časovo náročné, keďže vyžaduje anotáciu každej bunky mriežky na desiatich rezoch, čo obmedzuje jeho rutinné klinické využitie.

AI asistenčný modul predkladá rádiológovi návrh klasifikácie buniek spolu so skóre modelu a automaticky vypočíta metriky závažnosti. Úloha rádiológa sa tak presúva od anotácie celého rezu ku kontrole a korekcii návrhov, pričom konečné rozhodnutie zostáva na lekárovi. Prvá iterácia modelu ConvNeXt nano dosiahla na nezávislej testovacej množine vyváženú presnosť 73,41 %. Senzitivita bola vysoká pre zdravé tkanivo a najvyššia spomedzi patológií pre bronchiektáziu a hlienové zátky, precíznosť pri menej zastúpených patológiách však zostáva nízka, čo vedie k zvýšenej miere falošnej pozitivity. Výsledky potvrdzujú realizovateľnosť navrhnutého prístupu. V ďalších iteráciách plánujeme rozšíriť dataset o expiračné snímky, čo umožní hodnotiť aj zadržiavanie vzduchu (air trapping). Zároveň chceme cielene riešiť nerovnováhu tried a overiť spoľahlivosť modelu na väčšom počte sérií, čo je predpokladom na posúdenie jeho prínosu v klinickej praxi.

Poďakovanie

Tento príspevok bol pripravený na základe projektu financovaného so štátnou podporou Technologickej agentúry ČR v rámci Programu Národné centrá kompetencie a je financovaný v rámci Národného plánu obnovy z európskeho Nástroja na oživenie a odolnosť.

AN ASSISTIVE SYSTEM FOR MONITORING THE PROGRESSION OF PATHOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS USING CT IMAGING DATA

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a severe hereditary multiorgan disease whose progression also manifests as specific structural changes in lung tissue. The aim of this project is to develop and implement an advanced assistive software tool that utilizes machine learning methods for the automated detection and monitoring of pathological changes in the CT imaging data of CF patients. During the project's realization, an annotation application for collecting and labeling the data necessary for model training was successfully developed, alongside a complementary application for radiologists to evaluate pathological changes in lungs and CF progression. An artificial intelligence (AI) module designed for preliminary analysis was integrated into this interface. This provides physicians with the flexibility to perform evaluations entirely manually or to utilize the AI module for initial detection, allowing for subsequent manual correction of the identified changes. The system focuses on detecting key clinical findings and structures, including atelectasis, bronchiectasis (pathological widening of the bronchi), mucus plugging (airway obstruction), and bronchial wall thickening. Other pathologies are not evaluated in this system and are classified as healthy tissue for the purposes of this analysis. Additionally, the system, based on the PRAGMA-CF scoring system, accounts for the hierarchy of severity of individual pathologies.

Keywords

cystic fibrosis, convolutional neural networks, lung CT, PRAGMA-CF, bronchiectasis, atelectasis, mucus plugging

Literatúra

[1.] Pokojová, E. (2024). Cystická fibróza – diagnostika a léčba. Medicína pro praxi, 21(3), 135–145. https://doi.org/10.36290/med.2024.018

[2.] Rosenow, T., Oudraad, M. C. J., Murray, C. P., Turkovic, L., Kuo, W., de Bruijne, M., Ranganathan, S. C., Tiddens, H. A. W. M., Stick, S. M., & AREST CF. (2015). PRAGMA-CF. A quantitative structural lung disease computed tomography outcome in young children with cystic fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 191(10), 1158–1165. https://doi.org/10.1164/rccm.201501–0061OC

[3.] de Jong, P. A., & Tiddens, H. A. W. M. (2007). Cystic fibrosis–specific computed tomography scoring. Proceedings of the American Thoracic Society, 4(4), 338–342. https://doi.org/10.1513/pats.200611–175HT

[4.] Bouma, N. R., Janssens, H. M., Andrinopoulou, E.-R., & Tiddens, H. A. W. M. (2020). Airway disease on chest computed tomography of preschool children with cystic fibrosis is associated with school-age bronchiectasis. Pediatric Pulmonology, 55(1), 141–148. https://doi.org/10.1002/ppul.24498

[5.] Yosinski, J., Clune, J., Bengio, Y., & Lipson, H. (2014). How transferable are features in deep neural networks? Advances in Neural Information Processing Systems, 27, 3320–3328. https://arxiv.org/abs/1411.1792

[6.] Stick, S. M., Foti, A., Ware, R. S., Tiddens, H. A. W. M., Clements, B. S., Armstrong, D. S., Selvadurai, H., Tai, A., Cooper, P. J., Byrnes, C. A., Belessis, Y., Wainwright, C., Jaffe, A., Robinson, P., Saiman, L., Sly, P. D., & COMBAT CF Study Group. (2022). The effect of azithromycin on structural lung disease in infants with cystic fibrosis (COMBAT CF): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. The Lancet Respiratory Medicine, 10(8), 776–784. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00165-5

Kontakt

RNDr. Marek Biroš, Ph.D.
Carebot s. r. o.
Libušina 49/3
128 00 Praha 2
marek.biros@carebot.com