

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**Cystická fibróza**

**Michaela Riedrová**

**Vedoucí diplomové práce: doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.**

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2018**

## **Poděkování**

Chtěla bych poděkovat vedoucímu práce doc. MUDr. Josefu Herinkovi, DrSc. za cenné rady a připomínky, odborné vedení, trpělivost a vstřícnost při konzultacích a při zpracování této bakalářské práce.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne

Michaela Riedrová

# OBSAH

1. ABSTRAKT.....	6
2. ABSTRACT.....	7
3. ÚVOD.....	8
4. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE.....	9
5. TEORETICKÁ ČÁST.....	10
5.1 Co je cystická fibróza.....	10
5.1.1 Výskyt CF.....	10
5.2 Historie CF.....	11
5.2.1 Historie CF v České republice.....	12
5.3 Genetika a dědičnost CF.....	12
5.3.1 Mutace genu CFTR.....	12
5.3.2 Dědičnost CF.....	14
5.4 Projevy a komplikace.....	16
5.4.1 Respirační systém.....	17
5.4.1.1 Patofyziologie.....	18
5.4.1.2 Virové infekce.....	18
5.4.1.3 Bakteriální infekce.....	18
5.4.1.4 Komplikace.....	19
5.4.2 Gastrointestinální systém.....	20
5.4.2.1 Pankreas.....	21
5.4.2.2 Jícen.....	22
5.4.2.3 Žaludek.....	23
5.4.2.4 Tenké střevo.....	24
5.4.2.5 Tlusté střevo.....	25
5.4.2.6 Játra a žlučové cesty.....	25
5.4.3 Reprodukční systém.....	26
5.4.4 Kostní systém.....	26
5.4.5 Potní žlázy.....	27
5.4.6 Imunitní systém.....	27

5.4.7 Srdce.....	28
5.5 Diagnostika CF.....	28
5.5.1 Potní test.....	28
5.5.2 Molekulárně genetické vyšetření.....	29
5.5.2.1 Nepřímá diagnostika.....	29
5.5.2.2 Přímá diagnostika.....	29
5.5.3 Měření transepiteliálního rozdílu potenciálů.....	30
5.5.4 Průkaz insuficience exokrinního pankreatu.....	30
5.5.5 Prenatální diagnostika.....	31
5.5.6 Preimplantační genetická diagnostika.....	31
5.5.7 Novorozenecký screening.....	32
5.5.8 Diferenciální diagnostika.....	32
5.6 Terapie CF.....	32
5.6.1 Terapie respiračních projevů.....	33
5.6.1.1 Péče o průchodnost dýchacích cest.....	33
5.6.1.2 Léčba infekcí dýchacích cest.....	35
5.6.1.3 Protizánětlivá léčba.....	36
5.6.1.4 Transplantace plic.....	36
5.6.2 Terapie gastrointestinálních problémů.....	37
5.6.2.1 Léčba pankreatické insuficience.....	37
5.6.2.2 Výživa.....	37
5.6.3 Terapie komplikací.....	38
5.6.3.1 Léčba CFRD.....	38
5.6.3.2 Léčba onemocnění jater a žlučníku.....	38
5.6.3.3 Léčba DIOS.....	38
5.6.4 Nové léčebné metody.....	39
5.6.4.1 Genová terapie.....	39
5.6.4.2 Kauzální léčba.....	39
5.7 Prognóza.....	40
5.8 Klub nemocných cystickou fibrózou.....	40
6. PRŮZKUM VEŘEJNOSTI.....	42
6.1 Použitý dotazník, vyšetřovaný soubor.....	42
6.2 Výsledky průzkumu.....	42

6.3 Diskuze.....	50
7. ZÁVĚR.....	52
8. POUŽITÉ ZKRATKY.....	53
9. SEZNAM TABULEK.....	54
10. SEZNAM OBRÁZKŮ.....	54
11. SEZNAM GRAFŮ.....	54
12. SEZNAM PŘÍLOH.....	54
13. POUŽITÁ LITERATURA.....	55
14. INTERNETOVÉ ZDROJE.....	58
15. PŘÍLOHY.....	59
15.1 Příloha 1: Průzkum veřejnosti o informovanosti na téma cystická fibróza.....	59

# 1. ABSTRAKT

Bakalářská práce se zabývá tématem cystická fibróza. Jedná se o vážné autozomálně recesivně dědičné onemocnění. Cystickou fibrózu nelze vyléčit, je možné pouze léčit komplikace tohoto onemocnění.

Práce je členěna na teoretickou a praktickou část. Teoretická část je zaměřena na výskyt cystické fibrózy ve světě i v České republice, na historii, princip dědičnosti a jsou zde uvedeny příznaky a komplikace spojené s cystickou fibrózou. Dále jsou v práci uvedeny diagnostické metody a principy, terapie onemocnění

V praktické části je uveden průzkum veřejnosti o informovanosti na téma cystická fibróza. Průzkum probíhal formou dotazníku.

**Klíčová slova:** cystická fibróza, mukoviscidóza, gen CFTR, dědičná onemocnění, chloridy v potu

## 2. ABSTRACT

Bachelor thesis deals with the topic of cystic fibrosis. It is a serious autosomal recessive hereditary disease. Cystic fibrosis can not be cured, it is only possible to treat the complications of this disease.

The thesis is divided into the theoretical and practical part. The theoretical part is focused on the occurrence of cystic fibrosis in the world and in the Czech Republic, history, the principle of inheritance of cystic fibrosis and there are presented the symptoms and complications associated with cystic fibrosis. There are also presented diagnostic methods and principles, therapy of the disease.

In the practical part of the bachelor thesis there is a public survey on the topic of cystic fibrosis. The survey was conducted in the form of a questionnaire.

**Key words:** cystic fibrosis, mucoviscidosis, CFTR gene, hereditary diseases, chlorides in the sweat



### 3. ÚVOD

Tématem bakalářské práce je závažné onemocnění nazývané cystická fibróza. Jedná se o autozomálně recesivně dědičnou chorobu. Ačkoliv se jedná poměrně časté onemocnění, veřejnost o cystické fibróze není podle našeho názoru informována.

Ačkoliv jsou projevy této nemoci známy již několik staletí, cystická fibróza začala být podrobně zkoumána až ve dvacátém století. Největší rozvoj léčebných metod byl zaznamenán po roce 1989, kdy byla objevena příčina onemocnění, kterou je mutace genu CFTR (z angl.: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Tato mutace způsobí špatnou syntézu stejnojmenného proteinu, který funguje jako chloridový kanál na membráně buněk. U některých mutací není protein syntetizován vůbec. Pro nemocné cystickou fibrózou je typická vysoká koncentrace chloridů v potu.

Mezi základní projevy cystické fibrózy patří tvorba hustého hlenu v dýchacích cestách. Tím je ztíženo dýchání a jsou vytvořeny příznivé podmínky pro množení patogenů. Časté infekce způsobí chronický zánět a dochází k poškození plicního parenchymu. U cystické fibrózy jsou dále poškozeny pankreas a játra. U většiny mužů způsobuje cystická fibróza neplodnost.

Ačkoliv došlo v průběhu let k výraznému rozvoji terapeutických postupů, cystická fibróza je stále nevyléčitelným onemocněním, které lze pouze léčit. Dobrá prognóza onemocnění závisí na časně diagnóze a okamžitém nasazení léčby. Oproti minulosti došlo k prodloužení a zkvalitnění života nemocných cystickou fibrózou.

Součástí bakalářské práce je průzkum veřejnosti, který prověřuje znalosti veřejnosti o cystické fibróze.

## **4. ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE**

Teoretická část se zabývá obecnou problematikou onemocnění a zaměřuje se na charakteristiku cystické fibrózy, její výskyt, projevy onemocnění, diagnostiku, terapii a psychosociální oporu pro rodiny a nemocné cystickou fibrózou. Hlavním cílem práce pak bylo provedení průzkumu veřejnosti o informovanosti na téma cystická fibróza.

## 5. TEORETICKÁ ČÁST

### 5.1 Co je cystická fibróza

Cystická fibróza (dále CF) je autozomálně recesivně dědičné onemocnění. Dříve bylo toto onemocnění nazýváno mukoviscidóza podle typického vazkého hlenu v dýchacím, trávicím a rozmnožovacím ústrojí. Pro CF jsou typické opakované infekce dýchacích cest a vysoký obsah chloridů v potu. U 98 % dospělých mužů se objevuje i neplodnost. Zatím nebyl objeven způsob, jak CF vyléčit, ale díky poznatkům lékařské vědy je doba přežití výrazně prodloužena a kvalita života zlepšena. (Vávrová, 1999)

Příčinou CF je mutace v genu CFTR, který je uložen na dlouhém raménku 7. chromozomu. Tato mutace byla identifikována v roce 1989. Gen CFTR kóduje stejnojmenný protein CFTR (Jakubec, 2006). Tento protein zajišťuje regulaci průchodu chloridových iontů přes membránu buněk. Při jeho poruše dochází k omezené sekreci chloridových iontů a bikarbonátu a ke zvýšení absorpce sodných iontů a vody. Důsledkem je zahuštění hlenu a vysoká koncentrace elektrolytů v potu. Vlivem zahuštěného hlenu nastává porucha mukociliární clearance, obstrukce dýchacích cest a chronická bakteriální infekce doprovázená zánětem. Chronické zánětlivé změny vedou k destrukci plicní tkáně. (Vávrová, 2014)

CF nezpůsobuje opožděný duševní vývoj ani nepoškozuje mozek. Komplikace způsobené CF jsou někdy prvním projevem onemocnění a někdy může dojít k určení špatné diagnózy. Mezi tyto komplikace patří například nosní polypóza, bronchiektázie, pneumotorax, hemoptýza, atelektázy, cor pulmonale či respirační insuficience. (Vávrová, 1999)

#### 5.1.1 Výskyt CF

CF se vyskytuje po celém světě bez ohledu na pohlaví, rasu či etnickou skupinu. Četnost tohoto onemocnění však není všude stejná. Nejčastěji se objevuje u obyvatel Evropy a u původních obyvatel Latinské Ameriky. Naopak výskyt CF v Asii je velmi vzácný. V Evropě je incidence onemocnění přibližně jedno narozené dítě s CF na 2000–3000 zdravých dětí. (Ferreira, 2016)

V České republice se ročně narodí asi 32–46 dětí s CF a každý 26. jedinec je nositelem mutace genu CF. Pravděpodobnost, že se potkají dva nositelé mutace, je poměrně vysoká. Jedná se o každé 676. partnerství. Riziko, že se jim narodí nemocné dítě, je 25 %, na druhé straně mají i 25% šanci, že se jim narodí zcela zdravý potomek bez mutace genu pro CF. (Vávrová a Bartošová, 2009)

## **5.2 Historie CF**

Podle historických bádání mohly být příznaky CF známy již u primitivních společností Evropy před středověkem. Největší množství poznatků o historii CF bylo zjištěno díky Dr. Buschovi z Rostocku, který zkoumal středověké pověry a lidové písně o „slaných dětech“. Vědělo se, že pokud dítě „chutná“ slaně, brzy zemře (Vávrová, 2006). Pravděpodobně nejstarší přesný lékařský záznam pochází z roku 1595 od Pietera Pauwa, který byl profesorem botaniky a anatomie v Leidenu v Nizozemí. Při pitvě jedenáctileté dívky, kterou tehdejší společnost označila jako začarovanou, si všiml neobvyklého pankreatu. Tkáň popsal jako bílou, ztuhlou a lesklou. (Quinton, 1999)

Poprvé byla nemoc pojmenována jako cystická fibróza pankreatu doktorkou Andersenovou v roce 1938. Popsala patologicko-anatomické projevy u 49 dětí, z nichž 20 dětí zemřelo právě na tuto nemoc. V témže roce byla nemoc rozpoznána u živého dítěte podle klinických příznaků respiračního ústrojí a vyšetření duodenální šťávy. Nemocné děti se většinou nedožily ani jednoho roku života a až do padesátých let se mělo za to, že se onemocnění vyskytuje pouze zřídka. V roce 1954 se však začalo o CF mluvit jako o „nové nemoci“. (Vávrová, 2006)

V roce 1952 bylo v USA po vlně vysokých teplot podezřelé, že děti, které trpěly CF, utrpěly šok z horka. Bylo zjištěno, že jejich pot obsahuje 5x více soli, než je obsaženo v potu zdravých dětí. Potní test výrazně usnadnil diagnostiku CF. Díky tomuto testu byla diagnostikována CF i nemocným, kterým byla původně špatně diagnostikována jiná nemoc (Vávrová, 1999). V roce 1957 bylo zavedeno komplexní léčebné schéma, které prodloužilo život nemocným až o pět let. (Vávrová, 2006)

V 80. létech 20. století byl objeven Quintonem defektní transport chloridů a gen pro CF. To přispělo k objasnění podstaty nemoci a k možnosti zavedení účinné terapie. (Vávrová, 1999)

### **5.2.1 Historie CF v České republice**

V ČR se objevily první zmínky o CF v roce 1948 ve zprávě od Švejcara, Benešové a Houštěka. V této době se CF diagnostikovala výhradně u kojenců, a to pouze na základě pankreatické insuficience. Děti ale brzy umíraly. V roce 1960 byl na II. dětské klinice v Praze zaveden sběr potu pilokarpinovou iontoforézou a začal se dělat potní test (Vávrová, 1999). CF byla diagnostikována i u starších dětí. Byly zaváděny nové terapeutické metody, které prodlužovaly a zkvalitňovaly život, avšak oproti vyspělým zemím byla do 90. let u nás situace stále nepříznivá.

Po roce 1989 se začala situace zlepšovat. Byla zakládána specializovaná centra pro CF a zavedly se nové farmaceutické a fyzioterapeutické postupy. Od roku 1998 se začaly provádět transplantace plic. (Vávrová, 2006)

## **5.3 Genetika a dědičnost CF**

Genetická informace je uložena v genech ve formě DNA. DNA je tvořeno stavebními jednotkami nukleotidy, které se skládají z cukru deoxyribózy, fosfátu a nukleové báze (adenin, guanosin, thymin či cytosin). Nukleotidy jsou za sebou propojeny a tvoří vlákno. Dvoušroubovice DNA se seskupuje do mikroskopem viditelné struktury nazývané chromozom. Jaderný genom, neboli soubor veškeré jaderné DNA, je tvořen z celkem 22 párů autozomů a 1 páru gonozomů, u ženy XX a u muže XY. (Snustad, 2009)

Základem genetické variability jsou mutace. Mutacemi se nazývají úseky DNA, kde došlo k nějaké změně např. v pořadí nukleotidových bází či jejich nepřítomnosti. (Vávrová, 1999)

### **5.3.1 Mutace genu CFTR**

Důvodem CF je mutace genu CFTR. Tento gen se nachází na dlouhém raménku v 7. chromozomu (Jakubec, 2006). Mutací genu CFTR existuje několik variant. Vávrová uvádí, že k roku 2009 bylo objeveno více než 1 500 mutací tohoto genu (Vávrová a Bartošová, 2009).

Různé typy mutací pro CFTR se liší jednak jejich četností v populaci, tak i v jejich vlivu na organismus člověka. Mutace se dělí celkem do pěti tříd. Do 1. třídy patří případ, kdy vůbec nedojde k vytvoření proteinu CFTR. Do 2. třídy patří ty mutace, u kterých dojde k vytvoření CFTR proteinu, ale protein je špatně sestaven a není schopný dosáhnout povrchu buňky a membrány. Do této třídy patří nejčastější mutace F508del. Ve 3. třídě se nachází mutace, u kterých dochází k tvorbě CFTR, protein CFTR se dostane k povrchu buňky, ale nefunguje správně. U mutací 4. třídy je také vytvořen protein CFTR, který dosáhl povrchu buňky a její membrány, ale u těchto mutací nedochází k funkčnímu otevírání CFTR kanálů. V poslední 5. třídě mutací se CFTR kanály otevírají, ale protein CFTR není tvořen takovým množstvím, aby bylo zajištěno normální fungování. (klubcf.cz)

Jak již bylo uvedeno výše, nejčastější mutací genu CFTR je mutace F508del. Mutace F508del spočívá v delecí fenylalaninu na pozici 508 proteinu CFTR. Mutace je stará přibližně 50 000 let a je nazývána jako tzv. paleolitická. Druhou nejčastější mutací v České republice je mutace CFTRdele2,3, která je jinak nazývána jako slovanská mutace a třetí nejčastější je tzv. keltská mutace G551D (Tajovská, 2013). Četnosti nejčastějších mutací genu CFTR v české republice jsou uvedeny v tabulce č. 1.

Název mutace	Četnost v ČR (%)
delta F508	71,57
CFTRdele2,3(21kB)	4,64
G551D	4,08
N1303K	3,02
G542X	2,22
1898+1 G A	2,02
2143delT	1,21
R347P	0,81
W1284X	0,60
1717- 1 G-A	0,40

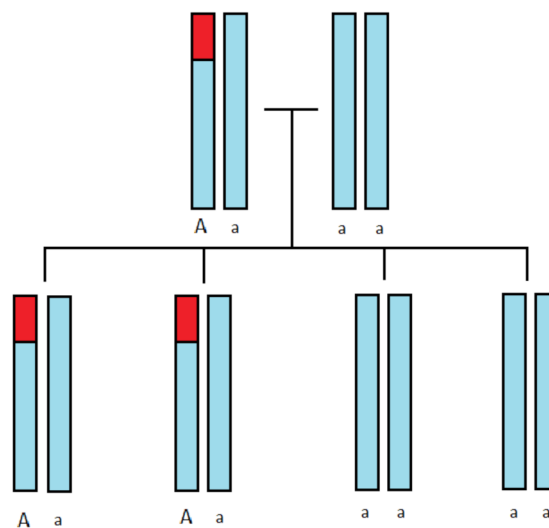
**Tabulka 1: Mutace CFTR genu v České republice (%)**

*Zdroj: Jakubec, 2006, s. 235 (převzato)*

### 5.3.2 Dědičnost CF

Jak již bylo uvedeno, CF je autozomálně recesivní dědičné onemocnění. To znamená, že potomek musí zdědit mutaci od otce i od matky, aby se onemocnění projevilo. U heterozygotů se nemoc neprojeví. V případě, že potomek zdědí mutaci pouze od jednoho z rodičů, onemocnění se u něj neprojeví a stává se nositelem mutace CF. Pokud si najde partnerku/partnera s mutací genu CFTR, existuje u nich riziko, že se jim narodí potomek, u kterého se CF projeví.

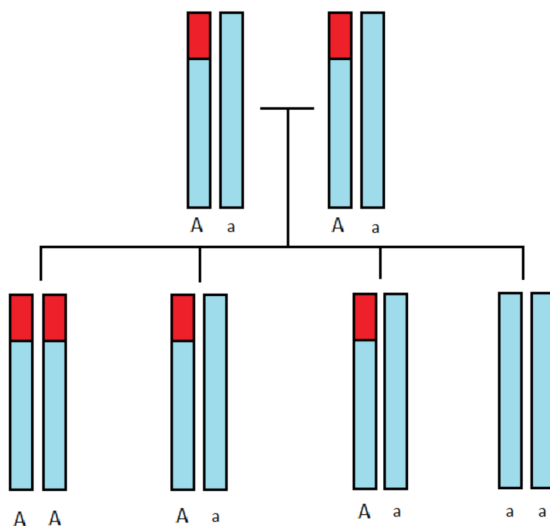
Na obrázku č. 1 můžeme vidět, že pokud pouze jeden z rodičů je nositelem mutace genu CFTR, nemůže se jim narodit potomek, u kterého by se CF projevila. Existuje 50% šance, že se jim narodí zdravý jedinec, který nebude nositelem mutace. Také ale existuje 50% pravděpodobnost, že se jim narodí jedinec, který sice bude zdravý, ale bude nositelem mutace.



**Obrázek 1: Dědičnost mutace CFTR, jeden z rodičů je nositelem mutace, druhý je zdravý**

*(Pozn. k obrázku 1: Aa – zdravý nositel mutace, aa – zdravý)*

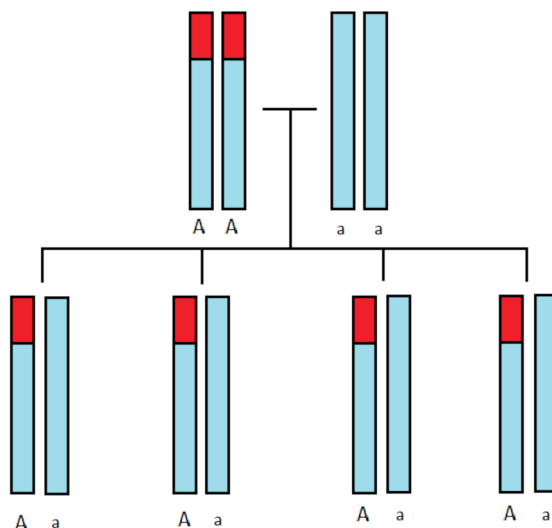
Na obrázku č. 2 je uveden příklad partnerů, kteří jsou oba nositeli mutace genu CFTR. V takovém případě se jim může s 25% rizikem narodit potomek, u kterého se CF projeví. Mají ale také 25% šanci, že se jim narodí zdravý potomek, který nebude nositelem mutace. Pravděpodobnost, že se jim narodí heterozygoti, je 50 %.



**Obrázek 2: Dědičnost mutace CFTR, oba rodiče jsou nositeli mutace**

*(Pozn. k obrázku 2: AA – nemocný, Aa – zdravý nositel mutace, aa – zdravý)*

Na obrázku č. 3 můžeme vidět příklad, kdy jeden z partnerů má CF a druhý je zdravý jedinec bez mutace CFTR. Tomuto páru se nemůže narodit potomek s CF, ale pravděpodobnost, že se narodí jedinec, který bude nositelem mutace, je 100%.

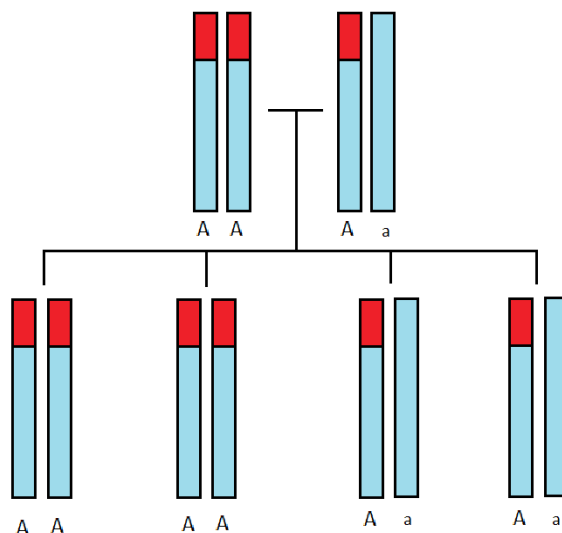


**Obrázek 3: Dědičnost mutace CFTR, jeden rodič má CF, druhý je zdravý bez mutace**

*(Pozn. k obrázku 3: AA – nemocný, Aa – zdravý nositel mutace, aa – zdravý)*



Na obrázku č. 4 je znázorněn případ partnerství, kdy jeden trpí CF a druhý je nositelem mutace genu CFTR. U tohoto páru existuje 50% riziko, že se narodí potomek s CF. Pravděpodobnost, že se narodí zdravý nositel mutace se také 50 %.



**Obrázek 4: Dědičnost mutace CFTR, jeden z rodičů má CF, druhý je nositelem mutace**

*(Pozn. k obrázku 4: AA – nemocný, Aa – zdravý nositel mutace)*

## 5.4 Projevy a komplikace

Projevy CF se můžou u jednotlivých nemocných lišit z důvodu rozmanitosti mutací a v průběhu života se můžou projevy rozvíjet. Klasická forma CF je často diagnostikována již v dětství. Dochází u ní k patologickému vylučování chloridů do potu v koncentracích vyšších než 60 mmol/l a u nemocného se objevují výrazné klinické projevy. U klasické formy CF se vyskytují dvě mutace. V adolescentním období či v dospělosti bývají diagnostikovány tzv. atypické formy CF, u kterých je většinou přítomna pouze jedna mutace genu CFTR. U takovýchto forem dochází k vylučování chloridů potem v hraničních koncentracích (40–60 mmol/l) a projevy nejsou tak výrazné jako u klasické formy CF. Dále se vyskytují tzv. CFTR-related diseases podmíněné jednou mutací genu CFTR. Jedná se o monosymptomatická onemocnění,

do kterých může patřit například bronchiectázie, azoospermie nebo chronická pankreatitida. V těchto případech bývají koncentrace chloridů v potu v normálních hodnotách pod 40 mmol/l (Fila, 2014). Nejčastější symptomy CF jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Oblast	Klinické projevy
<b>Sinopulmonální</b>	Chronická rinosinusitida; nosní polypóza; atelektázy; bronchiectázie; paličkové prsty; perzistující infekce patogeny typickými pro CF; pneumotorax; hemoptýza; alergická bronchopulmonální aspergilóza; plicní mykobakteriózy
<b>Gastrointestinální a stav výživy</b>	Insuficience zevní sekrece pankreatu; recidivující pankreatitidy; diabetes mellitus; malnutrice; metabolická kostní nemoc; deficience vitaminů A, D, E, K; gastroezofageální reflux; syndrom obstrukce distálního střeva; biliární fibróza až cirhóza jater; cholelitiáza
<b>Potní žlázy</b>	Hyponatremická dehydratace („šok z horka“); chronická metabolická alkalóza
<b>Reprodukční</b>	Infertilita; dysmenorea

**Tabulka 2: Přehled hlavních projevů CF v dospělosti**

*Zdroj: Fila, 2014, s. 55 (převzato)*

#### 5.4.1 Respirační systém

Respirační ústrojí je postiženo u všech nemocných. Postižení se však může projevit kdykoliv v průběhu života. Symptomy nemoci se mohou u jednotlivých nemocných velice lišit. Onemocnění dýchacích cest a plic určují průběh a prognózu CF a

je nejčastější příčinou úmrtí nemocných CF. Je třeba sledovat typ a frekvenci dýchání a změnu tvaru hrudníku, což může být projevem obstrukce plic. (Vávrová, 1999)

#### **5.4.1.1 Patofyziologie**

Z důvodu mutace genu CFTR je porušen transport iontů chloridovými kanály na apikální membráně buněk v hlenových žlázách. Je snížena vrstva periciliární tekutiny v dýchacích cestách a dochází k zahuštění hlenu. Nastává porucha mukociliární clearance a obstrukce dýchacích cest hlenem. Je vytvořeno ideální prostředí pro bakterie, což vede k rozvoji infekce a zánětu a následné destrukci plicní tkáně. (Skalická, 2014)

#### **5.4.1.2 Virové infekce**

Mezi viry, které postihují respirační ústrojí u CF patří nejčastěji viry chřipky A a B, rinovirus, respirační syncytiální virus (RSV), virus parachřipky 1, 2 a 3, koronaviry, adenoviry a lidský metapneumovirus. Tyto viry jsou zodpovědné za některé akutní exacerbace. V případě, že se vyskytnou některé virové infekce, může nastat pokles funkce plic až o 30 % za jediný měsíc. Nemocným CF se proto doporučuje nechat se očkovat proti chřipce a je také doporučena pravidelná kontrola na přítomnost infekce. (Wark et al., 2014)

#### **5.4.1.3 Bakteriální infekce**

V respiračním ústrojí nemocného CF je vytvořeno příznivé prostředí pro bakterie. Mezi nejčastější bakteriální patogeny u CF patří *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* a *Pseudomonas aeruginosa*. Mezi méně častý patogen patří *Burkholderia cepacia*. (Vávrová a Bartošová, 2009)

*Pseudomonas aeruginosa* je gram-negativní tyčka vyskytující se zejména ve vodě. První souvislosti mezi *Pseudomonas aeruginosa* a chronickou kolonizací plic byly popsány v 60. letech 20. století. Bylo zjištěno, že až 90 % nemocných CF má plíce osídlené touto bakterií. Jedná se také o významný patogen u pacientů na jednotce intenzivní péče a může způsobit nozokomiální infekce. *Pseudomonas aeruginosa*

zapříčiní u nemocných CF chronickou plicní infekci, což vede k destrukci plicní tkáně. Chronická plicní infekce je častou příčinou smrti. (Govan a Deretic, 1996)

*Burkholderia cepacia* (Bcc) se méně často objevuje u nemocných CF než výše zmíněné bakterie, ale jedná se o velmi nebezpečný patogen. Bcc je gram-negativní tyčka, která se vyskytuje v zevním prostředí v půdě. Na Bcc nezabíraly antibiotika ani desinfekční prostředky, což vedlo k rychlému rozšíření bakterie mezi nemocnými CF a rapidnímu zhoršení stavu. Zpomalení šíření bakterie pomohlo oddělování nemocných CF podle kmenů Bcc (Vávrová a Bartošová, 2009). Infekce Bcc může být asymptomatická nebo může dojít k progresivnímu zhoršení stavu nemocného. Příznaky jsou vysoké teploty, kachexie a nemocné je nutné opakovaně hospitalizovat. Také může dojít k rapidnímu zhoršení stavu, kdy nastane abscedující pneumonie a sepse a následuje smrt. (Vávrová, 1999)

#### **5.4.1.4 Komplikace**

Bakteriální a virové infekce způsobují nemocnému řadu komplikací. Mezi nejčastější komplikace respiračního ústrojí patří sinusitidy, nosní polypózy, atelektázy, bronchiektázie, pneumotorax, hemoptýza, respirační insuficience a cor pulmonale. (Vávrová, 1999)

Chronická rhinosinusitida se objevuje prakticky u všech nemocných CF. Je doprovázena často pansinusitidou, což je zánět všech paranazálních dutin, a nosní polypózou, které mohou nos ucpávat a deformovat ho. Chronická rhinosinusitida se projevuje častou rýmou, obstrukcí nosních dutin, bolestí hlavy, nespavostí a změnami tónu hlasu. Na rentgenovém snímku lze vidět zastíněné vedlejší dutiny. (Chaaban et al., 2013)

Bronchiektázie je patologická dilatace bronchů a bronchiolů. V případě CF je způsobena chybným vývojem stěny bronchů (Mačák a Mačáková, 2004). Bronchy jsou postiženy chronickým zánětem a plicní stěna je poškozena aktivitou proteáz. Nejčastěji je poškozen levý bronchus, ve kterém probíhá nejvíce zánětlivých změn. (Vávrová, 2006)

Atelektázy mohou být prvotním příznakem CF ještě před stanovením základní diagnózy. Trvá-li atelektáza příliš dlouho, tak dochází k trvalému poškození nevzdušné

plíce (Vávrová, 1999). V případě fetální atelektázy dochází k dušnosti novorozenců z důvodu špatně vyvinuté plíce a nedostatku surfaktantu a může nastat smrt udušením. V případě získané atelektázy dochází ke kolapsu plíce z důvodu hromadění zánětlivého výpotku, který utlačuje plicní parenchym, nebo může atelektáza nastat v okolí plicní fibrózy. (Mačák a Mačáková, 2004)

Pro pokročilé stádium CF je typickým příznakem pneumotorax nebo hemoptýza. Pneumotorax se objevuje většinou náhle, a to buď spontánně nebo při větší námaze. Malé pneumotoraxy nemusí nemocný vůbec pocítit a jsou detekovány až po skiagramu hrudníku. Při hemoptýze dochází k vykašlávání krve. Může se jednat jen o malou přítomnost krve ve sputu nebo může dojít až k chrlení krve, což je stav ohrožující život. (Jakubec, 2006)

Dále v pokročilých stádiích nemoci dochází k respirační insuficienci, kdy je narušena výměna krevních plynů a dochází k nedostatečnému okysličování krve. V případě, že plíce nejsou schopny se zbavovat oxidu uhličitého, nastává hyperkapnie a globální respirační insuficience. (Vávrová, 2006)

U nemocných CF nastává plicní hypertenze z důvodů nedostatečného okysličení krve. Srdce musí vyvíjet větší úsilí a rozvíjí se tzv. plicní srdce neboli cor pulmonale (Vávrová, 1999). U cor pulmonale dochází k dilataci či hypertrofii pravé komory srdce. Srdce je přetěžováno, což může vést k srdečnímu selhání. Nejčastějším projevem cor pulmonale je dušnost, únava, letargie až synkopa. Typickým projevem selhávání pravého srdce jsou otoky dolních končetin. (Tuháčková a Chlumský, 2016)

#### **5.4.2 Gastrointestinální systém**

Stejně jako u respiračního ústrojí tak i v gastrointestinálním systému (GIT) se objevuje značná variabilita příznaků u jednotlivých nemocných CF. Příznaky jsou primárně způsobeny dysfunkcí chloridového kanálu, ale také jsou sekundárně způsobeny patologickými biochemickými a morfológickými procesy.

Orgány GIT se ovlivňují navzájem, proto při insuficienci jednoho z orgánů může dojít k poruše funkce jiného orgánu, přestože tento orgán není u CF primárně postižen. Mezi sekundární onemocnění spojená s CF patří intolerance bílkoviny kravského mléka,

celiakie, Crohnova choroba, apendicitida, invaginace, giardióza, adenokarcinom pankreatu či cholangiokarcinom. (Vávrová, 1999)

Nejčastější projevy a komplikace CF v GIT jsou uvedeny v tabulce č. 3.

Oblast	Projev, komplikace
Jícen	Gastroezofageální reflux Ezofagitida
Gastroduodenum	Peptidické vředy
Tenké střevo	Mekoniový ileus Syndrom distální intestinální obstrukce
Tlusté střevo	Fibrotizující kolonopatie Rektální prolaps
Pankreas	Insuficience pankreatu Pankreatitida
Játra	Steatóza Fokální biliární cirhóza Multilobulární cirhóza Portální hypertenze
Žlučové cesty	Mikrožlučník Cholelitiáza Distální stenóza společného žlučovodu

**Tabulka 3: Gastrointestinální a hepatální projevy a komplikace CF**

*Zdroj: Vávrová, 1999, s. 93 (převzato)*

#### **5.4.2.1 Pankreas**

Zevní insuficience pankreatu se vyskytuje asi u 85 % nemocných CF. Ze začátku může docházet k dilataci vývodů pankreatu. V pokročilých stádiích dochází k obstrukci vývodů a následné atrofii exogenního žlázoového pankreatu (Mačák a Mačáková, 2004).

Následuje fibrotizace zánětem poškozených acinů a tubulů, které za normálních podmínek produkují trávicí sekret. Kvůli poškození nedochází k tvorbě prekurzorů a je porušeno trávení. Nastává malnutrice s hubnutím, hypoalbuminemií a anemií. Insuficience zevního pankreatu se projevuje meteorismem, mastnými průjmy, bolestí břicha a objevují se příznaky hypovitaminózy vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E, K). (Jakubec, 2006)

U nemocných CF s insuficiencí pankreatu se může vyvinout diabetes mellitus. V literatuře se nazývá jako tzv. cystic fibrosis related diabetes (CFRD). Vyznačuje se progresivním poklesem funkce beta buněk, které produkují hormon inzulin, z důvodu fibrotizace a atrofie ostrůvků pankreatu. (Couce et al., 1996). Na degradaci beta buněk se podílejí i autoimunitní procesy. Chronickým zánětem dochází k narušení imunitního systému nemocného CF a zvyšují se u něho protilátky proti beta buňkám. K diabetu mellitu může dojít i z důvodu rezistence receptorů pro inzulin kvůli chronickému zánětu a v tom případě přetrvává mírná hyperglykémie. Symptomy CFRD je polyurie, zvýšené pití a dále se méně vyskytuje nechutenství a pocity na zvracení. (Vávrová, 1999)

U dospělých a adolescentních nemocných CF může nastat akutní pankreatitida, která se ale vyskytuje spíše vzácně. V některých případech může být pankreatitida jediným projevem CF, děje se tomu tak hlavně u tzv. mírných genotypů (Vávrová a Bartošová, 2009). U nemocných CF se může rozvinout i chronická pankreatitida. Mutace genu CFTR vede ke snížení pH v duktech pankreatu, což může vést k defektní rozpustnosti proteinů nebo nadměrné aktivaci trypsinogenu, který následně poškozuje parenchym pankreatu. Bylo zjištěno, že riziko chronické pankreatitidy je mírně zvýšené i u heterozygotů neboli zdravých nositelů mutace CFTR. Výskyt chronické pankreatitidy je výrazně zvýšen u nemocných CF, kteří požívají alkohol. (Witt, 2003)

#### **5.4.2.2 Jícen**

Jícen se na trávení přímo neúčastní. Je pouze trubicí, která posouvá peristaltickými pohyby potravu do žaludku. Na distálním konci jícnu se nachází svěrač, který odděluje jícen a žaludek. Sevřený svěrač brání tomu, aby žaludeční šťávy nepronikly do jícnu. U nemocných CF však může docházet k jeho relaxaci a následně

gastroezofageálnímu refluxu. Udává se, že gastroezofageálním refluxem trpí 10–20 % nemocných CF. (Vávrová a Bartošová, 2009)

Relaxace dolního svěrače jícnu může být vyvolána několika faktory. Mezi nejčastější příčiny u nemocných CF patří dilatace žaludku, snížená očišťovací schopnost jícnu kvůli zvýšené viskozitě slin, hypersekrece žaludečních šťáv či opožděná evakuace žaludku. Snížení sevření dolního svěrače jícnu způsobují i některé léky, mezi které se například řadí theofylinové preparáty. (Vávrová, 2006)

Pokud se žaludeční šťávy dostanou do jícnu, může dojít k poškození stěny jícnu. Někdy se také můžou reflexivně stáhnout průdušky a pak se dostávají projevy podobné astmatu. Vdechnutí žaludečních šťáv může vést k akutnímu respiračnímu syndromu u dospělých nebo se rozvine chronické plicní onemocnění (Vávrová a Bartošová, 2009). „Udává se, že asi 50 % pacientů s CF má respirační příznaky související s gastroezofageálním refluxem.“ (Vávrová, 1999, s. 102)

Příznaky gastroezofageálního refluxu jsou pyróza, regurgitace a zvracení. V některých případech se však CF nemusí projevit svými typickými příznaky, ale objevuje se spíše jen pocit sytosti nebo odmítání potravy. (Vávrová, 1999)

### **5.4.2.3 Žaludek**

Peptické vředy se sice u nemocných CF mohou objevovat častěji než u zdravých, ale jejich výskyt nemá přímou souvislost s mutací genu CFTR. Nemocní CF mohou být v neustálém psychickém a fyzickém stresu z chronických onemocnění, z čehož se mohou vyvinout peptické vředy. Nejčastěji se objevují duodenální eroze, na kterých se může podílet nejen zvýšená sekrece žaludečních šťáv, ale zároveň i nedostatečný obsah bikarbonátu v pankreatické šťávě. Pokud nastane podezření na vřed, měla by se provést endoskopie a provést test na přítomnost *Helicobacter pylori*. (Vávrová, 1999)

Gastritida je zánětlivé onemocnění žaludku způsobené nejčastěji bakterií *Helicobacter pylori* (Mačák a Mačáková, 2004). U nemocných CF se vyskytuje poměrně často. Jak již bylo zmíněno, u nemocných CF dochází k hypersekreci žaludečních šťáv, což způsobuje hyperaciditu. V kombinaci s agresivní léčbou mohou mít tyto faktory vliv na vznik gastritidy. (Vávrová, 1999)



Peptické vředy a gastritidy bývají hlavní příčinou epigastrické bolesti u nemocných CF. (Yarkaskas et al., 2004)

#### **5.4.2.4 Tenké střevo**

Tenké střevo pokračuje v trávení potravy. Do duodena ústí vývody pankreatu, ze kterého přichází trávicí enzymy proteázy, lipázy a amylázy. Pankreatická lipáza je citlivá na změny pH a může být u nemocných CF inaktivována z důvodu hyperaciditidy a nedostatku bikarbonátu. (Vávrová a Bartošová, 2009)

Mekoniový ileus je neonatální intraluminální obstrukce. Objevuje se u 10–20 % novorozenců s CF a často bývá prvotním příznakem. Projevuje se do 48 hodin po narození zvracením s příměsí žluči, výrazně nafouklým břichem a opožděným odchodem mekonia (Jakubec, 2006). Příčina mekoniového ilea bývá spojena s pankreatickou insufiencí, kdy je snížena produkce trávicích enzymů, ale může nastat i v případě fyziologicky funkčního pankreatu. Obstrukce mekoniovou zátkou bývá lokalizována nejčastěji v terminálním ileu. Dochází k dilataci střeva, které může ve vážných případech i prasknout. (Vávrová, 2006)

K obstrukci střev může dojít i v pozdějším věku, v tom případě se pak mluví o distálním intestinálním obstrukčním syndromu (DIOS). Na vzniku DIOS se podílí několik faktorů, jako je například tvorba abnormálního intersticiálního mucinu, patologické hospodaření organismu s vodou a ionty či prodloužená doba průchodu stravy střevy. Dochází k usazování hustého střevního hleny na stěně střeva, a tím nastává zužování prostoru až nakonec dojde k úplné obstrukci střeva. Ve střevech dochází nejčastěji k obstrukci v terminálním ileu, slepém střevě nebo ve vzestupném tračníku (Vávrová, 1999). DIOS se projevuje křečovitými bolestmi břicha, nauzeu, zvracením, nadýmáním, nafouklým břichem, steatoreou nebo zácpou. DIOS se objevuje u 10–30 % nemocných CF.

Méně častou komplikací u nemocných CF je invaginace, která nastává u dětí ve vyšším věku než u dětí bez CF. Typickými projevy invaginace je kolikovitá bolest střeva a zvracení. Invaginace tenkého střeva může v některých případech provázet DIOS a zánět apendixu. (Vávrová, 2006)

U nemocných CF dochází k nižšímu výskytu zánětu apendixu neboli apendicitidy oproti lidem, kteří CF nemají. Průběh apendicitidy se u nemocných CF liší průběhem a je u nich vyšší riziko vzniku komplikací, například apendikálního abscesu. Je to způsobené užíváním antibiotik, které mohou potlačovat příznaky akutní apendicitidy a ta přechází do chronické formy, která bývá často pozdě diagnostikována. (Vávrová, 1999)

#### **5.4.2.5 Tlusté střevo**

V roce 1994 byl popsán případ, kdy u nemocného CF došlo k fibrotizujícímu procesu a následnému zúžení lumen tračníku. Tento jev se nazývá fibrotizující kolonopatie. Předpokládá se, že fibrotizující kolonopatie nastane po předchozím užití vysokých dávek pankreatické substituce nad hodnoty 10 000 j. lipázy/kg/den (Jakubec, 2006). Klinické projevy fibrotizující kolonopatie obecně připomínají DIOS. Vyskytuje se bolest břicha, průjmy nebo se může objevit ve stolici krev (Vávrová, 1999). *„Nemocní si stěžují na trvalou břišní bolest, která pramení ze striktury ileocekální chlopně. Striktura ale může být i v céku a v pravém tračníku. Histologické vyšetření prokáže fibrózu ve výše popsaných oblastech trávicího traktu.“* (Lukáš, 2014, s. 632).

U dětí, kterým ještě nebyla CF diagnostikována, a tudíž není ani léčena, se častěji vyskytuje prolaps rekta neboli výhřez konečníku. Nejvyšší výskyt prolapsu rekta je mezi 12 až 30. měsícem věku. (Vávrová, 1999)

#### **5.4.2.6 Játra a žlučové cesty**

V některých případech může být prvním příznakem CF u novorozenců prodloužená hyperbilirubinémie s vysokým podílem konjugovaného bilirubinu. Typickým klinickým obrazem je prolongovaná novorozenecká žloutenka. (Muntau, 2014)

V průběhu puberty se jaterní onemocnění rozvíjí přibližně u 20 % nemocných CF. Kvůli mutaci CFTR dochází k zahuštění žluči ve žlučovodech a jejímu následnému městnání. Nastává zánět jaterních buněk a rozvíjí se biliární fibróza až jaterní cirhóza. Tento stav však může probíhat asymptomaticky (Vávrová a Bartošová, 2009). Jaterní

postižení může doprovázet hepatomegalie, splenomegalie a portální hypertenze. (Vávrová, 1999)

U nemocných CF se vyskytuje tzv. mikrožlučník. Ve žlučníku se u 10–20 % nemocných CF tvoří kameny. Typickým projevem cholelithiázy je recidivující bolest břicha. Žlučový kámen může dále způsobit obstrukci žlučovodu, což se projeví bolestí v pravé horní části břicha. (Vávrová, 2006)

### **5.4.3 Reprodukční systém**

S neprospíváním dětí s CF také souvisí pozdní nástup puberty. Až u 98 % mužů s CF dochází k atrofii vasa deferentia, nadvarlat a semenných váčků, což má za následek azoospermii a vede to k neplodnosti. (Muntau, 2014). CF nemá vliv na normální sexuální život nemocného. V případě plánovaného rodičovství však nemůže partnerka s partnerem s CF počít přirozenou cestou. Je to způsobeno obstrukcí vývodných cest hustým hlenem, a tak se spermie nedostanou do ejakulátu (Vávrová, 1999). K vyšetření plodnosti slouží spermioqram. V případě průkazu nepřítomnosti spermií v ejakulátu mohou být využity metody asistované reprodukce. V těchto případech je přibližně 35% pravděpodobnost, že dojde k oplodnění (Fila, 2014).

U žen s CF může být plodnost snížena z důvodu tvorby vazkého hlenu v děložním hrdle. Dále se u nich mohou vyskytovat ve větší míře ovariální cysty (Johannesson, 2002). Nemocné CF však mohou otěhotnět přirozenou cestou nebo můžou také využít metody asistované reprodukce. Nejprve by se mělo zvážit, zda zdravotní stav ženy je vhodný k těhotenství. Rozhodně se nedoporučuje otěhotnět, pokud nemocná CF trpí plicní hypertenzí, hyperkapnií a klidovou hypoxemií. Relativní kontraindikací gravidity je diabetes mellitus, který musí být v průběhu těhotenství pravidelně kontrolován orálním glukózo-tolerančním testem. (Fila, 2014)

### **5.4.4 Kostní systém**

U nemocných CF není dostatečně vstřebáván vápník a vitamin D z potravy ve střevech a nedochází tak k vyvinutí pevných kostí. Zároveň se u nemocných CF vyskytují respirační acidózy a chronické záněty, což zvyšuje kostní resorpci. Tyto faktory vedou v pozdějším věku k rozvoji osteoporózy a osteopenie. S osteoporózou souvisí

výskyt komplikací, jako jsou například časté fraktury kostí. V případě transplantace plic může osteoporóza představovat velké riziko. (Vávrová, 2006)

U nemocných CF z důvodu hypoxie dochází k deformaci konečků prstů, které poté vypadají jako paličky a nehty mají tvar hodinového sklíčka. Kvůli patologickým procesům v respiračním systému dochází i ke změně tvaru hrudníku. Zada se zakulacují a zvětší se předozadní průměr hrudníku, který dostává soudkovitý tvar. (Vávrová a Bartošová, 2009)

U dospělých s CF se poměrně často vyskytuje skolióza. Dále se u nich může objevovat s CF asociovaná artropatie hlavně u velkých kloubů, přičemž dochází k deformaci a destrukci kloubu. (Muntau, 2014)

#### **5.4.5 Potní žlázy**

Jak již bylo zmíněno výše, u nemocných CF dochází až k 5x většímu vylučování solí potem než u lidí bez CF. U dětí s CF se mohou usazovat krystalky solí na čele, nebo mohou být patrné bílé skvrny na postýlce pod nimi (Vávrová, 2006).

Kvůli zvýšenému pocení hrozí dětem šok z horka či hyponatremický šokový stav. Dětem je proto vhodné přidávat do potravy více soli, aby ztráty solí potem nebyly tak veliké. Nemocní CF by se měli vyvarovat činností a okolnostem, které by vedly ke zvýšenému pocení, jako je například saunování či zaměstnání v horkém prostředí. (Vávrová, 1999)

#### **5.4.6 Imunitní systém**

Časté záněty respiračního systému mohou narušit imunitní systém, a v těle se tak projeví autoimunitní reakce. Mezi autoimunitní onemocnění podmíněná CF patří hypertrofická plicní osteoartropatie (také Pierre-Marie-Bambergerův syndrom), která postihuje hlavně kolenní klouby, dále erythema nodosum, vaskulitidy či Crohnova choroba. (Vávrová, 1999)

### 5.4.7 Srdce

Velmi vzácnou komplikací CF je kardiomyopatie. Dochází k multifokální fibróze levé komory, což může vést k následnému selhání srdce. Kardiomyopatie se nejčastěji projevuje mezi 1. – 2. rokem života a je v některých případech doprovázena edémem a lymfatickou stázou v lymfatických cévách srdce. (Zimmermann et al., 1982)

## 5.5 Diagnostika CF

Prvním krokem k diagnostice CF je klinické podezření. U novorozenců a miminek může být prvotním projevem CF slaná pokožka, prolongovaná novorozenecká žloutenka, mekoniový ileus nebo pomalé přibývání na hmotnosti.

U starších dětí mohou být projevem CF různé respirační příznaky, jako je například chronická rýma, hvízdavý kašel či časté infekce. Mezi gastrointestinální příznaky se řadí mastná stolice, neprosívání dítěte, prolaps rekta a DIOS. Dále se CF u starších dětí může projevit hyponatremickou dehydratací a hypoproteinemickými edémy.

U teenagerů a dospělých bývá prvotním projevem CF průkaz azoospermie, což může být doprovázeno respiračními obtížemi, chronickou sinusitidou nebo vysokou koncentrací elektrolytů v potu. (Vávrová, 1999)

### 5.5.1 Potní test

Potní test byl zaveden v 50. letech 20. století Gibbonem a Cookem. Tito autoři vytvořili pilokarpinovou iontoforézu, která umožňovala zjistit množství chloridů v potu. (Jakubec, 2006)

*„Potní test spočívá v stimulaci pocení pilokarpinovou iontoforézou, ve sběru potu a kvantitativní analýze chloridů a natria nebo pouze chloridů. Lze jej provést ambulantně. Jiný způsob získávání potu není přípustný.“ (Vávrová, 1999, s. 30)*

Místo, ze kterého se bude odebírat pot, se nejprve pečlivě očistí destilovanou vodou. Odběr potu se provádí na filtrační papír nebo kapilárou v průběhu 1 hodiny.

Test by se neměl provádět u dětí mladších než 6 týdnů, protože pak může dojít k vydání falešně pozitivního výsledku. (Veeze, 1995)

Fyziologické hodnoty koncentrace chloridů v potu jsou nižší než 40 mmol/l. Patologické koncentrace chloridů v potu jsou vyšší než 60 mmol/l. Koncentrace mezi fyziologickými a patologickými hranicemi se nazývají hraniční hodnoty. Takové koncentrace se vyskytují u mírných forem CF. Dále se ale mohou vyskytovat i u osob, které CF nemají, ale trpí jinými onemocněními, jako je například hypotyreóza, nefrotický syndrom nebo těžká malnutrice. Někdy se hraniční hodnoty mohou vyskytovat i u zcela zdravých lidí. (Fila, 2014)

Každý pozitivní výsledek se musí opakovat, aby se ověřilo, zda nedošlo při testu k falešně pozitivnímu výsledku. Takovéto prověření se dělá ve specializovaných laboratořích, které provádí více než 250 potních testů ročně. (Vávrová, 1999)

## **5.5.2 Molekulárně genetické vyšetření**

Molekulárně genetické vyšetření se provádí v akreditované molekulárně genetické laboratoři. Vyšetřovaným vzorkem je nejčastěji žilní krev, ze které se izoluje DNA leukocytů. Vyšetření mutací CFTR se diagnostikuje nepřímou či přímou metodou. (Vávrová, 2014; Jakubec, 2006)

### **5.5.2.1 Nepřímá diagnostika**

V nepřímé diagnostice mutací genu CFTR se využívají genové markery. Marker je úsek DNA, který se dědí stejně jako mutace genu, avšak marker se na samotném onemocnění nepodílí. Markery se vyšetřují u dítěte, u kterého se CF má diagnostikovat, a u rodičů, případně se vyšetřují i ostatní členové rodiny. (Vávrová, 1999)

Nepřímá diagnostika se využívá, pokud nelze nalézt mutaci přímou diagnostikou nebo pokud přímá diagnostika není možná, například u plodu v prenatální diagnostice. Markery mají 99% diagnostickou jistotu. (Vávrová, 2009)

### **5.5.2.2 Přímá diagnostika**

Principem přímé diagnostiky mutace genu CFTR je kaskádovité vylučování nejčastějších mutací CFTR v dané populaci. Diagnóza CF je potvrzena naleznutím 2

mutací CFTR. Pokud je nalezena pouze jedna mutace, dochází k hledání méně časté mutace sekvenováním DNA nebo jinou molekulárně genetickou metodou, jako je například nepřímá diagnostika. (Vávrová, 2014)

Přímá diagnostika vykazuje 100% diagnostickou jistotu. Tuto metodu lze využít i v rodině, kde dítě s genetickou mutací zemřelo, a tím pádem ho nemůžeme vyšetřit, nebo v rodinách, kde nelze vyšetřit jednoho z rodičů, ale můžeme vyšetřit potomka s genetickou vadou. (Vávrová, 1999)

Přímá diagnostika mutací se provádí také u příbuzných osoby, u které byla CF diagnostikována, u dárců pohlavních buněk nebo při podezření na „CFTR-related“ onemocnění. Dále by se měli nechat vyšetřit oba partneři, kteří plánují těhotenství, v případě, že u jednoho z nich byla nalezena aspoň jedna mutace genu CFTR. (Fila, 2014)

### **5.5.3 Měření transepiteliálního rozdílu potenciálů**

Měření transepiteliálního rozdílu potenciálů je metoda, která je složitá, a proto se neprovádí na všech pracovištích, ale pouze v několika specializovaných laboratořích v Evropě. (Vávrová, 2014)

Nosní sliznice se podílí na regulaci složení tekutin a obsahu sodných iontů a chloridů v tekutinách v organismu. Sodné ionty a chloridy přestupují přes membrány aktivním transportem, a dochází tak k vytvoření transepiteliálního potenciálu, který lze měřit *in vivo*. (Rosenstein a Cutting, 1998)

U této metody se patologické a fyziologické hodnoty poměrně překrývají, přesto ale zkušená pracoviště považují metodu transepiteliálního rozdílu potenciálů za užitečnou. (Vávrová, 1999)

### **5.5.4 Průkaz insuficience exokrinního pankreatu**

Průkaz insuficience exokrinního pankreatu není pro diagnostiku CF podstatný, ale je vhodné průkaz provést kvůli zavedení následné substituční léčby pankreatickými enzymy. (Vávrová, 2014)

Fyziologicky se z potravy vstřebává 95 % tuků, ale u CF nedochází k dostatečnému vstřebávání a projevem je mastná stolice. Obvykle se provádí test na elastázu 1 ze vzorku stolice. Tento test je relativně specifický a jednoduchý, avšak v případě lehkého poškození exokrinního pankreatu není dostatečně citlivý. (Dítě et al., 2015)

### **5.5.5 Prenatální diagnostika**

Prenatální diagnostika CF je založena na vyšetření mutace genu CFTR u plodu v průběhu těhotenství, a to již od 11. týdne gravidity. Výsledek je znám nejdéle do 3 týdnů od vyšetření plodové vody. V případě průkazu mutace CFTR lze přerušit těhotenství nejdéle ve 24. týdnu těhotenství. Mezi metody prenatální diagnostiky CF patří nepřímá diagnostika, přímá diagnostika a preimplantační genetická diagnostika. (Vávrová, 2006)

*„V rodinách, kde jsou určeny obě mutace, je možno provést přímou prenatální diagnostiku už v 11. – 15. týdnu těhotenství se 100% diagnostickou jistotou.“ (Vávrová, 1999, S. 34)*

### **5.5.6 Preimplantační genetická diagnostika**

Preimplantační genetická diagnostika je jednou z nejnovějších metod pro prevenci CF a další závažná genetická onemocnění. Embryo, které vzniklo oplozením vajíčka *in vitro*, je tvořeno po několika dnech 6–8 buňkami. Embryo se odeberou až 2 buňky a zjistí se, zda je přítomna mutace. Do dělohy matky se vloží pouze ta embrya, která ve své genové informaci nenesou mutaci CFTR. Díky této metodě se předejde přerušení těhotenství postižených plodů v 11. – 24. týdnu těhotenství. (Vávrová, 1999)

Preimplantační genetická diagnostika představuje významný pokrok z etického hlediska. Jedná se o metodu, která je dostupná i v České republice. Z buňky embrya se získá pouze malé množství DNA, což zvyšuje riziko vydání falešně pozitivních či falešně negativních výsledků, proto by se tato metoda měla provádět pouze v laboratoři s kvalitním molekulárně genetickým zázemím a zkušeným personálem. (Vávrová a Bartošová, 2009)



### **5.5.7 Novorozenecký screening**

*„Diagnózu je třeba stanovit co nejdříve, nejlépe v prvních 2 měsících života. To umožňuje celoplošný novorozenecký screening, který byl v České republice zaveden 1. 10. 2009.“ (Vávrová, 2014, s. 49)*

Vzorkem pro novorozenecký screening je kapka krve z paty novorozence odebraná 72–96 hodin od narození. Diagnostika CF probíhá dvěma kroky. V prvním kroku se v tzv. suché kapce stanovuje hladina imunoreaktivního trypsinu (IRT). V případě naměření vyšších hladin IRT nastává podezření na CF a je nutno v druhém kroku provést další vyšetření. Molekulárně genetickými metodami se hledá přítomnost mutace genu CFTR. Pro toto vyšetření se používá stejná kapka krve. V případě, že u novorozence není prokázána mutace pro CF, provede se znovu odběr a zopakuje se novorozenecký screening, aby se případně vyloučil falešně negativní výsledek. Pokud se u novorozence najde aspoň jedna mutace pro CF, provede se potní test. (Skalická, ©2016-2018)

### **5.5.8 Diferenciální diagnostika**

V některých případech prvotní projevy CF nemusí primárně vyvolat podezření na CF a mohou být zaměněny za jiné onemocnění. Nejčastěji se zaměňují respirační obtíže se sinobronchiálním syndromem nebo astmatem, které ale nereagují na následnou léčbu. Obtíže v gastrointestinálním traktu se zaměňují za celiakii nebo v případě hypoalbuminemických otoků může být diagnostikován nefrotický syndrom. (Vávrová, 2014)

## **5.6 Terapie CF**

Pro CF je velice důležité včas zahájit léčbu, čímž dochází ke zvýšení šance na kvalitní a relativně dlouhý život. V případě, že je CF pozdě diagnostikována, jsou již přítomny komplikace, které mohou být vysokým rizikem pro nemocného CF. (Skalická, 2014)

Základním principem léčby CF využívaným již od 60. let 20. století postup tří pilířů. Prvním pilířem je zprůchodnění dýchacích cest inhalací a následnou fyzioterapií,

druhým pilířem je agresivní antibiotická léčba sloužící k potlačení infekcí a zánětů a třetím pilířem je vysokokalorická strava společně s užíváním substitucí pankreatických enzymů. (Fila, 2014)

Moderní léčba CF je považována za vysoce agresivní, protože nemocní CF musí užívat silné medikamenty ve vysokých dávkách a provozovat i jiné léčebné metody. Tento postup se dlouhodobě osvědčil a dovoluje nemocným CF vést relativně normální život. (Vávrová a Bartošová, 2009)

### **5.6.1 Terapie respiračních projevů**

Infekce respiračního systému bývá nejčastější příčinou úmrtí nemocných CF, proto by na léčbu a prevenci infekcí a zánětů v dýchacím systému měl být brát nejvyšší zřetel. (Vávrová, 2014)

Hlavním principem prevence infekce je separace pacientů podle druhu infekce. Je nutné separovat nemocné infikované *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* od nemocných neinfikovaných. Další důležitou zásadou prevence u pacientů s CF je očkování. Nemocní CF jsou očkováni podle běžného očkovacího schématu. Dále se nechávají očkovat proti chřipce a *Pseudomonas aeruginosa*. (Vávrová et al., 2007)

*„Předpokladem úspěchu antimikrobiální léčby je správná a časná diagnostika infekce dýchacích cest na základě vyšetření sputa, aspirátu sekretu dýchacích cest případně bronchoalveolární laváže. Proto doporučujeme vyšetřovat sputum 1x měsíčně, rozhodně ne v delších intervalech než 3 měsíce.“ (Vávrová et al., 2007, s. 23)*

#### **5.6.1.1 Péče o průchodnost dýchacích cest**

Péče o průchodnost dýchacích cest se skládá ze dvou hlavních kroků, a to ze zředování hlenu a z fyzioterapie.

##### *Zředování hlenu*

Hustý hlen se usazuje na sliznici dýchacích cest, hromadí se zde a zužuje jejich průsvit. Je nutné, aby byl hlen zředěn a tím lépe odstraněn. Zředování se provádí inhalací mukolytik, popřípadě se mukolytika mohou užívat perorálně. (Vávrová, 1999)

Mukolytika rozštěpí disulfidické vazby glykoproteinů, které tvoří součást hlenu. Hlen se tak stává méně viskóznějším a zvyšuje se průchodnost dýchacích cest. Jak již bylo zmíněno, mukolytika se inhalují. K inhalaci se používá kvalitní nebulizátor, který je velice důležitý pro účinnost léčby. Účinnost inhalace také zvyšuje pravidelná hygienická údržba nebulizátoru (Vávrová et al., 2007). Principem nebulizátorů je přeměna tekutého léku na mlhu nebo suspenzi malých částic. V případě, že jsou tvořeny suspenze větších částic, než je doporučováno, dochází k jejich vychytávání v horních cestách dýchacích a inhalace se tak stává neúčinnou. (Vávrová, 1999)

Pro dlouhodobé inhalace se používají specifická mukolytika pro léčbu CF. Pro výjimečné inhalace v době většího zahlenění nemocného CF se využívají běžná mukolytika jako například N-acetylcystein nebo ambroxol. Nemocní CF inhalují 2 – 3x denně 3-5 ml roztoku medikamentu. (Tajovská, 2013)

Amilorid působí jako blokátor reabsorpce natria. To znamená, že zadržuje v dýchacích cestách vodu a tím podporuje mukociliární clearance (Vávrová, 2014). Milimolární roztok amiloridu se inhaluje. V České republice je běžně zařazován do léčby nemocných CF, ale ve světě jeho využití není tak časté. Důvodem nevyužívání amiloridu je nejspíše jeho krátká doba působení, která se pohybuje okolo 40 minut.

Na počátku 90. let 20. století byla zavedena léčba pomocí rekombinantní lidské DNAzy (rh-DNAza), která se osvědčila v případě výskytu hnisavého hlenu. Rh-DNAza štěpí v hlenu DNA z rozpadlých polymorfonukleárů a dochází ke zkapalnění hlenu. Rh-DNAza se inhaluje 1x denně. V případě vyššího zahlenění nemocného CF je nutná inhalace 2x denně. (Skalická, 2014)

V posledních letech se využívá hypertonická sůl v 7% koncentraci, která zvyšuje koncentraci iontů v sekretu dýchacích cest. Dochází ke zvlhčení hlenu a podpoře mukociliární clearance. Hypertonická sůl má i protizánětlivé účinky (Vávrová et al., 2007). Nevýhodou je ale možný vznik bronchospasmu, proto se doporučuje nemocnému CF před inhalací podat bronchodilatancia. (Vávrová, 2014)

### *Respirační fyzioterapie*

Pro udržení průchodnosti dýchacích cév je nutná respirační fyzioterapie. Jedná se o specifická respirační cvičení, která následují většinou po inhalaci. Mezi metody

respirační fyzioterapie patří aktivní cyklus dechových technik, autogenní drenáž, PEP systém dýchání (positive expiratory pressure system), inhalace v kombinaci s drenážní technikou a respirační handling. (Vávrová, 2014)

Respirační fyzioterapie jsou techniky, které slouží k usnadnění expektorace sputa a snižují tím bronchiální obstrukci. Aby byly cvičební techniky prováděny správně, je nutné učit se je od zkušeného fyzioterapeuta. (Tajovská, 2013)

### **5.6.1.2 Léčba infekcí dýchacích cest**

Antibiotická léčba nemocných CF je označována za agresivní, protože je nasazována ve vysokých dávkách již od prvního náznaku infekce. Antibiotika se předepisují širokospektrá a s protistafylokokovým účinkem. Léčba antibiotiky by neměla být kratší než 14 dní. (Skalická, 2014)

V případě prvního záchytu *Pseudomonas aeruginosa* se nasazuje perorální léčba ciprofloxacinem se současnou inhalací kolistinu nebo tobramycinu. Léčba trvá 3 týdny až 3 měsíce. Cílem je předejít nebo oddálení chronických infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa* (Vávrová, Bartošová, Fila, 2007). V případě chronických infekcí je nasazována trvalá inhalace kolistinu nebo tobramycinu, která může být kombinována s intravenózními antibiotiky. Léčba chronických infekcí *Pseudomonas aeruginosa* trvá 14 dní a je opakována 3 – 4x ročně. (Vávrová, 2014)

Velice nebezpečným původcem infekcí je komplex *Burkholderia cepacia*. Bcc vykazuje rezistenci na řadu antibiotik. Prokázalo se, že v aspoň jedné kombinaci tří různých antibiotik byl každý kmen Bcc citlivý. V případě chronických infekcí způsobených Bcc se léčí pouze exacerbace infekce. (Vávrová et al., 2007)

Infekce způsobené *Staphylococcus aureus* se léčí perorálně antibiotiky podle citlivosti. U chronických infekcí způsobených patogeny *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia* a *Achromobacter xylosoxidans* se léčí pouze exacerbace infekce antibiotiky podle citlivosti. U infekcí způsobených atypickými mykobakteriemi se k léčbě využívají kombinace antituberkulotik a antibiotik. K léčbě infekcí způsobených *Candida* sp. a *Aspergillus* spp. se využívají antimykotika. (Vávrová, 2014)

### **5.6.1.3 Protizánětlivá léčba**

Cílem protizánětlivé léčby je potlačení chronického zánětu, který poškozuje plicní parenchym. Zásadní protizánětlivý význam se přisuzuje antibiotikům. (Vávrová, 2014)

U nemocných CF ze začátku onemocnění nebo u nemocných CF s mírnými příznaky má příznivé účinky ibuprofen, který může být užíván dlouhodobě. (Tajovská, 2013)

Protizánětlivé účinky vykazují i kortikosteroidy, u kterých je doporučeno pouze krátkodobé užívání, protože mají negativní dopad na růst a plicní funkce (Tajovská, 2013). Jsou předepisovány pouze v takových stavech, kdy nezabírá jiná léčba. Inhalační kortikosteroidy jsou předepisovány pouze nemocným CF, u kterých se objevují příznaky astmatu. (Vávrová, 2014)

U nemocných CF s chronickou infekcí způsobenou *Pseudomonas aeruginosa* se osvědčilo dlouhodobé užívání azitromycinu, který je užíván 3x týdně. (Tajovská, 2013)

### **5.6.1.4 Transplantace plic**

Transplantace plic u nemocných CF byla v České republice zavedena roku 1997. (Vávrová, 2014)

Na čekací listinu pro transplantaci plic se zařazují nemocní CF, u kterých onemocnění došlo do konečného stadia a jiná léčba není již možná. Pro zařazení na listinu je nutné splňovat kritéria pro transplantaci a musí být dále vyloučeny kontraindikace. Mezi absolutní kontraindikace patří například těžké systémové onemocnění či infekce, multiorgánové selhání nebo extrémní kachexie či obezita (Vávrová, 1999). Kolonizace kmeny *Burkholderia cepacia* představuje vysoké riziko vzniku posttransplantačních komplikací. (Skalická, 2014)

Transplantace plic je u nemocných CF poměrně úspěšná. Přibližně 55 % nemocných CF po transplantaci přežije 5 let. (Jakubec, 2006)

## **5.6.2 Terapie gastrointestinálních problémů**

Stav gastrointestinálního traktu a správná vysokokalorická strava mají výrazný vliv na průběh respiračního onemocnění.

### **5.6.2.1 Léčba pankreatické insuficience**

Pankreatickou insuficiencí trpí až 85 % nemocných CF a musí být u nich nasazena okamžitě léčba substitucí pankreatických enzymů. Substitute jsou podávány perorálně ve formě kapslí. Obal kapsle je tvořen pH senzitivní membránou, která zabraňuje uvolnění pankreatických enzymů v žaludku a k uvolnění dochází až v duodenu. Nejdůležitější složkou substitute pankreatických enzymů je lipáza. (Tajovská, 2013)

Dávkování substitute pankreatických enzymů je závislé na vzhledu stolice, frekvenci stolic a na změnách hmotnosti. Maximální denní dávka by neměla být vyšší než 10 000 j. lipázy/kg/den. (Jakubec, 2006)

### **5.6.2.2 Výživa**

Správná vysokokalorická strava významně zlepšuje prognózu CF a kvalitu života. Nemocní CF by měli přijímat o 30–50 % více stravy, než je doporučená denní dávka pro zdravou osobu. (Skalická, 2014)

Dětem s CF se doporučuje přisolovat stravu, aby se předešlo nedostatku solí. Příjem soli by měl být zvýšený hlavně v horkém počasí, při fyzické aktivitě nebo u průjmových onemocnění. (Vávrová, 1999)

Nemocní CF často trpí malabsorpcí. Nedostatečně se ze střeva vstřebávají tuky, bílkoviny a vitamíny rozpustné v tucích (A, D, E, K). Nemocným CF se doporučuje tučná strava jako například tučné sýry či jogurty. Tuky by měly tvořit 35–40 % a bílkoviny 25–30 % denního příjmu potravy. Typicky také u CF dochází k malabsorpci esenciálních mastných kyselin, které je vhodné přijímat ve vyšším množství. (Jakubec, 2006)

V některých případech je nasazována doplňková parenterální výživa například při přípravě na transplantaci plic či jater. (Vávrová, 1999)

### **5.6.3 Terapie komplikací**

Při pravidelných kontrolách je nutné snažit se zachytit komplikace způsobené CF nejlépe v začátku. Komplikace výrazně ovlivňují průběh CF a v některých případech mohou být příčinou smrti.

#### **5.6.3.1 Léčba CFRD**

Mezi časté komplikace patří diabetes mellitus přidružený k CF. U nemocných CF má CFRD větší důsledek na organismus, než je tomu u diabetiků bez CF. U CFRD nelze indikovat dietní opatření, protože u nemocných CF je důležité, aby přijímaly vysoké dávky potravy. Je nutné pravidelně monitorovat hladiny glykémie. CFRD se léčí pomocí inzulínu. (Skalická, 2014)

#### **5.6.3.2 Léčba onemocnění jater a žlučníku**

U postižení jater a žlučníku se doporučují dietní opatření, popřípadě jsou předepsány medikamenty jako například H<sub>2</sub>-blokátory, prokinetika či inhibitory protonové pumpy. (Jakubec, 2006)

Pro zlepšení funkce jater se využívá ursodeoxycholová kyselina (UDCA). V případě dlouhodobého užívání UDCA by mě být nemocnému CF podáván i taurin. UDCA se preventivně podává kojencům, kteří prodělali mekoniový ileus. (Vávrová, 1999)

V případě selhání jater je indikována transplantace jater. (Vávrová, 2014)

#### **5.6.3.3 Léčba DIOS**

Průběh léčby DIOS je závislý na závažnosti stavu. U mírných forem je podáván vyšší podíl vlákniny ve stravě a doporučuje se přijímat více tekutin, aby došlo k hydrataci organismu. Dále jsou podávány perorální mukolytika a zvýší se dávky substituce pankreatických enzymů. Těžké formy DIOS je nutné řešit operativně. (Fila, 2014)

## 5.6.4 Nové léčebné metody

V posledních letech došlo rozvoji v oblasti vývoje nových léčivých přípravků. Nové směry terapie by mohly výrazně zlepšit kvalitu života a prognózu nemocných CF. Budoucnost léčby CF spočívá v kauzálních lécích.

### 5.6.4.1 Genová terapie

Historie genetické terapie CF začíná v roce 1989, kdy by objeven gen CF. (Skalická, 2014)

*„Cílem genové terapie je použít vektor, který efektivně přivádí funkční CFTR DNA do jádra epitelálních buněk plic, takže funkční CFTR protein může být transkribován namísto mutovaného CFTR genu.“ (Martiniano et al., 2017, s. 5)*

Genová terapie je stále ve fázi klinického výzkumu, protože zatím nebyl nalezen zcela vhodný vektor. (Vávrová et al., 2007)

V roce 2015 byla ve Velké Británii publikována studie, kdy byl testován plazmidový neviróv vektor. Osoby, kterým byly podány vektory, vykazovaly zlepšení ve FEV1 o 3,7 % oproti osobám, kterým bylo podáváno placebo. (Martiniano et al., 2017)

### 5.6.4.2 Kauzální léčba

Kauzální léčba se zaměřuje na příčinu onemocnění. U kauzálních léků na CF rozlišujeme tzv. potenciátory a korektory defektního CFTR proteinu. (Skalická, 2014)

První prošel všemi fázemi klinického výzkumu preparát nazvaný ivacaftor, který je potenciátorem defektního CFTR proteinu. Ivacaftor je účinný u mutací, které mají nefunkční protein CFTR (např. mutace G551D), a zprůchodňuje u nich chloridový kanál. U nemocných CF s touto mutací dochází ke zlepšení funkce plic a snižují se exacerbace infekcí. (Vávrová, 2014)

Jiné klinické studie se zaměřují na léčbu nejčtenější mutace F508del. U této mutace chloridový kanál chybí, proto ivacaftor není účinný. V tomto případě je nutné dopravit do těla látky, které by stimulovaly vlastní tvorbu proteinu v buňce. Tyto látky



se souhrnně nazývají korektory defektního CFTR proteinu. Zatím nejvíce prozkoumaným korektorem je lumacaftor, který však není samotný účinný. V roce 2013 se spustila studie, která začala zkoumat kombinace lumacaftoru s ivacaftorem. Tato studie přinesla povzbudivé výsledky. (Skalická, 2014)

Další studie je zaměřena na mutace, které předčasně inhibují translaci proteinu CFTR, a tak vzniká kratší nefunkční protein. Nejvíce se zatím ve studii osvědčil ataluren, který zastaví předčasnou inhibici transkripce mRNA. (Skalická, 2014)

## **5.7 Prognóza**

Přestože je CF stále nevyléčitelným onemocněním, dá se v dnešní době léčit a tím je prodloužena doba života. Oproti minulosti došlo k velikému pokroku. V 50. letech 20. století se děti s CF nedožily ani jednoho roku života. Na počátku 21. století se nemocní CF dožívali v průměru 33–35 let. (Jakubec, 2006)

V dnešní době je úmrtí dětí s CF mladších jednoho roku života spíše vzácností. V roce 2012 byl průměrný věk dožití 41,1 let. Předpokládá se, že věk dožití bude s kvalitní léčbou a životním stylem stále stoupat. Pro příznivou prognózu je důležitá včasná diagnostika a okamžité zahájení léčby. (Vávrová, 2014)

## **5.8 Klub nemocných cystickou fibrózou**

Klub nemocných cystickou fibrózou neboli zkráceně Klub CF je spolek, jehož členy jsou nemocní CF a rodiny nemocného CF. Klub se snaží o zlepšení kvality života nemocných CF a také se zaměřuje na zvýšení informovanosti veřejnosti o CF.

Klub CF by založen v roce 1992 a původně nesl název Klub rodičů a přátel dětí nemocných cystickou fibrózou. V té době nebyly tolik dostupné informace o léčbě CF, jako je tomu dnes, a tak rodiče dětí s CF založili spolek, aby si mohli předávat praktické informace.

Dnes Klub CF poskytuje i jiné služby než pouze informace o nemoci. Nemocným CF nebo nemocným s CF related diseases poskytuje klub bezplatně sociální služby a poradenství.

Dále jsou řádným členům poskytovány finanční a materiální pomoci. V letošním roce uvolnil Klub CF na finanční pomoc nemocným CF 200 000,- Kč. V těžkých sociálních situacích může člen klubu požádat Klub CF o mimořádnou finanční pomoc.

Další službou, kterou Klub CF poskytuje je půjčování zdravotních přístrojů a pomůcek, jako jsou například inhalátory, nebulizátory či cévky. (Klub CF, ©2016-2018)

## **6. PRŮZKUM VEŘEJNOSTI**

V rámci bakalářské práce jsem se rozhodla provést průzkum veřejnosti o informovanosti na téma cystická fibróza, protože před prostudováním publikací o CF jsem sama o tomto onemocnění znala pouze málo faktů.

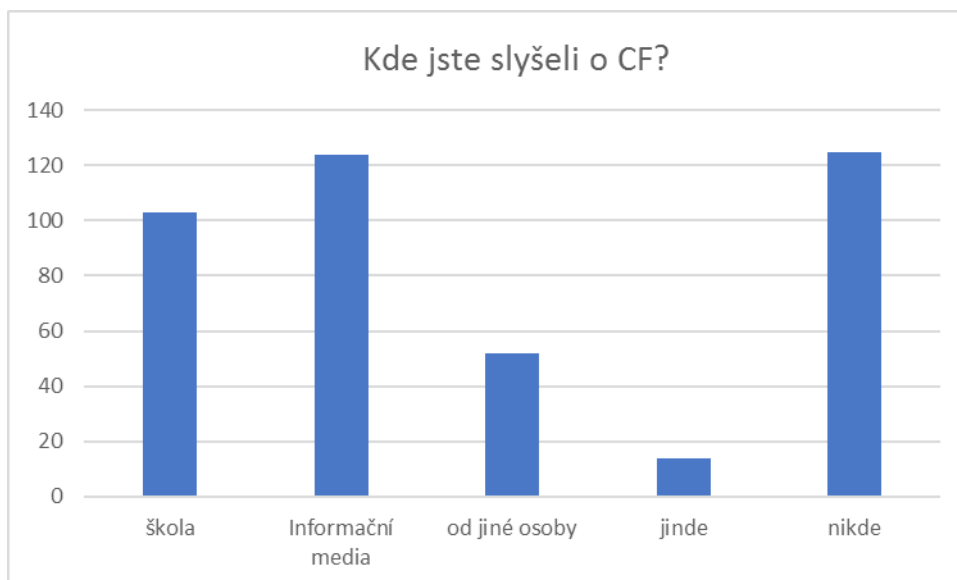
### **6.1 Použitý dotazník, vyšetřovaný soubor**

Průzkum probíhal formou vlastního anonymního dotazníku (viz příloha 15.1), na který odpovědělo 343 respondentů. Dotazník byl distribuován pomocí sociální sítě Facebook. Vyšetřovaný soubor nebyl nijak předem charakterizován, vyplnit dotazník mohl kdokoliv, kdo vlastní účet na dané sociální síti. Dotazník obsahoval uzavřené a polouzavřené otázky a dále otázky s mnohočetnou volbou odpovědí. V uzavřených otázkách bylo na výběr nejčastěji ze dvou nebo ze tří možností, ale v desáté otázce bylo na výběr dokonce ze sedmi možností. Respondenti odpovídali na otázky, které se týkaly základních informací o CF. Na konci dotazníku mě zajímalo, co si respondenti myslí o informovanosti o CF.

### **6.2 Výsledky průzkumu**

V první jsem se ptala, zda v životě slyšeli pojem cystická fibróza. Z 343 respondentů si 125 nevybavilo, že by někdy dříve tento pojem slyšeli.

Ve druhé otázce jsem se ptala zbylých 218 respondentů, kde všude pojem cystická fibróza slyšeli. V této otázce mohli odpovědět na více možností. 103 respondentů znalo pojem CF ze školy (24 ze střední zdravotnické školy, 5 ze zdravotnického lycea, 10 ze všeobecného gymnázia a 31 z vysokoškolského studia. Ostatní respondenti školu nespecifikovali.), 124 respondentů slyšelo o CF v informačních médiích, 52 respondentů se dozvěděli o CF od jiné osoby a 11 respondentů odpovědělo, že o CF se dozvěděli o CF v nemocnici nebo od lékaře. 3 respondenti dokonce odpověděli, že o CF poprvé slyšeli, když byla tato diagnóza stanovena jejich vnoučatům. Výsledky jsou přehledně znázorněny v grafu č. 1.



**Graf 1: Kde jste slyšeli o CF?**

Ve třetí otázce mě zajímalo, jaký mají respondenti vztah k CF. Dostali na výběr ze 3 možností. 96 % respondentů neznalo nikoho s CF. 3 % respondentů měla v blízkém okolí nemocného CF a 1 % respondentů byla CF diagnostikována. Výsledky jsou přehledně znázorněny v grafu č. 2.



**Graf 2: Jaký je váš vztah k CF?**

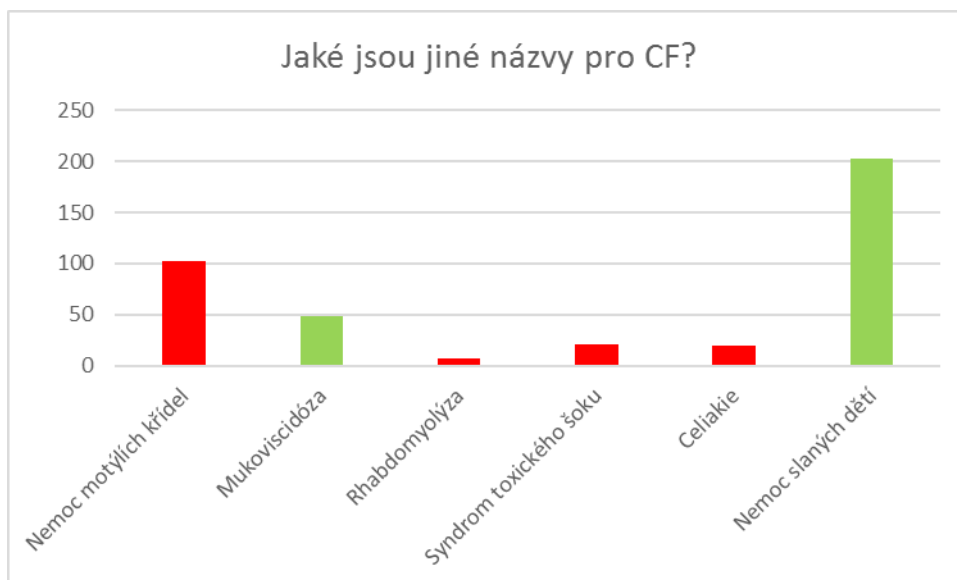
V čtvrté až desáté otázce jsem prověřovala znalosti respondentů o CF. Ti, kteří o CF nikdy neslyšeli, na tyto otázky také odpovídali.

Ve čtvrté otázce jsem se ptala, zda je CF onemocnění získané v průběhu života nebo zda je geneticky podmíněné. 89 % respondentů odpovědělo správně, že CF je dědičné. Zbýlých 11 % respondentů si myslelo, že CF se získá v průběhu života. Výsledky jsou přehledně znázorněny v grafu č. 3.



**Graf 3: CF je onemocnění získané/dědičné?**

Cystické fibróze se říká i jinými názvy, proto jsem se v další otázce na tyto názvy ptala. Respondenti měli na výběr několik možností, z nichž mohli vybrat jednu a více. 203 respondentů správně označilo možnost „nemoc slaných dětí“ a pouze 48 respondentů správně označilo možnost „mukoviscidóza“. Ostatní odpovědi byly chybné. Výsledky jsou přehledně znázorněny v grafu č. 4.



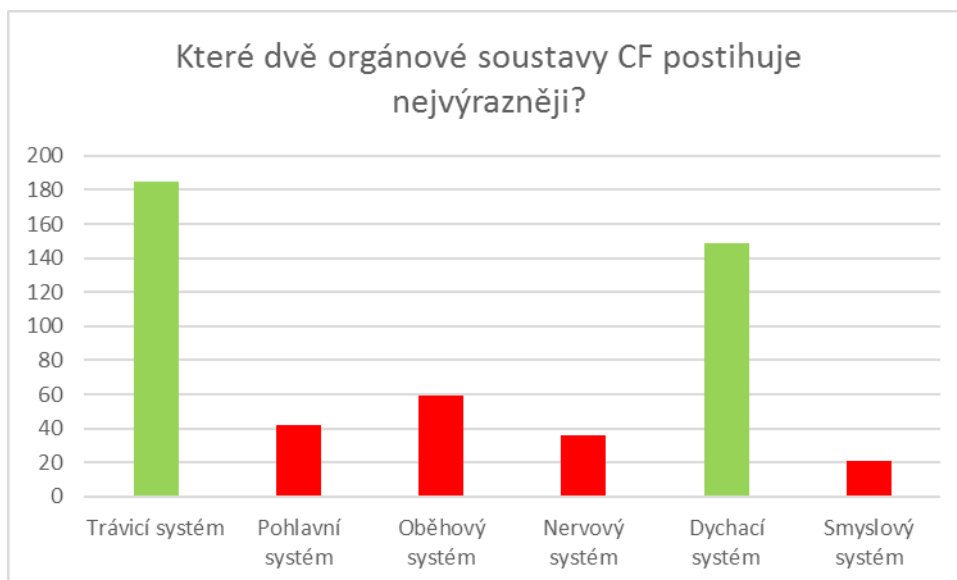
**Graf 4: Jaké jsou jiné názvy pro CF?**

V šesté otázce jsem po respondentech chtěla, aby označili všechny typické příznaky CF. Správné odpovědi byly časté infekce dýchacích cest, to odpovědělo 152 respondentů, vysoká koncentrace chloridů v potu odpovědělo 241 respondentů a poslední správnou odpovědí byl pomalý růst miminek, což odpovědělo 58 respondentů. Ostatní možnosti byly chybné. 21 respondentů si myslelo, že projevem CF je zvýšená pigmentace, 13 respondentů označilo možnost hluchota a 18 respondentů možnost slepota. 42 respondentů si myslelo, že typickým projevem jsou mimovolní pohyby. Výsledky jsou přehledně znázorněny v grafu č. 5.



**Graf 5: Jaké jsou typické příznaky CF?**

V sedmé otázce jsem žádala respondenty, aby označili dvě orgánové soustavy, které CF postihuje nejvýrazněji. 185 respondentů označilo správně trávicí soustavu a 149 respondentů označilo správně dýchací soustavu. 42 respondentů označilo pohlavní systém a 59 respondentů označilo oběhový systém. Tyto dvě soustavy mohou být cystickou fibrózou postiženy, ale v takto podané otázce se jedná o špatné odpovědi. Dalšími špatnými možnostmi byl nervový systém, který označilo 36 respondentů, a smyslový systém, který označilo 21 respondentů. Výsledky jsou přehledně znázorněny v grafu č. 6.



**Graf 6: Které dvě orgánové soustavy postihuje CF nejvýrazněji?**

V některých publikacích o CF jsem četla, že lidé, kteří o CF moc nevědí, si často myslí, že nemocní s CF jsou mentálně zaostalí. Z toho důvodu jsem se rozhodla zařadit danou otázku do mého průzkumu, abych si toto tvrzení potvrdila. Pouze 13 % respondentů odpovědělo, že nemocní CF nejsou mentálně zaostalí. Většina respondentů (87 %) si opravdu myslí, že CF doprovází mentální zaostalost. Výsledky jsou přehledně znázorněny v grafu č. 7.



**Graf 7: Je projevem CF mentální zaostalost?**

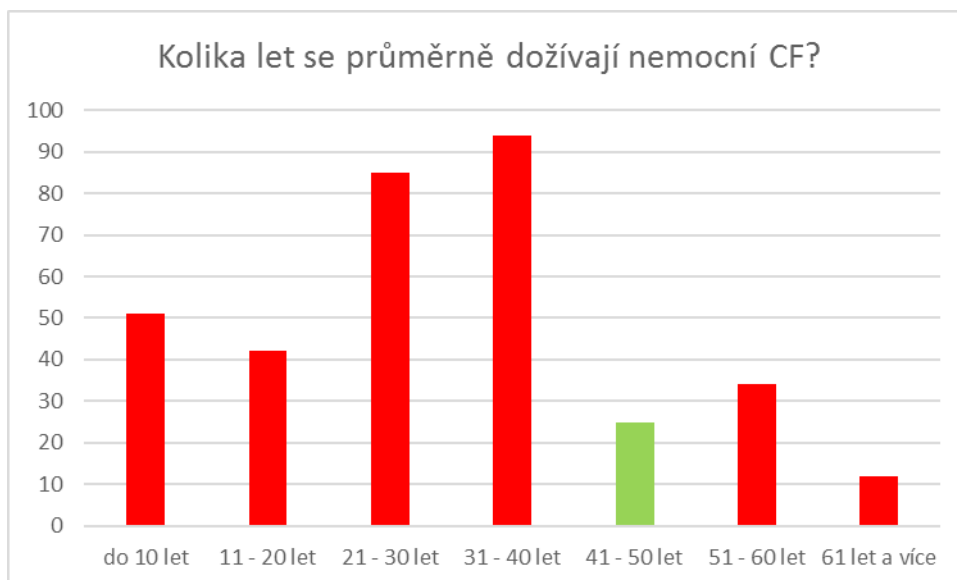


V deváté otázce jsem se ptala, zda lze CF vyléčit nebo se jedná o smrtelné onemocnění. CF můžeme léčit, ale ne zcela vyléčit. 87 % respondentů správně odpovědělo, že CF je nevyléčitelné onemocnění. Zbýlých 13 % si myslelo, že CF lze vyléčit. Výsledky jsou přehledně znázorněny v grafu č. 8.



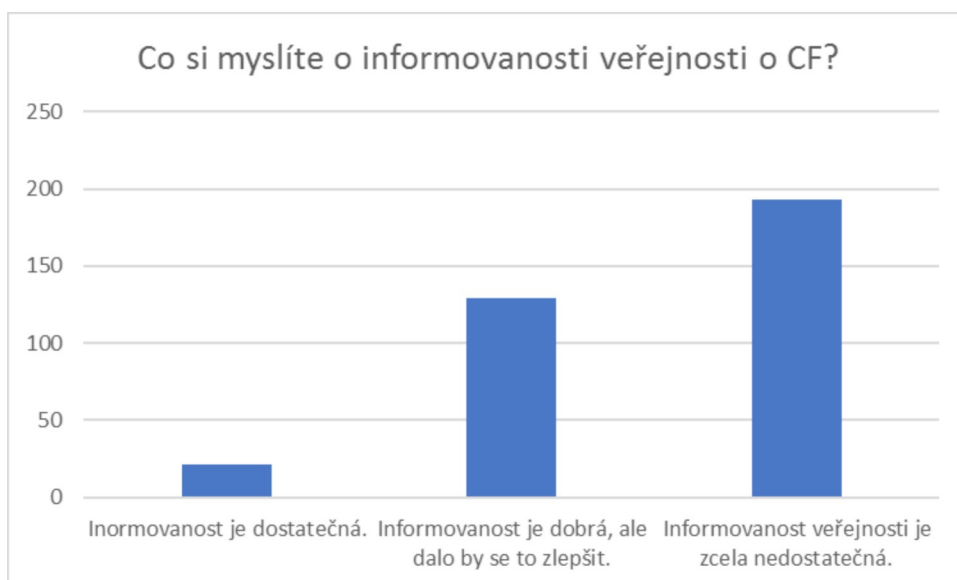
**Graf 8: CF je vyléčitelné nebo nevyléčitelné onemocnění?**

Desátá otázka byla zaměřena na věk dožití nemocných CF, který se v dnešní době pohybuje mezi 40–50. rokem života. 14,8 % respondentů si myslelo, že se nemocní CF nedožívají ani 10 let věku. 12,2 % respondentů si myslelo, že se nemocní CF dožívají 11–20 let. 24,8 % respondentů označilo možnost 21–30 let. Největší podíl respondentů (27,4 %) označilo možnost 31–40 let. Pouze 7 % respondentů označilo správně možnost 41–50 let. 10 % respondentů si myslelo, že se nemocní dožívají 50–60 let. 3,5 % respondentů si myslelo, že nemocní CF průměrně přežívají více než 60 let. Výsledky jsou přehledně znázorněny v grafu č. 9.



**Graf 9: Kolika let se průměrně dožívají nemocní CF?**

V poslední otázce jsem se ptala, co si myslí o informovanosti veřejnosti o CF. Pouze 6 % respondentů označilo možnost, že veřejnost je informována o CF dostatečně. 37,6 % respondentů si označilo možnost, že informovanost je dobrá, ale vše se dá zlepšit. Většina respondentů (56,3 %) byla toho názoru, že informovanost veřejnosti o CF je nedostatečná. Výsledky jsou přehledně znázorněny v grafu č. 10. K této otázce měli respondenti možnost vyjádřit se i vlastními slovy. Jejich názory jsou uvedeny níže v diskuzi.



**Graf 10: Co si myslíte o informovanosti veřejnosti o CF?**

## 6.3 Diskuze

V průzkumu mě překvapilo, že 36 % respondentů si vůbec nevybavilo, že by pojem cystická fibróza někdy v životě slyšeli. Podle mého názoru by veřejnost přinejmenším měla vědět základní informace, jako je například to, že CF je dědičné onemocnění a postihuje především respirační systém člověka.

Myslím si, že v této době je dostatek informací o CF. O CF se mluví v televizi, hlavně na televizích kanálech České televize 1 a 2, dále lze najít články a rozhovory i na internetových portálech či v odborných časopisech. Ti, kteří absolvují zdravotnické lyceum nebo střední školu se zaměřením na zdravotnictví, jistě také o cystické fibróze slyšeli.

Řekla bych, že neznalost základních faktů o CF není z důvodu nedostatku informací, ale hlavním problémem je nezájem lidí o dané informace.

V posední otázce dotazníku mi respondenti mohli napsat své názory na informovanost o CF. K některým bych se ráda v následujících řádcích vyjádřila.

**Názor 1: „Opravdu si nemyslím, že by každý měl vědět všechno o všem. Není to ani možné.“**

S tímto názorem souhlasím pouze z části. Opravdu není možné být důkladně informován o všech nemocech, které se ve světě vyskytují, ale člověk by měl mít aspoň základní přehled. Cystická fibróza je poměrně frekventované onemocnění, jelikož se ročně narodí 32–46 dětí s CF a každý 26. jedinec je nositelem pro mutaci genu CF (Vávrová, Bartošová, 2009), proto je vysoká pravděpodobnost, že se někdy v životě s nemocným CF setkáme. Je důležité, aby nevznikaly předsudky vůči nemocným CF. Jeden takový případ je uveden v názoru 3.

**Názor 2: „Není veřejnost jako veřejnost. V mém okolí jsou lidé o CF informováni, ale jinde třeba vůbec netuší, že cystická fibróza je nějaké onemocnění.“**

Jakmile je někomu blízkému diagnostikována CF, jeho příbuzní a blízcí se snaží co nejvíce informovat o daném onemocnění a stýkají se i s ostatními lidmi, kteří mají

vztah k CF. Je to pro ně velice důležité, protože jim to pomáhá vyrovnat se po psychické stránce s diagnózou. Dále také zjišťují, že se s CF dá vést poměrně kvalitní život.

***Názor 3: „Když můj vnuk nastupoval do školy a paní učitelka se dozvěděla o jeho nemoci, překvapilo mě, jak arogantně se k té situaci postavila. Řekla, že nemá čas na individuální péči a že jejich škola není zařízena pro výuku mentálně zaostalých. Informovanost tedy je rozhodně nedostatečná.“***

Tento názor mě velice zasáhl. Právě z tohoto důvodu by měli lidé znát aspoň základní informace o onemocnění. Překvapilo mě, že vysokoškolsky vzdělaný člověk, byť v jiném oboru, má takové názory na CF. Když paní učitelka o CF nic nevěděla, měla si nejprve nějaké informace zjistit, než se rozhodla dělat předčasné závěry. Pro rodinu nemocného dítěte to jistě nebylo příjemné.

Podle mého názoru by základní informace o cystické fibróze měly patřit do obecného přehledu znalostí. Předejde se tak předsudkům a nedopatřením, které by mohly být pro některé osoby velice nepříjemné.

## 7. ZÁVĚR

V teoretické části bakalářské práce byly uvedeny informace, které by měl znát každý, komu byla cystická fibróza diagnostikována, a všichni v jeho nejbližším okolí.

Byť se prognóza nemocných cystickou fibrózou výrazně v průběhu let zlepšila, cystická fibróza zůstává stále závažným a nevléčitelným onemocněním. V dnešní době je zdravotnictví na vysoké úrovni, a proto je většině nemocných cystická fibróza včas diagnostikována a také včas léčena. Moderní terapeutické trendy, které jsou neustále vyvíjeny, dovolují nemocným cystickou fibrózou vést poměrně kvalitní a dlouhý život, než tomu bylo v minulosti. Pro dobrou prognózu onemocnění je dále důležitá zodpovědnost rodiny nemocného. Musí být dodržován určitý denní režim, velice důležitá je správná vysokokalorická strava a fyzioterapie.

Vyrovnat se psychicky s diagnózou pomáhá rodinám a nemocným Klub CF, který nabízí sociální poradenství a také může poskytnou finanční pomoc. Dále se Klub CF podílí na informovanosti veřejnosti o tomto onemocnění a pořádá kulturní akce.

V praktické části byl proveden průzkum veřejnosti o informovanosti na téma cystická fibróza. Ukázalo se, že více než jedna třetina respondentů o cystické fibróze nikdy neslyšela. V dnešní době je informací o cystické fibróze dostatek a jsou všem dostupné. Z tohoto důvodu se domnívám, že problém v neinformovanosti není v nedostatku informací, ale nejspíše v nezájmu lidí. Základní informace o cystické fibróze by jistě měly patřit do obecného přehledu znalostí.

## 8. POUŽITÉ ZKRATKY

**Bcc** – Burkholderia cepacia

**CF** – cystická fibróza

**CFRD** – cystic fibrosis related diabetes – diabetes přidružený k cystické fibróze

**CFTR** – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – transmembránový regulátor vodivosti

**DIOS** – distální intestinální obstrukční syndrom

**DNA** – deoxyribonukleová kyselina

**FEV1** – jednosekundová vitální kapacita plic

**GIT** – gastrointestinální trakt

**IRT** – imunoreaktivní trypsin

**j.** – jednotka

**PEP** – positive expiratory pressure

**rh-DNAza** – rekombinantní lidská deoxyribonukleáza

**RSV** – respirační syncytiální virus

**UDCA** – ursodeoxycholová kyselina

## 9. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Mutace CFTR genu v České republice (%).....	13
Tabulka 2: Přehled hlavních projevů CF v dospělosti.....	17
Tabulka 3: Gastrointestinální a hepatální projevy a komplikace CF.....	21

## 10. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Dědičnost mutace CFTR, jeden z rodičů je nositelem mutace, druhý je zdravý.....	14
Obrázek 2: Dědičnost mutace CFTR, oba rodiče jsou nositeli mutace.....	15
Obrázek 3: Dědičnost mutace CFTR, jeden rodič má CF, druhý je zdravý bez mutace.....	15
Obrázek 4: Dědičnost mutace CFTR, jeden z rodičů má CF, druhý je nositelem mutace.....	16

## 11. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Kde jste slyšeli o CF?.....	43
Graf 2: Jaký je váš vztah k CF?.....	43
Graf 3: CF je onemocnění získané/dědičné?.....	44
Graf 4: Jaké jsou jiné názvy pro CF?.....	45
Graf 5: Jaké jsou typické příznaky CF?.....	46
Graf 6: Které dvě orgánové soustavy postihuje CF nejvýrazněji?.....	47
Graf 7: Je projevem CF mentální zaostalost?.....	47
Graf 8: CF je vyléčitelné nebo nevyléčitelné onemocnění?.....	48
Graf 9: Kolika let se průměrně dožívají nemocní CF?.....	49
Graf 10: Co si myslíte o informovanosti veřejnosti o CF?.....	49

## 12. SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1: Dotazník – Průzkum veřejnosti o informovanosti na téma cystická fibróza.....	59
---	----

### 13. POUŽITÁ LITERATURA

COUCE M., O'BRIAN T. D., MORGAN A., ROCHE P. C., BUTLER P. C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996, 81(3), 1267–1272.

DÍTĚ P., BOJKOVÁ M., ŠÍMOVÁ J. KIANIČKA B., KAPOUNKOVÁ K., HRABOVSKÝ V. Nejen nemoci pankreatu a jejich terapie pankreatickými enzymy. *Interní medicína pro praxi*. 2015, 17(5), 227-229.

FILA L. Cystická fibróza u dospělých. *Interní medicína pro praxi*. 2014, 16(2), 54-60.

GOVAN J. R. W., DERETIC V. Microbial Pathogenesis in Cystic Fibrosis: Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiological reviews*. 1996, 60(3), 539-574.

CHAABAN M. R., KEJNER A., ROWE S. M., WOODWORTH B. A. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: A comprehensive review. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2013, 27(5), 387-395.

JAKUBEC P. Cystická fibróza. *Interní medicína pro praxi*. 2006, 8(5), 235-239.

JAKUBEC P. Cystická fibróza. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2006. ISBN 80-244-1499-6.

JOHANNESSON M. Effects of pregnancy on health: certain aspects of importance for women with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2002, 1(1), 9-12.

LUKÁŠ K., ŽÁK A. Chorobné znaky a příznaky: diferenciální diagnostika. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-5067-5.

MAČÁK J., MAČÁKOVÁ J. Patologie. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0785-3.



MARTINIANO S. L., SAGEL S. D., ZEMANICK E. T. Cystic fibrosis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016, 28(3), 312-317.

MUNTAU A. *Pediatricie*. 2. české vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4588-6.

QUINTON P. M. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. *Physiological Reviews*. 1999, 79(1), 3-22.

ROSENSTEIN B. J., CUTTING G. R. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus. *The Journal of Pediatrics*. 1998, 132(4), 589-595.

SKALICKÁ V. Terapeutické trendy cystické fibrózy. *Pediatricie pro praxi*. 2014, 15(6), 340-343.

SNUSTAD D. P., SIMMONS M. J. *Genetika*. 5. aktualizované vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2009. ISBN 978-80-210-4852-2.

TAJOVSKÁ E. Cystická fibróza a současné možnosti léčby pohledem farmaceuta. *Praktické lékařství*. 2013, 9(6), 234-239.

TUHÁČKOVÁ M., CHLUMSKÝ J. Cor pulmonale chronicum. *Interní medicína pro praxi*. 2016, 18(2), 83-86.

VÁVROVÁ V. *Cystická fibróza v praxi*. Praha: Kreace, 1999. ISBN 80-902125-1-4.

VÁVROVÁ V. *Cystická fibróza*. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-0531-1.

VÁVROVÁ V. Cystická fibróza. In: KUBÁČKOVÁ, Kateřina a kol. *Vzácná onemocnění v kostce*. Praha: Mladá fronta, 2014, s. 43-57. ISBN 978-80-204-3149-3.

VÁVROVÁ V., BARTOŠOVÁ J. *Cystická fibróza: příručka pro nemocné a jejich rodiče*. 2., dopl. vyd. Praha: Professional Publishing, 2009. ISBN 978-80-7431-000-3.

VÁVROVÁ V., BARTOŠOVÁ J., FILA L. Možnosti léčby cystické fibrózy: 1. část. Klinická farmakologie a farmacie. 2007, 21(1), 22-26.

VÁVROVÁ V., BARTOŠOVÁ J., FILA L. Možnosti léčby cystické fibrózy: 2. část. Klinická farmakologie a farmacie. 2007, 21(2), 84-86.

VEEZE H. J. Diagnosis of cystic fibrosis. Netherlands Journal of Medicine. 1995, 46(6), 271-271.

WARK P. A. B., TOOZE M., CHEESE L., WHITEHEAD L., GIBSON P. G., WARK K. F., MCDONALD V. M. Viral infections trigger exacerbations of cystic fibrosis in adults and children. European Respiratory Journal. 2012, 40(2), 510-512.

WITT H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut. 2003, 52(2), 31-41.

YANKASKAS J. R., MARSHALL B. C., SUFIAN B., SIMON R. H., RODMAN D. Cystic Fibrosis Adult Care. Chest. 2004, 125(1), 1-39.

ZIMMERMANN A., STOCKER F., JÖHR M., TORRIANI R., CHASSOT J., WEBER J. W. Cardiomyopathy in cystic fibrosis: lymphoedema of the heart with focal myocardial fibrosis. Helvetica Paediatrica Acta. 1982, 37(2), 183-192.

## 14. INTERNETOVÉ ZDROJE

FERREIRA L. M. Cystic Fibrosis Statistics. Cystic fibrosis news today [online]. 2016 [cit. 2018-05-30]. Dostupné z: <https://cysticfibrosisnewstoday.com/cystic-fibrosis-statistics/>

Klub nemocných cystickou fibrózou z. s. [online]. ©2016-2018 [cit. 2018-06-27]. Dostupné z: <https://klubcf.cz/>

Právě nám diagnostikovali CF. Klub cystické fibrózy [online]. ©2016-2018 [cit. 2018-06-15]. Dostupné z: <https://klubcf.cz/prave-nam-diagnostikovali-cf/prave-nam-diagnostikovali-cf.html>

SKALICKÁ V. Novorozenecký screening cystické fibrózy v České republice. Klub cystické fibrózy[online]. ©2016-2018 [cit. 2018-06-25]. Dostupné z: <https://klubcf.cz/novorozenecky-screening-cf/novorozenecky-screening-cysticke-fibrozy-v-ceske-republice.html>

## 15. PŘÍLOHY

### 15.1 Příloha 1: Průzkum veřejnosti o informovanosti na téma cystická fibróza

1. **Slyšeli jste někdy o cystické fibróze?** (Vyberte jednu odpověď)
  - a. Ano
  - b. Ne
2. **Kde jste o cystické fibróze slyšeli?** (Vyberte jednu nebo více odpovědí)
  - a. Ve škole      Jaké škole:
  - b. V informačních médiích (TV, internet...)
  - c. Od jiné osoby
  - d. Jinde      Kde:
  - e. Nikde
3. **Jaký je váš vztah k cystické fibróze?** (Vyberte jednu odpověď)
  - a. Neznám nikoho s cystickou fibrózou
  - b. Mám blízkou osobu s cystickou fibrózou
  - c. Mám cystickou fibrózu
4. **Cystická fibróza je onemocnění získané nebo dědičné?** (Vyberte jednu odpověď)
  - a. Dědičné
  - b. Získané v průběhu života
5. **Jaké jsou jiné názvy pro cystickou fibrózu?** (Vyberte jednu nebo více odpovědí)
  - a. Nemoc motýlích křídel
  - b. Mukoviscidóza
  - c. Rhabdomyolýza
  - d. Syndrom toxického šoku
  - e. Celiakie
  - f. Nemoc slaných dětí
6. **Jaké jsou typické příznaky cystické fibrózy?** (Vyberte jednu nebo více odpovědí)
  - a. Časté infekce v dýchacím systému
  - b. Zvýšená pigmentace
  - c. Hluchota
  - d. Neospívání miminek
  - e. Vysoké koncentrace chloridů v potu
  - f. Slepota
  - g. Mimovolní pohyby
7. **Které dvě orgánové soustavy cystická fibróza postihuje nejvýrazněji?** (Vyberte dvě odpovědi)
  - a. Trávicí systém
  - b. Pohlavní systém
  - c. Oběhový systém

- d. Nervový systém
- e. Dýchací systém
- f. Smyslový systém **Je projevem cystické fibrózy mentální zaostalost?**  
(Vyberte jednu odpověď)
- g. Ano
- h. Ne

**8. Cystická fibróza je vyléčitelné nebo nevyléčitelné (smrtelné) onemocnění?**  
(Vyberte jednu odpověď)

- a. Vyléčitelné
- b. Nevyléčitelné

**9. Kolika let se průměrně dožívají nemocní cystickou fibrózou?** (Vyberte jednu odpověď)

- a. Do 10 let
- b. 11 – 20 let
- c. 21 – 30 let
- d. 31 – 40 let
- e. 41 – 50 let
- f. 51 – 60 let
- g. 61 let a více

**10. Co si myslíte o informovanosti veřejnosti o cystické fibróze?** (Vyberte jednu odpověď, můžete se vyjádřit i slovy)

- a. Myslím si, že informovanost veřejnosti je dostatečná.
- b. Myslím si, že informovanost veřejnosti je dobrá, ale dalo by se to zlepšit.
- c. Myslím si, že informovanost veřejnosti je zcela nedostatečná.
- d. Vlastní názor: