

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

Zuzana Brožková

Účinnost fyzioterapeutických technik při
indukci sputa u dětských pacientů s cystickou
fibrózou

Bakalářská práce

Praha 2024

Autor práce: **Zuzana Brožková**

Vedoucí práce: **Mgr. Tereza Příkazká**

Oponent práce: **Mgr. Josef Nejezchleba**

Datum obhajoby: **2024**

Bibliografický záznam

BROŽKOVÁ, Zuzana. *Účinnost fyzioterapeutických technik při indukci sputa u dětských pacientů s cystickou fibrózou*. Praha: Univerzita Karlova, 2. Lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství. 2024. s. 89, 2 přílohy. Vedoucí bakalářské práce Mgr. Tereza Příkazká.

Abstrakt

Bakalářská práce je složená z části teoretické zastoupené literární rešerší. Jejím cílem je zpracování aktuálních témat týkajících se cystické fibrózy a shrnuje možnosti získávání vzorků sputa, které jsou zásadní v rozvaze nad managementem léčby a progresí onemocnění. V praktické části je využit Standardní operační postup dle Dřevínka et al. (2023) při odběru indukovaného sputa s cílem posouzení efektivity využití v praxi, v kombinaci s analýzou pohybové aktivity a zdatnosti dětí s CF prostřednictvím 1 minute sit-to-stand testu. V rámci využití Standardního operačního postupu naše výsledky prokázaly, že tento postup není srovnatelný s invazivními metodami odběru. Dále bylo zjištěno, že děti s CF sportují průměrně více jak dvakrát týdně, což ovšem nebylo možné statisticky prokázat či vyvrátit. V neposlední řadě bylo v práci prokázáno, že zdatnost dětí je výrazně nižší než u dětí zdravé populace. Součástí je rovněž kazuistické zpracování dětského pacienta s CF po transplantaci plic.

Klíčová slova

Cystická fibróza, indukované sputum, bronchoalveolární laváž, standardní operační postup, respirační fyzioterapie, 1-min sit to stand test, pohybová aktivita

Abstract

The bachelor thesis consists of a theoretical part represented by a literature search. Its aim is to elaborate current topics related to cystic fibrosis and summarizes the possibilities of obtaining sputum samples, which are essential in the consideration of the management of treatment and disease progression. In the practical part, the Standard Operating Procedure according to Dřevínek et al. (2023) for the collection of induced sputum is used to assess the effectiveness of its use in practice, combined with the analysis of physical activity and fitness in children with CF through a 1-minute sit-to-stand test. Using the Standard Operating Procedure, our results showed that this procedure is not comparable to invasive methods. Furthermore, it was found that children with CF exercise on average more than twice a week, but this could not be statistically proven or disproven. Finally, the study showed that the children's fitness was significantly lower than that of the healthy population. A case report of a pediatric CF patient after lung transplantation is also included.

Keywords

Cystic fibrosis, induced sputum, bronchoalveolar lavage, standardized operative procedure, respiratory physiotherapy, 1-min sit to stand test, physical activity

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně pod vedením Terezy Příkazkové, uvedla všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala zásady vědecké etiky. Dále prohlašuji, že stejná práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 14.8.2024

Zuzana Brožková

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat paní magistře Příkazkové za neskutečnou ochotu, pomoc a spolupráci. Dále bych chtěla poděkovat mému bratrovi Petru Macurovi za to, že se mnou dlouhé hodiny proseděl nad statistikou. V neposlední řadě děkuji všem mým blízkým za podporu při psaní bakalářské práce.

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK.....	9
ÚVOD	12
CÍLE PRÁCE	13
TEORETICKÁ ČÁST.....	14
1.1 ETIOPATOGENEZE CYSTICKÉ FIBRÓZY	14
1.1.1 <i>Genetické aspekty a CFTR gen</i>	14
1.2 EPIDEMIOLOGIE CYSTICKÉ FIBRÓZY.....	16
1.3 PROJEVY CYSTICKÉ FIBRÓZY	18
1.3.1.1 Dýchací systém.....	19
1.3.1.2 Exokrinní insuficience slinivky	21
1.3.1.3 CFRD.....	23
1.3.1.4 CFLD	24
1.3.1.5 Muskuloskeletální systém	24
1.4 DIAGNOSTIKA CYSTICKÉ FIBRÓZY	27
1.4.1 <i>Novorozenecký screening</i>	27
1.4.2 <i>Potní chloridový test</i>	28
1.4.3 <i>Molekulárně genetické vyšetření</i>	29
1.5 LÉČBA CYSTICKÉ FIBRÓZY	30
1.5.1 <i>CFTR modulátory</i>	30
1.5.2 <i>Dýchací systém</i>	31
1.5.2.1 Transplantace plic	32
1.5.3 <i>Role fyzioterapie u pacientů s CF</i>	33
1.5.3.1 Možnosti fyzioterapie u pacientů s CF	33
1.5.4 <i>Strava</i>	36
1.6 SPUTUM A JEHO VÝZNAM	37
1.6.1 <i>Sputum a možnosti odběru</i>	37
1.6.1.1 Bronchoalveolární laváž	39
1.6.1.2 Indukované sputum	39
PRAKTICKÁ ČÁST	42
2.1 VÝZKUM.....	42
2.1.1 <i>Cíle</i>	42
2.1.2 <i>Hypotézy</i>	42
2.1.3 <i>Metodika</i>	43
2.1.4 <i>Charakteristika sledovaného souboru</i>	44
2.1.4.1 Inkluzivní kritéria	45
2.1.4.2 Exkluzivní kritéria	45
2.1.5 <i>Indukované sputum dle SOP</i>	46
2.1.5.1 Vyšetření	47
2.1.5.2 Bronchodilatace	47
2.1.5.3 Pohybová aktivita.....	47
2.1.5.4 Inhalace.....	50
2.1.5.5 Respirační fyzioterapie.....	51
2.1.5.6 Odběr sputa	51
2.1.5.7 Mikrobiologická analýza.....	51
2.1.6 <i>Výsledky</i>	52
2.1.6.1 Vyšetření	52
2.1.6.2 1-min STS test	53
2.1.6.3 Odběr sputa	54
2.1.6.4 Mikrobiologická analýza.....	55
2.1.7 <i>Výsledky hypotéz</i>	58
2.2 KAZUISTIKA.....	59
2.2.1 <i>Základní informace</i>	59
2.2.2 <i>Anamnéza</i>	59
2.2.3 <i>Vstupní vyšetření</i>	60
2.2.4 <i>Cíl RHB</i>	63
2.2.4.1 <i>Návrh terapie</i> :	63
2.2.5 <i>Další vyšetření pacienta</i>	65

2.2.6 Výstupní vyšetření	65
DISKUZE	68
ZÁVĚR	74
REFERENČNÍ SEZNAM	75
SEZNAM OBRÁZKŮ	84
SEZNAM TABULEK	85
SEZNAM GRAFŮ	86
SEZNAM PŘÍLOH	87

SEZNAM ZKRATEK

µg – mikrogram

1-min STS – 1 minute sit-to-stand test

2. LF UK – 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

6MWT – 6 minute walk test

AA – alergická anamnéza

AB – astma bronchiale

ACT – airway clearance techniky

BAL – bronchoalveolární laváž

BMI – body mass index

BRSK – bronchoskopie

CF – cystická fibróza

CFBD – cystic fibrosis bone disease

CFLD – cystic fibrosis liver disease

CFRD – cystic fibrosis related diabetes

CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CFTR-RD – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator related diseases

Cm – centimetry

Cp – krční páteř

CPET – spiroergometrie

CT – výpočetní tomografie

ČSN ISO:690 – česká verze mezinárodní normy

DC – dýchací cesty

DDC – dolní dýchací cesty

DKK – dolní končetiny

DNA – deoxyribonukleová kyselina

ECMO – extrakorporální membránová oxygenace

ETI – elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

FA – farmakologická anamnéza

FEV1 – forced expiratory volume in 1 second

FN – fakultní nemocnice

FVC – forced vital capacity

GIT – gastrointestinální trakt
HDC – horní dýchací cesty
HIV – human immunodeficiency virus
HKK – horní končetiny
CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
IAT – intraabdominální tlak
IRT – imunoreaktivní trypsinogen
KoKl – kolenní kloub
KyKl – kyčelní kloub
LoKl – loketní kloub
Lp – bederní páteř
LPF – low power-field
M – měsíc
MEP – maximal expiratory pressure
Mg – miligram
min – minuta
MIP – maximal inspiratory pressure
MIU – milimezinárodní jednotka
Ml – mililitr
mmol/l – milimol na litr
MRI – magnetická rezonance
MT – měkké tkáně
NaCl – chlorid sodný
NO – nynější obtíže
PA – fyzická aktivita
PDK – pravá dolní končetina
PEP – positive expiratory pressure
pH – potential of hydrogen
RaKl – ramenní kloub
RFT – respirační fyzioterapie
RTG – rentgen
SA – sociální anamnéza
SD – směrodatná odchylka
SOP – Standardní operační postup

SpA – sportovní anamnéza

st. – stupeň

Thp – hrudní páteř

TMT – techniky měkkých tkání

vdf – vedlejší dechové fenomény

VO₂ max – maximální spotřeba kyslíku

ÚVOD

Do kontextu onemocnění cystické fibrózy (CF) lze zahrnout velmi rozmanité množství informací a nelze na toto téma pohlížet pouze jednotně v rámci jedné odbornosti. Multidisciplinární tým a komplexní péče jsou nezbytné pro efektivní management a léčbu pacientů. Významné pokroky byly dosaženy nejen v diagnostických, ale i v léčebných přístupech, a modulátory cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) proteinu hrají klíčovou roli v péči o pacienty. Vývoj se promítá i do fyzioterapeutické péče, která se pružně přizpůsobuje, aby co nejefektivněji ovlivňovala stav pacientů. CF již není spojována pouze s poškozením plic. Současný výzkum se zabývá například muskuloskeletálními změnami, reprodukční medicínou a problematikou urogynekologické oblasti.

V současné době se studie zaměřují na změny klinického stavu pacientů léčených modulátory CFTR. To souvisí i s výběrem tématu této práce – pacienti běžně nekašlou, což ztěžuje získání spontánního a validního vzorku sputa z dolních dýchacích cest (DDC). Surveillance infekcí je velmi důležitá, ovlivňuje progresi pacientova stavu, směřování léčby a eradikaci potenciálních patogenů. Existuje více způsobů detekce těchto infekcí, a vzorek z dýchacích cest (DC), podrobený mikrobiologickému vyšetření, hraje klíčovou roli. Zavedení neinvazivních indukovaných sput místo invazivních bronchoaleolárních laváží (BAL) do standardu péče se jeví jako slibné. Tento postup byl dosud v České republice spíše ojedinělý, ale po vzniku Standardního operačního postupu (Dřevínek et al., 2023) je cílem provádět tento odběr alespoň jednou ročně u dětských pacientů na základě indikace lékaře. Pro úspěšný odběr je nezbytné důsledně dodržovat jednotlivé kroky postupu, pečlivě informovat pacienty a rodiče a zajistit kvalitu procesu prováděného proškoleným fyzioterapeutem. Zahraniční literatura se věnuje tématu indukovaného sputa, například porovnáním konzervativního a invazivního přístupu. Méně informací je dostupných o přesné metodologii provádění odběru indukovaného sputa a mikrobiologického vyšetření vzorku, což je zásadní pro validitu výsledků. V rámci aktuálních témat se část práce okrajově, ale neméně podstatně, věnuje také pohybové aktivitě (PA) a testování. Toto testování, prováděné současně s každoročními indukcemi sputa, může poskytnout pravidelné mapování kondice dětí. Konzultace pohybové aktivity může být pro dětské pacienty motivující v rámci zlepšování výsledků, protože se změnou věku se běžně mění adherence a compliance. Tento přístup také poskytuje fyzioterapeutům cenné informace v čase.

CÍLE PRÁCE

Bakalářská práce je složena z části teoretické a části praktické. Cílem teoretické části bylo zpracování co nejaktuálnějších poznatků o etiopatogenetických souvislostech, klinickém obrazu, možnostech diagnostiky a léčby či shrnutí zásadních dat vázaných na problematiku CF. Dále popisuje a porovnává varianty získávání vzorků sputa, které jsou zásadní v rozvaze nad managementem léčby a progresí onemocnění. Rovněž jsou shrnuty i související informace ve formě doprovodných komplikací se vztahem k dětskému pacientovi s CF.

Zpracování proběhlo formou literární rešerše, jež zahrnovalo české i zahraniční zdroje. Náležité citování bylo provedeno dle citační normy ČSN ISO:690 a byl vytvořen seznam použité literatury.

Cílem praktické části naší práce bylo zhodnotit spolehlivost SOP pro indukci sputa u dětských pacientů s CF v porovnání s invazivními metodami odběru vzorků. Kromě toho jsme se zaměřili na monitorování fyzické zdatnosti pacientů prostřednictvím 1-min STS testu a na mapování prováděných PA.

Na základě zjištěných dat došlo ke statistickému zpracování výše uvedených aspektů, které buď potvrdily či vyvrátily naše hypotézy.

TEORETICKÁ ČÁST

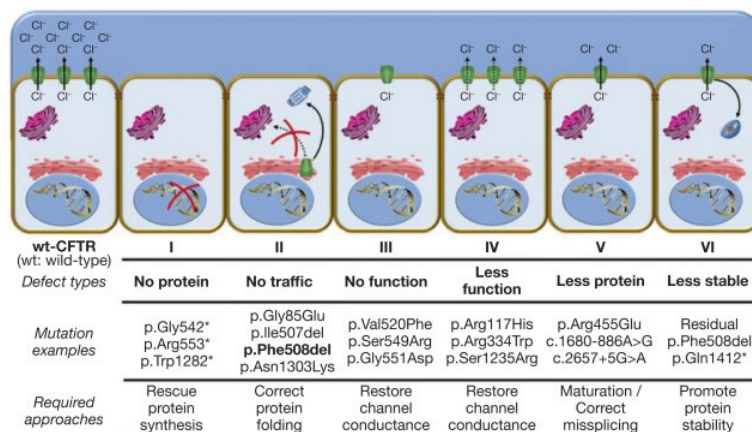
1.1 Etiopatogeneze cystické fibrózy

CF je vrozené, multisystémové onemocnění postihující epitelii dýchacího a trávicího traktu ale i jiných systémů. Jedná se o chorobu s autozomálně recesivním typem dědičnosti (Savant et al., 2023).

1.1.1 Genetické aspekty a CFTR gen

CF je zapříčiněna mutací v genu CFTR, který se nachází na dlouhém raménku 7. chromozomu a řadí se do skupiny genu, jež jsou schopné vázat a hydrolyzovat adenosintrifosfát. Kóduje CFTR proteinové kanály, těmi jsou cyklické adenosinmonofosfát dependentní chloridové a bikarbonátové kanály na apikální membráně epitelálních buněk plic, jater, pankreatu, reprodukčního systému a potních žláz. Tyto tkáně jsou v mnohých případech zodpovědné za sekreci tekutin, často bohatých na hlen a další proteiny. V důsledku defektu kanálů dochází k tvorbě vazkého hlenu způsobujícího obstrukci zejména v plicích a pankreatu a vede tak k zánětům, poškození tkání a destrukci orgánů (Ratjen et al., 2015; Cantin et al., 2015, Dickinson et Collaco, 2021).

Je známo až 2000 variant mutací CFTR genu, z toho ale pouze cca 150 variant je zodpovědných za onemocnění. Nejčastější mutací je mutace p.Phe508del. Zároveň také víme, že mnoho mutací CFTR vykazuje více než jednu vlastnost. Varianty bylo již krátce po objevení genu, tedy krátce po roce 1989, možno rozdělit do 6 skupin. To se posuzuje dle funkce CFTR proteinu. První tři skupiny fenotypově odpovídají těžkým projevům CF, další tři mírnějším (Ratjen et al., 2015; Férec et Scotet, 2020).



Obrázek 1. Kategorie CF (Bareil et Bergougnoux, 2020)

Autozomálně recesivní typ dědičnosti je vázán na autozom a projeví se v případě, že je člověk nositelem dvou kopií abnormálního genu, od matky i od otce, a je tedy homozygotem. I přesto je ale možnost rozvoje projevů i u heterozygotů. Heterozygotní jedinci mají větší pravděpodobnost rozvoje bronchiektázií, astmatu, chronické rhinosinuitidy nebo nazální polypózy či dalších (Savant et al., 2023).

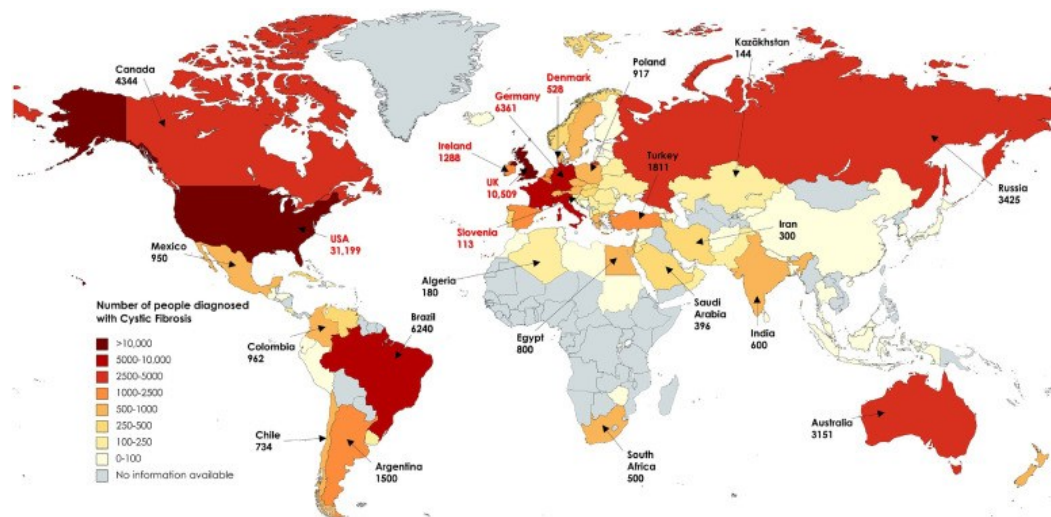
Přesto alespoň jedna funkční alela snižuje riziko rozvoje insuficience slinivky či zvýšené koncentrace chloridů v potu. U dospělých pacientů s monosymptomatickým onemocněním bylo zjištěno, že podíl homozygotů či složených heterozygotů, tedy těch, kteří mají dvě různě mutované alely jednoho genu, je nižší než u pacientů s CF. Při přítomnosti dvou mírných mutací dochází k manifestaci atypických forem CF. Ty se mohou projevovat kongenitální aplázií chámovodů u mužů, idiopatickou pankreatitidou nebo pozdním nástupem plicních komplikací (Ratjen et al., 2015; Bienvenu, Lopez et Girodon, 2020).

Přestože je CF monogenetické onemocnění, existuje množství faktorů ovlivňujících klinickou symptomatologii a zůstává tak vysoká fenotypová variabilita. V důsledku toho nelze jasně předpovědět korelaci mezi genotypem a fenotypem onemocnění (Ratjen et al., 2015; Scotet, L'Hostis et Férec, 2020).

1.2 Epidemiologie cystické fibrózy

Celosvětově onemocněním trpí až 72 000 populace, nejčastěji europoidní rasy. Dle Klubu cystické fibrózy až 1/100 tohoto počtu tvoří pacienti v České republice a až každý 27. Čech je nositelem CF genu (Bareil et Bergounoux, 2020; Klub cystické fibrózy, b.r.).

Původních 1:2500 výskytů je dnes vystřídáno 1:3000-1:6000 v závislosti na etnicitě či rase dítěte. CF se nejvíce vyskytuje ve státech Evropy, Austrálie a Severní Ameriky, dále se hojně vyskytuje v izolovaných populacích (Amišové). Jako místo nejnižší incidence se udávají státy Latinské a Jižní Ameriky a také Asie, nejpravděpodobněji ale v důsledku nízkého screeningu onemocnění. Hojnost výskytu pravděpodobně ovlivňují zejména demografické faktory a prevence. Při porovnávání výsledků z různých let je ale třeba brát v potaz, že dříve se incidence opírala pouze o epidemiologické studie, nikoliv o screening jako v dnešní době (Scotet et al., 2020).



Obrázek 2. Počet diagnostikovaných pacientů s CF (Guo, Garratt et Hill, 2022)

Mezi prognostické faktory řadíme zejména plicní funkce, jimiž jsou forced expiratory volume in second (FEV1) a další – pohlaví, časnost diagnózy, CFTR genotyp, socioekonomický status, výživa, etnické pozadí, brzké kolonizace Pseudomonádou, insuficience pankreatu či přítomnost diabetu. Tyto faktory ovlivňují nejen přežití pacientů, ale také možnost transplantace plic (Scotet et al., 2020).

Definice se dnes velmi výrazně odlišuje od definic dřívějších. Dle dřívějších definic byla CF nejčastější život ohrožující onemocnění dětí bílé rasy. Tomu bylo proto, že jak je již zmíněno výše, cca 80 let zpátky byla CF onemocněním výhradně dětského věku, neboť pacienti umírali do 1. roku života, nejčastěji již v prvních šesti měsících, a

to na plicní infekce. Postupně se čas dožití zvyšoval. I přes to se okolo roku 1960 děti stále dožívaly pouze 5 let věku (Scotet et al., 2020; Davis, 2005).

Zásluhou zabezpečení systematické a multidisciplinární péče je umožněno stárnutí populace s CF a prevalence tohoto onemocnění s věkem stoupá. Více jak polovinu pacientů tvoří dospělí jedinci nad 18 let. Medián přežití se blíží 55 pro pacienty, kteří dosáhnou 30 let věku, a přes 60 u pacientů, kteří dosáhnou 40 let. V ČR je dle Klubu cystické fibrózy průměrným věkem dožití pacientů asi 25 let (Scotet et al, 2020; Klub cystické fibrózy, b.r.).

1.3 Projevy cystické fibrózy

V souvislosti s klinickým obrazem jsou manifestovány rozmanité formy komplikací. Mezi základní klinické projevy se řadí zejména v dýchacím traktu opakující se sinusitidy, bronchitidy a progredující obstrukce s bronchiektáziemi. Pacienty postihují chronické infekce s opakovanými exacerbacemi, nosní polypy, hemoptýza či v krajním hledisku až respirační selhání. Trávicí systém může být zasažen obtížemi ve formě různých nutričních nedostatků, hypovitaminóz, projevit se může diabetes, progresivní jaterní dysfunkce, gastroesofageální reflux, rektální prolapsy, cholelithiaza či střevní obstrukce vedoucí k ileu a steatorea. Tato triáda symptomů, tedy infekce DC, steatorea a malnutrice, je pro CF charakteristická (Rafeeq et Murad, 2017; Dickinson et Collaco, 2021).

Kromě zmíněného dýchacího traktu a gastrointestinálního traktu (GIT) ale nemoc postihuje také množství jiných orgánových soustav a tkání. Řadíme mezi ně reprodukční systém. Muži jsou infertilní v důsledku kongenitální aplázie chámovodů, u žen může onemocnění způsobit částečnou či úplnou infertilitu také. To je v důsledku abnormálního, pH nevyváženého, zahuštěného cervikálního hlenu. Některé ženy mohou mít také anovulatoční cykly, což má příčinu v malnutrici a sníženém body mass index (BMI). S rozvojem CFTR modulátorů ale počet těhotenství stoupá (Savant et al, 2023).

Dále jsou postižené potní žlázy. Dysfunkce chloridových kanálů způsobuje zvýšení koncentrace chloridů v potu. V potu dětí s CF je až 5x větší koncentrace soli než u zdravého dítěte. Díky tomuto faktu se se u dětí uchytilo označení „slané děti“. U kojenců je nutné, aby rodiče byli obezřetní při přechodu na umělé mléko, neboť neobsahuje dostatečné množství solí. Dle některých zdrojů je možno CF rozdělit na klasickou či neklasickou variantu. Ty se kromě přítomnosti diabetu, onemocnění jater a přítomnosti mekoniového ilea typických pro klasickou formu odlišují v koncentracích chloridů v potu. U varianty klasické jsou koncentrace vysoké, u neklasické je tomu ve srovnání s klasickou formou naopak (Ratjen et al., 2015; Dickinson et Collaco, 2021, Klub cystické fibrózy, b.r.).

Příznaků je mnoho a jejich manifestace, jak již bylo zmíněno, závisí na mnoha okolnostech. V důsledku zvyšujícího se věku pacientů s CF, jež je detailněji rozváděna v podkapitole Epidemiologie, dochází k rozvoji komorbidit, jimiž jsou kardiovaskulární onemocnění, dyslipidémie či rakovina, především střev (Ticona, Lapinel et Wang, 2023).

Kardiovaskulární onemocnění, především ateroskleróza, začínají u pacientů s CF stejně jako u normální populace v důsledku obezity, hypertenze, dyslipidémie a zhoršené glukózové tolerance. Poruchy elektrolytové rovnováhy a dehydratace přispívají také k poruchám srdečního rytmu a změnám krevního tlaku za současné únavy a slabosti (Ratjen et al, 2015; Rafeeq et Murad, 2017).

Dyslipidémie vzniká kvůli specifické CF-dietě, exokrinní dysfunkci pankreatu, CF-liver disease (CFLD), prozánětlivém stavu a užíváním kortikosteroidů (Ticona et al., 2023).

Avšak i přes zmíněné projevy a související obtíže se kvalitní a progresivní multidisciplinární intervence s komplexní péčí významně podílí na zlepšení kvality života pacientů (Rafeeq et Murad, 2017).

1.3.1.1 Dýchací systém

Pro CF je všeobecně v popředí příznačné postižení plic. Porucha plicních funkcí je u CF charakterizována časnou infekční kolonizací v DC vedoucí k poruše jejich struktury, což může být až život ohrožující (Cantin et al., 2015).

Pro infekce u CF je typický akutní nástup a vysoce intenzivní zánětlivá reakce, která je neefektivní a neschopna odstranit patogeny z DC. Mezi nejčastější patogeny se řadí gramnegativní bakterie, jimiž jsou například *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* častěji nalezené u dospělých pacientů či *Staphylococcus aureus* nalezený u dětí (Cantin et al., 2015; Blanchard et Waters, 2019).

Dále mohou být DC napadeny anaerobními bakteriemi, viry či houbami. Anaerobní bakterie se nachází v horních dýchacích cestách (HDC), GIT a ženském pohlavním ústrojí. V případě CF ovšem mohou prostřednictvím některých svých enzymů rozšiřovat spektrum účinku Pseudomonády a zvyšovat tak její virulenci. Viry mohou zvyšovat prevalenci exacerbací, a to jak u dětí, tak i dospělých. V morbiditě u dětských pacientů dominuje respirační syncytiální virus a virus chřipky. DC mohou být napadeny také houbami z rodu *Aspergillus*, *Candida* a dalších (Blanchard et Walters, 2019).

Potíže v DC u pacientů s CF nastávají z mnoha důvodů. Je tomu proto, že imunitní dráhy, a to jak epiteliálních, tak i zánětlivých buněk jsou často defektní. Obtížím se věnuji v následujících odstavcích (Cantin et al., 2015).

V imunitní odpovědi převládají neutrofilové, které v případě bakteriální či mykotické infekce putují do DC jako první. Ty v místě zánětu produkují oxidázy a

proteázy, především tedy elastázy. Tyto enzymy kromě pozitivních funkcí, jimiž jsou remodelace tkáně, chemotaxe a ničení patogenů pro CF typických, obnáší také narušení exprese či funkce CFTR a schopnost ničit okolní tkáň. Úloha těchto enzymů tedy zůstává kontroverzní (Cantin et al, 2015).

Imunitní odpověď je kromě neutrofilů částečně modulována také makrofágy, dendritickými buňkami a T-lymfocyty. Makrofágy a neutrofilové produkují také calgranuliny hrající klíčovou úlohu při zánětu plic. Zatím ještě neúplně definované studie také tvrdí, že T-lymfocyty jsou spojené s infekcí *Pseudomonas aeruginosa* a mají potenciál podnítit tuto infekci. Nadměrná odpověď těchto buněk by za normálních okolností měla být regulována supresorovými buňkami a regulačními T-lymfocyty, dle nedávných studií je počet regulačních T-lymfocytů u pacientů ale snížen (Cantin et al., 2015).

Dalším obranným mechanismem je hlen. O jeho úloze je pojednáváno ve speciální kapitole Sputum a jeho význam.

Dochází ke zvětšení objemu žláz a sekrečních buněk v epitelu, které přispívají k obstrukci DC. Na prasečím modelu s CF bylo také zjištěno, že v důsledku hlenu ulpívajícího na povrchu epitelu DC při infekci *Pseudomonas aeruginosa* dochází ke snížení tenze kyslíku, a tedy k hypoxii. To může redukovat obranu při infekci a podpořit růst bakterií. Hypoxie spouští kaskádu buněčných signálních dějů, které ovlivňují angiogenezi, zánět a fibrózu. Tato oblast ale není dosud prozkoumána v počátečních zánětu DC u novorozence s CF. V imunitní odpovědi hraje důležitou roli pH na povrchu DC, které je u pacientů s CF až 8x kyselější než u normálních jedinců. To způsobuje inaktivaci antimikrobiálních peptidů. Dále změny v poměru různých lipidů podněcují k apoptóze buněk, uvolňování deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a zvyšují zánětlivou odpověď, neboť umožňují bakteriím navázat se na buňky. Snižuje se syntéza oxidu dusnatého a glutationu (Cantin et al., 2015).

Výsledkem je zhoršení plicních funkcí, exacerbace a v neposlední řadě rozvoj bronchiektázií angiogeneze podněcující hemoptýzu. V periférii plic rostou bronchiální cysty, jež vedou až k rozvoji pneumothoraxu. Kromě toho se časem rozvíjí mírný emfyzém. S rostoucí závažností plicního onemocnění může nastat také stav označovaný jako plicní hypertenze, ta dále může vést k dysfunkci pravé komory a zvyšuje úmrtnost pacientů. Typická je také obstrukční spánková apnoe, která vzniká v důsledku chronického či akutního zánětu HDC. Stejně jako u plicní hypertenze, i tento stav může vést k selhávání pravé komory či cor pulmonale (Davis, 2005; Ticona et al., 2023).

Rozdíly v anatomické stavbě a zhuštění nosního sekretu může vést také ke komplikacím nosu a dutin, jimiž jsou chronická rhinosinusitida a difúzní pansinusitida. Kromě toho se v důsledku nosních polypů může rozvinout obstrukce (Savant et al., 2023).

Výrazným negativním činitelem v životech pacientů s CF jsou akutní pulmonální exacerbace. V DC se projevují změnami v charakteru kašle, produkcí sputa, dyspnoí a zhoršením na spirometrii. Spolu s tím se objevují ale i poněkud nespecifické příznaky jako únava, ztráta chuti k jídlu a ztráta hmotnosti. Exacerbace ale nemusí být u všech stejné a je pravděpodobné, že stejně jako u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) či astma bronchiale (AB) existují určité subtypy. Pochopení těchto subtypů by mohlo umožnit nastavení různých adekvátních forem léčby. Jak již bylo zmíněno výše, mnoho procesů odehrávajících se v plicích pacienta s CF přispívá ke zhoršení stavu. Etiologie vzniku akutní exacerbace je připisována bakteriálním, virovým a zánětlivým pochodům v plicích. Virové infekce mohou přispět ke zvýšení denzity a adherence *Pseudomonas aeruginosa*. Pochody pravděpodobně ovlivňují i další neinfekční faktory jako nedostatečná adherence pacienta, který nedodrží stanovené doporučení v pohybové aktivitě či při očištění DC, či alergie. Je to právě infekce *Pseudomonas aeruginosa*, která je spojována se zvýšenou frekvencí vzniku exacerbací a snížením dechových funkcí (Goss, 2019, Carter et al., 2022).

1.3.1.2 Exokrinní insuficience slinivky

Mezi prvotní příznaky, jež částečně umožnily pochopit podstatu onemocnění a odlišit ji tak od celiakie, patřily především ty podléhající funkcím slinivky. Tento objev byl uskutečněn roku 1938 americkou lékařkou Dorothy H. Anderson, jež prováděla pitvy na dětských pacientech. Děti byly podvyživené a v důsledku dysfunkčního pankreatu u nich docházelo k malabsorpci tuků a proteinů, steatoree a poruchám růstu. Vyjma toho děti trpěly také plicními infekcemi, které byly příčinou jejich úmrtí, a to ve velmi brzkém věku, obvykle během prvních 6 měsíců života. Bylo předpokládáno, že zranitelnost DC byla vytvořena na základě poškození slinivky vedoucí k nedostatku pankreatických enzymů, a tedy k poruše nutrice. Z dnešního pohledu je toto tvrzení vlastně pravdivé – pacienti s funkční slinivkou mají mírnější plicní infekce a přežívají déle (Davis, 2005; Singh et Schwarzenberg, 2017).

Patofyziologicky dochází k samonatravení slinivky vlastními pankreatickými enzymy v důsledku obstrukce pankreatických kanálků. Slinivka fibrotizuje a stává se insuficientní (Savant et al, 2023).

Až 80 % pacientů s CF trpí dysfunkční slinivkou. To, zda pacienta můžeme označit za suficientního či insuficientního, tedy neprospívajícího pacienta, záleží na faktu, zda potřebuje doplňkovou pankreatickou enzymatickou léčbu. Ta je pro pacienty sice stěžejním prostředkem, může ale způsobovat fibrotizující kolonopatii, pokud je podávána ve vysokých dávkách (Singh et Schwarzenberg, 2017).

Za insuficientního pacienta považujeme takového pacienta, který spadá do kategorie I, II, III nebo VI a nese tedy 2 závažné CFTR mutace. Tito pacienti jsou insuficientní slinivkou často postiženi již při narození a pankreatická nedostatečnost sahá až do období fetálního života. Projevuje se ztrátou hmotnosti, nadýmáním, dyspepsií, řídkými a silně zapáchajícími stolicemi. Může ale být i asymptomatická. Na rozdíl od toho, pacienti spadající do skupiny IV a V jsou při narození často nepostiženi. To ale nemusí být samozřejmostí po celý život, funkce slinivky se mohou zhoršovat a přispět tak ke vzniku pankreatitidy. Je tedy nutností pacienty monitorovat (Singh et Schwarzenberg, 2017).

Diagnostika probíhá na základě přímých a nepřímých testů, jež zvládnou spolehlivě určit závažnější formy insuficience. Nepřímá diagnostika probíhá na základě laboratorní analýzy stolice. Steatorea znamená, že se ve stolici ve 24hodinovém rozmezí objeví více jak 7 gramů tuků. To nicméně vypovídá pouze o malabsorpci, ne o příčině jejího vzniku. Steatoreu je také možno testovat v rámci vysokolipidové diety. Tu pacient plní po dobu 5 dní a analýza probíhá ze směsi stolice posledních 3 dnů. Test ale není schopen odhalit mírné či středně závažné formy insuficience a pro nepříjemnost svojí povahy se tedy používá hlavně pro účely výzkumné. Přímá diagnostika vyžaduje zavedení drénu či endoskopu do dvanáctníku, kde se odebírá pankreatická tekutina. Takový odběr obsahuje pankreatické enzymy – cholecystokinin a/nebo sekretin a také bikarbonát. Používá se také radiologické a endoskopické zobrazování pankreatického průtoku. To je ale validní spíše v případě pankreatitidy (Singh et Schwarzenberg, 2017).

1.3.1.3 CFRD

Ačkoliv byly poruchy glukózové tolerance popsány při objevení cystické fibrózy již zmiňovanou Dorothy H. Anderson, CF-related diabetes (CFRD) byla diagnosticky a léčebně řešena až od 90. let (Ode et al., 2019).

Diagnostikuje se orálním glukózovým tolerančním testem. Glykémie na lačno u těchto pacientů přesahuje 7 mmol/l. Dále je možno ji definovat jako 2 hodiny trvající zvýšenou glykémii, která je vyšší nebo rovna 11,1 mmol/l. Takto je definována právě CFRD. Může nastat situace, kdy je glykémie na lačno nižší než 7 mmol/l a glykémie je ve dvou hodinovém intervalu nižší než 11,1 mmol/l ale zároveň větší nebo rovna 7,8 mmol/l. Hovoříme tak o zhoršené glukózové toleranci (Ode et al., 2019).

Je známo, že až 2 % dětí, 19 % adolescentů a 50 % dospělých pacientů trpí CFRD, která je nejčastější komorbiditou. Přispívá k mortalitě pacientů, je spojena s častějšími exacerbacemi, zhoršenými plicními funkcemi a nutriční nedostatečností. Často se rozvíjí během puberty, poruchy glukózové tolerance jsou ale viditelné již v útlém věku. Mezi prognostické faktory se mimo dalších řadí například zvyšující se věk, ženské pohlaví, závažnější genotypy CFTR, diabetes II. typu v anamnéze či CFLD (Granados et al., 2019).

Ačkoliv jsou endokrinní funkce slinivky u pacientů s CF převážně zachovalé a v mládí většinou nepoškozené, pacienty může postihnout poněkud speciální forma cukrovky. Má společné ale i odlišné znaky s diabetem I. a II. typu. Posuzují se například z hlediska věku či rychlosti propuknutí, přítomnosti protilátek, možnosti vzniku ketoacidózy a dalších. Dle některých zmíněných faktorů se nastavují dietní doporučení a forma léčby. Všechny formy jsou ale v zásadě léčeny právě inzulinem (Singh et Schwarzenberg, 2017; Granados et al., 2019).

Vznik CFRD je častější u pacientů, kteří již jako novorozeňata trpěli závažnějšími formami postižení slinivky. I přesto mohou být i suficientní pacienti postižení (Singh et Schwarzenberg, 2017).

U pacientů s diabetem přichází rozvoj i dalších přidružených komplikací, a to například mikrovaskulárních komplikací. Ty se mohou projevit v retině jako retinopatie, dále v nervovém systému – periferní neuropatie nebo jako chronické onemocnění ledvin (Allen et al., 2023).

1.3.1.4 CFLD

Třetí nejčastější příčinou úmrtí hned po respiračních a transplantačních komplikacích u pacientů s CF je cirhóza jater. Ta až trojnásobně zvyšuje riziko úmrtí, mortalita je celkem asi 2,5 %. Trpí jí až 40 % pacientů, pokročilou formou, jež zahrnuje i portální hypertenzi, až 7 % pacientů. Portální hypertenze se může vyskytovat i samostatně a její příčinou je pravděpodobně obliterující venopatie s fibrózou větví v. portae. CFLD může být také překážkou při transplantaci plic (Sinani et al., 2019; Ticona et al., 2023).

V důsledku dysfunkce chloridových a bikarbonátových kanálů, jež se nachází na apikálních membránách epitelových buněk žlučníku a cholangiocytů, dochází k sekreci vazkých a kyselých tekutin. To vede k částečné či úplné obstrukci epitelem vystlaných duktulů. Takto zadržované látky jsou pro játra toxické a ta pak fibrotizují. V nejhorším případě může tento stav vést až k rozvoji jaterní cirhózy. Až 10 % pacientů postihne cirhóza v dětském nebo pubertálním věku. Malé procento pacientů postihne jaterní cirhóza již v první dekádě života a během následujícího desetiletí může výrazně progredovat (Sinani et al., 2019; Ticona et al., 2023).

Nejčastějšími příznaky jsou hepatomegalie, která může nebo nemusí být doprovázena splenomegalií, žloutenka, žlučnicková kolika a další. U pokročilé formy se navíc rozvíjí ještě koagulopatie, ascites a portální hypertenze (Sinani et al., 2019).

Rozvoj je multifaktoriální, ovlivňují ho faktory jako genotyp mutací I.-III. třídy, mužské pohlaví, stav výživy a další imunitní děje (Sinani et al., 2019).

Diagnóza probíhá na základě biopsie, ta nejvíce umožňuje určit závažnost a staging. Dále se využívá serologických testů, sonografického vyšetření, výpočetní tomografie (CT) a magnetické rezonance (MRI), transietní elastografie nebo FibroScan měřící tuhost jater (Sinani et al., 2019).

1.3.1.5 Muskuloskeletální systém

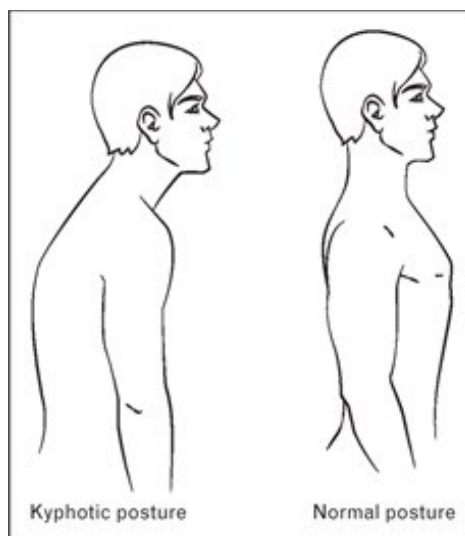
S prodlužující se délkou života jedinců s CF se obtíže pohybového aparátu stávají stále výraznějšími. Ačkoli tato symptomatologie je považována za sekundární vzhledem ke klasickým příznakům CF, časné a vhodné řešení těchto problémů může předcházet komplikacím spojeným s muskuloskeletálními změnami nebo je při nejmenším oddálí. Úlohou fyzioterapie při řešení muskuloskeletálních následků CF je

v nejlepším případě preventivní předcházení a včasné řešení, jakmile se problémy objeví (McIlwaine et al., 2014).

Tento stav postihující především kosti nese označení CF-bone disease (CFBD) vznikající z velké části právě kvůli osteoporóze (Ticona et al., 2023).

Osteoporóza je až dvakrát častější u pacientů s CF než u jedinců normální populace. Tomu odpovídá i dvakrát větší riziko vzniku fraktury než u normální populace. Kostní denzita je u dětí s CF poloviční oproti dětem zdravým. Postihuje 5 % dětí, 20 % adolescentů a 65 % dospělých starších 45 let. Osteoporóza u CF pacientů pravděpodobně tkví i v dalších příčinách a je multifaktoriální, neboť i přesto, že se pacienti suplementují vitamínem D, prevalence osteoporózy se nesnižuje. Je to pravděpodobně spojeno s nedostatečností slinivky, deplecí vitamínu K, užíváním kortikosteroidů, CFRD, hypogonadismem, malnutricí a inaktivitou (Ticona et al., 2023).

U pacientů můžeme pozorovat změny v držení těla. Prevalence zvýšené hrudní kyfózy v populaci s CF je vyšší ve srovnání s populací bez CF. K posturálním změnám dochází kombinací mnoha faktorů. Jednou z primárních příčin je plicní obstrukce, která vede k zadržování vzduchu a hyperinflaci. V případě narušení ventilace může dojít ke změnám v držení těla a svaly hrudníku a trupu ovlivňují mechaniku dýchání. Při hyperinflaci dochází ke zploštění bránice a mechanicky tak dochází k neoptimálnímu zapojení. Dechový stereotyp je změněn a více se na něm podílí pomocné dechové svaly. Hyperinflace může být následována změnou postavení žeber či jinými strukturálními změnami. Ty mohou vést k ovlivnění hybnosti, hrubé motoriky a celkové aktivity (McIlwaine et al., 2014).



Obrázek 3. Kyfotické držení vs normální držení (McIlwaine et al., 2014)

Dále je třeba hovořit také o plicní ventilaci, jež je determinována objemovými a tlakovými změnami v hrudníku. Dýchací systém, který se skládá z komplexní souhry mezi viscerálním a muskuloskeletálním systémem tyto alterace umožňuje. Společně poškození plic či změny plicních funkcí s viscerálními změnami zvyšují zátěž na respirační muskuloskeletální systém, což může ovlivňovat mobilitu v oblasti hrudníku, zvýšení svalové únavy či manifestaci bolesti. Pro plné porozumění muskuloskeletálních aspektů respiračních funkcí je nezbytné vzít v úvahu také mechaniku plicního parenchymu a pleurální vztahy, které se podílí na viscerosomatické strukturální souhře zajišťující funkční integritu během dýchání. Při změně plicního parenchymu, jako u CF, je schopnost plic udržovat optimální funkci ve smyslu poddajnosti ohrožena, což má za následek dýchací obtíže (Sposato et al., 2024).

Oblast pánevního dna by rovněž neměla být opomenuta. Inkontinence moči má vyšší prevalenci ve srovnání s populací bez CF. Podíl na změnách v oblasti pánevního dna má kombinace zvýšené frekvence kašle a změny v hlubokém stabilizačním systému páteře (McIlwaine et al., 2014).

Kromě toho je v důsledku plicního onemocnění pro CF typická také sekundární hypertrofická osteoartropatie charakteristická svými paličkovitými prsty, bolestí dlouhých kostí, synovitiidou a změnami na rentgenu (RTG) (Savant et al, 2023; Clarke et al., 2019).

Další komorbiditou je CF-asociovaná artritida, která často začíná jako relaps-remitentní forma, ale může postupně přejít do chronického stadia. Možnými příčinami jejího rozvoje jsou například dysfunkce CFTR genu, mimokloubní záněty šířící se na klouby a další faktory. CF-asociovaná artritida se projevuje rozmanitě, obvykle jako oligoartritida nebo polyartritida způsobující otoky a bolesti kloubů, což významně omezuje mobilitu pacienta a ztěžuje jeho každodenní aktivity. Nemoc může být doprovázena vyrážkou, nejčastěji vaskulitickou, nebo erythema nodosum. Při diagnostice je důležité vzít v úvahu i další onemocnění, jako je osteoartritida, revmatoidní artritida nebo hypertrofická osteoartropatie (Clarke et al., 2019).

1.4 Diagnostika cystické fibrózy

K diagnostice cystické fibrózy se přistupuje ze tří důvodů. V případě pozitivního novorozeneckého screeningu na CF s dysfunkcí CFTR, jež je ověřena užitím potního testu nebo identifikací alel rodičovských genů, dále v případě přítomnosti charakteristických symptomů či v situaci, kdy se v historii rodiny objevuje CF (nejčastěji postižení sourozence). Ke splnění diagnózy CF je zapotřebí jednoho z výše zmíněných faktorů a positivity jednoho z dále prováděných testů: potní test, molekulární genetické testování s 2 patogenními alelami CFTR nebo transepiteliální rozdíl potenciálů mezi povrchem nosní sliznice a podkožím či ze vzorku sliznice odebrané z konečníku. Ten se provádí ale pouze v případě nejasného výsledku z potního testu či molekulárně genetického vyšetření (Savant et al, 2023; Bienvenu et al., 2020; Klub cystické fibrózy, b.r.).

V případě, že pacient jeví známky charakteristické pro onemocnění, nejčastěji monosymptomatického rázu, ale nesplňuje biologická kritéria pro CF, je zařazen do CFTR-related diseases (CFTR-RD) (Bienvenu et al., 2020).

1.4.1 Novorozenecký screening

Novorozenecký screening umožňuje vyhledávat množství onemocnění, mezi něž, kromě CF, řadíme dalších 17 chorob. Těmi jsou například hormonální onemocnění jako kongenitální hypotyreóza či kongenitální adrenální hyperplazie, či poruchy látkové výměny aminokyselin – fenylketonurie. Provádí se laboratorní analýzou na tzv. novorozenecké screeningové kartičce stanovením koncentrace látky specifické pro dané onemocnění či průkazem genové mutace v suché kapce krve na filtračním papírku. Krev se odebírá z patičky v prvních 72-96 hodinách života novorozence (Novorozenecký screening, c2024; Klub cystické fibrózy, b.r.).

Nutností je ale podotknout, že diagnóza není stanovena na základě pozitivního novorozeneckého screeningu, ten má pouze vyhledávací charakter, ale prostřednictvím dalšího neinvazivního vyšetření, tedy potního testu. K tomu se přistupuje za situace, kdy má dítě v krvi přítomné zvýšené hladiny imunoreaktivního trypsinogenu (IRT) a molekulární analýzou potvrzenou přítomnost jedné či dvou mutací v CFTR genu a testy jsou tedy pozitivními. Může se provést také sekvenční analýza, která určuje nukleotidovou sekvenci v segmentu DNA (Savant et al. 2023, Novorozenecký screening, c2024).

V případě, že má dítě výrazně zvýšenou koncentraci IRT v krvi a není u něj nalezena žádná genová mutace, provádí se odběr krve znovu. Je-li tento test pozitivní, je dítě odesláno na potní test. IRT nicméně nemusí být pozitivní pouze u CF (Novorozenecký screening, c2024, Klub cystické fibrózy, b.r.).

Může také nastat situace, kdy byl novorozenecký screening falešně negativní a nebyl tedy diagnostikován v novorozeneckém období. To se většinou projeví až s příchodem symptomů pro CF specifických. Při laboratorní analýze se projeví hyponatremií, hypochloremií, hypokalemií, hypoproteinemií, chronickou metabolickou alkalózou a deplecí vitamínů rozpustných v tucích (Savant et al, 2023).

1.4.2 Potní chloridový test

Milníkem ve vývoji péče o pacienty s CF byl objev elektrolytového defektu v potu v roce 1953. Tomu následovala standardizace potního testu v roce 1959. Tyto kroky v první řadě změnilý náhled na onemocnění, které již nadále nebylo považováno pouze za poruchu v tvorbě hlenu, jak je uvedeno výše, nýbrž umožnily také identifikovat některé případy CF (Davis, 2005).

Test se používá dodnes a je považován za standard při diagnóze CF. Po pozitivním novorozeneckém screeningu by měl být proveden, a to nejdéle do 28. dne věku novorozence. Pot se odebírá z předloktí. Test je považován za pozitivní, je-li koncentrace chloridu v potu rovna či vyšší 60 mmol/l. Následuje ověření molekulárně genetickým vyšetřením. V případě, že je koncentrace chloridu mezi hodnotami 30-59 mmol/l, diagnóza je nejasná. Přetrvávají-li stále stejné výsledky i u druhého testu, provádí se rovněž molekulárně genetické vyšetření (Savant et al., 2023; Klub cystické fibrózy, b.r.).

Test se provádí za pomoci iontoforézy, kdy je dítěti do kůže vpravován roztok pilokarpinu podněcující aktivitu potních žláz. Po uplynutí 10 minut se iontoforéza ukončuje a pot se nasává do přiloženého filtračního papírku. Výsledek je stanoven přibližně 2,5 hodiny po odebrání vzorku potu (Klub cystické fibrózy, b.r.).

Je-li test pozitivní, je pacient hospitalizován ve FN Motol, které je Národním CF Centrem, k edukaci zahrnující multidisciplinární tým k poskytnutí komplexní péče a seznámení pečujících se všemi podstatnými fakty (Klub cystické fibrózy, b.r.).

1.4.3 Molekulárně genetické vyšetření

Jak již bylo zmíněno, gen CFTR byl objeven roku 1989. Ještě dříve bylo odhaleno, že se jedná o dědičné onemocnění s autozomálně recesivním typem dědičnosti. Tato skutečnost otevřela dveře novým možnostem v péči o pacienty s CF. Jedná se především o genetické testování, které umožňuje stanovit lépe diagnózu a nastavit tak odpovídající léčbu (Davis, 2005; Bienvenu et al., 2020).

Provádí se odběrem venózní krve pacienta i rodičů, části placenty či dalších buněk lidského těla. Takto odebraný vzorek je pak testován na CFTR gen. Toho se docílí v jednom, případně ve dvou či třech krocích. Posledních dvou se užívá v případě, že u pacienta v prvním kroku nelze určit genotyp. Základem je Next generation sequencing analýza, jež slouží k detekci jednotlivých nukleotidových variant a rozsáhlých delecí či duplikací zahrnující jeden nebo několik exonů. Umožňuje odhalit až 99 % případů CF (Bienvenu et al., 2020; Klub cystické fibrózy, b.r.).

Dále je možno testovat několik genů naráz, v tzv. multigenním testování, které se provádí v rámci diferenciální diagnostiky (Savant et al, 2023).

V dnešní době je možnost také prenatálního vyšetření, jež testuje na varianty genů nalezených u rodičů či preimplantačního vyšetření (Bienvenu et al., 2020).

Molekulární diagnostika nicméně může být poněkud obtížná, neboť existuje velké množství genotypů a některé varianty genů mohou být specifické pro konkrétní etnikum či rodinu (Bienvenu et al., 2020).

1.5 Léčba cystické fibrózy

Již částečná znalost onemocnění umožnila od roku 1955 rozvoj komplexní péče o pacienty s CF. Ta byla uskutečněna prostřednictvím 3 pilířů péče – průchodnost DC, léčba plicní infekce a pozornost věnovaná výživě. Díky tomu se pacienti dožívali vyššího věku než dříve. V současné době k zachování zdravých DC a nutrici přibývá ještě PA (Davis, 2005; Southern et al., 2024).

V posledních desetiletích za zlepšením kvality života, prognózy a zvýšení věku pacientů stojí mnoho faktorů. Jimi jsou včasná diagnóza, multidisciplinární péče a rozvoj národní i mezinárodní infrastruktury zahrnující registry pacientů s CF, organizace CF komunity a klinické výzkumy. V rámci multidisciplinární péče je usilováno o spolupráci plicního lékaře se specializací na CF nebo respiračního pediatra, kteří jsou naprostým základem, dále specializovanou sestru, respiračního fyzioterapeuta, trenéry či pohybové psychology, nutriční specialisty, klinické psychology, sociální pracovníky, mikrobiology a farmaceutiky a další specialisty v oboru, neboť jak již bylo zmiňováno v předešlých kapitolách, CF zahrnuje množství komorbidit. Všichni tito zmínění by měli být vzdělaní v problematice CF. Pacienti by měli podstupovat pravidelné prohlídky v rámci tohoto týmu k hodnocení vývoje stavu a případné léčbě (Allen et al., 2023; Southern et al., 2024).

1.5.1 CFTR modulátory

Současné a budoucí terapeutické cíle jsou zaměřeny především na nápravu strukturálních a funkčních abnormalit CFTR proteinu. Rovněž je farmaceutický vývoj směřován do oblasti zlepšení symptomatologie. Tato forma léčby bohužel není poskytována všem, protože některé varianty mutace na modulátory nereagují a zároveň je léčba nákladná. U některých pacientů také navzdory fungující léčbě přetrvávají některé příznaky a komplikace (Allen et al., 2023; Rafeeq et Murad, 2017).

Ivacaftor je prvním úspěšným lékem na nápravu defektního proteinu s velmi účinným působením ověřeným dvěma velkými multicentrickými studiemi. Účinnost spočívá v nápravě a zvýšené aktivitě defektního proteinu a zvyšuje tak transport iontů. Ke schválení došlo v roce 2012 původně pro děti starší šesti let, v současné době má využití také u dětí starších dvou let. Objektivně bylo pozorováno výrazné zlepšení FEV1, tělesné hmotnosti, snížení koncentrace chloridů potu a samotné kvality života u pacientů nesoucích aspoň jednu alelu G5551D (Rafeeq et Murad, 2017).

Lumacaftor je CFTR modulátor, který pomáhá při přesunu defektního proteinu na jeho správné místo a vykazuje příznivé výsledky u nejběžnější mutace F508del postihující přibližně 1/3 populace CF ve Spojených státech amerických a téměř 70 % v Evropské unii (Rafeeq et Murad, 2017).

Na základě jednotlivých mechanismů byla navržena kombinace lumakaftoru a ivacaftoru, nazývaný orkambi, pro nápravu obou patofyziologických mechanismů. Rovněž dochází k signifikantnímu zlepšení parametrů funkčního vyšetření plic, snížení exacerbací a hospitalizací či zvýšení BMI (Rafeeq et Murad, 2017).

Dále kombinace elexacaftoru, tezacaftoru a ivacaftoru (ETI), známý také pod názvem Kaftrio či Trikafta, nabízí účinnou možnost modulace u víceméně 90 % pacientů s CF (Allen et al., 2023).

Účinnost léků, a tedy korekce CFTR proteinu, může být měřená koncentrací chloridu v potu, ta se u použití ivacaftoru a ETI snižuje (Allen et al., 2023).

Roli v budoucích výzkumech budou hrát jistě techniky genového inženýrství a nové molekulární cíle. Spojení progresivních přístupů může pomoci odhalit nové dráhy a sítě spojené s cystickou fibrózou, avšak pozornost by měla být rovněž věnována aktualitám ve fyzioterapeutické, farmakologické a preventivní péči. Zřetel by měl rovněž být brán na potenciální nežádoucí účinky či lékové interakce. Mezi nežádoucí účinky řadíme například zvýšenou sekreci v DC nebo abdominální či testikulární bolest. Má dopady i na psychiku – ovlivňuje náladu, spánek a neurokognici (Rafeeq et Murad, 2017; Southern et al., 2024).

1.5.2 Dýchací systém

S diagnózou je třeba stanovit plán k fyzioterapeutické intervenci a k respirační fyzioterapii sloužící k očištění DC. K tomu by měly být využity fyziologické, věku přiměřené postupy. Techniky očisty DC mají krátkodobý účinek na změnu reologických vlastností sputa a umožňují transport hlenu. Mezi účinné techniky snižující frekvenci akutních exacerbací, řadíme positive expiratory pressure (PEP). S tréninkem k očištění DC by se mělo začínat již v brzkém věku, kdy fyzioterapeut zajišťuje asistenci a dohled a zvyšuje tak soběstačnost a sebevědomí při prováděných technikách. Dítě by si mělo osvojit znalosti ohledně jeho respirační kondice a symptomů a uzpůsobit tomu provádění respiračních technik. Cílem je také upevnit dobré návyky v rodině, motivovat dítě a zvyšovat jeho adherenci k léčbě, která je nezbytná i ve vyšším věku. Zároveň je nezbytné očistu DC provádět během exacerbací (Southern et al., 2024).

Provádění výplachu nosu pomocí fyziologického roztoku a užití lokálních steroidů mohou ulevit od symptomů chronické rinosinuitidy. Ta je sice prokázána u všech pacientů, pouze třetina ale trpí příznaky. Infekce Pseudomonádou může být také redukována podáváním tobramycinu či colistinu za pomoci nebulizátoru do vedlejších nosních dutin. V případě tvorby nosních polypů se provádí chirurgická léčba, nicméně až u 80 % pacientů jsou polypy rekurentní (Southern et al., 2024).

Pacienti by se samozřejmě měli vyvarovat všech forem kouření, a to i těch novějších, mezi něž řadíme elektronické cigarety, vodnice či pasivní kouření (Southern et al., 2024).

Zároveň se využívá protizánětlivé terapie, dnes jediným doporučeným lékem je ibuprofen, který umožňuje dlouhodobou léčbu DC. Jedna klinická a jedna multicentrická studie prokázaly, že při dlouhodobém užívání ibuprofenu došlo k redukcí poklesu plicních funkcí. I s těmito znalostmi je lék předepsán pouze asi desetina vhodných pacientů, pravděpodobně z důvodů neznalosti bezpečného dávkování a vedlejších efektů. V několika studiích byly také testovány systémové kortikosteroidy (prednison), jejich účinek bohužel trvá jen s užíváním, a proto se u CF dlouhodobě nedoporučují. Je proto nezbytné vyvíjet nové léky (Cantin et al., 2015).

1.5.2.1 Transplantace plic

Nejčastější indikací k transplantaci plic u jedinců pod 50 let je právě CF a počet indikací rok od roku stoupá. Transplantace je míněna pro pacienty v konečném stadiu plicního onemocnění. Až 45 % těchto pacientů může očekávat až desetileté přežití (Snell et al., 2017).

Indikace a zařazení pacienta na čekací listinu se posuzuje z velkého množství hledisek. Čekací doba může být dlouhá a odlišuje se v závislosti na velikosti, krevní skupině, protilátkách a podobnosti orgánových systémů pacienta. Proto je doporučována paliativní péče a psychologická pomoc (Snell et al., 2017).

Absolutních kontraindikací je mnoho, řadí se mezi ně například malignita či dysfunkce jiného orgánu, která může být spojená i s aterosklerotickým onemocněním. Mezi relativní kontraindikace patří, stejně tak jako u absolutních, množství faktorů, např.: věk, obezita, malnutrice nebo infekce některých bakterií z rodu *Burkholderia* a *Mycobacterium Abscessus* (Snell et al., 2017).

Při transplantaci je třeba dávat důraz na pretransplantační, peritransplantační i posttransplantační péči. V rámci pretransplantační péči je nutné pacienta edukovat a

zvýšit tak adherenci pacienta, neboť život po transplantaci může přinést mnoho komplikací a vyžaduje jistou disciplínu. Po operaci také užívání některých léků může narušit fertilitu pacienta/pacientky, je tedy doporučován odběr spermatu či vajíček. Perioperační péče poté zahrnuje nalezení vhodných plic, které jsou nejčastěji od darců po prodělání mozkové smrti, v některých zemích se ale využívají i plíce dárců po smrti oběhové. Při péči posttransplantační se mohou vyskytnou akutní či opožděné komplikace. Mezi akutní se řadí obtíže v GIT a imunosuprese, mezi opožděné poté akutní a chronická rejekce štěpu a karcinom kůže či střev (Snell et al., 2017).

1.5.3 Role fyzioterapie u pacientů s CF

Fyzioterapie hraje velmi důležitou roli v léčbě cystické fibrózy. Tato péče je nedílnou součástí multidisciplinárního týmu. Kromě pravidelných lékařských kontrol a dalších nezbytných vyšetření jsou pacienti od kojeneckého věku sledováni a edukováni při fyzioterapeutických konzultacích, jejichž náplň reaguje na potřeby a změny pacienta v čase a zároveň má i podstatnou preventivní úlohu. Spektrum fyzioterapeutických možností se vyvíjí velmi dynamicky a progresivně, paralelně s vývojem a změnami v terapeutických přístupech a éře modulátorů.

V rámci rehabilitační fyzioterapeutické péče do managementu CF spadají airway clearance techniky (ACT), PA a léčba případných muskuloskeletálních problémů, jež dlouhodobě ovlivňují pacienty s CF (McIlwaine et al., 2014).

1.5.3.1 Možnosti fyzioterapie u pacientů s CF

Pro pacienty je jistě přínosný kontinuální vývoj airway clearance technik, které jsou součástí každodenní péče. Cílem je usnadnění eliminace sekretu z dýchacích cest a následně zlepšení ventilace a mechaniky práce plic a hrudníku se záměrem snížení rizika infekce dýchacích cest. Pro takto prováděnou očistu DC se v dnešní době využívá množství technik, mezi něž řadíme autogenní drenáž, PEP, oscilující PEP, aktivní cyklus dechových technik či vysokofrekvenční oscilace hrudní stěny. Kromě toho se již v dřívějších dobách využívalo posturální drenáže či perkuze (McIlwaine et al., 2014).

Za nezbytnou součást celkového fyzioterapeutického managementu je považována i PA (McIlwaine et al., 2014). Jak uvádí Urquhart et Saynor (2018), pokud je cílem nastavit optimálně pohybovou aktivitu, nepostradatelným je pravidelné testování dětí, hodnocení pohybové aktivity a poradenství. V praxi se běžně využívá testování síly a aerobní výkonnosti pro všechny pacienty s CF ve věku vyšším 10 let, a

to ideálně jednou ročně. Testy dokážou identifikovat hypoxemické stavy či arytmie. Kromě toho má i motivační účinek a zbavuje jedince, případně i jeho rodiče, strachu z prováděných fyzických aktivit. Na základě výsledků z aerobních testů i testů svalové síly jsme schopni naplánovat individuální cvičební program, jež zahrnuje právě aerobní PA a odporové cvičení. Kromě zlepšení kondice a kvality života se pohybová aktivita odráží pozitivně v hodnotách forced vital capacity (FVC) a FEV1. Cvičení je tedy důležitou terapeutickou modalitou, přičemž vyšší úroveň pohybové aktivity je spojena s vyšší aerobní zdatností, zlepšením plicních funkcí, kontrolou glykemie a kostní minerální hustotou. Je také prokázáno, že cvičení zvyšuje mukociliární clearance. Zátěžové testování je doporučeno pro mapování klinického stavu a pravidelné opakování odráží případné změny. Dostupné testy aerobní kondice sahají od spektra běžně prováděných terénních testů až po komplexní analýzy aerobní zátěžové funkce (Urquhart et Saynor, 2018; Saynor et al., 2023).

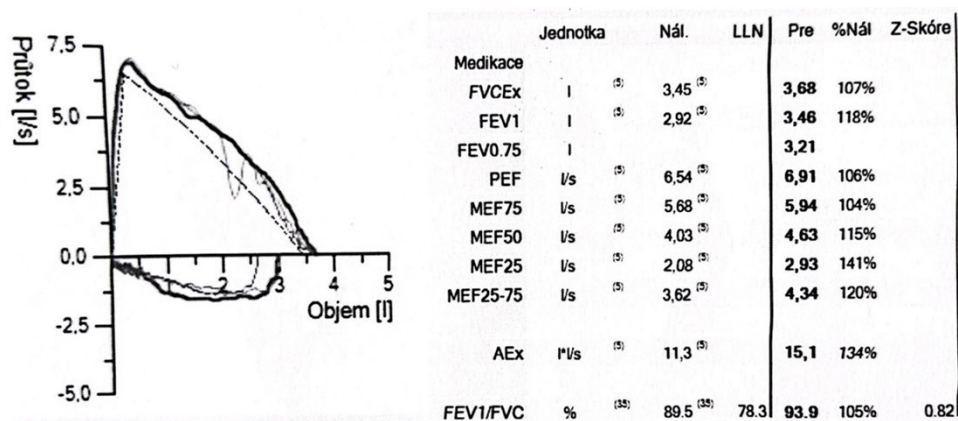
Plán cvičení se poté různí v závislosti na věku, pohlaví, závažnosti onemocnění, mimoplicních komplikacích, možnostech PA a psychologických faktorech. Každý plán je tedy individuální. Přesto ale typ, trvání a intenzita co nejefektivnější PA u pacientů s CF zůstávají nejasné. Pro děti školního věku je doporučováno 60 minut středně intenzivní až intenzivní aktivity denně. Pro dospělé se doporučuje PA o 150 minutách týdně, která by měla zahrnovat odporové cvičení, a to alespoň 2x-3x týdně. U pacientů s pokročilou formou plicního onemocnění je doporučováno stacionární kolo či silový trénink. K zachování adherence a motivace je také třeba brát v potaz preference pacienta a PA by se měla upravovat s věkem. V rámci adherence je důležitá také psychologická pomoc zajišťující behaviorální strategie (Southern et al., 2024).

Pohybovou aktivitu, například chůzi či běh je možno využívat i jako formu očisty DC. Přestože pro toto tvrzení neexistují žádné středně dlouhé či dlouhodobé studie, krátkodobé zkřížené studie naznačují možnost usnadnění vylučování sekretu, neboť může zvýšit výdechový průtok a mít tak vliv na mechaniku sputa (Ward et al, 2019).

U muskuloskeletálních komplikací se jedná především o management posturálních abnormalit, inkontinence moči a bolesti. V první řadě je důležitá edukace a preventivní opatření k zamezení vzniku těchto obtíží. Využívá se posilujících cviků či cvičení s vlastní vahou. Samozřejmostí ale zůstává péče o již nastalé obtíže, mezi něž patří techniky měkkých tkání (TMT) na oblast hrudního koše (McIlwaine et al., 2014).

Pro adekvátní nastavení péče jsou mimo běžná fyzioterapeutická vyšetření a následné přístupy důležité hodnoty, které se mohou signifikantně měnit vzhledem k diagnóze a fyzioterapeutovi mohou poskytnout vzhled do aktuálního stavu pacienta.

K monitorování stavu slouží spirometrie, zejména měření parametru FEV1, jehož snížení je typické pro akutní exacerbace. Mělo by být prováděno rutinní spirometrické vyšetření, neboť umožňuje zahájit včasnou diagnózu a léčbu exacerbací, hodnotí respirační funkce z dlouhodobého hlediska a zároveň je na jeho základě možno zhodnotit, zda je terapie účinná. Pro kontrolu vlastního stavu jsou k dispozici domácí spirometry (de Aquino, Rodrigues et da Silva Filho, 2022; Southern et al., 2024).



Obrázek 4. Spirometrie (UNIS, se souhlasem zákonného zástupce)

Je-li možno, doporučuje se spiroergometrické testování (CPET), díky kterému lze stanovit maximální spotřebu kyslíku (VO₂ max) a tím zhodnotit aerobní zdatnost. Provádí se na cykloergometru, kde se stupňovitě zvyšuje zátěž (step nebo rampový protokol) po dobu 8-12 min. Komplexně hodnotí ventilační, oběhové a metabolické parametry při střídání intenzit, hodnotí námahu a dušnost a dobu, za kterou se pacient vyčerpá (Saynor et al., 2023).

Terapeutickou péčí ovlivňují také kolonizace. Mikrobiologické výsledky je možno získat několika způsoby. O tom je dále pojednáváno v kapitole „Sputum a možnosti odběru“. (Dřevínek et al., 2024)

Zobrazovací metody, konkrétně CT, mohou mít také zásadní výpovědní hodnotu. Je díky nim možno odhalit drobné změny v DC, jimiž jsou air-trapping či obstrukce hlenem (Allen et al., 2023).

K subjektivnímu měření zdatnosti se dají využívat také dotazníky či cvičební deníky, objektivní měření zahrnuje využití krokoměrů, akcelerometrů a dalších monitorů aktivity (Curran et al., 2021).

1.5.4 Strava

Stejně jako u zdravých dětí je i u pacientů s CF klíčové sledovat stravování již od kojeneckého věku. Přestože je kojení důležité, míra kojení u dětí s CF je paradoxně nižší, což zvyšuje potřebu nutričního poradenství. U 20 % pacientů se po narození rozvine mekonický ileus, což dále zdůrazňuje nezbytnost odborného vedení v oblasti výživy. V případě zpomalení růstu je třeba mateřské mléko obohacovat nebo využívat speciálně upravené formule (Southern et al., 2024).

Návyky vypěstované v dětství si s sebou člověk nese i do dospělosti. Pacienti často pozitivně nahlíží na své tělo a mají zdravý vztah k jídlu. Dieta pacientů by měla zahrnovat bílkoviny, zdravé tuky, vitamíny, minerály, vlákninu a komplexní uhlohydráty. Při každé prohlídce by měl být kontrolován stav nutrice, součástí je také kontrola výšky a váhy. Na základě toho se vypočítává BMI. Monitorována by měla být hladina vitamínů A, D a E a v případě nutnosti by měla být nasazena suplementační terapie. Důležitý je také příjem vitamínu D a vápníku k podpoře růstu a zesilování kostí. V horku, při teplotě či u některých aktivních jedinců se také doporučuje přijímat vyšší dávky solí (Southern et al., 2024).

Samozřejmostí zůstává včasné vyšetření stolice k případnému nasazení pankreatických enzymů nezbytných k adekvátnímu růstu a zachování váhy pacientů s insuficientní slinivkou. Řadí se mezi ně lipáza, amyláza a proteáza. Formule a podávaná dávka těchto enzymů je individuální a odlišuje se v závislosti na několika faktorech (Singh et Schwarzenberg, 2017; Southern et al., 2024).

1.6 Sputum a jeho význam

Sekrece hlenu a mukociliární transport patří mezi základní obranné mechanismy DC. Odchytky ve složení a sekreci mohou bránit mukociliárnímu transportu a vyvolat obstrukci DC, což může být příznačná abnormalita hlenu u mnoha respiračních onemocnění, jako je například AB, CHOPN či právě CF. Složení hlenu a jeho vlastnosti mohou sloužit informativně pro diagnostiku a progresi onemocnění dýchacích cest. Je však nezbytné brát v potaz rozmanité přístupy k odběru a analýze (Antanasova et Reznikov, 2019).

Produkce viskózních mukoidních sekretů v mnoha orgánech je příznačná pro CF. Zejména se jedná o DC, kdy patologický nárůst proteinů, mucinu a biologických polymerů podmiňuje jejich uspořádání do trojrozměrné polymerní sítě, která ovlivňuje celý hlen a zhoršuje mukociliární clearance. Zvýšená viskozita hlenu a negativní ovlivnění pohybu řasinek vede ke stagnaci hlenu, což následně podněcuje zánět a bakteriální infekci. Opakované infekce a exacerbace značně ovlivňují kvalitu života a současně objektivně plicní funkce. V souvislosti s tím se pojí také kolonizace pacienta, která může být v průběhu života proměnlivá (Abrami et al., 2022).

V odkazu na defekt genu CFTR je homeostatická rovnováha sodíkových, chloridových a hydrogenuhličitanových iontů na povrchu epitelu dýchacích cest u cystické fibrózy nesprávně regulována. Nastává tak dehydratace povrchové tekutiny dýchacích cest a zvýšené koncentrace hlenu. DNA a další biomakromolekuly uvolněné z nekrotických neutrofilů dále koncentrují sekrety z DC za vzniku viskoelastického sputa (Duncan et al., 2016).

1.6.1 *Sputum a možnosti odběru*

Děti s CF jsou obecně prezentovány dobrým klinickým obrazem, nekašlou a často nejsou schopny spontánně vykašlávat sputum, i když aktivně kašlou během exacerbace. Získání validního vzorku z DC pro mikrobiologickou analýzu není tak zcela jednoduché, ačkoli je nezbytné, pokud má být případná infekce DC detekována a adekvátně léčena. V současné době vzrůstá zájem o využití metody indukovaného sputa jakožto jednoduchého, nákladově nenáročného, dobře tolerovaného a často opakovatelného přístupu k odběru z DDC (Forton, 2019).

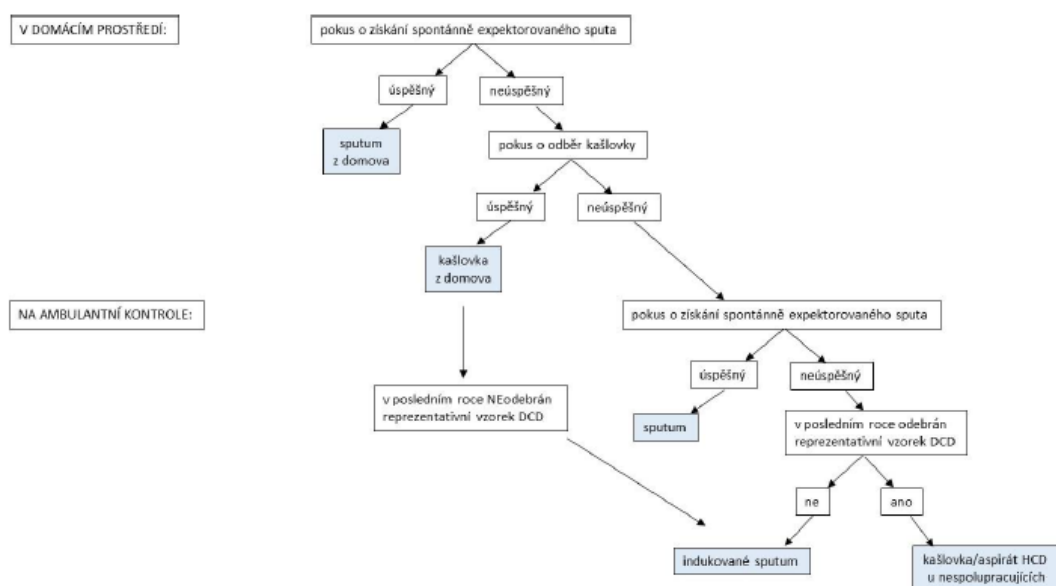
Kromě přímých metod odběru sputa se běžně k detekci zánětu využívají i nepřímé metody, jako je analýza krve, funkční vyšetření plic, či příznačná

symptomatologie. Kombinace výše uvedeného poskytuje spolehlivé výsledky (Goncalves et Eze, 2023).

Současné standardy péče o pacienty s cystickou fibrózou zahrnují pravidelné použití orofaryngeálních tampónů. Ty jsou umístěny vzad do hltanu, aniž by se dotýkali sliznice se snahou zabránit mikrobiální kontaminaci z HDC. Pacient je následně vyzván k opakovanému zakašlání a vzorek je zaslán nejlépe bez prodlení do laboratoře (Forton, 2015).

Bronchoskopie (BRSK) a BAL jsou považovány za zlatý standard pro odběr vzorků mikrobiologie dolních dýchacích cest, avšak doporučení pro rutinní provádění se majoritně neobjevují. Eskalace k BRSK a BAL je obecně vyhrazena dětem s CF, které nereagovali na vhodnou či empirickou antibiotickou léčbu a kde orofaryngeální kultivace neposkytují vysvětlení pro přetrvávání symptomů. Existují jisté směrnice, dle nichž se doporučuje provádět BAL a pro kvalitní determinaci vzorku ideálně provést odběr kombinovaně z více laloků (Forton, 2015).

Starší pacienti s CF jsou často schopni efektivně vykašlávat a obvykle tak snadno poskytují spontánní vzorek sputa pro mikrobiologii. Vzorek vykašlaný z velkých nitrohručních dýchacích cest může zachytit bakterie z mnoha kompartmentů plic. Naopak velmi spolehlivým a bezpečným přístupem k odběru vzorku z dolních dýchacích cest u pacientů, kteří spontánně nevykašlávají, je indukované sputum (Forton, 2015).



Obrázek 5. Volba typu odebíraného materiálu při běžné kontrole (Dřevínek et al., 2024)

1.6.1.1 Bronchoalveolární laváž

Pro odběr vzorků z DDC je rutinně využívána BAL, jež je umožněna prostřednictvím bronchoskopu. Tento výkon je prováděn na bronchoskopickém nebo operačním sále. Standardně je aplikována intravenózní anestezie, alternativně je někdy využívána inhalační forma anestezie a samotný zákrok je běžně plánován v rámci jednodenní hospitalizace. V porovnání s tracheální kanylou poskytuje použití laryngeální masky bronchoskopu značně větší průchod. Po umístění této masky je anesteziologem nastříkáno na hlasivky lokální anestetikum, aby se minimalizovalo riziko akutního laryngospasmu. Flexibilní bronchoskop s optickým vláknem se dostává do trachey a následuje aplikace fyziologického roztoku v množství 100-300 ml ohřátého na 37 ° C. Tato aplikace se provádí frakcionálně, cca vždy 20-50 ml, následně je provedena aspirace zpět a výsledný aspirát je odeslán k mikrobiologickému vyšetření. Dle guidelines České pneumologické a ftizeologické společnosti (Skřičková et Kolaříková, 2019) by se BAL měla provádět minimálně ve dvou lalocích, pokud je zasaženo více laloků nebo segmentů. Mezi malé procento komplikací se po BAL mohou přechodně vyskytnout teploty, krvácení, poničení sliznice dýchacích cest, změna poslechového nálezu ve smyslu výskytu pískotů, vrzotů či chrůpků nebo odlišné hodnoty funkčního vyšetření plic (Brennan et al., 2008).

1.6.1.2 Indukované sputum

Indukce sputa je technika, která zahrnuje indukci po pečlivém dodržení jednotlivých kroků předcházejícího procesu a následné zpracování expektorátu pro analýzu buněk či různých zánětlivých biomarkerů přítomných v DC. O indukovaném sputu se nepojednává pouze v souvislosti s cystickou fibrózou, ale má rovněž souvislost s porozuměním a patofyziologií různých zánětlivých respiračních onemocnění či s diagnostikou plicních onemocnění, jako je například tuberkulóza, pneumonie či rakovina plic. V základu se jedná o neinvazivní, bezpečnou, nenákladnou a spolehlivou techniku poskytující hodnotné výsledky. V roce 1958 použil indukci sputa Bickerman et al. pro diagnostiku rakoviny plic s tím, že přiměl pacienty inhalovat hypertonický solný roztok k podpoře produkce sputa. Později v roce 1986 byla stejná technika využita k diagnostice pneumonie u pacientů s HIV. Pokračováním bylo použití indukce sputa ke studiu zánětu i u dalších respiračních onemocnění. Evropskou respirační společností byl tento postup schválen v roce 1999 paralelně s vytvořením standardizace pro umožnění

srovnávání dat, progresu kvality a reprodukovatelnosti vzorků sputa. To se tak může stát důležitým neinvazivním výzkumným a klinickým nástrojem pro hodnocení stavu DC. Inhalaci hypertonického solného roztoku by mělo předcházet podání krátkodobě působících beta-2-agonistů pro eliminaci rizika bronchostrikce. Kromě rizika bronchokonstrikce, které však lze předcházet, se mezi relativní kontraindikace řadí například hemoptýza, kardiopulmonální dekompenzace, cévní malformace, hypoxie, pneumotorax, plicní embolie, akutní dechová tíseň, poranění hrudníku, deformace obličeje a operace oka či pacienti s kognitivní poruchou limitující v plnění pokynů (Goncalves et Eze, 2023).

Za méně výhodný aspekt může být považována nutnost provádění vyškoleným a erudovaným personálem, tj. většinou fyzioterapeutem s respirační zaměřením. Tato skutečnost ve spojení s nároky na časovou vytíženost personálu a prostory k indukci může být pro některá centra cystické fibrózy odrazující či omezující (Lee et al., 2015).

Bronchoalveolární laváž		Indukované sputum	
Výhody	Nevýhody	Výhody	Nevýhody
Přímý odběr z DDC	Využití anestezie	Informace o hlenu v DDC	Možná kontaminace slinami
Postup dle guidelines	Možné komplikace po výkonu	Postup dle guidelines	Neoptimální provedení vedoucí k získání vzorku z HDC
Jistota validního vzorku	Nemožnost rutinního provádění	Jednoduchá a nenákladná varianta	Nutná přítomnost erudovaného a vyškoleného fyzioterapeuta
	Nutná hospitalizace dítěte	Nevyžaduje invazivní intervenci	

Tabulka 1. Porovnání metod (Atanasova et Reznikov, 2019)

V rámci porovnání vychází do popředí výhoda snadného opakování indukce sputa při návštěvách CF center či při fyzioterapeutických kontrolách a lze určit případnou eradikaci patogenu po počáteční pozitivní kultivaci. Omezující při BAL může být rovněž odběr vzorku pouze z jednoho nebo dvou segmentů plic, což redukuje detekci infekce. Strukturální změny plic mohou nastat velmi časně, za působení infekce *Pseudomonas aeruginosa*, rovněž jako *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* či *Haemophilus influenzae*. Mohou se přidružit poklesy plicních funkcí, bronchiektázie či

další změny v klinickém obrazu. Odběr vzorků DDC hraje tedy velmi podstatnou roli k rozlišení od kolonizace HDC a umožní tak adekvátně zacílit léčbu (Blau et al., 2014).

PRAKTICKÁ ČÁST

Praktická část práce zahrnuje výzkum a kazuistiku. Ve výzkumné části jsme se snažili zjistit, zda je SOP validní a zda lze prostřednictvím splnění jednotlivých kroků dosáhnout výsledků srovnatelných s invazivními metodami k odběru sputa a částečně tak nahradit jejich využití. V rámci odběrů byl měřen také 1 minute sit-to-stand (1-min STS) test k určení zdatnosti pacientů a bylo zjišťováno, zda děti sportují a jak často. V kazuistice jsme sledovali dětského pacienta s CF po transplantaci plic.

2.1 Výzkum

Pro statistické zpracování bylo využito Excelu. K vyhodnocení hypotéz bylo užito jednovýběrového t-testu a binomického testu. Hladina významnosti byla stanovena na $\alpha = 0,05$.

2.1.1 Cíle

Praktická část pomocí navržené metodiky hodnotí účinnost neinvazivní metody zastoupené standardizovaným operačním postupem k indukci sputa na základě laboratorních výsledků u 10 dětských pacientů. Součástí je také zmapování klinického a fyzického stavu dětí jeho objektivizace prostřednictvím posouzení zdatnosti, jež byla měřena pomocí 1-min STS testu.

Cílem statického hodnocení je zhodnotit a obhájit standardní operační postup k indukci sputa jakožto spolehlivý a účinný a prokázat, že výsledky indukovaného sputa mohou být stejně tak signifikantní jako hodnoty, které poskytují invazivní metody a také objektivně zmapovat, zda jsou pacienti s CF zdatní.

2.1.2 Hypotézy

H1: Standardní operační postup je validní a srovnatelný s invazivními metodami k získání sputa.

H2: Průměrná frekvence cvičení dětských pacientů s CF je $< 2x$ týdně.

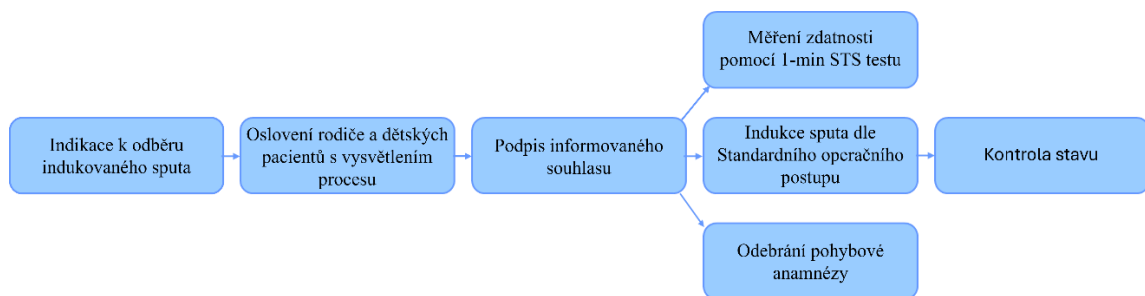
H3: Hodnoty 1-min STS testu jsou u dětských pacientů s CF nižší než u normální dětské populace.

2.1.3 Metodika

Výzkumný soubor byl složen z pacientů, kteří jsou v péči Centra cystické fibrózy ve Fakultní nemocnici v Motole. Aby byl vzorek stejnorodý, bylo nutné definovat charakter jeho složení. Záměrný výběr proběhl v návaznosti na aspekt, jímž byla indikace lékaře k odběru indukovaného sputa u dítěte, které ještě odběr indukovaného sputa nepodstoupilo. Dle interních kritérií by tento odběr měl být proveden minimálně 1x ročně preventivně či v případě podezření na akutní exacerbaci a kolonizaci. Vzorky sputa, které byly sesbírány od června do srpna v rámci jednotlivých kroků SOP dle Dřevínek et al. (2023), budou porovnávány s metodou BAL umožňující přímý odběr z DDC (Atanasova et Reznikov, 2019). „BAL je pokládána za referenční klinický materiál.“ (Dřevínek et al., 2024). Faktor, jenž rozhoduje o úspěšnosti odběru z DDC, je počet leukocytů a epitelálních buněk. Hodnota leukocytů by měla být rovna či vyšší 10 per LPF (low power-field) a menší než 25 per LPF epitelálních buněk. (Lee et al., 2015).

Mezi aspekty k posouzení klinického stavu dětí byly zařazeny údaje jak objektivní, tak subjektivní. K subjektivním faktorům se řadila klinická symptomatologie zahrnující přítomnost či nepřítomnost kašle, zahlenění, dušnosti, stridorů a chrapotů, bolestí a únavy, dále jsme zjišťovaly, zda děti provádí PA a jak často. K objektivním parametrům se řadilo měření dechové frekvence (DF), tepové frekvence (TF) a saturace krve (SpO₂) za využití oxymetru a změření respiračních amplitud za využití krejčovského metru.

Jak uvádí například Urquhart et Saynor (2018), je důležité zvyšovat povědomí o možnostech pohybové aktivity a motivovat děti k pohybu. K adekvátnímu doporučení je třeba mít aspoň základní přehled o kondici dětí. Proto byl zařazen do tohoto šetření i 1-min STS test, který se slučuje s konceptem každoročních odběrů indukovaného sputa a zároveň tak každoročního opakování testování, které nám umožní dětské pacienty sledovat v čase.



Obrázek 5. Metodika

2.1.4 Charakteristika sledovaného souboru

Měřený soubor čítal 10 dětských pacientů s CF. 50 % pacientů tvořily ženy, 50 % muži. Průměrný věk pacientů činil 11,8 let ($SD\pm 4,02$). Všichni pacienti byli homozygotní, tedy nesoucí dvě abnormální kopie genu. Nejčastější mutací byla F508del, všichni měli alespoň jednu tuto mutaci, 6 pacientů mělo obě alely tohoto typu. Jeden pacient byl nositelem alel F508del/2143delT, jeden F508del/1341+1G>A, jeden F508del/I507del a jeden F508del/574delA. 2 pacienti při potním testu přesáhli hodnotu 60 mmol/l, 6 mělo hodnoty mezi 30-59 mmol/l včetně a pouze dva pacienti měli hodnotu pod 30 mmol/l ($SD\pm 25,86$). 90 % pacientů užívá CFTR modulátory, konkrétně Kaftrio a Kalydeco, údaje v závorkách v tabulce popisují rok počátku užívání. Z tohoto počtu pouze jeden pacient neexacerboval při užívání CFTR modulátorů, 2 pacienti měli od začátku užívání exacerbaci 1x, 3 pacienti 2x, jeden pacient 3x a jeden dokonce 4x ($SD\pm 1,13$). Jeden pacient predisponoval k CFRD, jeden se léčil s CFRD a jeden s CFLD, dva pacienti byli bez jakýchkoliv přidružených onemocnění a 5 pacientů bylo pankreaticky insuficientních.

Pacient	Mutace	Chloridy v potu (mmol/l)	CFTRm	RD	Exacerbace při CFTRm
1	F508del/F508del	41	Kaftrio a Kalydeco (2021)	predispozice CFRD	2
2	F508del/2143delT	65	Kaftrio a Kalydeco (2021)	CFLD	3
3	F508del/F508del	30	Kaftrio a Kalydeco (2021)	pankreaticky insuf	2
4	F508del/F508del	23	Kaftrio a Kalydeco (2023)	pankreaticky insuf	1
5	F508del/F508del	41	Kaftrio a Kalydeco (2023)	pankreaticky insuf	2
6	F508del/F508del	41	Kaftrio a Kalydeco (2023)	X	1
7	F508del/1341+1G>A	117	X	pankreaticky insuf	X
8	F508del/I507del	35	Kaftrio a Kalydeco (2022)	pankreaticky insuf	4
9	F508del/574delA	42	Kaftrio a Kalydeco (2023)	X	0
10	F508del/F508del	29	Kaftrio a Kalydeco (2023)	CFRD	1

Tabulka 2. Charakteristika sledovaného souboru

Pro mapování zdatnosti za pomoci 1-min STS bylo z celkového souboru 10 dětí využito pouze 8 pacientů, u jednoho se pro časové možnosti a návaznost dalších vyšetření nestihl, u dalšího nebyl proveden pro vertigo.

2.1.4.1 Inkluzivní kritéria

- Bez exkluzivních kritérií
- Doposud neprovedený odběr indukovaného sputa
- Indikace lékařem
- Podepsaný informovaný souhlas (příloha??)

2.1.4.2 Exkluzivní kritéria

- Hemoptýza
- Akutní respirační infekce
- Nestabilní kardiovaskulární onemocnění
- Hrudní či mozkové aneurysma
- Hypoxie (SpO₂ nižší než 90 %)
- Pneumothorax
- Plicní embolie
- Fraktura žebér nebo jiné trauma hrudního koše
- Nedávná oční operace
- Nestabilní astma bronchiale
- Těžký bronchospasmus
- Velký pleurální výpotek (Dřevínek et al., 2023)

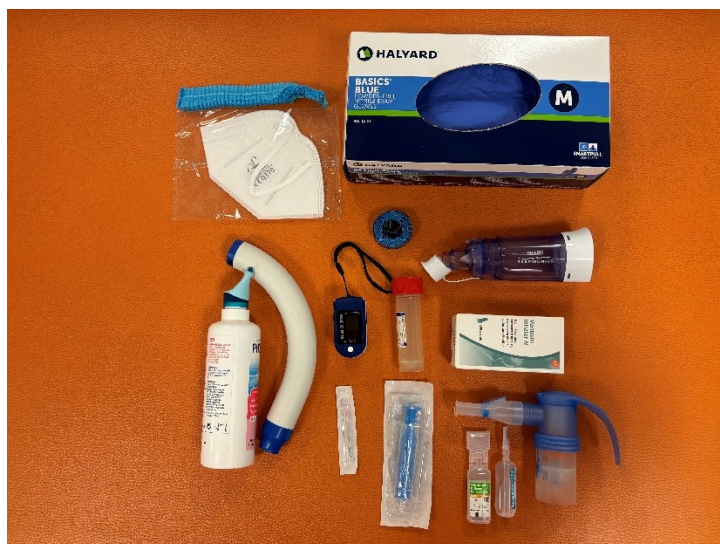
2.1.5 Indukované sputum dle SOP

Dle SOP (Dřevínek et al., 2023) byl vytvořen doporučený postup pro surveillance infekcí u cystické fibrózy, tj. sled kroků s cílem odběru vzorku sputa z DC u pacientů, kteří běžně sputum nevykašlávají. Pro nastavení terapeutické péče ve více rovinách je důležité provádět aktivní surveillance velmi pečlivě a ve vysoké kvalitě. Zásadní je stanovení pravidel, která odráží frekvenci odběru, typ odebíraného materiálu a rovněž laboratorní metody, které jsou uplatněny.

Samotný proces odběru je po indikaci lékaře veden školeným fyzioterapeutem. Je nezbytné dodržovat kroky v návaznosti dle doporučeného postupu pro dosažení hodnotného výsledku:

- 1) Bronchodilatace
- 2) Pohybová aktivita
- 3) Inhalace hypertonického roztoku
- 4) Respirační fyzioterapie
- 5) Expektorace

Mezi potřebné pomůcky a vybavení, které mají při indukci využití, patří Spacer (Aerochmaber), inhalátor s příslušenstvím, náležitý solný roztok, pomůcky k dechové rehabilitaci a případně pacientem využívaná pomůcka na hygienu nosních dutin (Dřevínek et al., 2023). 40 % z měřeného souboru využívá pomůcky Rhinohorn, 30 % pomůcky Sterimar a 30 % nevyužívá pomůcky žádné.



Obrázek 6. Pomůcky pro indukci dle Standardního operačního postupu

I přes bezpečnost procesu je nutno neustále sledovat stav pacienta a v případě náhle vzniklé dušnosti, bolestí na hrudi, pískotů či jiných patologických fenoménů

adekvátně reagovat a vyhledat lékařskou pomoc. Naopak běžně může být pozorován přechodně dráždivější kašel, bolest v krku, lehké motání či bolest hlavy nebo nevolnost, přičemž by po odběru mělo dojít k promptní úpravě stavu (Dřevínek et al., 2023).

Odběr sputa by měl trvat zhruba 30-45 minut a měl by se provádět v uzavřené a dobře větratelné místnosti, kterou je ideálně možno určitým způsobem dezinfikovat či v ní filtrovat vzduch. Pacient je také instruován k tomu být alespoň hodinu před odběrem na lačno (Dřevínek et al., 2023).

2.1.5.1 Vyšetření

Před odběrem je vhodné znát aktuální hodnoty spirometrie, neboť hypertonický roztok na průdušky působí konstriktivně. Sledovaným parametrem je FEV1 (Goncalves et Eze, 2023).

Před začátkem indukce byly většinou rodiče dotázáni, zda dítě trpí kašlem, popř. jaký má kašel charakter, zda trpí dušností, popř. jaký je charakter dušnosti, dále zda má nějaké bolesti a jejich charakter, zda trpí stridorem či chrapotem a zda je únavný. Dále byla odebrána sportovní anamnéza. Dětem byla změřena DF, TF a SpO₂ za pomoci oxymetru. Všechny subjektivní i objektivní parametry byly měřeny před, během i po indukci ke kontrole stavu a případnému ukončení intervence.

2.1.5.2 Bronchodilatace

Nejprve byl dětem s využitím spaceru aplikován Ventolin k zajištění bronchodilatace. Mimo Ventolinu je možno využít také dalších bronchodilatačních látek, např. Salbutamolu. Dávka by měla být 200-400 µg, což dle SOP (Dřevínek et al., 2023) činí 4 vstřiky. Bronchodilatační látky kromě již zmíněné bronchodilatace působí jako ochrana proti roztoku, jež se užívá v rámci inhalace (Goncalves et Eze, 2023).

2.1.5.3 Pohybová aktivita

V dalším bodu byly děti podrobeny PA nejrůznějších forem a převážně formou hry. Pro nízký věk pacientů bylo složité udržení pozornosti pouze u jedné PA, proto jsme pro PA využívaly trampolíny, rotopedu, překážkových běhů či válců. Cvičení bylo prováděno v tělocvičně dětské části FN Motol. V délce PA jsme se řídily standardním operačním postupem, aktivita tedy byla prováděna 5-10 minut (Dřevínek et al., 2023).



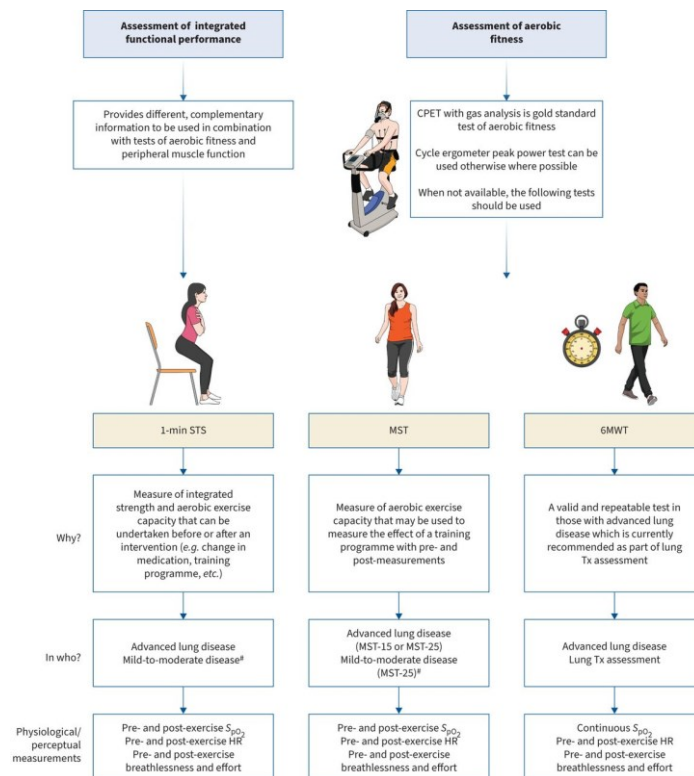
Obrázek 7. Tělocvična dětské části FN Motol a využívané pomůcky

V rámci PA jsme také pro zmapování zdatnosti pacientů využily 1-min STS testu, jež je kombinací testů aerobní zdatnosti a integrovaných testů fyzické zdatnosti. Kromě aerobních funkcí dokáže měřit také svalovou sílu, vytrvalost, koordinaci a posturální kontrolu. Pacient byl instruován k plnému propnutí kolen a nesměl pro pomoc využívat opory o horních končetin (HKK). V případě, že pacient kolena plně neextendoval, nebyl mu cyklus sed-stoj počítán. Test byl zahájen ze sedu a určoval, kolikrát je pacient schopen vstát ze židle a znovu se posadit v jedné minutě. Test by se měl zopakovat dvakrát, bohužel ale není známa doba potřebná k zotavení mezi jednotlivými pokusy. Je doporučováno pacienta nechat odpočinout alespoň půl hodiny (Saynor et al., 2023). V našem statistickém hodnocení jsme pro časové možnosti pacientů a sled dalších vyšetření testovaly pouze jedenkrát. Pro statistické porovnání bylo užito následující tabulky.

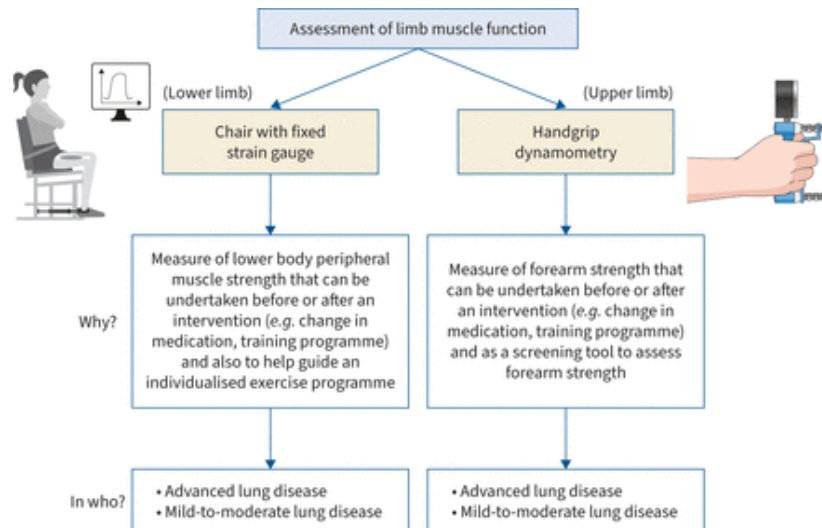
Věk	Ženy					Muži				
	2,50 %	25 %	50 %	75 %	97,50 %	2,50 %	25 %	50 %	75 %	97,50 %
5–7 let	39	52	56	63	72	42	52	60	68	79
8–10 let	41	58	64	68	77	41	55	61	66	77
11–13 let	44	53	61	67	80	43	57	61	66	75
14–16 let	35	42	53	60	76	38	49	55	60	72
Všechny věky	38	52	60	66	77	41	53	60	66	77

Tabulka 3. Referenční hodnoty 1-min STS testu u zdravých dětí a adolescentů (Haile et al., 2021)

Mezi další běžně využívané testy patří například 6 minute walk test (6MWT), kterého se doporučuje využívat zejména u jedinců s pokročilým plicním onemocněním či u pacientů po transplantaci plic. Pro pacienty s mírným až středně těžkým onemocněním je možno využít shuttle testu, jež má u takových pacientů potenciál testovat maximální zátěž. K detailnějšímu posouzení svalové síly se využívá testů lokalizované periferní svalové funkce, neboť pacienti mohou mít často oslabené svaly končetin (Saynor et al., 2023).



Obrázek 8. Funkční testy výkonnosti (Saynor et al., 2023)



Obrázek 9. Testování síly (Saynor et al., 2023)

2.1.5.4 Inhalace

Dle Dřevínek et al. (2023) by tento krok měl následovat přibližně 5-10 minut po kroku prvním, tedy po bronchodilataci. Pacient si z domu donesl vlastní nebulizační inhalátor, jehož prostřednictvím mu byl podán hypertonický roztok o jednu koncentraci vyšší, než běžně využívá. Pro tento krok bylo v 80 % případů využito inhalátoru typu E-flow, u jednoho dítěte Pari SX a u posledního Pari Boy SX. Běžně děti inhalují roztok o koncentraci 3,85 % chloridu sodného (NaCl) nebo 5,85 % NaCl. Dle toho byla volena koncentrace roztoku k indukci sputa. Ta by dle Dřevínek et al. (2023) měla být o úroveň vyšší, než běžně dítě využívá, používaly jsme tedy koncentrace 8 %, a to u 7 dětí, a 5,85 %, u dětí tří. Před zahájením inhalace by se pacient měl také napít neslazené balené vody (Dřevínek et al., 2023). Délka inhalace je v různých zdrojích poněkud měnlivá, dle Goncalves et Eze (2023) by měla trvat přibližně 15-20 minut a každých 5 minut během inhalace by mělo být dítě vyzváno k expektoraci, dle Dřevínek et al. (2023) by neměla přesahovat 10 minut. V našem výzkumu jsme s dětmi inhalovaly 10-15 minut a pravidelně děti vyzývaly k expektoraci. V případě, že dítě vykašlalo, byl vzorek odebrán do zkumavky již v této fázi indukce. Inhalace byla prováděna v různých polohách – vsedě, vleže na břiše, vleže na zádech, na boku. Obecně závisí na zvážení fyzioterapeuta, jakou polohu pro inhalaci zvolí, děti jsou však v možnostech poloh při inhalování edukováni z ambulantních kontrol a je doporučováno tyto polohy měnit (Dřevínek et al., 2023).

2.1.5.5 Respirační fyzioterapie

V neposlední řadě byla prováděna respirační fyzioterapie (RFT) za využití nejrůznějších pomůcek a postupů. Běžně jsme využívaly zejména pomůcek donesených pacientem z domu, těmi byly nejčastěji oscilační PEP pomůcky. Celý výzkumný soubor používal pomůcku Pari-o-pep, dále 30 % pacientů využilo pomůcek RC Cornet a jeden pacient využil také Shakeru. Další volbou byla autogenní drenáž a huffing. Během toho bylo dítě také kontaktně vedeno do výdechu.

2.1.5.6 Odběr sputa

Odběr sputa byl prováděn buď za využití huffingu či efektivního, kontrolovaného odkašlání a následně vyplivnut do zkumavky. Jak již bylo zmíněno, k odběrům docházelo již během inhalace a také během respirační fyzioterapie a po ní. Za nejvíce relevantní vzorek se však počítá vzorek poslední, tedy spíše ten odebraný po RFT (Dřevínek et al., 2023).

Po odběru byl určen také charakter vzhledu sputa, který jsme dělily do 3 kategorií: průhledné, vodnaté; vodnaté s bělavou příměsí a zelená či žlutá příměs. Charakter sputa by měl být hustý, průhledné a vodnaté vzorky jsou v některých institucích považovány za neplatné. Sputum bílé barvy by mohlo značit pro virovou infekci a sputum žlutavé či zelené barvy pro bakteriální infekci (Shen et Sergi, 2009; Altiner et al, 2009).

2.1.5.7 Mikrobiologická analýza

Takto získaný vzorek byl odevzdán k mikrobiologické analýze. Mikrobiologické vyšetření poskytuje různé markery, které jsou příznačné pro samotnou úspěšnost odběru. Na spolehlivost poukazují zejména hodnoty ≥ 10 leukocytů a < 25 epiteliálních buněk per LPF, v tomto případě se pravděpodobně nebude jednat o vzorek kontaminovaný orofaryngeální flórou a lze je tak považovat za validní vzorek z DDC pro mikrobiologické vyšetření, které je významným diagnostickým prostředkem pro infekce DC (Lee et al., 2015, Shan et Sergi, 2009).

2.1.6 Výsledky

2.1.6.1 Vyšetření

FEV1 všech pacientů přesahovalo 100 %, průměrná hodnota činila 116,4 % (SD±12,94).

Žádné dítě v rámci subjektivní respirační symptomatologie netrpělo těmito příznaky: kašel před zahájením indukce, dyspnoí před, během a po indukci, stridorem před, během a po indukci, bolestmi před, během a po indukci, a únavou před či během indukce. V rámci SOP během indukce celý sledovaný soubor kašlal a expektoroval. Jeden pacient kašlal i po indukci, a dva pacienti byli po indukci únavní, jeden z nich konkrétně pro vertigo. Dále bylo u pacientů palpačně sledováno zahlenění, ani jeden z pacientů nebyl zahleněn před indukci, u 40 % bylo palpovatelné zahlenění během indukce a nikdo nebyl zahleněn po indukci.

Ani u jednoho dítěte neklesla hodnota SpO2 pod normu, tedy pod 95 %. DF i TF se u dětí během PA zvýšila, což se dalo očekávat i kvůli působení beta-2-agonistů, tedy Ventolinu. Po ukončení indukce se ovšem oba parametry navrátily téměř k normálním hodnotám.

SpO2	μ	SD	medián
před odběrem	98,9	0	99
během odběru	98,3	0,64	98
po odběru	98,6	0,49	99

Tabulka 4. Saturace krve

DF	μ	SD	medián
před odběrem	15,7	5,52	15
během odběru	31,4	5,52	30
po odběru	18,4	2,69	18,5

Tabulka 5. Dechová frekvence

TF	μ	SD	medián
před odběrem	71,5	6,79	70,5
během odběru	144,5	6,93	145
po odběru	79,9	6,67	81,5

Tabulka 6. Tepová frekvence

Pro potvrzení či vyvrácení druhé hypotézy jsme využily jednovýběrového t-testu, jež určil p-hodnotu na 0,144. Ve srovnání s hladinou významnosti $\alpha=0,05$ tedy hypotéza č. 2 nemůže být vyvrácena, ačkoliv v průměru pacienti sportují 2,9x týdně ($SD\pm 2,21$).

Pacient	PA
1	3x týdně badminton
2	2x týdně kolo, chůze
3	X
4	1x týdně tanec
5	2x týdně atletika
6	3x týdně všestranná PA
7	denně všestranná PA
8	denně (judo, běh, ...)
9	2x týdně fotbal
10	2x týdně atletika

Tabulka 7. Pohybová aktivita

2.1.6.2 1-min STS test

V rámci měření 1-min STS testu se z již výše zmiňovaných důvodů zúčastnilo pouze 8 pacientů. Průměrná hodnota 1-min STS testu byla určena na 34 opakování ($SD\pm 4,06$).

věk	pohlaví	1-min STS
17	žena	36
18	muž	28
15	muž	31
13	žena	33
9	žena	38
8	žena	29
6	muž	39
7	muž	38

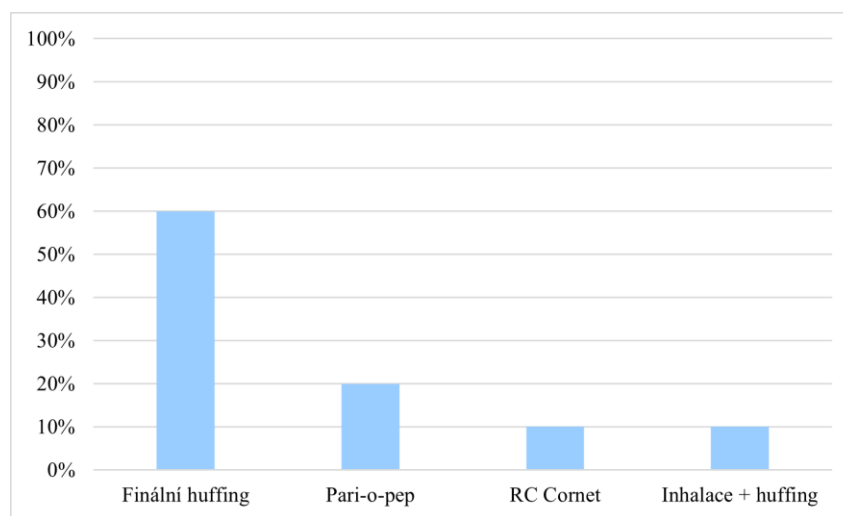
Tabulka 8. Přehled počtu opakování 1-min STS testu a pohlaví pacientů

Pro statistické zhodnocení bylo využito referenčních hodnot z tabulky 3. Tabulka ze studie zahrnuje děti ve věku 5-16 let, přesto jsme ale zahrnuly i děti starší, neboť v 50. percentilu se hodnoty dle věkových kategorií příliš neodlišují. 7 dětí z 8 měřených se nachází pod percentilem 2,5 %, jen jedno dítě lze do tohoto percentilu zahrnout.

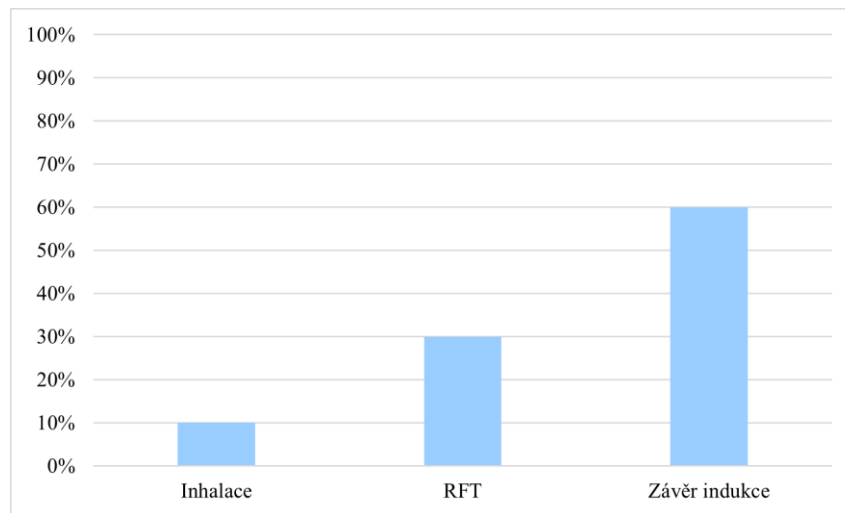
Jako průměrnou hodnotu počtu opakování pro zdravou populaci jsme stanovily číslo 60, tedy hodnotu na 50. percentilu, jež je shodná pro obě pohlaví. Byl proveden jednovýběrový t-test. Výsledná p-hodnota činila $3,87 \times 10^{-7}$ a je tedy výrazně nižší než zvolená hladina významnosti $\alpha=0,05$. Hypotéza č. 3 tedy byla potvrzena.

2.1.6.3 Odběr sputa

Nejlepším způsobem k dosažení kýženého výsledku, tedy k vykašlání sputa, se jeví huffing a to v závěru SOP, tedy po RFT. Dalším nejlepším způsobem byla RFT s využitím pomůcek, jimiž byly RC Cornet a Pari-o-pep. Jen jedno dítě vykašlalo již během inhalace společně s využitím huffingu.

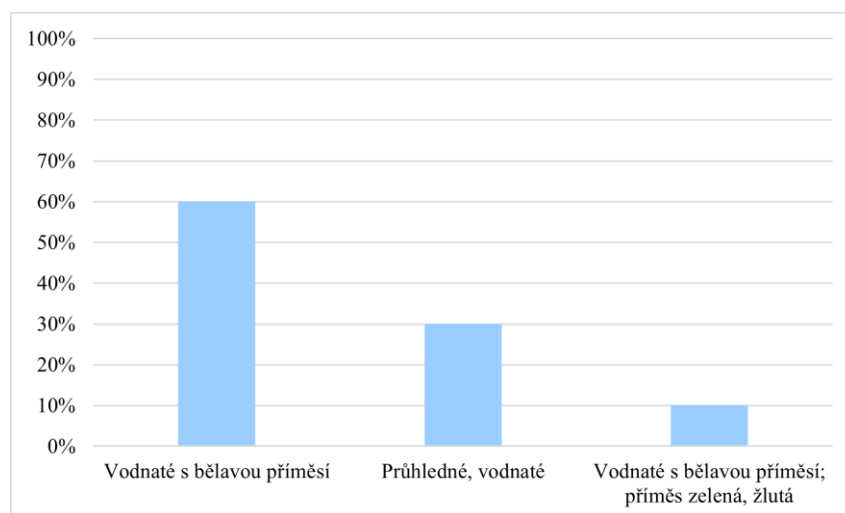


Graf 1. Procentuální vyjádření způsobu získání vzorku sputa (osa x = způsob získání, osa y = %)



Graf 2. Procentuální vyjádření fáze, během které bylo sputum odebráno (osa x = fáze získání, osa y = %)

Dle výše zmíněných charakteristik pro vzhled sputa by 6 dětí mohlo mít virovou infekci a jedno dítě infekci bakteriální.

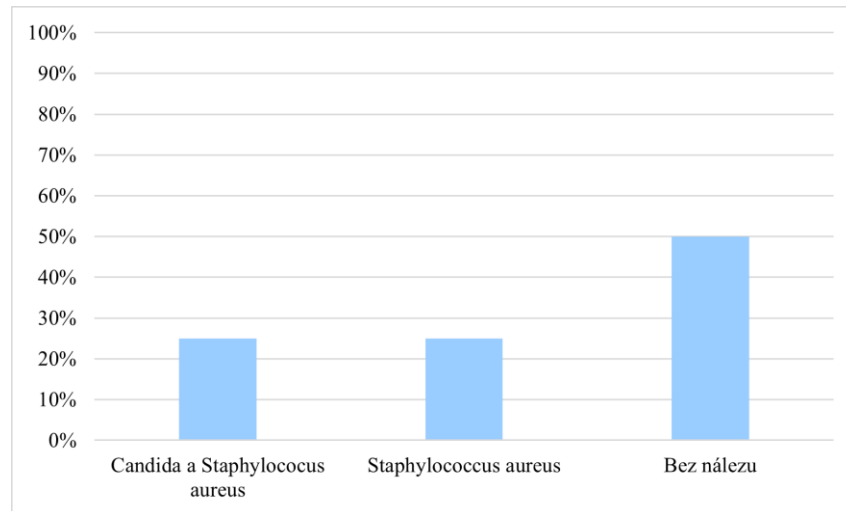


Graf 3. Procentuální vyjádření charakteru vzhledu sputa (osa x = charakter vzhledu sputa, osa y = %)

2.1.6.4 Mikrobiologická analýza

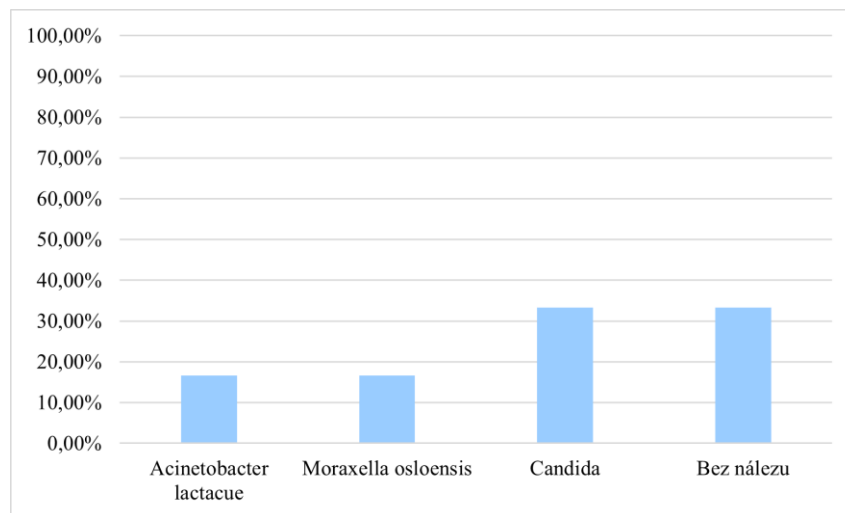
Úspěšná indukce dle SOP se podařila pouze ve 40 % případů. U jednoho pacienta dokonce nebylo možné sputum odeslat k mikroskopii, neboť nevykašlal dostatečné množství. Tohoto pacienta jsme do statistiky zahrnuli jako nepovedený odběr. Pro přehled mikrobiologických nálezů u povedených odběrů přikládáme graf 4. Ke statistickému zhodnocení účinnosti SOP jsme využily binomického testu. U pacientů ve FN Motol se BAL provádí za účelem odběru vzorku z DCD jakožto nejspolehlivější a vždy validní, předpokládali jsme tedy 100 % účinnost této metody. Výsledkem byla

prakticky nulová p-hodnota. Při porovnání této hodnoty s hladinou významnosti $\alpha = 0,05$, byla tedy hypotéza č.1 zamítnuta.



Graf 4. Mikrobiologické nálezy u úspěšných indukcí (osa x = nálezy, osa y = %)

Dále se kultivací z flory zjistilo, že někteří další pacienti byli pozitivní na další patogeny, nicméně tyto indukce nebyly úspěšné. Pro přehled nálezů přidáváme graf 5.



Graf 5. Kultivační nálezy u neúspěšných indukcí (osa x = nálezy, osa y = %)

U dětí byl také proveden odběr z kašlovky. Ukázalo se, že z 8 provedených odběrů kašlovek pouze 4 korelovaly s výsledky mikrobiologické analýzy. Úspěšnost kašlovky je tedy 50 %. Kašlovka nebyla schopna zachytit infekci *Candidou* ve 12,5 %, *Staphylococcus aureus* ve 25 % a *Acinetobacter lactacue* ve 12,5 %.

Pacient	Kašlovka	Mikrobiologická analýza
1	negativní	Staphylococcus aureus
2	negativní	Candida
3	Candida	Candida
4	negativní	Staphylococcus aureus
5	negativní	negativní
6	negativní	negativní
7	Acinetobacter lactacue	Acinetobacter lactacue
8	negativní	Moraxella osloensis

Tabulka 9. Nálezy z kašlovky a mikrobiologické analýzy

2.1.7 Výsledky hypotéz

H1: Standardní operační postup je validní a srovnatelný s invazivními metodami k získání sputa.

Z výsledků binomického testu lze usuzovat, že míra úspěšnosti indukce sputa (40 %) byla statisticky významně nižší než předpokládaná míra úspěšnosti u invazivních metod (100 %). P-hodnota byla stanovena prakticky na 0, což je výrazně pod hranicí hladiny významnosti $\alpha = 0,05$. Z toho vyplývá, že SOP není z hlediska úspěšnosti srovnatelný s invazivními metodami, a hypotéza o jeho validitě byla tímto testem vyvrácena.

H2: Průměrná frekvence cvičení dětských pacientů s CF je $<2x$ týdně.

Výsledky jednovýběrového t-testu ukazují, že t-statistika ($t = 1,28$) poskytuje p-hodnotu 0,144, jež je vyšší než obvyklá hladina významnosti $\alpha = 0,05$. Průměrná frekvence cvičení ve zkoumaném vzorku je sice 2,9x týdně ($SD \pm 2,21$), což naznačuje, že tyto děti sportují více než je stanoveno v hypotéze. Na základě našich dat bohužel nelze prokázat, že by děti s cystickou fibrózou (CF) cvičily méně než dvakrát týdně.

H3: Hodnoty 1-min STS testu jsou u dětských pacientů s CF nižší než u normální dětské populace.

Ve zkoumaném vzorku 8 dětí s CF byl průměrný počet opakování během 1-min STS testu 34 opakování ($SD \pm 4,06$). Tento průměr byl porovnán s referenční hodnotou 60 opakování pro zdravou dětskou populaci. Pro statistické zhodnocení bylo využito jednovýběrového t-testu. Výsledná t-statistika (-18,11) odpovídá p-hodnotě $3,87 \times 10^{-7}$. Protože je tato p-hodnota výrazně menší než zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$, výsledky jednoznačně ukazují, že hodnoty 1-min STS testu jsou u dětí s CF významně nižší než u zdravé dětské populace.

2.2 Kazuistika

Při vstupním vyšetření provedeném na konci června byly odebrány pacientovi anamnestické údaje, dále byl proveden kineziologický rozbor zahrnující aspekční a palpační vyšetření, neurologické vyšetření, funkční testy, vyšetření chůze a také vyšetření zdatnosti s pomocí 1-min STS testu. Vyšetření probíhalo na Klinice rehabilitace a tělovýchovného lékařství v dětské části FN Motol. Kazuistika zahrnuje také výsledky BAL, spirometrie, RTG a CT. Na základě výsledků byla navržena terapie a pohybový program pacienta. Intervence trvala 5 týdnů. Výstupní vyšetření poté bylo provedeno koncem července.

2.2.1 Základní informace

Pacient: V.

Pohlaví: muž

Narozen: 1.1. 2014

Diagnóza: E840 Cystická fibróza s plicními projevy

Genetické vyšetření mutace: F508del/2721del11

2.2.2 Anamnéza

NO: V. je desetiletý pacient se základní diagnózou CF diagnostikovanou ve 3 letech života, v péči sledování Pediatrické kliniky 2. LF UK a FN Motol a zároveň v rehabilitační péči od 10/22. Od jara 2021 je na domácí oxygenoterapii. 4.5.2023 byla provedena bilaterální lobární transplantace plic na extrakorporální membránové oxygenaci (ECMO), bezprostředně bylo pooperační období bez komplikací. V post-transplantačním období (05/23–12/23) byl opakovaně hospitalizován pro nutná vyšetření (koloskopie, gastrokopie, bronchoskopie), klinicky měl proměnlivý stav, přechodně iontový rozvrat, rozvoj průjmů a zvracení, dále anemizace, nález léze na Bauhinské chlopni, pozitivita cytomegaloviru, viru Epstein-Barrové. V období 01/24–05/24 byl pozitivní na Covid, Rhinovirus, byla zahájena léčba invazivní aspergilózy. Následně od 06/24 je v domácí péči, režim ambulantních kontrol.

SA: Žije v bytě s matkou, školní docházka od 09/24.

SpA: Neprovádí pravidelné sportovní aktivity, spíše sedavý způsob života – hraje počítačové hry.

AA: sine

Inhalace: Inhaluje Fungizone 10mg 3x denně, 3 % NaCl 2x denně, Colomycin 1mIU 2x denně. Od 26.6. 2024 byla nastavena změna režimu – vysazena inhalace s NaCl a Colomycin, zůstává pouze Fungizone.

Strava: Stravuje se per os i parenterálně – Fresbin renal, Peptamen junior dle rozpisu

Operace: 4.5. byla provedena bilaterální lobární transplantace plic na ECMO, 6.5. revize a odložený uzávěr hrudníku.

Invaze: perkutánní endoskopická gastrostomie, periferní implantovaná centrální kanyla

Abúzus: sine

Předchozí rehabilitace: předtransplantační období

Využívané pomůcky: Pari-o-pep, Cliniflo

2.2.3 Vstupní vyšetření

Subjektivní stav: Cítí se dobře, obtíže a diskomfort neguje. Dle maminky je obtížnější spolupráce chlapce v provádění ACT a posturálního cvičení.

Aspekce: Byla posuzována zepředu, z boku a zezadu. Při příchodu pacient zaujímá polohu v sedu. Sed volný, kyfotický, předsun hlavy. Polohu ve stoji zaujímá nekorigovaně o širší bázi, špičky směřují ven, zevně rotační postavení v kyčelních kloubech (KyKl). Pacient má předsun v krční páteři (Cp), protrakci v ramenních kloubech (RaKl), kyfotickou hrudní páteř (Thp), bulging břicha, pánev v retroverzním postavení, rekurvaci kolenních kloubů (KoKl) a valgózní kotníky, výraznější vlevo s propadem talu. Zvýrazněná kontura *mm. sternocleidomastoidei*, *mm. trapezii*. Zezadu patrná prominence dolního úhlu lopatky vpravo. Při dalších aktivitách byla pozorována také hypermobilita loketních kloubů (LoKl).

Vyšetření chůze: Chůze je samostatná, bez potřeby opory. Baze je široká, trup nakloněn ventrálně, zvýrazněná hyperlordóza L páteře. Kolena se při fázi terminal stance dostávají do hyperextenze. Zátěž plosky na mediální hraně chodidla. Při běhu chybí letová fáze kroku. Modifikovaně na špičkách, patách, tandemovou chůzi zvládne bez obtíží.

1-min STS test: 27/min

Vyšetření svalové síly a kloubních rozsahů: Orientačně s prvky svalového testu dle Jandy hodnocena skupina svalů dolních končetin (DKK), HKK a oblast lopatek/krku, kdy je svalová síla zachována uspokojivě, pohyby jsou zvládány proti gravitaci i proti odporu. Orientačně hybnost HKK i DKK bez omezení a bolesti. Abdukce 4/5, zevní rotace 4/5, vnitřní rotace 4/5.

Dýchání: Pacient dýchá eupnoicky, dýchání je poslechově čisté, sklípkové, bez vedlejších dechových fenoménů (vdf). Saturace byla 99%, TF – 92 t/min, DF – 19/min. Přechodně při zvýšené aktivitě zadýchání, kašel spíše suchý, neproduktivní, působí přechodně dyspnoe s promptní úpravou.

Palpace: Jizva po clamshell thorakotomii je v průběhu měkká, poddajná a posunlivá všemi směry, při sternu je palpačně citlivá a bolestivá, tuhá a mírně vtažená. Pacient má hypertonické *mm. scaleni*, *mm. sternocleidomastoidei*, *mm. pectorales*. U *fascia cervicalis et pectoralis superficialis*, *fascia claviopectoralis* – omezená protažitelnost a posunlivost kraniokaudálně, snížená posunlivost *fascia thoracodorsalis* všemi směry s akcentací v oblasti bederní páteře (Lp).

Hrudník: Je symetrický, rozvíjení je výraznější v horních porcích, jinak velmi mělce, hrudník rigidní, mírný propad v kaudální části sterna, je patrný kraniokaudální pohyb ramen, flaring žeber. Nedochozí k optimálnímu propojení s ventrální muskulaturou. Zahleněn palpačně apikálně vlevo. Testování intraabdominálního tlaku (IAT) – při bráničním testu dochází k téměř nezatelné aktivaci svalů proti odporu, lehká asymetrie s převahou pro pravou stranu.

Maximal inspiratory pressure (MIP): 37

Maximal expiratory pressure (MEP): 60,5

Neurologické vyšetření: Pro patologický stereotyp chůze vyšetřen ortopedem, závěrem doporučena korekce individuálními vložkami a doplnění vyšetření neurologem, které dosud neproběhlo. Proběhlo tedy i základní neurologické vyšetření. Při vyšetření povrchové citlivosti pacient udává horší citlivost v oblasti pravé dolní končetiny (PDK) akrálně, obě komponenty hlubokého citlivosti v normě, stejně tak taxy na DKK. Pyramidové a zánikové jevy jsou negativní. V klidu se objevuje mírný třes akra HKK. Romberg je negativní.

Funkční testy: Při Trendelenburgově zkoušce se pacient prvně staví na PDK. Na obou DKK se projevuje Duchennův příznak, pacient je labilní a vyhledává oporu. Na obou DKK zvládne stát nejdéle 3 vteřiny. Thomayerův test je pozitivní, vzdálenost mezi podložkou a daktyliony je 15 cm. Páteř se při předklonu rozvíjí en block – oblast Thp-Lp. Lateroflexe vpravo 50 cm, vlevo 53 cm. Při dřepu dochází ke zvýraznění předsunu Cp a elevací RaKl. Pánev je v symetrii, kolena se vtáčí dovnitř, chodidla vytočená zevně, akcentuje se propad klenby mediálně.

Respirační amplitudy: Amplitudy byly měřeny klidově i v maximálním nádechu a výdechu. První hodnota v tabulce popisuje měření do výdechu, druhá do nádechu.

	klidové	maximální
axillární	69-69	68,5-69,5
mezosternální	69-69,5	68-69
xiphosternální	68,5-68,5	68-70

Tabulka 10. Respirační amplitudy – vstupní vyšetření

Závěr vstupního vyšetření

Pacient byl v průběhu vyšetření při vědomí, orientovaný a spolupracující. Pozorováno je nápadné neoptimální posturální nastavení, kdy je patrný výrazný předsun Cp, protrakce RaKl, hyperkyfotizace Thp. Ve stoji je přirozeně zaujata široká база se zevně rotačním postavením v KyKl, což se odráží i na patologickém stereotypu chůze.

Chlapec je bez subjektivních respiračních obtíží, přechodně pocíty krátké dyspnoe s obtížným nadechnutím. Zhodnocen neoptimální dechový stereotyp, snížená mobilita hrudníku a jeho snížená exkurzibilita. Objektivně pozorujeme snížené parametry FEV1, sníženou sílu výdechových a nádechových svalů. Palpačně byla ověřena bolestivost některých struktur, zejména oblast *fascia thoracodorsalis*, pektorálních svalů a horních fixátorů lopatek.



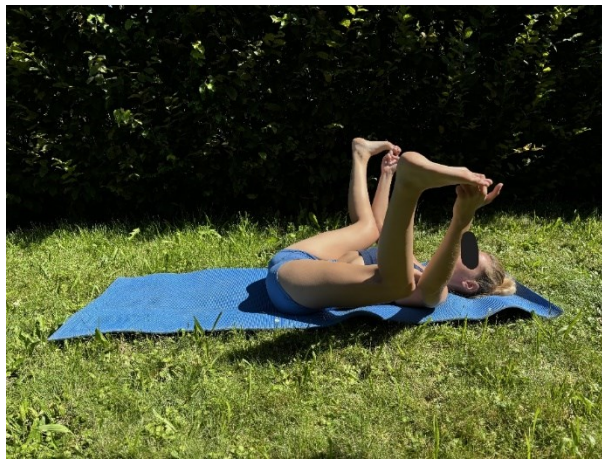
Obrázek 10. Stoj z boku, zepředu a zezadu

2.2.4 Cíl RHB

- 1) posturální korekce
- 2) úprava režimu RFT, zlepšení technik airway clearance
- 3) aktivace bránice v posturální a respirační funkci, propojení ventrální muskulatury
- 4) podpora mobility hrudníku, síle dechových svalů

2.2.4.1 Návrh terapie:

- 1) TMT oblast hrudníku, protažení fascií zad
- 2) jógová pozice šťastného dítěte vleže na zádech na uvolnění beder a protažení DKK



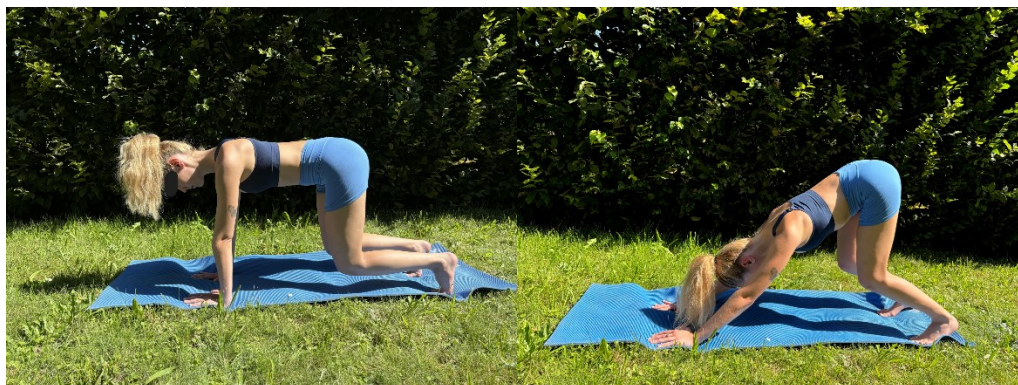
Obrázek 11. Jógová pozice šťastného dítěte

- 3) šestměsíční poloha na zádech před inhalací, do posturální terapie tříměsíční poloha na zádech, modifikace do převalujícího se či protahujícího se brouka



Obrázek 12. Tříměsíční poloha na zádech

4) pozice medvěda s přechodem z nízkého do vysokého



Obrázek 13. Pozice nízkého a vysokého medvěda

- 5) režim RFT po konzultaci s ošetřující lékařkou s přihlédnutím k nálezu při BRSK – vzhledem k neefektivnímu odhlenění změna oscilační PEP pomůcky na Pari PEP-S a PowerBreathe, do režimu péči i na doma Simeox.
- 6) Respirační fyzioterapie min. 2x denně + 1x denně Simeox

Před inhalací	
Cvičení na podporu mobility hrudníku	leh na boku/sed na patách
Podpora aktivace bránice	6M na zádech, opora přes akra
Kontrolované dýchání, dechová vlna	5
Cliniflo	300ml, poloha na bocích

Po inhalaci	
Pari PEP-S System	4-4-4-4 na st. 3,5, 3-4 cykly
PowerBreathe	3-3-3-3 na st., 2 cykly
	4-4-4-4 na st., 2 cykly
Autogenní drenáž (finálně huffing)	min. 5 opakování
Simeox	10 výdechů, 4-5 cyklů



Obrázek 14. *Pari PEP-S*

7) Předpis individuálně zhotovených vložek, prvky senzomotoriky, aktivace plosky

2.2.5 *Další vyšetření pacienta*

BRSK + BAL: Trachea má normálním lumen a klidné sliznice, v obou hlavních bronších je v místě anastomózy jizevnaté zúžení, zcela bez povlaku, bez městnajícího hlenu. Stěna je v této oblasti malatická, při kašli se zcela uzavře vyklenutím zadní stěny.

RTG 25. 6. 2024: Splývavé zastínění vlevo v dolním plicním poli v mírné progresi, jsou patrné drobné ploténkové atelektázy. Naznačené rozšíření pleurálního stínu v levém kostofrenickém úhlu.

RTG 16. 7. 2024: Ve srovnání se snímkem z 25.6, je RTG obraz na plicích zlepšen, regrese perihilární plicní kresby, provzdušnění obou plicních křídel. Přetrvávají nevýrazné dystelektatické změny vlevo bazálně retrokardiálně.

HRCT 26.6. 2024: Celkově nižší rozepnutí plic a nižší vzdušnost parenchymu v nádechu, bez známek air trappingu ve výdechu. Bez charakteru rejekce, spíše podoba protražovaného infektu s doznívajícím infiltrátem vlevo při bazi.

Spirometrie:

6/24...FEV1 52%

7/24...FEV1 54%

2.2.6 *Výstupní vyšetření*

Subjektivní stav: Pacient ani jeho maminka neudávají žádné obtíže. Přetrvává horší spolupráce v rámci provádění autoterapie.

Aspekce: Byla posuzována zepředu, z boku a zezadu. Pacient zaujal volné postavení bez jakýchkoliv pobídek k nápravě stoje. Pacient má předsun v Cp, protrakci v RaKl,

kyfotickou Thp, bulging břicha s flaringem žeber, pánev v retroverzním postavení, zevně rotační postavení v KyKl akcentující se především při chůzi, rekurvaci KoKl a valgózní kotníky, výraznější vlevo s propadem talu. Při dalších aktivitách byla pozorována také hypermobilita LoKl.

Vyšetření chůze: beze změny

1-min STS test: 28/min

Vyšetření svalové síly a kloubních rozsahů: beze změny

Dýchání: Pacient dýchá eupnoicky, při PA na přechodnou dobu krátce dyspnoicky. Dýchání je čisté, sklípkové, bez vdf a oslabení. Saturace byla 99 %, TF – 89 t/min, DF – 18/min.

Palpace: Posunlivost a protažlivost měkkých tkání (MT) je v oblasti hrudníku symetrická, již zlepšení kраниokaudálně, subjektivně vnímáno méně bolestivě.

Snížená posunlivost *fascia thoracodorsalis* v oblasti Lp se zlepšením v kраниokaudálním směru, subjektivně také vnímáno méně bolestivě. Přetrvává zhoršená posunlivost krčních fascií a hypertonus krčních svalů. Dále má pacient hypertonické *mm. pectorales* a *mm. trapezii*.

Hrudník: Hrudník je symetrický s kyfotizací Thp a flaringem dolních žeber. Exkurzibilita je symetrická, avšak minimální a akcentuje se v kраниokaudálním směru. Hrudník je rigidní, rozvíjí se povrchově a je patrný mírný propad v kaudální části sterna. Při ztíženém dýchání je patrná aktivita auxiliárních svalů. Zahlenění nepalpují. Při testu IAT – při palpaci již znatelnější zapojení svalů proti odporu s převahou pravé strany.

MIP: 44

MEP: 63

Neurologické vyšetření: beze změny

Funkční testy: Trendelenburgova zkouška beze změny. Thomayerův test je pozitivní, vzdálenost mezi podložkou a daktyliony je 10 cm. Páteř se při předklonu rozvíjí en block – oblast Thp již s lepšími známkami segmentálního rozvíjení. Lateroflexe vpravo 50 cm, vlevo 52 cm. Při dřepu dochází ke zvýraznění předsunu Cp, elevace RaKl v menší míře, dovede se napřímít v oblasti Thp. Pánev je v symetrii, kolena se vtáčí dovnitř, chodidla vytočená zevně, akcentuje se propad klenby mediálně.

Amplitudy:

	klidové	maximální
axillární	70-70,5	68,5-70,5
mezosternální	69-70	68,5-70,5
xiphosternální	69-70	68-70,5

*Tabulka 11. Respirační amplitudy – výstupní vyšetření***Závěr výstupního vyšetření**

Pacient byl při vyšetření při vědomí, orientovaný a spolupracující. Při větším zatížení přechodně jeví známky dušnosti. Chabé posturální držení a vadný stereotyp chůze přetrvává, stejně tak neurologické obtíže. Pacient má hypertonické pomocné nádechové svaly. Zlepšila se protažitelnost a posunlivost MT v oblasti hrudníku a beder. Pacient se zlepšil v hodnotě Thomayerovy zkoušky o 5 cm, dále v lateroflexi na levou stranu o 1 cm. Při dřepu již nedochází k výrazné elevaci v RaKl a dokáže se napřímít v oblasti Thp. Objevuje se lepší segmentální rozvíjení Thp při předklonu. Dále došlo k vzestupu hodnot MIP (7) a MEP (2,5), dochází k lepší aktivaci bránice, avšak stále s převahou pravé strany. Došlo také ke zlepšení rozvíjení hrudního koše do nádechu ve všech jeho porcích, a to alespoň o 0,5 cm.

DISKUZE

Přestože je CF nyní již léčitelným onemocněním, stále ovlivňuje statisíce životů po celém světě. Pro kontext našeho výzkumu bylo klíčové provést důkladnou literární rešerši, která nám objasnila základní patofyziologické poznatky tohoto onemocnění. Na základě těchto poznatků jsme pro výzkumnou část stanovili tři hypotézy: „H1: Standardní operační postup je validní a srovnatelný s invazivními metodami k získání sputa.“, „H2: Průměrná frekvence cvičení dětských pacientů s CF je <2x týdně.“, „H3: Hodnoty 1-min STS testu jsou u dětských pacientů s CF nižší než u normální dětské populace.“

Nejdůležitější součástí teoretické části bylo pochopení funkcí dýchacího systému v kontextu CF. Ve velkém množství případů jsou tyto funkce intenzivní a abnormální, což je charakterizováno tvorbou abnormálního sputa, jež poskytuje ideální prostor pro kolonizaci bakterií. Jak již bylo výše několikrát zmiňováno, management nad těmito infekcemi je pro CF stěžejní.

Diagnostika nám poskytuje několik možností pro odběr hlenu z DDC. V rámci naší literární rešerše jsme se zaměřily na BAL, která je spolehlivou metodou získání sputa z DDC, ale nese s sebou významná rizika, zejména pro dětské pacienty, včetně nutnosti hospitalizace a invazivního charakteru zákroku. Metodou volby může být indukce sputa, pro Českou republiku konkrétně Standardní operační postup (Dřevínek et al., 2023) vytvořený pro monitorování plicních infekcí.

Protože CF postihuje mnoho orgánových systémů, je pro léčbu nutná spolupráce několika odborností. Z toho důvodu jsme do studie zahrnuli i roli fyzioterapie u pacientů s CF. Fyzická aktivita je jedním z důležitých terapeutických prostředků, a pravidelné testování fyzické zdatnosti pacientů poskytuje cenné informace o jejich klinickém stavu.

Jelikož CF postihuje množství orgánových soustav, je pro terapii nutná spolupráce několika oborů. Proto byla za další neméně podstatnou komponentu zvolena role fyzioterapeuta u pacientů s CF. PA je totiž jednou z důležitých léčebných prostředků a díky testování zdatnosti pacientů poskytuje přehled o klinickém stavu.

Jak zmiňuje Dřevínek et al. (2023), metoda indukovaného sputa má dle studií až 80 % úspěšnost ve srovnání s BAL. Toto tvrzení nás přivedlo k myšlence, zda je metoda indukce sputa opravdu srovnatelná s metodou BAL a zda ji do jisté míry dokáže

nahradit. Vytvořily jsme proto výzkum zahrnující 10 dětských pacientů s CF, kteří se podrobili indukci sputa dle SOP (Dřevínek et al., 2023). Výsledky však prokázaly, že indukce sputa dle SOP není validní a srovnatelná s BAL. Tato zjištění jsou v rozporu se závěry některých jiných studií, zejména práce Ronchetti et al. (2018), která se zabývala různými metodami odběru sputa u dětských pacientů s CF. Ronchettiho studie srovnávala několik metod, včetně indukovaného sputa a různých typů BAL (jednolaloková, dvoulaloková a šestilaloková). Významným zjištěním této studie bylo, že šestilaloková BAL dokázala identifikovat pouze 85 % patogenů v porovnání s ostatními metodami. Navíc zjistili, že některé patogeny byly detekovány výhradně pomocí indukce sputa, což představovalo přibližně 13 % z celkového počtu patogenů, které šestilaloková BAL nezachytila. Celková specificita indukce činila 69 %, úspěšně bylo provedeno 167 indukcí z 200 provedených. Výsledky ukázaly, že množství patogenů izolovaných metodou BAL odpovídalo výsledkům získaným z indukovaného sputa. Na základě těchto zjištění studie doporučuje kombinovat šestilalokovou BAL a indukci sputa jako alternativu k současné praxi, která nejčastěji používá dvoulalokovou BAL.

Výsledky naší studie od výše zmíněné studie se mohou lišit z několika důvodů. Prakticky v každém bodě SOP mohou nastat chyby či diskrepance, které je nutno brát v potaz a snažit se je pečlivým a důkladným přístupem eliminovat. Účinek bronchodilatancia mohl být ovlivněn způsobem aplikace, stejně tak aspekt PA, která není specificky definována a může mít tak na každé dítě proměnlivý efekt a působit rozdílnou mírou zatížení. Odlišně byla vnímána i inhalace hypertonického roztoku, která u některých dětí nebyla subjektivně pocíťována rozdílně oproti běžně inhalované koncentraci. Roli může také hrát volba inhalátoru, jež se odlišuje výkonem a také následně délkou inhalace. Samotný proces efektivity inhalace je ovlivňován správnou technikou dítěte dle edukace a rovněž modifikacemi zvolených poloh. U dětí, jejichž adherence k provádění respirační fyzioterapie není optimální a dostatečná v běžném režimu, může být toto faktor neuspokojivého procesu a výsledku. V další studii by tedy bylo třeba se zaměřit na správnost provádění jednotlivých fází SOP, což by mohlo poskytnout relevantnější výsledky. Ačkoliv jsou fyzioterapeutické techniky nepostradatelné a účinné v každodenním stereotypu dětských pacientů, jejich provedení při odběru dle SOP může být ovlivněno schopnostmi a adherencí dětí, mírou edukace, vedením terapeuta a dalšími hledisky. Tyto jednotlivé aspekty mohou do značné míry ovlivnit výsledek naší hypotézy.

Dále je třeba zmínit důvod použití hypertonického roztoku. Komparativní studie provedená Loh et al. (2004) porovnávala účinnost ultrasonického nebulizátoru s nebulizátorem stlačeného vzduchu a zároveň srovnávala účinnost hypertonického roztoku oproti roztoku izotonickému. I když výsledky ukázaly, že nebulizátor stlačeného vzduchu ve spojení s izotonickým roztokem byl lépe snášen pacienty, ultrasonický nebulizátor v kombinaci s hypertonickým roztokem zajistil ve sputu vyšší počet buněk a jejich vyšší životaschopnost. To naznačuje, že použití hypertonického roztoku může být výhodnější pro získání kvalitnějších vzorků sputa.

To nás přivádí k limitacím naší práce. Ačkoli je BAL považována za standard při diagnostice infekcí u pacientů s cystickou fibrózou a na pracovišti ve FN Motol je BAL brána jako spolehlivě validní, ukazuje se však, že tomu tak ne vždy musí být. Předpokládali jsme, že úspěšnost získaných vzorků z BAL bude vždy stoprocentní, avšak výsledky již zmiňované studie od Ronchetti et al. (2018) naznačují opak. V budoucích studiích by proto mohlo být přínosné porovnat výsledky získané metodou BAL a indukovaným sputem na stejném souboru pacientů, což by umožnilo přesnější vyhodnocení účinnosti těchto metod.

U pacientů je při pravidelných lékařských kontrolách rovněž rutinně prováděna tzv. kašlovka, která je také odesílána na mikrobiologické vyšetření. Samotný postup je popsán v teoretické části a mnohdy je prováděna paralelně s odběrem indukovaného sputa, v případě, že by se odběr nezdařil. Logisticky náročnější provedení BAL tuto rutinu neumožňuje. Porovnání mezi metodami se věnovala již zmiňovaná studie od Ronchetti et al. (2018), která byla provedena u dětí s CF ve věku od 6 měsíců do 18 let. Do srovnání byly stavěny vzorky z kašlovky, BAL a indukovaného sputa. Jejich závěr interpretuje výsledek, že odběr indukovaného sputa je pro detekci patogenu lepší volbou než kašlovka. Zmiňují rovněž, že v případě zdařilé indukce může být adekvátní náhradou BAL u symptomatických dětí, a lze se tak po vhodně zvolené léčbě vyhnout případné bronchoskopii.

Výsledky této studie se odráží i v našem případě. Lze poukázat na fakt, že kašlovka byla provedena u 8 dětí. Z tohoto počtu 8 dětí se u 4 z nich neshoduje s nálezem indukovaného sputa, to znamená, že kašlovka mikrobiologicky vychází negativně, avšak výsledek indukovaného sputa poukazuje na patogen, ať už v HDC nebo DDC. To lze považovat za nález se zajímavou bází případného směřování dalšího výzkumu čtenější kohorty.

Rovněž jsme poskytly obecný přehled o výsledcích SOP a podrobně jsme rozebraly několik klíčových aspektů souvisejících s indukcí sputa. Zaměřily jsme se na kontrolu stavu pacientů, včetně sledování subjektivní symptomatologie, TF, DF a SpO₂, a dále na jednotlivé fáze odkašlání a RFT, která byly využita pro získání sputa. Také jsme se věnovaly charakteristice vzhledu sputa a analyzovaly jsme mikrobiologické nálezy u úspěšných indukcí i kultivace u těch neúspěšných.

Přestože by tyto aspekty mohly poskytnout další cenné informace a přispět k hlubšímu pochopení této problematiky, je třeba si uvědomit, že tato témata přesahují rámec naší práce. Proto jsme se rozhodli omezit se na výše uvedené body a detailní rozbor těchto dodatečných informací ponechali stranou.

V rámci naší studie jsme se soustředily na klíčové aspekty PA a kondice u pacientů s CF. Předpokládaly jsme, že vzhledem k povaze onemocnění, které je spojeno s výraznými respiračními příznaky, jako jsou kašel, dušnost a únava, budou pacienti inklinovat k sedavému životnímu stylu a děti se budou vyhýbat PA. Jak navíc naznačují Southern et al. (2024), rodiče mohou mít také obavy z PA svých dětí.

Naše výsledky však ukázaly, že pacienti se sportovním aktivitám věnují v uspokojivé míře, avšak pouze dva z nich splňují doporučení World Health Organisation, které doporučuje dětem s CF minimálně hodinu PA denně (Southern et al., 2024). Také další studie (Giannakoulakos et al., 2022) naznačují, že by se děti s CF měly denně věnovat 60 minutám středně intenzivní PA. Ve stejné studii bylo pozorováno, že děti, které se věnují PA 3x-5x týdně prokázaly klinické zlepšení.

Pro kontext jsme srovnaly naše výsledky s vícenásobnou srovnávací studií provedenou Kinaupenne et al. (2024), která zahrnovala větší vzorek zdravých jedinců a jedinců s CF ve věku 6-17 let. Tato studie prokázala, že pacienti s CF mají nižší úroveň PA a funkční výkonnosti ve srovnání se zdravými jedinci. Přestože naše výsledky ukazují, že osm z deseti pacientů sportuje dvakrát týdně nebo více, nebylo možné statisticky potvrdit ani vyvrátit naši hypotézu o nízké úrovni fyzické aktivity. Pro budoucí výzkum doporučujeme zahrnout větší vzorek pacientů a doplnit ho o kontrolní skupinu, což by mohlo vést k lepšímu porozumění této problematice.

Rovněž by bylo vhodné zaměřit se na intenzitu PA, kterou pacienti provozují. Jak uvádí Douglas et al. (2023), z jejich sledovaného vzorku pacientů s CF ve věku 6-16 let, pouze 9 % cvičilo pravidelně s vyšší intenzitou, 23 % vykazovalo velmi nízkou úroveň fyzické aktivity a 68 % sportovalo nepravidelně. Tato data by mohla nabídnout hlubší vhled do vzorců PA u dětí s CF.

V neposlední řadě jsme se věnovaly hodnocení kondice u pacientů s CF. Existuje mnoho testů, které poskytují informace o kondici, ať už prostřednictvím profesionálního měření CPET, nebo terénního měření, jako je 6MWT, shuttle test, nebo méně používaný 3 minute walk test.

Rozhodly jsme se však využít 1-min STS testu pro jeho schopnost poskytnout informace o síle a výkonu a zároveň jednoduchou realizaci. Výsledky našeho testu ukázaly, že výrazně nižší počet opakování cyklu sed-stoj u pacientů s CF poskytl statisticky významné tvrzení – hodnoty 1-min STS testu jsou u těchto pacientů významně nižší než u zdravé dětské populace.

Pokud bychom chtěly získat přesnější výsledky, bylo by vhodné provést test dvakrát, jak uvádí Saynor et al. (2023). Tento přístup by mohl lépe odrážet skutečnou zdatnost pacientů, protože při druhém pokusu by mohlo dojít ke zlepšení výkonu. Například Haile et al. (2021) zjistili, že zdravé děti při opakovaném testování projevily „učící efekt“, což by mohlo být relevantní i pro pacienty s CF.

Podobně ve studii Combret et al. (2021), kde bylo testováno 36 pacientů s CF ve věku 12 let ($SD \pm 3,5$), což odpovídá průměrnému věku našich pacientů, děti dosáhly průměrně 39,6 opakování ($SD \pm 10,5$). Tato hodnota je o něco vyšší než naše výsledky, nicméně stejně jako ve studii Haile et al. (2021) se zde projevuje výrazný „učící efekt“, který by pro naši studii mohl poskytnout realističtější výsledky.

V rámci kazuistiky jsme se v praktické části zaměřily na posouzení, zda lze u pacienta s cystickou fibrózou po transplantaci plic pomocí rehabilitace dosáhnout korekce postury, úpravy režimu respirační fyzioterapie a zlepšení technik pro čištění dýchacích cest. Dalším cílem bylo aktivovat bránici v jejích posturálních a respiračních funkcích ve spojení s ventrální muskulaturou, podpořit mobilitu hrudníku a posílit dechové svaly.

Fyzioterapeutická intervence trvala 5 týdnů, po nichž jsme pacienta opětovně vyšetřily. Přesto však přetrvávají určité problémy, zejména chabé posturální držení zahrnující předsunutí krční páteře, protrakci ramen, hrudní kyfózu, flaring spodních žeber s bulgingem břicha, retroverzní postavení pánve, zevní rotaci v kyčlích, rekurvaci kolen a valgozitu kotníků, s výraznějším propadem talu vlevo. Zlepšení nebylo zaznamenáno ani při chůzi. Svalová síla končetin zůstala na uspokojivé úrovni beze změn. Neurologické vyšetření bylo provedeno na základě doporučení ortopeda, avšak v naší terapii jsme se zaměřily především na výše uvedené aspekty. Navzdory vadnému dechovému stereotypu došlo ke zlepšení hodnot MIP a MEP a k lepšímu rozvíjení

hrudního koše. Optimalizovala se také protažitelnost a posunlivost fascií hrudníku a beder, naopak zhoršená posunlivost MT na krku přetrvává společně s hypertonem krčních svalů, nejspíše z důvodu sedavého způsobu života (hraní na počítači). Zlepšení v posunlivosti a protažitelnosti lze pravděpodobně přičíst TMT, které pacient dostal jako součást autoterapie. Rovněž se zvýšila síla dechových svalů, což vedlo k menšímu zapojování pomocných nádechových svalů, i když se při námaze stále přechodně aktivují. Došlo také k lepší aktivaci bránice, pravděpodobně díky provádění vývojových pozic, avšak asymetrie s převahou pravé strany v dechovém stereotypu přetrvává.

Výsledky 1-min STS testu zůstaly na přibližně stejné úrovni. Pacient se znatelně zlepšil v rámci Thomayerova testu, dochází k lepšímu segmentálnímu rozvíjení hrudní páteře a také dřep zvládá bez výrazné elevace v ramenním pletenci s napřímením hrudní páteře. V dalších terapiích by bylo vhodné zaměřit se na zlepšení aerobní zdatnosti pacienta a vytvořit specifický pohybový plán. Dále bychom se měli více zaměřit na korekci postury, například využitím více pozic z vývojové kineziologie, jež by bylo možné trénovat více dynamicky, přechodem z jedné pozice do druhé. Takto prováděná terapie by mohla pacienta více zatížit v kardiorespiračním systému a zvyšovat tak jeho aerobní zdatnost. Klíčová je také motivace pacienta, jelikož podle jeho matky nemá vysokou adherenci k terapii. Mohlo by pomoci snížení počtu cviků v rámci autoterapie nebo zajištění důkladného vzdělání pacienta a jeho rodiny o důležitosti rehabilitace pro zajištění co nejvyšší kvality života. V případě potřeby by bylo vhodné zvážit i psychologickou podporu.

Ačkoli jsme si vědomi zmíněných limitací studie, jistě může být toto pilotní začlenění odběru indukovaného sputa jakožto prvku rutinních kontrol u fyzioterapeuta, obdobně jako testování PA, velmi přínosné do praxe. Ta společně s indukcí umožňuje sledování pacienta a jeho výsledků v čase, na jejichž základě lze pozitivně ovlivňovat klinický stav pacienta adekvátně zvoleným managementem terapie či léčby.

ZÁVĚR

Závěr této práce se zaměřuje na zhodnocení výzkumu, jeho přínosů a limitací v kontextu CF a jejího vlivu na respirační a fyzickou kondici dětských pacientů.

V teoretické části jsme se věnovaly důkladnému prostudování patofyziologie CF a jejím dopadům na různé orgánové systémy, s důrazem na dýchací soustavu. Dále jsme objasnily význam jednotlivých metod odběru sputa a posoudily jejich pozitiva a negativa.

V teoretické části jsme zjistily, že indukce sputa dle SOP není srovnatelná s BAL, což bylo v rozporu s některými dřívějšími studiemi. Tyto rozdíly mohly být způsobeny několika faktory, včetně nesprávného provádění jednotlivých kroků SOP. Doporučujeme tedy zaměřit budoucí výzkum na přesnější provedení těchto postupů a na porovnání metod BAL a indukce sputa na stejném vzorku pacientů.

Studie PA ukázala, že pacienti s CF se sportovním aktivitám věnují. Přestože výsledky naznačují uspokojivou úroveň fyzické aktivity, je potřeba provést další výzkum na větším vzorku pacientů a zahrnout kontrolní skupinu pro lepší pochopení této problematiky.

Výsledky 1-min STS testu potvrdily, že fyzická zdatnost pacientů s CF je nižší než u zdravé populace, což zdůrazňuje důležitost pravidelného monitorování a podpory PA v rámci léčby.

V kazuistice jsme se zabývaly možnostmi rehabilitace u pacienta s CF po transplantaci plic. Ačkoli jsme dosáhly určitých zlepšení, přetrvává chabé posturální držení, vadný stereotyp chůze a neurologické příznaky, což ukazuje na potřebu dlouhodobé a cílené rehabilitační péče.

Tato práce poskytla nové poznatky o validitě SOP a významu PA u dětí s CF. Přesto je třeba dalšího výzkumu pro optimalizaci diagnostických a terapeutických přístupů, které by mohly vést ke zlepšení kvality života pacientů s tímto onemocněním.

REFERENČNÍ SEZNAM

ABRAMI, Michela et al. Effect of chest physiotherapy on cystic fibrosis sputum nanostructure: an experimental and theoretical approach. *Drug delivery and Translational Research* [online]. 2022. 14.3.2022, 12(8), s. 1943-1958 [cit. 2024-07-23]. DOI: 10.1007/s13346-022-01131-8. ISSN: 2190-2948. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35286625/>.

ALLEN, Lucy et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nature Communications* [online]. 2023. 8.2.2023, 14, 693 (2023) [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1038/s41467-023-36244-2. ISSN: 20411723. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-36244-2#citeas>.

ALTINER, Atilla et al. Sputum colour for diagnosis of a bacterial infection in patients with acute cough. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* [online]. 13.8.2009, 27(2), s. 70-73 [cit. 2024-08-08]. DOI: 10.1080/02813430902759663. ISSN: 1502-7724. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410464/>.

ATANASOVA, Kalina R. Leah R. REZNIKOV. Strategies for measuring airway mucus and mucins. *Respiratory Research* [online]. 2019. 21.11.2019, 20, 261 (2019) [cit. 2024-07-23]. DOI: 10.1186/s12931-019-1239-z. ISSN: 1465-993X. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873701/>.

BAREIL, C., A. BERGOUGNOUX. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Archives de Pédiatrie* [online]. Elsevier, 2020. February 2020, 27(1), s. eS8-eS12 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30044-0. ISSN 0929-693X. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X20300440?via%3Dihub>.

BICKERMAN, H. A., E. E. SPROUL, A. L. BARACH. An aerosol method of producing bronchiale secretions in human subjects: a clinical technic for the detection of lung cancer. *Diseases of the Chest* [online]. April 1958, 33(4), s. 347-362 [cit. 2024-07-11]. DOI: 10.1378/chest.33.4.347. ISSN: 0096-0217. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0096021715350482?via%3Dihub>.

BIENVENU, Thierry, Maureen LOPEZ, Emmanuelle GIRODON. Molecular diagnosis and Genetic Counseling of Cystic Fibrosis and Related Disorders: New Challenges. *Genes* [online]. MDPI, 2020. 4.6.2020, 11(6), s. 619 [cit. 2024-07-16]. DOI: 10.3390/genes11060619. EISSN: 2073-4425. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/6/619>.

BLANCHARD, Ana C., Valerie J. WALTERS. Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. Thieme Medical Publishers, NY, 2019. 30.12.2019, 40(6), s. 727-736 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1055/s-0039-1698464. ISSN: 1098-9048. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7117079/#fn-group-a.d.atitle>.

BLAU, Hannah et al. Induced sputum compared to brochoalveolar lavage in young, non-expectorating cystic fibrosis children. *Journal of Cystic Fibrosis* [online]. 2014. January 2014, 13(1), s. 106-110 [cit. 2024-07-23]. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.05.013. ISSN: 1569-1993. Dostupné z: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(13\)00104-5/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(13)00104-5/fulltext).

BRENNAN, Siobhain et al. Disease surveillance using brochoalveolar lavage. *Paediatric Respiratory Reviews* [online]. Elsevier, 2008. September 2008, 9(3), s. 151-159 [cit. 2024-07-23]. DOI: 10.1016/j.prrv.2008.01.002. ISSN: 1526-0542. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054208000055?via%3Dihub>.

CANTIN, André M. et al. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *Journal of Cystic fibrosis* [online]. 2015. 24.3.2015, 14(4), s. 419-430 [cit. 2024-07-16]. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.03.003. ISSN: 1569-1993. Dostupné z: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(15\)00058-2/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(15)00058-2/fulltext).

CARTER, Suzanne C. et al. Acute Pulmonary Exacerbation Phenotypes in Patients with Cystic fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society* [online]. ATS Journals, 2022. 1.11.2022, 19(11), s. 1818-1826 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202111-126OC. ISSN: 1069-3424. Dostupné z: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.202111-1266OC>.

CLARKE, Elizabeth et al. Assessing arthritis in the context of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* [online]. 2019. 5.3.2019, 54(6), s. 770-777 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1002/ppul.24290. ISSN: 1099-0496. Dostupné z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.24290?saml_referrer.

Co je cystická fibróza. *Klub cystické fibrózy* [online]. Praha, b.r. [cit. 2024-07-18]. Dostupné z: <https://klubcf.cz/o-cysticke-fibroze/o-nemoci/co-je-cysticka-fibroza/>.

Co je novorozenecký screening. *Novorozenecký screening* [online]. c2024 [cit. 2024-07-18]. Dostupné z: <https://www.novorozeneckyscreening.cz/ov-co-je-novorozenecky-screening>.

COMBRET, Yann et al. Measurement properties of the one-minute sit-to-stand test in children and adolescents with cystic fibrosis: A multicenter randomized cross-over trial. *PloS one* [online]. 12.2.2021, 16(2):e0246781 [cit. 2024-08-10]. DOI: 10.1371/journal.pone.0246781. ISSN: 1932-6203. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577586/>.

CURRAN, M. et al. The effectiveness of exercise interventions to increase physical activity in Cystic Fibrosis: A systematic Review. *Journal of Cystic Fibrosis* [online]. 2022. 21(2), s. 272-281 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.10.008. ISSN: 1569-1993. Dostupné z: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(21\)02110-X/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(21)02110-X/fulltext).

Cystická fibróza. *Novorozenecký screening* [online]. c2024 [cit. 2024-07-18]. Dostupné z: <https://www.novorozeneckyscreening.cz/cysticka-fibroza>.

DAVIS, Pamela B. Cystic fibrosis since 1938. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. ATS Journals, 2005. 26.8.2005, 173(5), s. 475-482 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1164/rccm.200505-840OE. ISSN: 1535-4970. Dostupné z: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200505-840OE>.

DE AQUINO, Carolina S. B., Joaquim C. RODRIGUES, Luiz V. R. F. DA SILVA-FILHO. Routine spirometry in cystic fibrosis patients: impact on pulmonary exacerbation diagnosis and FEV1 decline. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online]. 2022. 48(3) [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.36416/1806-3756/e20210237. ISSN: 1806-3756. Dostupné z: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3691/en-US/routine-spirometry-in-cystic-fibrosis-patients--impact-on-pulmonary-exacerbation-diagnosis-and-fev1-decline>.

DICKINSON, Kimberly M., Joseph M. COLLACO. Cystic fibrosis. *Pediatr Review* [online]. AAP Publications, 2021. 1.2.2021, 42(2), s. 55-67 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1542/pir.2019-0212. ISSN: 1526-3347. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8972143/>.

DOUGLAS, H. et al. Some do and some don't, but who will and who won't: can patterns of physical activity maintenance be predicted in children and young people with cystic fibrosis? *Journal of Cystic fibrosis* [online]. June 2023, 22(2), s. S197 [cit. 2024-08-11]. DOI: 10.1016/S1569-1993(23)00805-6. ISSN: 1569-1993. Dostupné z:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199323008056>.

DŘEVÍNEK, Pavel et al. *STANDARDNÍ OPERAČNÍ POSTUP č. 1: Doporučený postup pro surveillance infekcí u cystické fibrózy (frekvence a typy respiračních vzorků)* [PDF]. 2023 [cit. 2024-08-02].

DUNCAN, Gregg A. et al. Microstructural alterations of sputum in cystic fibrosis lung disease. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. 2016. 3.11.2016, 1(18) [cit. 2024-07-23]. DOI: 10.1172/jci.insight.88198. ISSN: 2379-3708. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812540/>.

FÉREC, C., V. SCOTET. Genetics of cystic fibrosis: Basics. *Archives de Pédiatrie* [online]. Elsevier, 2020. 12.3.2020, 27(1), s. eS4-eS7 [cit. 2024-07-16]. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30043-9. ISSN: 0929-693X. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X20300439>.

FORTON, Julian T. Detecting respiratory infection in children with cystic fibrosis: Cough swab, sputum induction or bronchoalveolar lavage. *Paediatric Respiratory Reviews* [online]. Elsevier, 2019. August 2019, 31, s. 28-31 [cit. 2024-07-23]. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.03.001. ISSN: 1526-0542. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054219300247>.

FORTON, Julian. Induced sputum in young healthy children with cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* [online]. Elsevier, 2015. October 2015, 16(1), s. 6-8 [cit. 2024-07-23]. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.07.007. ISSN: 1526-0542. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054215000615>.

GIANNAKOULAKOS, Stavros et al. Physical activity and Quality of Life amongst Patients with Cystic Fibrosis. *Children (Basil)* [online]. 31.10.2022, 9(11), 1665 [cit. 2024-08-12]. DOI: 10.3390/children9111665. EISSN: 2227-9067. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9688592/>.

GONCALVES, Beatriz, Ukpai A. EZE. Sputum induction and its diagnostic applications in inflammatory airway disorders: a review. *Frontiers in allergy* [online]. 2023. 12.10.2023, 4 [cit. 2024-07-23]. DOI: 10.3389/falgy.2023.1282782. ISSN: 2673-6101. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37901763/>.

GOSS, C. H. Acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. Thieme Medical Publishers, NY, 2019. 28.10.2019, 40(6), s. 792-803 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1055/s-0039-1697975. ISSN: 1069-3424. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7528649/>.

GRANADOS, Andrea et al. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *Journal of Cystic fibrosis* [online]. 2019. 18(2), s. 3-9 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.08.016. ISSN: 1569-1993. Dostupné z: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(19\)30870-7/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(19)30870-7/fulltext).

GUO, Jonathan, Anna GARRATT, Andrew Hill. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis* [online]. Elsevier, 2022. May 2022, 21(3), s. 456-462 [cit. 2024-07-23]. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.01.009. ISSN: 1569-1993. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199322000315>.

HAILE, Sarah R et al. Reference values and validation of the 1-minute sit-to-stand test in healthy 5-16-year-old youth: a cross sectional study. *BMJ Open* [online]. 7.5.2021, 11(5):e049143 [cit. 2024-08-08]. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049143. ISSN: 2044-6055. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33963059/>.

KILIC, Kubra et al. Exercise intolerance, oxidative stress, and irisin in pediatric cystic fibrosis: Can telehealth-based exercise training make a difference? *Heart & Lung* [online]. Elsevier, 2024. November-December 2024, 68, s. 145-153 [cit. 2024-07-18]. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2024.06.016. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147956324001249>.

KINAUPENNE, Manon et al. Lower physical activity levels in youth with Cystic Fibrosis compared to healthy controls: A multicentre comparative study. *Respiratory Medicine* [online]. October 2024, 232, 107749 [cit. 2024-08-11]. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107749. ISSN: 0954-6111. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611124002245>.

LEE, Yeon J. et al. Acceptability of sputum Specimens for Diagnosing Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Korean Medical Science* [online]. 2015. 13.5.2015, 30(6), s. 733-736 [cit. 2024-07-23]. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.6.733. eISSN: 1598-6357. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444473/>.

LOH, L. C. et al. A comparison of sputum induction methods: ultrasonic vs compressed-air nebulizer and hypertonic vs isotonic saline inhalation. *Asian*

Pacific journal of allergy and immunology [online]. March 2004, 22(1):11-7 [cit. 2024-08-02]. ISSN: 2228-8694. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15366653/>.

MCILWAINE, Maggie P., Nicole M. LEE SON, Melissa L. RICHMOND. Physiotherapy and cystic fibrosis: what is the evidence based? *Current Opinonin in Pulmonary Medicine* [online]. 2014. November 2014, 20(6), s. 613-617 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1097/MCP0000000000000110. ISSN: 1070-5287. Dostupné z: <https://1url.cz/X1iVv>.

Novorozenecký screening CF (NSCF). *Klub cystické fibrózy* [online]. Praha, b.r. [cit. 2024-07-18]. Dostupné z: <https://klubcf.cz/o-cysticke-fibroze/o-nemoci/stanoveni-diagnozy/novorozenecky-screening/>.

ODE, Katie L. et al. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *Journal of Cystic fibrosis* [online]. Elsevier, 2019. 31.10.2019, 18(2), s. 10-18 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.08.003. ISSN: 1569-1993. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199319308355>.

Potní test. *Klub cystické fibrózy* [online]. Praha, b.r. [cit. 2024-07-18]. Dostupné z: <https://klubcf.cz/o-cysticke-fibroze/o-nemoci/stanoveni-diagnozy/potni-test/>.

RADTKE, Thomas et al. Physical activity and exercise training in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* [online]. Elsevier, 2022. December 2022, 44, s. 47-52 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1016/j.prrv.2022.08.001. ISSN: 1526-0542. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054222000501?via%3Dihub>.

RAFEEQ, Misbahuddin M., Hussam A. S. MURAD. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *Journal of Translational Medicine* [online]. BMC, 2017. 15, 27.4.2017, 84 (2017) [cit. 2024-06-26]. DOI: 10.1186/s12967-017-1193-9. ISSN: 1479-5876. Dostupné z: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1193-9#citeas>.

RATJEN, Felix et al. Cystic fibrosis. *Nature reviews Disease Primers* [online]. 2015. 14.5.2015, 1, 15010 (2015) [cit. 2024-07-16]. DOI: 10.1038/nrdp.2015.10. ISSN: 2056-676X. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/nrdp201510>.

RONCHETTI, K. et al. The CF-Sputum Induction Trial (SF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *The Lancet. Respiratory medicine* [online]. June 2018, 6(6), s.461-471 [cit. 2024-08-12]. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30171-1. ISSN: 2213-2600. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29778403/>.

SAVANT, Adrienne et al. *Cystic fibrosis* [online]. 2001. Seattle (WA): GeneReviews, 8.8.2024 [cit. 2024-08-10]. ISSN: 2372-0697. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>.

SAYNOR, Zoe L. et al. Guidance and standard operating procedures for functional exercise testing in cystic fibrosis. *EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW* [online]. ERS publications, 2023. 30.9.2023, 32(169) [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1183/16000617.0029-2023. ISSN: 0905-9180. Dostupné z: <https://err.ersjournals.com/content/32/169/230029>.

SCOTET, Virginie, Carine L'HOSTIS, Claude FÉREC. The Changing epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes* [online]. MDPI, 2020. 26.5.2020, 11(6), s. 589 [cit. 2024-07-16]. DOI: 10.3390/genes11060589. EISSN: 2073-4425. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/6/589>.

SHEN, Fan, Consolato SERGI. *Sputum Analysis* [online]. 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 20.2.2023 [cit. 2024-08-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563195/>.

SINGH, Vikesh, Sarah J. SCHWARZENBERG. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic fibrosis* [online]. Elsevier, 2017. 1.11. 2017, 16(2), s. 70-78 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.06.011. ISSN: 1569-1993. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199317308135>.

SKŘIČKOVÁ, Jana, Renata KOLAŘÍKOVÁ. Standardní postup při provádění bronchoalveolární laváže a vyšetřování bronchoalveolární tekutiny [KAP.9.4]. In: KOLEK, Vítězslav et al., ed. *Doporučené postupy v pneumologii*. 3. aktualizované vydání. Praha: Maxdraf, [2019], kap. 9.4. Jessenius [cit. 2024-08-13]. ISBN: 978-80-7345-624-5. Dostupné z: <https://www.plicnilekarstvi.cz/guidelines/?potvrzeni1=1&potvrzeni2=1&potvrzeni3=1&potvrzeni4=1&potvrzeni5=1&potvrzeni6=1&potvrzeni7=1&potvrzeni8=1&potvrzeni9=1&potvrzeni10=1&potvrzeni11=1&potvrzeni12=1&potvrzeni13=1&potvrzeni14=1&potvrzeni15=1&potvrzeni16=1&potvrzeni17=1&potvrzeni18=1&potvrzeni19=1&potvrzeni20=1&potvrzeni21=1&potvrzeni22=1&potvrzeni23=1&potvrzeni24=1&potvrzeni25=1&potvrzeni26=1&potvrzeni27=1&potvrzeni28=1&potvrzeni29=1&potvrzeni30=1&potvrzeni31=1&potvrzeni32=1&potvrzeni33=1&potvrzeni34=1&potvrzeni35=1&potvrzeni36=1&potvrzeni37=1&potvrzeni38=1&potvrzeni39=1&potvrzeni40=1&potvrzeni41=1&potvrzeni42=1&potvrzeni43=1&potvrzeni44=1&potvrzeni45=1&potvrzeni46=1&potvrzeni47=1&potvrzeni48=1&potvrzeni49=1&potvrzeni50=1&potvrzeni51=1&potvrzeni52=1&potvrzeni53=1&potvrzeni54=1&potvrzeni55=1&potvrzeni56=1&potvrzeni57=1&potvrzeni58=1&potvrzeni59=1&potvrzeni60=1&potvrzeni61=1&potvrzeni62=1&potvrzeni63=1&potvrzeni64=1&potvrzeni65=1&potvrzeni66=1&potvrzeni67=1&potvrzeni68=1&potvrzeni69=1&potvrzeni70=1&potvrzeni71=1&potvrzeni72=1&potvrzeni73=1&potvrzeni74=1&potvrzeni75=1&potvrzeni76=1&potvrzeni77=1&potvrzeni78=1&potvrzeni79=1&potvrzeni80=1&potvrzeni81=1&potvrzeni82=1&potvrzeni83=1&potvrzeni84=1&potvrzeni85=1&potvrzeni86=1&potvrzeni87=1&potvrzeni88=1&potvrzeni89=1&potvrzeni90=1&potvrzeni91=1&potvrzeni92=1&potvrzeni93=1&potvrzeni94=1&potvrzeni95=1&potvrzeni96=1&potvrzeni97=1&potvrzeni98=1&potvrzeni99=1&potvrzeni100=1>

SNELL, Gregory et al., The evolution of lung transplantation for cystic fibrosis: A 2017 update. *Journal of Cystic Fibrosis* [online]. 2017. 12.7.2017, 16(5), s. 553-564 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.06.008. ISSN: 1569-1993. Dostupné z: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(17\)30810-X/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(17)30810-X/fulltext).

SOUTHERN, Kevin W. et al. Standards for care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *Journal of Cystic Fibrosis* [online]. Elsevier, 2024. 23, s. 12-28 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.12.002. ISSN: 1569-1993. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199323017277>.

SPOSATO, Niklas S. et al. Musculoskeletal aspects of respiratory function in cystic fibrosis: a cross-sectional comparative study. *European Clinical Respiratory Journal* [online]. 2024. 8.5.2024, 11(1) [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1080/200018525.2024.2350206. ISSN: 2001-8525. Dostupné z: <https://1url.cz/slikp>.

TICONA, Javier H., Nicole LAPINEL, Janice WANG. Future Comorbidities in Aging Cystic Fibrosis Population. *Life* [online]. MDPI, 2023. 31.5.2023, 13(6):1305 [cit. 2024-07-16]. DOI: 10.3390/life13061305. EISSN: 2075-1729. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/6/1305>.

URQUHART, D. S., Z. L. SAYNOR. Exercise testing in cystic fibrosis: Who and why? *Pediatric Respiratory Reviews* [online]. Elsevier, 2018.18.5.2018, 27, s. 28-32 [cit. 2024-07-17]. DOI: 10.1016/j.prrv.2018.01.004. ISSN: 1526-0542. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054218300745?via%3Dihub>.

WARD, Nathan, Kathy STILLER, Anne E HOLLAND. Exercise is commonly used as a substitute for traditional airway clearance techniques by adults with cystic fibrosis in Australia: a survey. *Journal of Physiotherapy* [online]. Elsevier, 2019. January 2019, 65(1), s. 43-50 [cit. 2024-08-01]. DOI: 10.1016/j.jphys.2018.11.006. ISSN: 1836-9553. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1836955318301498>.

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Kategorie CF (Bareil et Bergounoux, 2020)	14
Obrázek 2. Počet diagnostikovaných pacientů s CF (Guo, Garratt et Hill, 2022).....	16
Obrázek 3. Kyfotické držení vs normální držení (McIlwaine et al., 2014)	25
Obrázek 4. Spirometrie (UNIS, se souhlasem zákonného zástupce).....	35
Obrázek 5. Metodika.....	43
Obrázek 6. Pomůcky pro indukci dle Standardního operačního postupu.....	46
Obrázek 7. Tělocvična dětské části FN Motol a využívané pomůcky.....	48
Obrázek 8. Funkční testy výkonnosti (Saynor et al., 2023).....	49
Obrázek 9. Testování síly (Saynor et al., 2023).....	50
Obrázek 10. Stoj zboku, zepředu a zezadu	62
Obrázek 11. Jógová pozice šťastného dítěte	63
Obrázek 12. Tříměsíční poloha na zádech	63
Obrázek 13. Pozice nízkého a vysokého medvěda	64
Obrázek 14. Pari PEP-S	65

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Porovnání metod (Atanasova et Reznikov, 2019)	40
Tabulka 2. Charakteristika sledovaného souboru	44
Tabulka 3. Referenční hodnoty 1-min STS testu u zdravých dětí a adolescentů (Haile et al., 2021)	49
Tabulka 4. Saturace krve.....	52
Tabulka 5. Dechová frekvence	52
Tabulka 6. Tepová frekvence.....	52
Tabulka 9. Pohybová aktivita	53
Tabulka 10. Přehled počtu opakování 1-min STS testu a pohlaví pacientů	53
Tabulka 9. Nálezy z kašlovky a mikrobiologické analýzy	57
Tabulka 11. Respirační amplitudy – vstupní vyšetření.....	62
Tabulka 12. Respirační amplitudy – výstupní vyšetření.....	67

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1. Procentuální vyjádření způsobu získání vzorku sputa (osa x = způsob získání, osa y = %)	54
Graf 2. Procentuální vyjádření fáze, během které bylo sputum odebráno (osa x = fáze získání, osa y = %)	55
Graf 3. Procentuální vyjádření charakteru vzhledu sputa (osa x = charakter vzhledu sputa, osa y = %)	55
Graf 4. Mikrobiologické nálezy u úspěšných indukcí (osa x = nálezy, osa y = %).....	56
Graf 5. Kultivační nálezy u neúspěšných indukcí (osa x = nálezy, osa y = %).....	56

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č.1: Informovaný souhlas – kazuistika	88
Příloha č.2: Informovaný souhlas – indukce sputa	89

*Příloha č.1: Informovaný souhlas – kazuistika***Informovaný souhlas**

Bakalářská práce (BP) se v teoretické části věnuje problematice CF a možnostem odběru sputa pro surveillance nemoci. V praktické části sleduje efekt standardního operačního postupu (SOP) pro odběr sputa. Cílem práce je ověření validity SOP a prokázání srovnatelnosti s invazivními metodami k získání sputa. Dalším cílem je prokázání korelace mezi klinickou symptomatologií, zdatností a laboratorními nálezy. V rámci praktické části je součástí také kazuistika.

Pacient se účastní vstupního vyšetření, terapie a vyšetření výstupního. Vyšetření zahrnuje kineziologický rozbor a zácvik do autoterapie. Pro vyšetření bude využito krejčovského metru pro měření respiračních amplitud a oxymetru pro měření SpO₂ a TF. Vyšetření probíhá na Klinice dětské rehabilitace FN Motol.

Název BP: Účinnost fyzioterapeutických technik při indukci sputa u dětských pacientů s cystickou fibrózou

Řešitel BP: Zuzana Brožková

Vedoucí práce: Mgr. Tereza Příkazká

Kontakt na řešitele práce: /

Já _____, narozen(a) _____, dobrovolně uděluji informovaný souhlas s publikováním dat v BP s názvem Účinnost fyzioterapeutických technik při indukci sputa u dětských pacientů s cystickou fibrózou, jež je vedena studentkou 2.LF Zuzanou Brožkovou. Data získaná při vyšetření budou zveřejněna a publikována anonymně. Souhlasím se zveřejněním fotek a videí v rámci BP, tyto fotky a videa budou ale zcela anonymní a nebude možné identifikovat jedince. Jsem si vědoma, že se na řešitele BP mohu obrátit s otázkami a prosbami a že ze studie mohu kdykoli odstoupit, a to i bez podání důvodu.

V Praze dne _____

Podpis _____

*Příloha č.2: Informovaný souhlas – indukce sputa***Informovaný souhlas**

Bakalářská práce (BP) se v teoretické části věnuje problematice CF a možnostem odběru sputa pro surveillance nemoci. V praktické části sleduje efekt standardního operačního postupu (SOP) pro odběr sputa. Cílem práce je ověření validity SOP a prokázání srovnatelnosti s invazivními metodami k získání sputa. Dalším cílem je prokázání korelace mezi klinickou symptomatologií, zdatností a laboratorními nálezy.

Pacient se účastní vyšetření, jež zahrnuje bronchodilataci, aerobní pohybovou aktivitu, inhalaci hypertonického roztoku, respirační fyzioterapii a expektoraci k odběru sputa. K provedení SOP je třeba využít pomůcky k očištění HDC, hypertonického roztoku, inhalátoru a nebulizéru s maskou či náustkem, spaceru, krátkodobě působících beta-2-gonistů (Ventolin). Takto získané sputum je dále odesláno k mikrobiologické analýze. Sledovanými parametry jsou počet leukocytů a případné kolonizace typické pro CF. Dále je u pacienta zjišťována subjektivní respirační symptomatologie, měřena dechová frekvence, SpO₂ za využití oxymetru a respirační amplitudy za využití krejčovského metru. Na základě měření je u pacienta probrán pohybový režim. Vyšetření probíhá na Klinice dětské rehabilitace FN Motol.

Název BP: Účinnost fyzioterapeutických technik při indukci sputa u dětských pacientů s cystickou fibrózou

Řešitel BP: Zuzana Brožková

Vedoucí práce: Mgr. Tereza Příkazká

Kontakt na řešitele práce: /

Já _____, narozen(a) _____, dobrovolně uděluji informovaný souhlas s publikováním dat v BP s názvem Účinnost fyzioterapeutických technik při indukci sputa u dětských pacientů s cystickou fibrózou, jež je vedena studentkou 2.LF Zuzanou Brožkovou. Data získaná při vyšetření budou zveřejněna a publikována anonymně. Souhlasím se zveřejněním fotek a videí v rámci BP, tyto fotky a videa budou ale zcela anonymní a nebude možné identifikovat jedince. Jsem si vědoma, že se na řešitele BP mohu obrátit s otázkami a prosbami a že ze studie mohu kdykoli odstoupit, a to i bez podání důvodu.

V Praze dne _____

Podpis _____