

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019

Eliška Bartoňová

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Cystická fibróza

Eliška Bartoňová

Bakalářská práce

2019

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Cystic fibrosis
Eliška Bartoňová

Bachelor work
2019

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Eliška Bartoňová**
Osobní číslo: **C15397**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Cystická fibróza**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

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

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se cystické fibrózy.
2. V úvodu krátce popsat příčiny vzniku tohoto onemocnění, dědičnost.
3. V další části se zaměřit na diagnostiku, klinické projevy nemoci, výskyt v populaci.
4. V závěru krátce nastínit možnosti léčby.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce

Vedoucí bakalářské práce:

Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.

Katedra biologických a biochemických věd

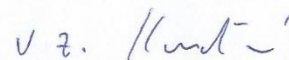
Datum zadání bakalářské práce: **27. listopadu 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

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

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

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 30. 6. 2019

.....

Eliška Bartoňová

Poděkování:

Tímto bych chtěla poděkovat mé vedoucí bakalářské práce Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za její vstřícnost, užitečné rady a trpělivost při zpracování této bakalářské práce.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá onemocněním zvané Cystická fibróza. V práci jsou objasněny základní informace o této nemoci. Zaměřuje se na historii, souvislost s dědičností a patogenezi. V práci je také popsána diagnostika cystické fibrózy, projevy onemocnění a možnosti léčby. V závěru práce je uveden výskyt onemocnění a organizace, které vznikly za účelem šíření informací o cystické fibróze a pomoci pacientům.

KLÍČOVÁ SLOVA

Cystická fibróza, diagnostika, patogeneze, léčba

TITLE

Cystic fibrosis

ANNOTATION

The bachelor thesis deals with a disease called Cystic fibrosis. The thesis explains basic information about this disease. It focuses on history, connection with heredity and pathogenesis. The paper also describes the diagnosis of cystic fibrosis, manifestations of the disease and treatment options. At the end of the thesis, the occurrence of the disease and the organization that was created to disseminate information about cystic fibrosis and help patients is presented.

KEYWORDS

Cystic fibrosis, diagnosis, pathogenesis, treatment

Seznam zkratek

ABPA	alergická bronchopulmonální aspergilóza
CF	cystická fibróza
CFTR	regulátor transmembránové vodivosti cystické fibrózy (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
DHA	kyselina dokosahexaenová (docosahexaenoic acid)
IRT	imunoreaktivní kationický trypsinogen
MBL	manózu vázající lektin (mannose binding lectin)
PCR	polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
TNF	tumor nekrotizující faktor
MSD	transmembránová doména (transmembrane domain)
NBD	doména vázající nukleotid (nucleotide binding domain)

Seznam obrázků

Obrázek 1 Dědičnost cystické fibrózy	17
Obrázek 2 Struktura CFTR proteinu	20
Obrázek 3 Pilokarpinová elektroforéza.....	27
Obrázek 4 Nosní polypy.....	30
Obrázek 5 Paličkovité prsty.....	33
Obrázek 6 Inhalátor.....	38

Obsah

Úvod.....	15
1 Historie	16
2 Dědičnost	17
3 Patogeneze	18
3.1 Gen CFTR.....	18
3.2 Protein CFTR	19
3.3 Mutace a varianty v genu CFTR.....	20
3.3.1 Třídy mutací genu CFTR	21
3.4 Faktory uplatňující se v patogenezi cystické fibrózy.....	24
3.4.1 Esenciální mastné kyseliny a jejich deriváty.....	24
3.4.2 Manózu vázající lektin	24
3.4.3 α_1 – antitrypsin.....	25
3.4.4 Tumor nekrotizující faktor α	25
4 Diagnostika	26
4.1 Screening.....	26
4.1.1 Novorozenecký screening	26
4.1.2 Antenatální screening.....	26
4.2 Potní test.....	26
4.3 Molekulárně genetické vyšetření zvýšené funkce genu pro cystickou fibrózu.....	27
4.4 Transepiteliální rozdíl potenciálů	28
5 Klinické projevy cystické fibrózy.....	29
5.1 Patogeneze respiračního onemocnění	29
5.1.1 Poškození dýchacích cest a mukociliární clearance vlivem porušené funkce CFTR proteinu	29
5.1.2 Zánět vedlejších dutin nosních (sinusitis)	29

5.1.3	Nosní polypóza.....	30
5.1.4	Bronchiektázie.....	30
5.1.5	Atelektázy.....	31
5.1.6	Pneumotorax.....	31
5.1.7	Hemoptýza.....	31
5.1.8	Respirační selhání.....	31
5.1.9	Alergická bronchopulmonální aspergilóza.....	32
5.1.10	Paličkovité prsty.....	32
5.2	Patogeneze onemocnění gastrointestinálního traktu a exokrinního pankreatu.....	33
5.2.1	Patologie exokrinního pankreatu.....	33
5.2.2	Fibrotizující kolonopatie.....	33
5.2.3	Mekoniový ileus.....	33
5.2.4	Invaginace.....	34
5.3	Patogeneze onemocnění jater a žlučových cest.....	34
5.3.1	Hepatopatie související s CF.....	34
5.4	Diabetes mellitus spojený s CF.....	34
5.5	Potní žlázy.....	34
5.6	Pohlavní orgány.....	35
5.6.1	Muži.....	35
5.6.2	Ženy.....	35
5.7	Kardiovaskulární potíže spojené s cystickou fibrózou.....	36
5.7.1	Cor pulmonale.....	36
5.7.2	Kardiomyopatie.....	36
5.8	Renální potíže.....	36
5.9	Štítná žláza u pacientů s CF.....	37
5.10	Nervový systém.....	37

6	Léčba cystické fibrózy	38
6.1	Inhalační léčba	38
6.2	Mukolytika	38
6.3	Bronchodilatancia.....	39
6.4	Léčebná rehabilitace.....	39
6.5	Očkování	39
6.6	Dlouhodobá domácí oxygenoterapie a neinvazivní ventilační podpora.....	39
7	Výživa pacientů s CF.....	40
8	Výskyt cystické fibrózy	41
9	Organizace cystické fibrózy	42
10	Závěr.....	43
	Seznam citované literatury	44

Úvod

Cystická fibróza (CF) je lidské geneticky podmíněné onemocnění, které postihuje převážně dýchací a trávicí soustavu. Jedná se o autozomální recesivní vrozené onemocnění způsobené mutací genu produkujícího protein CFTR (regulátor transmembránové vodivosti cystické fibrózy). Jedná se o gen uložený na dlouhém raménku 7. chromozómu. Gen kóduje protein, který je klíčový pro chloridový transportér na buněčné membráně. Jméno cystická fibróza se vztahuje k charakteristické fibróze a cystám, které vznikají při nemoci ve slinivce (Welsh et al, 2001).

K projevům nemoci patří respirační onemocnění (chronická endobronchiální infekce) způsobená patogeny, např. *Pseudomonas aeruginosa*. Pochody, které se odehrávají v dýchacích cestách pacientů s cystickou fibrózou, mají za následek bronchiální obstrukce, infekce a zánět, vedou k poškození plicní tkáně, respiračnímu selhání a vzniku bronchiektázií (Mahadeva et al, 2000).

Léčba se v současnosti soustřeďuje zejména na léčbu dýchacího ústrojí – inhalace, fyzioterapie, antibiotika. Jeho příčina je léčitelná, ale zatím nevléčitelná (Scheuch et al, 2002).

1 Historie

Již ve středověkých knihách můžeme nalézt popis, který odpovídá příznakům CF. Pieter Pauw, profesor anatomie a botaniky v Leidenu, roku 1595 zveřejnil patologickou zprávu, ve které popsal těžké změny na pankreatu u jedenáctileté dívky. Označení cystická fibróza pankreatu poprvé použila americká patoložka Dorothy Andersenová v roce 1938, kdy uvedla nález u 49 dětí, z nichž 20 zemřelo (Quinton, 1983).

Důležitým diagnostickým krokem byl objev potní anomálie. V teplém letním období se děti s CF dostávaly do stavu těžké dehydratace a oběhového šoku. Paul di Sant' Agnese studoval pot pacientů a zjistil, že se děti s CF nepotí více než zdravé děti, avšak jejich pot obsahuje větší koncentrace solí, především chloridů. Díky tomuto poznatku se začala CF diagnostikovat i u nemocných, kteří mají normální funkci pankreatu (Quinton, 1983).

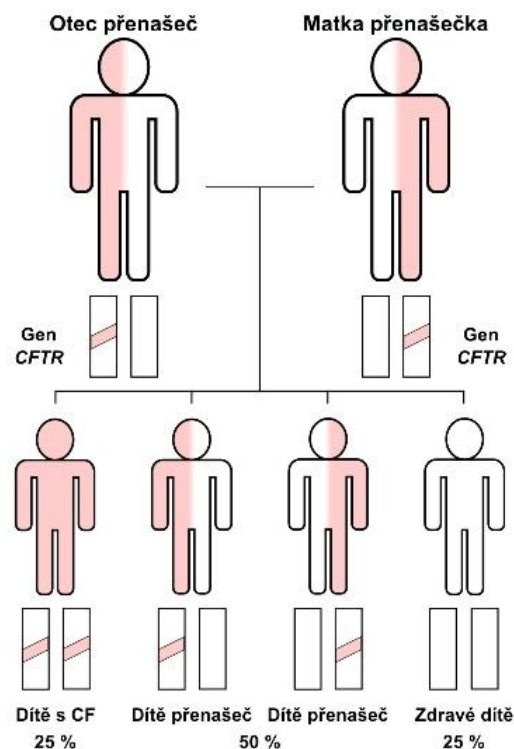
Léčebný postup, který se začal uplatňovat v roce 1957 v Rainbow Babies and Children hospital v Clevelandu, je základem klasické terapie dodnes. Díky němu se prodloužil život nemocných o pět let. S objevem nových antibiotik, hlavně semisyntetických penicilinů, se prodloužila délka života o deset let (Doershuk et al, 1964).

O zásadní krok ve výzkumu se zasloužil prof. Paul M. Quinton, který sám CF trpěl, když objevil impermeabilitu buněčných membrán pro chloridy jako základní defekt. Tento objev odstartoval hledání genu a podstaty CF. Gen cystické fibrózy CFTR byl lokalizován v roce 1987 na dlouhém raménku chromozomu 7 (lokus 7q31.3) (Rommens et al, 1989).

2 Dědičnost

Cystická fibróza je autozomálně recesivně dědičné onemocnění, u kterého lze uplatnit štěpný poměr dle J. G. Mendela. Křížením dvou obligátních heterozygotů vznikne 25 % nemocných homozygotů, 50 % jsou zdraví nositelé mutace a 25 % zdraví potomci bez mutace. U rodičů, kteří jsou oba nositelé mutace genu, nastává 25% riziko, že jejich dítě bude trpět CF, 25% šance na úplně zdravého potomka bez nosičství a 50% pravděpodobnost, že se narodí zdravý nositel genu (obr. 1). Vzhledem k tomu, že se jedná o autozomálně recesivní onemocnění, u rodičů nemutovaná alela vyváží nedostatečnou funkci mutované alely a CF se neprojeví (Groman et al, 2004).

Mendelistická rizika jsou stanovena a počet zdravých nebo nemocných dětí se nezvyšuje s počtem zdravých nebo nemocných potomků v rodině. Proto mohou mít rodiče, kteří jsou oba nositelé mutací v genu CF, několik zdravých dětí a o svých dispozicích ani nemusí vědět, protože se neprojeví. Jestliže se u někoho v rodině CF vyskytla, riziko nosičství mutace genu výrazně stoupá (Groman et al, 2004).



Obrázek 1 Dědičnost cystické fibrózy (Turnovec, 2011)

3 Patogeneze

3.1 Gen CFTR

Hledání defektního proteinu, který zodpovídá za patogenezi cystické fibrózy, začalo poté, co byla v roce 1946 potvrzena autozomálně recesivní dědičnost. Gen zodpovědný za CF byl lokalizován metodou tzv. pozičního klonování, to znamená, aniž by byl znám jeho příslušný protein nebo funkce (Welsh et al, 2001).

Pomocí segregace CF s enzymem paraoxonázou byl gen pro CF mapován na chromozomu 7 a brzy došlo k objevení anonymního markeru DOCRI-917, který úzce segregoval s lokusem CF nacházejícím se na dlouhém raménku chromozomu 7 v oblasti 7q31.3. Díky upřesnění polohy genu pro CF došlo k objevu dalších vázaných markerů, například metH a D7S8, které jsou v užší vazbě se samotným genem CF. Následné studie potvrdily, že tyto markery překrývají gen CF v pořadí metH/CF-lokus/D7S8 (Welsh et al, 2001).

Kvůli objevu extragenových dinukleotidových markerů navázaných na gen pro CF byla umožněna nepřímá molekulárně genetická prenatalní a postnatalní diagnostika. Bylo možné diagnostikovat nositele CF pomocí segregace markerů CF vyšetřením probanda a jeho rodičů, obligátních heterozygotů a nepostižených (Girodon-Boulandet et al, 2000).

Gen CF byl lokalizován pozičním klonováním na chromozomálním úseku 7q31.3 a byl nazván cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, zkráceně CFTR, což lze přeložit jako regulátor transmembránové vodivosti iontů. V současnosti dle nové terminologie je tento gen také nazýván ABCC7 (Girodon-Boulandet et al, 2000).

Při genetické analýze americko-kanadských rodin trpících CF, byla objevena nejčastější a hlavní mutace CF, tj. delece 3pb v exonu 10 genu CFTR – F508del. Tato delece se nachází v 750 kb dlouhé oblasti se silnou nevazebnou nerovnováhou na základním haplotypu B, na kterém se objevily další patogenní mutace genu CFTR (Macek et al, 1997).

Nositelé mutací v genu CFTR nejsou tak náchylní k průměrným onemocněním, protože bakteriální enterotoxiny mohou vyvolat pouze poloviční sekretonickou

odpověď ve střevě. Nositelé mutací genu mají jen poloviční zásobu plně funkčních proteinů CFTR (Macek et al, 1997).

Gen CFTR má 27 exonů a lze nalézt v oblasti asi 250 kb dlouhé. Dosud se však neví, jaké faktory regulují transkripci genu CFTR. Je prokázáno, že transkripce začíná na několika místech, například na methioninu na začátku exonu 4. Funkční význam různých začátků není dosud znám (Zielenski, 2000).

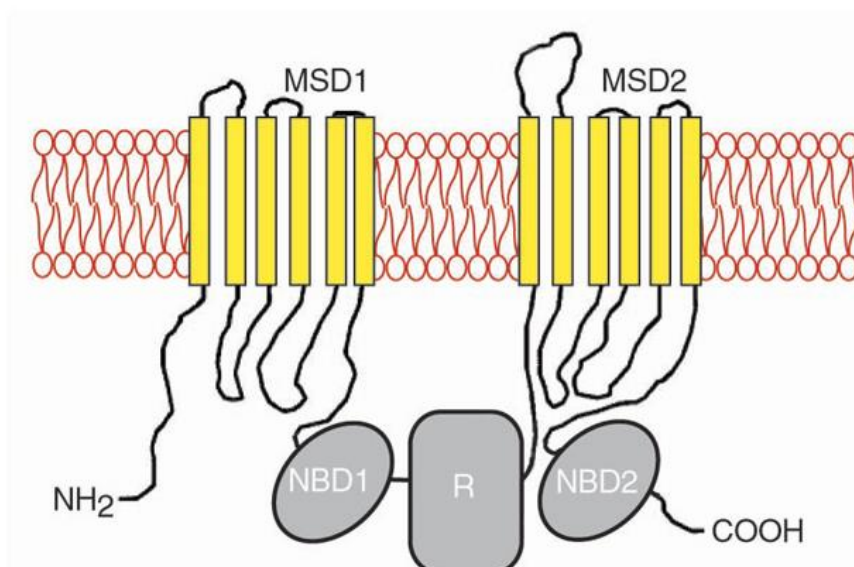
3.2 Protein CFTR

Protein kódovaný CFTR genem se nazývá CFTR. Je složen z 1480 aminokyselin a řadíme ho do skupiny tzv. ATP-vázajících kazetových transmembránových transportních proteinů. Protein CFTR slouží především jako chloridový kanál, ale reguluje i ostatní, například sodíkový kanál. ATP-vázající kazetové transmembránové transportní proteiny jsou skupinou proteinů, která zodpovídá za transport malých molekul (například ionty chloridové, proteiny, cytostatika, disacharidy a ATP). Protein CFTR je složen ze dvou opakujících se transmembránových segmentů, tj. MSD1 a MSD2 (transmembrane domains), z jedné regulační „R“ (regulatory domain) a ze dvou domén lokalizovaných v cytoplazmě, které vážou aktivované nukleotidy, především ATP. Protein CFTR slouží jako chloridový kanál, který je aktivován cAMP pomocí fosforylace „R“ domény proteinkinázou a následuje hydrolýza ATP (Welsh et al, 2001).

Transmembránové domény MSD1 a MSD2 tvoří vlastní chloridový kanál, který spojuje lumen exokrinních žláz s cytoplazmatickou oblastí, také upevňují protein CFTR v buněčné membráně. Domény NBD1 a NBD2 (nucleotide binding domains) jsou konformačně aktivní, proto kvůli nim dochází k otevírání a uzavírání chloridového kanálu. U CF je generalizovaně defektní epiteliální transport chloridových iontů, který je daný porušenou funkcí proteinu CFTR, fungujícího jako chloridový kanál. K expresi CFTR proteinu dochází tkáňově specifickým způsobem a v souladu s klinickým obrazem CF (Wine, 1999). Struktura CFTR proteinu je znázorněna na obrázku 2.

Protein CFTR se nachází v apikální membráně buněk submukózních žlázek dýchacích cest, v apikální i bazální části sekrotonických buněk v potní žláze, v epiteliálních buňkách zodpovědných za patogenezi CF, například v malých vývodech

pankreatu, v submukózních žlázkách bronchiolů, v malých biliárních vývodech a ve vývodech potních žláz. Byl nalezen také v Brunnerových žlázkách duodena, v submukózních žlázkách jejunoilea, kolon a v testes. Také se exprimuje i v průběhu ontogeneze, hlavně v mužském reprodukčním traktu (Zielenski, 2000).



Obrázek 2 Struktura CFTR proteinu (Tsui, 2011)

V důsledku poruchy funkce CFTR proteinu dochází k nadměrnému transportu chloridových a sodíkových iontů přes epiteliální membrány. Hydratace mukoidních sekretů v dýchacích cestách a vývodů pankreatu, která je podmíněna osmotickými mechanizmy, je tím porušena. Zvyšuje se viskozita, dochází k rekurentní obstrukci, produktivnímu a resorpčnímu zánětu a destrukci postižených orgánů, tj. plic, mužského rozmnožovacího systému a slinivky břišní nezvratnou fibrotizací (Welsh et al, 2001).

Viskozita sekretů v plicích bronchiolích se zvyšuje kvůli vysokomolekulární DNA, která je uvolňována rozpadlými buňkami při chronickém zánětu. Cystická fibróza je podmíněna kombinací resorpčního a sekretorického defektu chloridových, ale i sodíkových iontů. Hlavní patogeneze CF je způsobena inaktivitou chloridových a hyperaktivitou sodíkových kanálů (Welsh et al, 2001).

3.3 Mutace a varianty v genu CFTR

Doposud bylo objeveno více než 1300 alterací nukleotidové sekvence genu CFTR, vyskytující se v různých světových populacích. Jedná se pouze o mutace germinální (zárodečné). Somatické mutace nebyly v genu CFTR zatím nalezeny.

Mutace v genu CFTR jsou dědičné, proto se přenášejí z generace na generaci. Veškeré nalezené změny sekvence genu nelze považovat za mutace (Girodon-Boulandet et al, 2000).

Nejčastější a základní mutací je delece 3pb, která způsobuje ztrátu fenylalaninu na pozici 508 proteinu CFTR - F508del. Tato mutace se nachází celosvětově průměrně na 66 % CF chromozomů u všech testovaných pacientů s CF a je přes 50 000 let stará (Bobadilla et al, 2002).

Většina mutací se nachází po celé kódující sekvenci a jsou tak postiženy všechny jednotlivé funkční domény proteinu CFTR. Mutace v exonech 19 – 22 porušují funkci domény NBD2, v exonech 14 – 18 narušují fungování domény TM2, v exonu 13 postihují funkci „R“ domény, v exonech 9 – 12 narušují funkci domény NBD1 a v exonech 3 – 7 komplikují fungování domény TM1. Ze všech doposud známých mutací v genu CFTR je pouze 20 mutací celosvětově klinicky významných, např. F508del, R553X, G551D, W1282X, N1303K, R334W, R347P atd. Ostatní mutace se vyskytují vzácně a je obtížné je molekulárně geneticky vyšetřovat (Bobadilla et al, 2002).

Nejčastější mutací v genu CFTR je záměna aminokyselin („missense“ mutace), ta tvoří 42 % všech známých mutací genu a příkladem je mutace G551D. Posunové („frameshift“) mutace způsobují poruchy čtecího rámce tak, že vloží určitý počet nukleotidů, který nelze dělit třemi. Nalézáme je v 23 % všech případů a zástupcem je např. alela 2143delT. Nesmyslné („nonsense“) mutace tvoří předčasně stop kodón z původního kodónu náležité aminokyseliny. Vyskytují se v 17 % všech případů a typickým představitelem je např. mutace G542X a způsobují tvorbu nestabilní CFTR – mRNA. Sestřihové („splicing“) mutace jsou zodpovědné za abnormální sestřih exonů genu CFTR a jejich výskyt je 12%. Zástupcem je např. mutace 1898 +1 G→A (Bobadilla et al, 2002).

3.3.1 Třídy mutací genu CFTR

Klinickou diagnózu cystické fibrózy potvrzuje přítomnost dvou mutací genu CFTR, které mají maternální a paternální původ. Avšak nepřítomnost mutací nemusí diagnózu CF vylučovat. Mutace, u kterých lze prokázat spojitost s CF, se nazývají patogenní mutace. Klinicky závažné mutace v genu CFTR jsou provázané s pankreatickou insuficiencí a klasickou formou CF, mírné mutace jsou spojeny

s pankreatickou insuficiencí a se vzácnými formami CF. Na základě mechanismu molekulárních dysfunkcí se mutace CFTR genu dělí do tříd (Welsh et al, 2001).

Třída I. (Narušená syntéza proteinu CFTR, který tak chybí na apikální membráně.)

U těchto mutací dochází k blokaci syntézy nebo těžké alteraci struktury proteinu CFTR. Jsou to především nesmyslné mutace, např. alely G542X, R553X, R1162X a W1282X, které vloží předčasně stop-kodón do sekvence genu CFTR. Do první třídy se řadí také posunové mutace, např. alely 2143delT, 2184insA a 2183delAA→G, které utvoří zkrácenou verzi proteinu CFTR. Můžeme zde najít i některé sestřihové mutace (1898 +1 G→A) nebo záměny aminokyselin, které změni iniciační kodón translace. Výsledkem je absence proteinu CFTR na apikální membráně epitelálních buněk, protože dochází k rychlé degradaci zkrácených a dysfunkčních variant proteinu CFTR v endoplazmatickém retikulu. Tato třída mutací je spojována s pankreatickou insuficiencí a závažným průběhem CF (Zielenski, 2000).

Třída II. (Abnormální posttranslační glykosylace a intracelulární transport proteinu CFTR, spojený s jeho nepřítomností na apikální membráně.)

Při těchto mutacích dochází k omezení nebo blokaci vyzrávání, tzn. správnou posttranslační glykosylaci, výslednou terciální konformaci proteinu CFTR a jeho další transport na apikální membránu. Důsledkem je absence proteinu CFTR na apikální membráně epitelálních buněk a hlavním zástupcem je mutace F508del. Stejně jako u první třídy jsou mutace druhé třídy spojeny se závažným průběhem CF a pankreatickou insuficiencí (Bobadilla et al, 2002).

Třída III. (Porucha regulace proteinu CFTR, který je přítomný na apikální membráně.)

Při těchto mutacích dochází k postižení aktivace nebo regulační funkce proteinu CFTR jako chloridového kanálu. Blokuje se vazba ATP na NBD1 nebo NBD2, které zajišťují aktivaci a otevření/zavření iontového kanálu proteinu CFTR. Příkladem je mutace G551D. Tyto mutace jsou spojeny se závažným průběhem CF a pankreatickou insuficiencí (Welsh et al, 2001).

Třídy I – III mají minimální aktivitu nebo absenci proteinu CFTR a jsou spojeny s klasickou formou CF, tzn. se zvýšenými koncentracemi chloridů v potu, progresivním sino – pulmonálním onemocněním, exokrinní pankreatickou insuficiencí a mužskou neplodností (Zielenski, 2000).

Třída IV. (Snížená vodivost chloridového kanálu s normálním množstvím proteinu CFTR na apikální membráně, který má reziduálně zachovanou funkci chloridového kanálu.)

U těchto mutací dochází ke snížené vodivosti chloridového kanálu proteinu CFTR. Jedná se především o záměny aminokyselin, např. alely R117H, R347P a R334W, které postihují domény TM1 nebo TM2. Syntéza proteinu CFTR a jeho transport probíhají normálně, ale je porušený iontový kanál. Jsou to mírné mutace spojené s pankreatickou suficiencí a proměnlivějším průběhem sino – pulmonálního onemocnění (Bobadilla et al, 2002).

Třída V. (Redukovaná syntéza, zhoršený intracelulární transport a snížené množství plně funkčního proteinu CFTR na apikální membráně.)

Tady nalézáme různé typy sestřihových mutací, které způsobují nesprávný nebo neefektivní sestřih mRNA genu CFTR. Tyto mutace umožňují syntézu plnohodnotné CFTR – mRNA ve větším množství, což snižuje zastoupení proteinu na apikální membráně. Zástupcem je např. mutace 3849+10kb C→T. Tato třída mutací je spojována s mírným průběhem CF, mužskou fertilitou, hraničními koncentracemi chloridů v potu a s variabilním průběhem sino – pulmonálního onemocnění (Welsh et al, 2001).

Třída VI. (Ztráta regulační funkce dalších iontových kanálů.)

Tyto mutace postihují schopnost regulace dalších iontových kanálů, např. epiteliálního sodíkového kanálu proteinem CFTR. Ztráta regulační aktivity může ovlivnit vývoj CF. Příkladem je mutace G551D, která patří také do třetí třídy (Zielenski, 2000).

Třída VII. (Snížená stabilita jinak plně funkčního proteinu CFTR na apikální membráně.)

Ke snížené stabilitě jinak funkčního proteinu dochází kvůli zkrácení karboxylového konce proteinu CFTR o přibližně 70 – 100 bp. Jsou to převážně nesmyslné a posunové mutace nacházející se na konci genu CFTR, např. alely Q1412X nebo 4396delTC. Jedná se o mutace spojené s méně závažným průběhem onemocnění (Girodon-Boulandet et al, 2000).

Mutace z tříd IV – VII se častěji nacházejí u atypických, monosymptomatických variant CF (Zielenski, 2000).

3.4 Faktory uplatňující se v patogenezi cystické fibrózy

3.4.1 Esenciální mastné kyseliny a jejich deriváty

Esenciální mastné kyseliny mají za úkol zvyšovat fluiditu buněčných membrán. Jejich příjem se snižuje koncentrace cholesterolu, proto jsou důležité v prevenci koronárních nemocí. Důležité esenciální mastné kyseliny jsou kyselina linolová a linolenová, z kterých vznikají polyenové kyseliny, např. kyselina dokosaheptaenová (DHA). U CF je již dlouho popisován deficit esenciálních mastných kyselin a je definován jako snížení koncentrace kyseliny linolové a α -linolenové, klinický projev ovšem nemá (Strandvik et al, 2001).

DHA je nepostradatelná pro funkci kardiovaskulárního, imunitního a nervového systému. Má pozitivní účinky na artritidu, hypertenzi, deprese, aterosklerózu, některé nádory, infarkt myokardu, začínající diabetes, rozvoj mozku i paměti. Biologický účinek esenciálních mastných kyselin nezáleží na jejich absolutní hladině, ale na poměru mezi nimi. Kyselina arachidonová spolu s DHA se podílejí na regulaci zánětu, ovlivňují ho pomocí úpravy membránových lipidů vedoucí ke zvýšené koncentraci polyenových kyselin. Nemocní s CF mají značně nízkou koncentraci kyseliny linolové a DHA v sérových fosfolipidech (Freedman et al, 2000).

3.4.2 Manózu vázající lektin

Manózu vázající lektin (MBL) je významný protein, který se podílí na vrozeném imunitním systému. Patří do skupiny proteinů, které se podílí na specifické vazbě na cílové molekuly. Je schopný se vázat na polysacharidové struktury, které se nacházejí na povrchu mikrobů. MBL bakterie opsonizuje aktivací komplementu pomocí lektinové cesty nebo je neutralizuje. MBL se řadí do skupiny plazmatických kolektinů (C-typ lektinu s kolagenu podobnou doménou) a k jeho syntéze dochází v játrech. Gen MBL je lokalizován na chromozomu 10 – MBL2 (Kilkpatrick, 2002).

U pacientů trpících CF, kteří mají nízkou hladinu MBL byly již v 8 letech mírně snížené hodnoty funkčního vyšetření plic a do 16 let u nich došlo k následnému zhoršení. U pacientů s normální hladinou MBL byly hodnoty funkčního vyšetření plic konstantní. Vliv MBL se zvyšuje se stářím. Normální hladiny MBL nezabraňují

kolonizaci bakterií *Pseudomonas aeruginosa*, protože MBL je syntetizován v játrech a do zánětlivého ložiska se dostává pozdě (Garred et al, 2002).

Burkholderia cepacia vyvolává závažnější zánět než *Pseudomonas aeruginosa* u pacientů s CF, MBL je proto v dýchacích cestách prokazován častěji. MBL se váže na *B. cepacia* a probíhá zahájení aktivace komplementu. To může vést k přímému zničení mikroba nebo k jeho fagocytóze (Davies et al, 2003).

3.4.3 α_1 – antitrypsin

Proteinázy, které se uvolňují z neutrofilů, mají mimo jiné za následek chronický zánět dýchacích cest a jejich postupující poškození. α_1 – antitrypsin (α_1 – AT) je jeden z inhibitorů inaktivující elastázy produkované neutrofily. Je syntetizován v játrech. V plazmě nemocných CF a v respiračních sekretech byly prokázány normální i zvýšené hodnoty α_1 – AT (Mahadeva et al, 2001).

Alely genu α_1 – AT vyvolávající mírný až středně závažný nedostatek proteinu α_1 – AT jsou spojeny s mírnějším průběhem CF než u pacientů s normální hladinou α_1 – AT. Možné vysvětlení je skutečnost, že při mírném nedostatku proteinu α_1 – AT se dříve uplatňuje jeho regulační vliv na celý průběh zánětlivého procesu, rozsah apoptózy a konečné baktericidie (Mahadeva et al, 2001).

3.4.4 Tumor nekrotizující faktor α

Tumor nekrotizující faktor α (TNF α) je prozánětlivý cytokin ovlivňující neutrofily ovládaný zánět nacházející se v dýchacích cestách nemocných s CF a je produkován především makrofágy. Daný gen je lokalizován v oblasti hlavního histokompatibilního komplexu. TNF α se skládá ze dvou alel, častější TNF1 a méně častá TNF2, která je spojena s horší funkcí plic u CF (Yarden et al, 2005).

4 Diagnostika

Diagnostika CF se určuje na základě přítomnosti jednoho nebo více charakteristických klinických příznaků, pozitivního novorozeneckého screeningu, rodinné anamnézy, laboratorním průkazem zvýšené funkce proteinu nebo genu CFTR, prokázanou poruchou transportu elektrolytů nosním epitelem nebo přítomností dvou patogenních mutací v genu CFTR (Orenstein et al, 2000).

4.1 Screening

U CF se provádí novorozenecký screening, který slouží k brzkému objevení nemoci, a antenatální, který má za úkol odhalit rizikové páry dvou nosičů a upozornit je na možnost narození nemocného potomka (Wald, 2001).

4.1.1 Novorozenecký screening

Nejčastěji využívaný test v novorozeneckém screeningu je stanovení koncentrace imunoreaktivního kationického trypsinogenu (IRT). Trypsinogen je produkován pankreatickými aciny novorozenců a u CF kvůli blokaci pankreatických vývodů proniká do cirkulace, kde lze prokázat IRT testem. S rostoucím věkem hladina IRT klesá, protože pankreatické aciny neprodukují dostatek enzymu a test se již neprovádí. Test se provádí mezi 72. – 96. hodinou života novorozenců ze suché kapky krve. U CF je hodnota IRT zvýšena, větší než 60 µg/l (Castellani et al, 2000).

4.1.2 Antenatální screening

Vyšetření se provádí v rizikových rodinách u všech dospělých členů a u partnerů nemocných s CF. Kaskádový screening napříč širokým příbuzenstvem nemocných CF je velmi užitečný. Pomůže odhalit mnoho heterozygotů. Screening je nutné provádět také v případě dárců pro *in vitro* fertilizaci (Brock, 2000).

4.2 Potní test

Cystická fibróza bývá diagnostikována u kojenců, u kterých se objevují opakované respirační infekce a špatné prospívání, na základě potního testu. Koncentrace chloridů v potu se pohybuje okolo 90 mmol/l. Potní test závisí na stimulaci pocení pilokarpinovou iontoforézou (znázorněna na obrázku 3), kvantitativním stanovení koncentrace chloridů a ve sběru potu (Houštěk et al, 1983).

Pilokarpinová iontoforéza se vyšetřuje na předloktí pravé paže, využívá se bateriový zdroj. Je důležité, aby vrstva mulu pod elektrodami byla dostatečně vysoká, aby byl mul řádně nasát roztokem pilokarpinu a aby byla velikost elektrod dostatečně velká. Je nutné dodržovat polaritu elektrod. Umístí se elektrody a pustí se stejnosměrný proud. Elektroforéza probíhá deset minut. Sběr potu se provádí pomocí filtračního papírku. Koncentrace chloridů se stanovuje v eluátu z filtračního papírku, hodnota 70 mmol/l pravděpodobně znamená CF. S rostoucím věkem se také zvyšuje koncentrace chloridů v potu. Pozitivní potní test většinou značí CF, ovšem negativní výsledek diagnózu nevyklučuje (Vávrová et al, 2001).



Obrázek 3 Pilokarpinová elektroforéza (Redenge, 2013)

4.3 Molekulárně genetické vyšetření zvýšené funkce genu pro cystickou fibrózu

Molekulárně genetické vyšetření objeví dvě těžké mutace v genu CFTR. Polovina pacientů jsou homozygoti s nejčastější mutací F508del (Vávrová et al, 2001).

Vyšetření mutací v genu CFTR se provádí pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR), proto stačí jen malé množství vzorku. Používá se venózní krev odebraná do zkumavek, které obsahují jako protisrážlivé činidlo EDTA nebo citrát sodný. Heparin se v tomto případě nepoužívá, protože inhibuje DNA polymerázu *Taq*, která se využívá při PCR (Zielenski, 2000).

Molekulárně genetickou diagnostiku lze rozdělit na přímou a nepřímou. Přímá diagnostika vyšetřuje mutace a varianty v genu CFTR. Nepřímá diagnostika vyšetřuje

extragenové a intragenové markery, které segregují s mutacemi v genu CFTR. Rozděluje se také na prenatální a postnatální. U molekulárně genetického vyšetření se mohou objevit tři výsledky: nález dvou patogenních mutací (značí CF), nález jedné patogenní mutace (pravděpodobná CF) nebo není mutace nalezena (CF nelze vyloučit). Před vyšetřením by měl být proveden potní test (Gomez et al, 2000).

4.4 Transepiteliální rozdíl potenciálů

Aktivní transport iontů (sodíku a chloridů) buněčnými membránami zajišťuje složení tekutiny na povrchu sliznic a způsobuje generaci transepiteliálního rozdílu potenciálů, který lze měřit mezi epitelem nosní sliznice a podkožím *in vivo*. Rozdíl nosních potenciálů se měří jako rozdíl potenciálů mezi měrnou a srovnávací elektrodou. Obě elektrody se připojí k voltmetru pomocí dvoucestného katétru s vysokým odporem a protékají jimi různé roztoky. Naměřené hodnoty se vyhodnocují ve formě grafu. Pro CF musí být rozdíl potenciálů 50 mV, fyziologická hodnota je okolo 15 mV (Alton et al, 1990).

5 Klinické projevy cystické fibrózy

Příznaky, které upozorňují na diagnózu CF, jsou: syndrom ztráty solí (akutní ztráta solí), chronická metabolická alkalóza, obstruktivní azoospermie u mužů, chronické sinopulmonální onemocnění s kolonizací nebo infekcí mikroby typickými pro respirační onemocnění u CF, chronické onemocnění vedlejších dutin nosních, endobronchiální onemocnění, chronický kašel, produkce sputa, obstrukce dýchacích cest s hvízdáním a hyperinflací, poruchy gastrointestinálního traktu a stavu výživy, střevní postižení, postižení pankreatu, jaterní postižení, neprospívání, hypoproteinemie, komplikace z deficitu vitaminů atd. (Orenstein et al, 2000).

5.1 Patogeneze respiračního onemocnění

Základním defektem CF je porušená funkce CFTR genu, která vyvolává spoustu patofyziologických dějů vedoucích k závažnému onemocnění dýchacích cest. CFTR má vliv na usídlení infekce a mukociliární clearance. Základním problémem respiračního onemocnění u CF je chronická endobronchiální infekce způsobená patogeny, např. *Pseudomonas aeruginosa*. Pochody, které se odehrávají v dýchacích cestách pacientů s CF, mají za následek bronchiální obstrukce, infekce a zánět, vedou k poškození plicní tkáně, respiračnímu selhání a vzniku bronchiektázií (Mahadeva et al, 2000).

5.1.1 Poškození dýchacích cest a mukociliární clearance vlivem porušené funkce CFTR proteinu

CF v první řadě postihuje dýchací cesty a submukózní žlázy, kde se CFTR protein exprimuje a mění makromolekulární složení sekretů. Tím ovlivňuje jejich viskozitu, hydrataci gelu a nepříznivě působí na mukociliární clearance. Krátce po narození se rozvíjí infekce s četnou odpovědí neutrofilů v peribronchiálním a endobronchiálním prostoru. Tvoří se mukopurulentní sekret, který ucpává malé a střední bronchy. Jedná se o primární zánětlivou odpověď, kterou lze pozorovat u akutního zánětu (Gibson et al, 2003).

5.1.2 Zánět vedlejších dutin nosních (sinusitis)

Onemocnění horních cest dýchacích, především chronická sinusitis, patří mezi časté projevy CF. Zhoršení postižení plic může být následkem zánětlivých změn ve vedlejších dutinách nosních. Dutina nosní je vystlána sliznicí, která dále pokračuje do

vedlejších nosních dutin. Respirační epitel je při CF porušen. Dochází k zahuštění extracelulárních tekutin vlivem zvýšeného mechanismu transportu iontů a hlen se stává 30 – 60x viskóznější. Výsledkem mukostázy je chronická sinusitis. Nejčastější patogeny chronického zánětu vedlejších dutin nosních nemocných s CF jsou: *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* nebo anaerobní flóra. Pacienti s CF mají také vyšší náchylnost k virovým onemocněním (Watelet et al, 2000).

5.1.3 Nosní polypóza

Nosní polypy (znázorněné na obrázku 4) jsou nenádorová zduření v oblasti nosní sliznice a vedlejších nosních dutin. Rizikovou skupinou pro vznik nosních polypů jsou pacienti s CF, alergií, chronickým zánětem vedlejších dutin nosních, astmatem a citlivostí na aspirin. Jedná se o hladké, semitransparentní, gelatinózní, fialové nebo bledé hruškovité vaky, které vycházejí z oblasti čichových sklípků. Jsou lemovány respiračním, přechodným nebo dlaždicovým epitelem. Objevují se také zánětlivé buňky se složkou eozinofilů. Výskyt polypů je častější u dospělých jedinců. Příčinou nosní polypózy u pacientů s CF je pravděpodobně perzistentní infekce paranazálních dutin, kterou způsobuje velmi viskózní sekret a následná porucha mukociliárního transportu (Henriksson et al, 2002).



Obrázek 4 Nosní polypy (Vinš, 2013)

5.1.4 Bronchiektázie

Bronchiektázie je patologicko-anatomické abnormální rozšíření bronchů. Může se projevovat opakovanými bronchitidami, při kterých dochází ke každodennímu vykašlávání mukoidního nebo hnisavého sputa. Příčinou vzniku je chronická

endobronchiální infekce a zánět dýchacích cest. Nejčastěji se nachází v horním laloku, v pravém středním laloku, v lingule a v apikálních segmentech dolních laloků. Bronchiektázie může být příčinou vzniku pneumotoraxu. Objevuje se až u dospělých pacientů s CF (Sheppard et al, 2000).

5.1.5 Atelektáza

Atelektáza vznikne při ucpání bronchiálního lumen hlenovou zátkou. Častěji se nacházejí v pravé plicí, kde může dojít ke kolapsu celého laloku. Většinou se vyskytuje u dětí mladších 5 let. U kojenců se může atelektáza objevit jako první příznak CF. Pokud trvá delší dobu, poškozuje trvale plicní tkáň v nevzdušné oblasti (Marshall et al, 2000).

5.1.6 Pneumotorax

Pneumotorax je velmi závažnou komplikací CF. Vzniká spontánně nebo při zavádění centrálního žilního katétru. Příčinou spontánního pneumotoraxu je většinou prasknutí subpleurálních bul, které se nacházejí v horních lalocích plic. Únik vzduchu z prasklé buly vyvolává pneumotorax. Vyskytuje se převážně u dospělých pacientů, častěji u mužů. Může být také vyvolán tělesnou námahou, intenzivním cvičením nebo potápěním. Projevuje se náhlou bolestí na hrudníku vystřelující do ramene a dušností. Potvrdí se ale až při rentgenovém vyšetření (Yankaskas et al, 1999).

5.1.7 Hemoptýza

Hemoptýza vzniká prasknutím cév v granulační tkáni dýchacích cest, které jsou změněny zánětem, nebo rupturou bronchiálních arterií, které hypertrofují v bronchiektatických dutinách. Nitky krve se objevují často i ve sputu menších dětí, mohou pocházet i z nosu nebo horních cest dýchacích. Za masivní hemoptýzu se označuje ztráta více než 240 – 300 ml krve/24 hodin, zapříčiněná narušením bronchiální arterie. Ke vzniku hemoptýzy může také přispívat deficit vitamínu K při malabsorpci, jaterní onemocnění s trombocytopenií nebo porucha destiček vyvolaná léčbou (Yankaskas et al, 1999).

5.1.8 Respirační selhání

V pokročilé fázi CF dochází k poruše základní funkce dýchacího ústrojí (výměně plynů v plicích). Hypoxická respirační insuficience je obvyklým příznakem.

Hypoxemie je zapříčiněna chronickým zánětem, vede k vazokonstrikci plicních cév a plicní hypertenzi. Hyperkapnická respirační insuficience vzniká náhle při vážných komplikacích např. pneumotorax nebo hemoptýza. Kvůli svalové slabosti je omezena schopnost udržet adekvátní ventilaci plic. Pro respirační selhání je charakteristická dušnost, zhoršení kašle, nechutenství a bolest hlavy (Hodson, 2000).

5.1.9 Alergická bronchopulmonální aspergilóza

Alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA) je způsobena aspergily, což jsou ubikviterně se vyskytující plísňe. Je možné je izolovat z půdy, vody a hnisajícího organického materiálu. Ke kolonizaci nebo onemocnění dýchacího ústrojí dochází po inhalaci konidií aspergilů, především *Aspergillus fumigatus*. Výskyt ABPA u pacientů s CF se uvádí okolo 10 % (Menz et al, 2000).

Vytvářejí se hlenové zátky s obstrukcí dýchacích cest a atelektázou okolního plicního parenchymu. Objevuje se také zánětlivé poškození bronchiální stěny a ireverzibilní obstrukční ventilační porucha. V plicním parenchymu dochází k eozinofilním pneumoniím a k následné fibróze. U aktivního onemocnění se objevuje horečka, hubnutí, slabost, dušnost, kašel s hnědavým sputem, pískoty, může se také vyskytovat pleurální bolest a drobná hemoptýza (Menz et al, 2000).

5.1.10 Paličkovité prsty

Paličkovité prsty (viz obrázek 5) jsou přítomny u plicních onemocnění, vrozených srdečních vad, karcinomů, Crohnovy choroby, infekční endokarditidy, imunodeficiencí, hepatopulmonálního syndromu a ulcerózní kolitidy. Inspekci se zjišťuje zvětšené zaoblení nehtů, houbovitá konzistence nehtového lůžka, změna úhlu mezi nehtem a kůží větší než 180° (fyziologický úhel je okolo 160°) a rozšíření distálního článku prstů. Měření se provádí pomocí kalipera. Paličkovité prsty se objevují asi u 80 % pacientů s CF a výskyt se zvyšuje s rostoucím věkem (Husarik et al, 2002).



Obrázek 5 Paličkovité prsty (Mark, 2019)

5.2 Patogeneze onemocnění gastrointestinálního traktu a exokrinního pankreatu

U CF je charakteristická zvýšená sekrece elektrolytů, tekutin a makromolekul v exokrinních žlázách. Onemocnění zasahuje více orgánů včetně respiračního systému, střeva, potních žláz, pankreatu a pohlavního ústrojí mužů (Zielenski, 2000).

5.2.1 Patologie exokrinního pankreatu

Většina pacientů s CF má patologicky změněný pankreas. Při těžkém poškození se objevuje ztráta acinárních buněk, poškozená tkáň je nahrazena tkání tukovou a fibrózní. Mohou se také vyskytovat malé nebo větší cysty. Pankreatický sekret má nižší obsah vody a bikarbonátů, ale obsahuje více bílkovin, především albuminu. To je zapříčiněno absencí nebo poruchou funkce CFTR chloridových kanálů na apikálním povrchu epitelu vývodů pankreatu (Jaffe et al, 2002).

5.2.2 Fibrotizující kolonopatie

Fibrotizující kolonopatie je zúžení v oblasti vzestupného tračníku. Charakteristické jsou změny v mukóze a submukóze způsobené zánětem. Onemocnění je způsobeno vysokými dávkami pankreatické substituce (Gremse et al, 2001).

5.2.3 Mekoniový ileus

Mekoniový ileus je nejčastější projev u pacientů s CF, trpí jím přibližně 10 - 15 % nemocných. Způsobuje ho střevní obstrukce s abnormálně viskózní smolkou.

Vyvíjí se v oblasti tenkého střeva ve druhém trimestru těhotenství. Klinické projevy po porodu jsou: zvětšené břicho, zvracení, intolerance stravy a neodchází smolka (Lazaridis et al, 2001).

5.2.4 Invaginace

Invaginace neboli vchlípení se projevuje bolestmi břicha, zvracením a krvácením z rektu. Příčinou je zahuštěný střevní obsah, který se uchytí na stěnu sliznice. Invaginací trpí přibližně 1 % pacientů s CF (Lazaridis et al, 2001).

5.3 Patogeneze onemocnění jater a žlučových cest

Onemocnění jater a žlučových cest pacientů s CF probíhá v epitelu extra a intra hepatálních žlučových cest. CFTR protein byl objeven převážně na povrchu membrány buněčného epitelu žlučovodu a žlučníku. Nebyl ale prokázán na hepatocytech, proto je tvorba žluči na žlučovém pólu u pacientů v pořádku (Akata, 2002).

5.3.1 Hepatopatie související s cystickou fibrózou

Hepatopatie se nejprve projeví zvětšením jater nebo sleziny, které se objeví při vyšetření ultrazvukem nebo při biochemických testech. U pokročilé cirhózy mohou být játra malá a nelze nahmatat jejich okraj. Pokud lze nahmatat slezinu, jedná se o patologický nález. Při včasné diagnostice a léčbě nemoci se steatóza jater nevyskytuje. Polovina pacientů s CF trpí hepatopatií (Akata, 2002).

5.4 Diabetes mellitus spojený s cystickou fibrózou

U pacientů s CF trpících také diabetem je těžší průběh nemoci, vyšší úmrtnost, horší postižení plic a špatná výživa. Výskyt diabetu ovlivňuje věk pacienta, zatímco u dětí do 18 let je pouze 1% výskyt, u dospělých je to 12 – 34% (Lanng et al, 2000).

5.5 Potní žlázy

První příznak CF, který můžeme v literatuře nalézt, je porušená funkce potních žláz. V knihách se objevují zmínky o vážně nemocných dětech s výrazně slaným potem. Dodnes se v diagnostice CF využívá potní test jako základní vyšetření, především pro své jednoduché a bezbolestné provedení. Potní test může odhalit regulační mechanismy CFTR genu a neprůchodnost pro chloridy (Vospělová et al, 2002).

Pot se tvoří jako izotonický roztok v klubičku ekrinní potní žlázy. Pacienti s CF mají stejné složení i objem potu jako zdravý jedinec, obsahuje 140 mmol/l NaCl. Do vývodů vstupuje tento roztok a dochází ke zpětnému vstřebávání soli. Sodík proniká apikální membránou do cytoplazmy buňky na vývod potní žlázy. Z vývodu je aktivně transportován pomocí sodno-draselné pumpy. Chloridy jsou přenášeny pasivně. Konečná koncentrace NaCl je méně než 40 mmol/l. Pacienti s CF mají stejný obsah NaCl, který vstupuje do vývodů i stejný obsah transportovaného sodíku. Liší se však množstvím chloridů kvůli jejich neprůchodnosti přes epitel vývodů. Vzniká elektrický gradient, který způsobuje zpětné vstřebávání sodíku do vývodu a následně vzniká vyšší koncentrace soli obsažená v potu (Fustik et al, 2002).

Pacient s CF ztrácí potem pětkrát větší množství soli než zdravý člověk, proto se mohou na kůži objevovat krystaly a docházet ke korozi kovů zapříčiněnou potem nemocného. Porucha potních žláz je u pacientů vzácná, ale velmi nebezpečná. K jejímu vzniku může přispět nedostatek soli v jídle, nadměrné vylučování, stres a infekce. Porucha se projevuje dehydratací, anorexií, zvracením a vysokou teplotou. Zvýší se sekrece antidiuretického hormonu, vstřebávání sodíku v ledvinách a dochází ke snížení diurézy. Pacienti trpící CF si musí dávat pozor na dostatečný příjem soli v potravě (Vospělová et al, 2002).

5.6 Pohlavní orgány

5.6.1 Muži

Většina mužů s CF (97 - 98 %) je neplodná, to je zapříčiněno azoospermií (nepřítomnost spermií v ejakulátu). Neplodnost mužů je jedním z příznaků mutace CFTR genu. V chámovodu a nadvarletí se exprimuje CFTR protein a ovlivňuje jejich sekrety. Ejakulát má vyšší koncentraci kyseliny citronové, nižší pH, vyšší aktivitu kyselých fosfatázy, menší objem a nižší koncentraci fruktózy. Puberta je u chlapců posunuta o dva roky. Sexuální aktivita je obvykle v normě (Meng et al, 2001).

5.6.2 Ženy

V pohlavních orgánech žen je CFTR protein exprimován ve sliznici děložního čípku, vejcovodů a děložní dutiny. Sekret děložního hrdla má snížený obsah sodíku, vody a nedochází k jeho cyklickému zvýšení hydratace při ovulaci. Děložní dutina, žlásky a kanál jsou vyplněny viskózním hlenem, který ztěžuje průchodnost spermií a

snižuje plodnost žen s CF. Schopnost otěhotnět znepříjemňují také časté cysty na vaječnicích a zmenšená děloha. I u dívek je puberta posunuta o dva roky. Polovina pacientek s CF má nepravidelný menstruační cyklus (Muller et al, 2002).

5.7 Kardiovaskulární potíže spojené s cystickou fibrózou

5.7.1 Cor pulmonale

Cor pulmonale (plicní srdce) je nejčastější kardiovaskulární komplikace u pacientů s CF. Kvůli onemocnění plic dochází k hypertrofii, může se vyskytnout i dilatace pravé komory. Jednou z hlavních příčin cor pulmonale je zvýšený tlak v plicní tepně, který se objevuje jako následek opakované nebo chronické hypoxie. Při poklesu kyslíku dochází v plicních arteriolách k vazokonstrikci. Ta způsobí přerozdělení průtoku krve do oblastí plic, které jsou lépe ventilované a snižuje arteriální hypoxemii. U nemocných s těžkou plicní formou CF dochází k muskularizaci a fibróze arteriol. V dalším progresu nemoci může dojít k ubývání plicní tkáně a nejmenších tepének (Riedel, 2002).

Asi u jedné třetiny pacientů s CF se objevuje plicní hypertenze, jedná se o těžší případy s vážnějším poškozením plic. U těchto pacientů se také objevuje snížení systolické funkce pravé komory, ale její selhání nastat nemusí. Příčinou cor pulmonale může být také fyzická zátěž, obstrukce horních dýchacích cest, zvýšená viskozita krve nebo spánková desaturace (Bright – Thomas et al, 2002).

5.7.2 Kardiomyopatie

Kardiomyopatie je vzácná komplikace CF, která bývá důvodem náhlého úmrtí většinou nediodagnostikovaných pacientů do tří let věku. Ve střední části levé komory se nacházejí anatomické změny, především oblasti nekrózy nebo fibrózy, které ale nejsou obklopeny zánětlivými nebo vaskulárními změnami. Příčina kardiomyopatie není známa. Jedna z teorií je absence látek, které jsou nezbytné pro trofiku myokardu: selen, sukcinyldehydrogenáza, hořčík, bílkoviny, vápník, vitamíny B₁ a E. Druhá teorie pojednává o uvolňování mediátorů, které při poruše pankreatu aktivují kininový systém (Zebrak et al, 2000).

5.8 Renální potíže

Renální potíže jsou u CF ojedinělé, dlouho se předpokládalo, že CF ledviny neovlivňuje. Nakonec se však ukázalo, že CFTR protein se značně exprimuje v epitelu

ledvinných tubulů, proximálního i distálního. Ve sběrných kanálcích a glomerulech CFTR protein objeven nebyl. Jeho exprese v ledvinách nemá výrazný funkční význam. Glomerulární funkce a renální průtok plazmy jsou u pacientů s CF v normálu. CFTR protein zaujímá funkci chloridového kanálu a mutovaný, nefunkční CFTR je z části kompenzován jinými kanály. Po podání infuze s fyziologickým roztokem pacientovi s CF dochází ke zvýšení průtoku krve, zvýšení glomerulární filtrace a zpětnému vstřebávání sodíku v proximálním tubulu. Pokud ztrácejí pacienti hodně soli potem nebo je snížený příjem sodíku, snižuje se vylučování sodíku ledvinami (Koch, 2000).

Klinicky významné je spojení mezi vylučováním léků a funkcí ledvin. Pacienti s CF mají vyšší clearance některých léků, převážně antibiotik a nižší sérovou koncentraci. Dieta s převládající složkou tuků může ovlivnit ledvinou clearance (Soyka et al, 2000).

5.9 Štítná žláza u pacientů s cystickou fibrózou

Poruchy štítné žlázy u CF se nevyskytují často, ale musí se jim také věnovat náležitá pozornost. U pacientů užívajících expektorancia, léky podporující uvolnění a odstranění hlenu z dýchací soustavy obsahující jód, se objevuje struma až u 85 % případů. U CF se můžeme setkat s amyloidózou. Amyloid se ukládá v důsledku chronické infekce a může způsobit zvětšení štítné žlázy a její následnou hypofunkci. Pokud není zvětšení štítné žlázy řádně léčeno, dochází ke kompresi průdušnice a zhoršuje se dýchání (Koch, 2000).

5.10 Nervový systém

Primárně není u CF nervový systém porušen, můžou se však objevit sekundární komplikace spojené s CF. Dříve se objevoval zvýšený nitrolební tlak, pravděpodobně v důsledku nedostatečného příjmu vitamínu A. Deficit vitamínu A vedl ke zvětšení tvrdé mozkomíšní pleny a špatnému vstřebávání cerebrospinální tekutiny, což mělo za důsledek zvětšení nitrolebního tlaku. Při častém podávání ototoxických antibiotik může dojít k neurosenzorické ztrátě sluchu. Avitaminóza vitamínu A může způsobit šeroslepost až noční slepotu (Piltcher et al, 2003).

6 Léčba cystické fibrózy

6.1 Inhalační léčba

U pacientů s CF se v dýchacích cestách hromadí hlen, který zužuje průsvit bronchů, usnadňuje vznik infekce, porušuje mukociliární clearance a vede k hyperinflaci. Proto je snaha o odstranění hlenu prvním krokem léčby. Inhalační léčba slouží k tomu, aby se účinné léky dopravily přímo na sliznici dýchacích cest. K tomuto účelu se používají nebulizační přístroje – inhalátory (příklad inhalátoru je uvedený na obrázku 6), které mění tekutý lék na jemnou suspenzi malých částic. Nemocní s CF inhalují řadu léků: antibiotika, steroidy, amilorid, bronchodilatační léky, DNázy, mukolytika, hypertonickou sůl, antiproteázy. Účinnost je ovlivněna správnou technikou inhalace (Scheuch et al, 2002).



Obrázek 6 Inhalátor (Chironax, 2019)

6.2 Mukolytika

Mukolytika jsou léky, které mají za úkol zředovat hlen tím, že štěpí strukturu mucinů obsažených v sekretu. Nejrozšířenější je *N*-acetylcystein, který narušuje disulfidické vazby glykoproteinů a tím snižuje viskozitu hlenu. Používá se také hypertonický roztok soli, který zlepšuje mukociliární clearance. Amilorid se podává kvůli jeho funkci blokovat reabsorpci sodíku, ovšem jeho nevýhodou je krátká doba působení. Uridintrifosfát podporuje transport chloridů. Rekombinantní lidská DNáza se osvědčila pro chronickou udržovací léčbu všech pacientů s CF. Štěpí gelovou frakci hlenu, ze které se následně uvolní fosfolipidy a zvýší se obsah volné vody. To zapříčiní změnu povrchu hlenu alepší se clearance kašlem i řasinkami (Ballman et al, 2002).

6.3 Bronchodilatancia

Bronchodilatancia se podávají pacientům s CF na rozšíření dýchacích cest a pro zlepšení mukociliární clearance. Všem nemocným se rozvíjí obstrukce dýchacích cest. Bronchiální hyperreaktivita se objevuje v průběhu interkurentního infektu a při zhoršené funkci plic. Bronchodilatační inhalační léky se podávají před fyzioterapií, inhalací některých antibiotik, při obstrukci s pískáním, bronchiolitidě a akutních respiračních exacerbacích (Salvatore et al, 2002).

6.4 Léčebná rehabilitace

Léčebná rehabilitace je základ léčby CF, udržuje průchodnost dýchacích cest a ostatní léčebné postupy bez ní nejsou účinné. Respirační fyzioterapie je nutná po celý život pacientů s CF. Drenážní techniky respirační fyzioterapie mají za úkol snižovat bronchiální obstrukci, zlepšovat průchodnost dýchacích cest, zlepšovat ventilační parametry a zamezovat zhoršení funkce plic. Pohybová terapie obnovuje správné pohyby spojené s dýcháním, které je nutné budovat už od nejmenších dětí trpících CF (Máček et al, 2002).

6.5 Očkování

Očkování je pro pacienty s CF důležitou součástí obrany proti mnoha bakteriálním i virovým infekcím. U dětí s CF platí stejná pravidla pro očkování jako u zdravých dětí a měly by se očkovat všemi doporučenými vakcínami. Také se doporučuje nemocným s CF každoroční očkování proti chřipce. Chřipkový virus může způsobit závažné komplikace. Jiná očkování se nedoporučují (Lucidi et al, 1996).

6.6 Dlouhodobá domácí oxygenoterapie a neinvazivní ventilační podpora

Dlouhodobá domácí oxygenoterapie spočívá v pravidelném podávání kyslíku minimálně 15 hodin denně. Je indikována u pacientů s chronickou respirační insuficiencí. Je prováděna koncentrátory kyslíku nebo systémy s tekutým kyslíkem. Snižuje riziko plicní hypertenze, zlepšuje ventilaci a odstraňuje oxid uhličitý. Podávání kyslíku během cvičení zlepšuje hypoxemii a zvyšuje výkonnost. Neinvazivní ventilační podpora umožňuje nemocným překonat čekací dobu před transplantací plic (Marshall et al, 2000).

7 Výživa pacientů s cystickou fibrózou

Energetický příjem pacienta s CF ve správném výživovém stavu by měl být podle závažnosti jeho onemocnění o 30 – 50 % denně vyšší, než fyziologické hodnoty pro jeho věkovou kategorii v závislosti na pohlaví. Pokud nemocný trpí infekcí, podvýživou nebo zvýšenou dechovou námahou, doporučený kalorický příjem se zvyšuje až na 150 – 200 % fyziologické hodnoty. Energetická spotřeba pacienta se musí brát s ohledem na různé faktory: stav výživy, fyzická aktivita, věk a pohlaví, stupeň pankreatické nedostatečnosti a funkce plic. Děti, trpící plicními infekcemi, potřebují až o polovinu více energie než zdravé děti. Správnost konzumované stravy se pravidelně ověřuje měřením a vážením pacienta (Sabolová, 2010).

Tuky jsou v potravě pro člověka největší zdroj energie, proto jsou v jídelníčku pacientů s CF neomezené. V ideálním případě by denní strava pacienta měla obsahovat 35 – 40 % jídla s vysokým obsahem tuků. Potraviny s vysokým obsahem tuku jsou rostlinné oleje, smetana, ořechy, máslo, sýry, semena, majonéza, avokádo, strouhaný kokos a smažené pokrmy. První půl rok života dítěte zabezpečuje množství tuků mateřské mléko. Bílkoviny jsou důležité pro vývoj lidského organismu a růst, proto je pacientům s CF doporučován zvýšený příjem bílkovin. Potraviny obsahující velké procento bílkovin jsou: maso, drůbež, ryby, sýry, vejce, luštěniny, sójové potraviny a ořechy. Sacharidy by měly zastupovat 45 – 50 % denního energetického příjmu pacientů. Doporučovány jsou především komplexní sacharidy, které se štěpí v organismu postupně, a glukóza se dostává do organismu v malých dávkách. Tyto sacharidy jsou v celozrnném pečivu, těstovinách, ovesných vločkách a rýži. Vlákna je důležitým prvkem výživy, protože na sebe v organismu váže vodu a toxické látky, čímž podporuje správnou funkci střev. Vlákna je obsažena v ovoci, zelenině, luštěninách, oříškách a v celozrnných obilninách. Při zvýšeném příjmu vlákniny, musí být zvýšen i příjem tekutin, jinak může docházet k ucpání střev. Pacienti s CF trpí nedostatkem vitamínu rozpustných v tucích, proto je nutné denní doplňování pomocí vitamínových preparátů (Sabolová, 2010).

8 Výskyt cystické fibrózy

Cystická fibróza je nejčastější vážné autozomálně recesivní onemocnění v Evropě. Udává se výskyt jednoho dítěte na 2500 – 4500 novorozenců. V České republice byla stanovena incidence 1 : 2736 novorozenců. Z toho vyplývá, že každý 26. jedinec je zdravým nosičem CF. Tento výskyt také znamená, že při současné porodnosti se v České republice každý rok narodí přibližně 33 dětí s CF. Diagnostikují se však maximálně 2/3 a je možné, že pacienti žijí s jinými diagnózami, např. chronický zánět průdušek, nosní polypóza nebo sinobronchiální syndrom. V současnosti je v České republice diagnostikováno asi 500 nemocných s CF (Vávrová et al, 2002).

Cystická fibróza je dobře definována na celém světě, ačkoliv její prevalence je velmi obtížná a registr pacientů se liší v různých zemích. V současné přehledové literatuře (1938–2017) je zjištěna vyšší četnost registrovaných pacientů s CF v Evropské unii. Statistická analýza různých kontinentů s ohledem na prevalenci CF ukázala, že Asie má nejnižší míru pacientů s onemocněním. Podle údajů Světové zdravotnické organizace neexistují žádné podrobné informace o prevalenci CF v Asii. Ačkoli to může být způsobeno nedostatečnou registrací. Počet hlášených pacientů s CF v západní Asii je jeden z každých 4000 – 10 000 obyvatel, zatímco počet ve východní Asii je mnohem nižší. Jeden případ na 100 000 – 350 000 obyvatel. V Africe se objevují případy, kdy by se mohlo jednat o CF, ale kvůli nedostatečnému šetření nelze výskyt statisticky zpracovávat. Frekvence CF v Severní Americe je 1 z každých 2500 obyvatel. Jižní Amerika jako kontinent s enormní rasovou nerovností má vysokou distribuci pacientů s CF. Nejvyšší výskyt pacientů je v jižní Argentině. V porovnání s ostatními kontinenty má Evropa nejvyšší úroveň CF. Vysoký výskyt může být výsledkem řádného registru a silného klinického vědomí. V Evropě existuje velmi dobře organizovaný registrační systém (Kelly, 2017).

9 Organizace cystické fibrózy

První organizace vznikla v New Yorku v roce 1955 pod záštitou rodičů dětských pacientů s CF. Existuje dodnes s názvem Cystic Fibrosis Foundation, nadace má za úkol podporovat výzkum CF, šířit informace mezi veřejnost a zajišťuje péči o pacienty. Nadace zajišťuje 10 výzkumných středisek a akredituje 110 center v Americe. Roku 1965 vznikla v Paříži Mezinárodní společnost pro cystickou fibrózu za účelem zlepšení péče o pacienty, šíření informací a podpory výzkumu. Organizace navázala úzkou spolupráci se Světovou zdravotnickou organizací. Česká republika byla mezi zakládajícími členy. Po jejím zániku vznikla v roce 2001 společnost Cystic Fibrosis Worldwide, která nyní zahrnuje 67 zemí světa. Hlavním cílem společnosti je edukace lékařů, zdravotnických pracovníků a rodin za účelem správné léčby a zacházení s pacienty s CF v různých zemích světa (Graub et al, 2001).

V roce 1982 založili v Bruselu dospělí pacienti z 25 států světa organizaci pro dospělé nemocné s názvem International Association of Cystic Fibrosis Adults. Společnost publikuje svůj časopis a obstarává výměnu informací přes internet. Ve Švýcarsku roku 1968 vznikla Evropská pracovní skupina pro CF, která se roku 1997 přejmenovala na Evropskou CF společnost. Od roku 2002 začala tato společnost publikovat časopis s názvem Journal of Cystic Fibrosis. V České republice roku 1992 vznikl Klub nemocných cystickou fibrózou. Úkolem této organizace je vybírání finančních prostředků na účely zlepšování kvality života pacientů, šířit vědomí o nemoci a pomoc nemocným i rodině. Klub také zajišťuje psychologickou poradnu pro pacienty a jejich blízké okolí, osobní asistenci u hospitalizovaných pacientů a sociální poradenství. Klub vydává svůj Zpravodaj, pořádá edukační programy a spravuje webové stránky (Palys, 2001).

10 Závěr

Ve své bakalářské práci jsem se zabývala tématem cystické fibrózy. CF je dědičně podmíněné onemocnění, které postihuje zejména dýchací a trávicí ústrojí, ale i některé další orgány. Při onemocnění CF se v dýchacích cestách nemocným tvoří hustý hlen, ve kterém se dobře usídlují bakterie nebo nečistoty. Nemocní CF mohou mít plíce osídleny bakteriemi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*). Na tyto bakterie špatně účinkují antibiotika a chronická infekce zhoršuje průběh celého onemocnění.

CF se projevuje opakovanými infekcemi dýchacích cest, které postupně způsobují poškození plic. Častou komplikací je cukrovka, cirhóza jater, paličkovité prsty, kardiovaskulární potíže a renální potíže. CF také způsobuje neplodnost u mužů. Ženy mají časté problémy s otěhotněním. Není nakažlivá, pacient se s ní narodí a většinou v krátké době se objeví první příznaky. CF se diagnostikuje potním testem. Následně se diagnóza potvrzuje genetickým vyšetřením, odebere se krev a následuje DNA analýza.

Pacienti musí mít stravu s vysokým počtem kalorií obsahující velkou část tuků a sacharidů, některé vitamíny musí doplňovat v lékové formě.

Cystická fibróza se vyskytuje u jednoho z 2500 – 4500 narozených dětí. Je to léčitelná nemoc, ale doposud se nenašla efektivní léčba, která by vedla k úplnému uzdravení pacienta.

Po celém světě existují organizace zabývající se CF. V České republice funguje Klub nemocných cystickou fibrózou, která má za úkol šířit vědomí o nemoci, zajišťuje pomoc nemocným i rodině a vybírá finanční prostředky na účely zlepšování kvality života pacientů.

Seznam citované literatury

- AKATA D. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. *Eur J Radiology* 2002; 41: 26 – 33.
- ALTON EW, CURRIE D, LOGAN-SINCLAIR R, WARNER JO, HODSON ME, GEDDES DM. Nasal potential difference: A clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 922 – 926.
- BALLMANN M, VON DER HARDT H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised crossover pilot study in patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2002; 1: 35 – 37.
- BRIGHT – THOMAS RJ, WEBB AK. The heart in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2002; Suppl. 41: 2 – 10.
- BOBADILLA JL, MACEK JR M, FINE JP, FARRELL P. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations – correlations with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; 19: 575-606.
- BROCK DJH. Screening. In: Hodson ME, Geddes DM, eds. *Cystic Fibrosis*. 2nd ed. London: Arnold, 2000; 189 – 202.
- CASTELLANI C, TAMANINI A, MASTELLA G. Protracted neonatal hypertrypsinogenaemia, normal sweat chloride, and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 481 – 482.
- CHIRONAX, spol s.r.o. Inhalátor OMRON C28P [online]. 2019, [cit. 2019-06-08], dostupné online z: https://www.chironaxbrno.cz/omron_inhalatory/omron-c28p/
- DAVIES JC, SHEN N, BOOTH C. Severe mannose – binding lectin deficiency leads to impaired lung function and raised systemic inflammatory markers in adults with CF. *J Cystic Fibrosis* 2003; 2: S19.
- DOERSHUK CF, LEROY WM, ARTHUR S, TUCKER NH, EDDY G, WISE M, SPECTOR S. *A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis*. DOI: 10.1016/S0022-3476(64)80152-9. ISBN 10.1016/S0022-3476(64)80152-9. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347664801529>
- FREEDMAN SD, SHEA JC, BLANCO PG, ALVAREZ JG. Fatty acids in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 530-532.

- FUSTIK S, POP – JORDANOVA A, SLAVESKA A. Metabolic alkalosis with hyperlektrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int* 2002; 44: 289 – 292.
- GARRED P, PRESSLER T, LANNG S. Mannose-binding lectin (MBL) therapy in an MBL deficient patient with severe cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 201-207.
- GIBSON RL, BURNS JL, RAMSEY BW. State of art. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918 – 951.
- GIRODON-BOULANDET E, CAZENEUVE C, GOOSSENS M. Screening practices in the CFTR Gene ABCC7. *Hum Mut* 2000; 15: 135-149.
- GOMEZ LIRA M, BENETAZZO MG, MARZANI MG, BOBIERI C, Belpinati F, CASTELLANI C, CAVALLINI GC, MASTELLA G, PIGNATTI PF. High frequency of cystic fibrosis transmembrane regulator mutation L997F in patients with recurrent idiopathic pancreatitis in newborns with hypertrypsinemia. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 2013 – 2014.
- GRAUB E, GRAUB M. Origin and development of the cystic fibrosis foundation. In: Doershuk CF, ed. *Cystic fibrosis in the 20th Century. People, events and progress*, Cleveland, Ohio: AM Publishing, 2001; 251 – 260. §
- GREMSE DA, SINDEL LJ, HOFF CHJ. Assasment of hepatic function in cystic fibrosis by lidocaine metabolism. *J Pediatr gastroenterol Nutr* 2001; 32: 434-437.
- GROMAN D, HEFFERON W, CASALS T. Variation in a Repeat Sequence Determines Whether a Common Variant of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene Is Pathogenic or Benign. DOI: 10.1086/381001. ISBN 10.1086/381001. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707619569>
- HENRIKSSON G, WESTRIN KM, KARPATI F, WIKSTRÖM AC, STIERNA P, HJELTE L. Nasal polyps in CF. *Chest* 2002; 121 (1): 40 – 47.
- HUSARIK D, VAVRICKA S, MARK M, SCHAFFNER A, WALTER RB . Assesment of digital clubbing in medical inpatients by digital photography and computerized analysis. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 132 – 138.

- HODSON ME. Respiratory systém. Adults. In: Hodson ME, Geddes DM, eds. Cystic fibrosis. 2nd ed. London: Arnold, 2000; 218 – 242.
- HOUŠTĚK J, VÁVROVÁ V. Cystická fibrosa. Praha: Avicenum, 1983; 139 – 180. Pokroky v pediatrii 7.
- JAFFE A, BUCHDAHL R, BUSH A, BALFOUR – LYNN IM. Are annual blood tests in preschool cystic fibrosis patients worthwhile? Arch Dis Child 2002; 87: 518-521.
- JONES AM, WEBB AK. Recent advances in cross-infection in cystic fibrosis: *Burkholderia cepacia* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA and *Pandora* spp. J R Soc Med 2003; 96 Suppl 43: 66 – 72.
- KELLY J. Environmental scan of cystic fibrosis research worldwide. J Cyst Fibros 2017;16:367-70.
- KILKPATRICK DC. Mannan – binding lectin and its role in innate immunity. Transfus Med 2002; 12: 335-351.
- KOCH CH, LANNG S. Other organ systems. In: Hodson ME, Geddes DM. Cystic fibrosis. 2nd ed. London: Arnold, 2000; 313 – 328.
- LANNG S, THRONSTEINSSON B, NERUP J. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. A ten – year prospective study. Diabetologia 2000; 43: 107A.
- LAZARIDIS KN, GORES GJ, LINDOR KD. Ursodeoxycholic acid „mechanism of action and clinical use in hepatobiliary disorders“. J Hepatol 2001; 31: 1-12.
- LUCIDI V, FIORE L, CANIGLIA M, ROSATI P, NOVELLO F, PAPADATOU B, MEDDA E, GENTILI G, AMATO C, CASTRO M. Poliomyelitis and tetanus immunization: antibody responses in patients with cystic fibrosis. Pediatr Infect Dis J 1996; 15 (10): 914 – 916.
- MACEK JR M, MACEK M, KREBSOVÁ A, NASH E, HAMOSH A, REIS A, VARON-MATEEVA R, SCHMIDKE J, MAESTRI NE, SPERLING K, KRAWCZAK M, CUTTING GR . Possible association of the allele status of the CS.7/HhaI polymorphism 5'of the CFTR gene with postnatal female survival. Hum Genet 1997; 99: 565-572.
- MÁČEK M, SMOLÍKOVÁ L. Fyzioterapie a pohybová léčba u chronické obstrukční plicní nemoci. Praha: Vltavín, 2002.

- MAHADEVA R, LOMAS DA. Secondary genetic factors in cystic fibrosis lung disease. *Thorax* 2000; 55: 446.
- MAHADEVA R, SHARPLES L, ROSS-RUSSELL RI, WEBB AK, BILTON D, LOMAS DA. Association of alpha-1 antichymotrypsin deficiency with milder lung disease in patient with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 53-58.
- MARK PB. Anomalias nas unhas das mãos e dos pés: aponte o diagnóstico [online]. Mar 28, 2019, [cit. 2019-06-09], disponível online z: <https://portugues.medscape.com/slideshow/65000103>
- MARSHALL S, ROSENFELD M, RAMSEY BW. Respiratory system. Pediatrics. In Hodson M, Geddes DM, eds. *Cystic fibrosis*. 2nd ed. London: Arnold, 2000; 204 – 217.
- MENZ G, WILLER G, CRAMERI R. Die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA). *Pneumologie* 2000; 54: 375 – 384.
- MENG MV, BLACK LD, CHA I. Impaired spermatogenesis in men with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2001; 16: 529 – 533.
- MULLER F, SIMON-BOUY B, GIRODON E. French Collaborative group. Predicting the risk of cystic fibrosis with abnormal ultrasounds signs of fetal bowel: results of a French molecular collaborative study based on 641 prospective cases, *Am J Med Genet* 2002; 110: 109 – 115.
- ORENSTEIN DM, ROSEINSTEIN BJ, STERN RD. Diagnosis of cystic fibrosis. In: *Cystic fibrosis. Medical Care*. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins, 2000; 21-54.
- PALYS BL. The international association of Cystic Fibrosis Adults. In: Doershuk CF, ed. *Cystic Fibrosis in 20th century. People, Events and Progress*. Cleveland, Ohio: AM Publishing, 2001; 261 – 270.
- PILTCHER OB, TEIXEIRA VN, WIERZYNSKI DE OLIVIERA M. The prevalence of neurosensorial hearing loss among cystic fibrosis patients from Hospital de Clinicas de Porto Alegre. *Internat J Ped Otorhinolaryngol* 2003; 67 (9): 939 – 941.
- QUINTON PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983, 301(5899), 421-422. DOI: 10.1038/301421a0. ISSN 0028-0836. Disponível také z: <http://www.nature.com/doi/10.1038/301421a0>

- REDENGE. Macroduct® Sweat Collection System [online]. 2013. [cit. 2019-05-25], dostupné online z: <https://www.biovendor.cz/macroduct-r-sweat-collection-system/p91.MODEL%203700-SYS/>
- RIEDEL M. Patofyziologie plicního oběhu. In: Fejfar Z, Přerovský I, eds. Klinická fyziologie krevního oběhu. Praha: Galén, 2002; 135 – 144.
- ROMMENS J, IANNUZZI M, KEREM B, DRUMM ML, MELMER G, DEAN M, ROZMAHEL R, COLE JL, KENNEDY D, HIDAKA N. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989, 245(4922), 1059-1065. DOI: 10.1126/science.2772657. ISSN 0036-8075. Dostupné také z: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.2772657>.
- SABOLOVA G. Výživa dětí a dospělých s cystickou fibrózou. Praha: 2010. Dostupné také z: <https://klubcf.cz/images/soubory/edukacni-materialy/01-Prirucka-o-vyzive-u-nemocny.pdf>
- SALVATORE D, D'ANDRIA M. Effect of salmeterol on arterial oxyhemoglobin saturations in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34 (1): 11 – 15.
- SCHEUCH G, MÜLLINGER B, BRAND P, SOMMERER K, WEUTHEN T, HÄUSSERMANN S, ROEDER S, WEBER N, SIEKMEIER R, HÄUSSINGER K, GRIESE M, MEYER T . Optimizing aerosol lung deposition in cystic fibrosis patients. In: Monduzzi, ed. 25th European Cystic Fibrosis Conference Genova; 2002; Bologna, Italy, 2002; 169 – 172.
- SHEPPARD MN, NICHOLSON AG. The pathology of cystic fibrosis. In: Hodson, ME, Geddes, DM, eds. *Cystic fibrosis*. 2nd ed. London: Arnold, 2000; 141 – 156.
- SOYKA LA, FAIRFIELD WP, KLIBANSKI A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3951 – 3963.
- STRANDVIK B, GRONOWITZ E, ENLUND F, MARTINSSON T, WAHLTRÖM J. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. *J Pediatrics* 2001; 138: 650-655.
- TSUI LC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) [online]. Apr 25, 2011, [cit. 2019-06-01], dostupné online z:

<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/CftrDomainPage.html?domainName=NB>
[D2#result](#)

- TURNOVEC M. Cystická fibróza, trombofilní mutace. In: SlideShare [online]. Apr 21, 2011, [cit. 2019-06-06], dostupné online z: <https://www.slideshare.net/MaT/cystick-fibrza-a-trombofiln-mutace>
- VÁVROVÁ V, ZEMKOVÁ D, BARTOŠOVÁ J, MACEK M Jr. Pohled na cystickou fibrózu v roce 2002. *Trendy v medicíně* 2002; 4: 24 – 34.
- VÁVROVÁ V, ZEMKOVÁ D, SLAVÍKOVÁ H. Sweat chloride concentrations in Czech CF patients, CD carriers and apparently healthy controls. In: *Journal of Cystic Fibrosis. Abstracts of the 24th European Cystic Fibrosis Conference*; 2001. P 51.
- VINŠ J. Jak na polypy v nose [online]. ČeskáOrdinace.cz, 2013-08-24. [cit. 2019-06-06], dostupné online z: <https://www.ceskaordinace.cz/jak-na-polypy-v-nose-ckr-955-7167.html>
- VOSPĚLOVÁ J, ZAPLETALOVÁ J, KOLEK A. Hypotonická dehydratace jako první příznak cystické fibrózy. *Čs Pediat* 2002; 57: 631 – 635.
- WATELET JB, CAUWENBERGE P, BACHERT C. Rhinological aspects of CF. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 475 – 477.
- WALD NJ. The definition of screening. *J Med Screen* 2001; 8: 1.
- WELSH MJ, RAMSEY BW, ACCURSO F, GARRY R, CUTTING GR. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Inc., 2001; Vol III, Chapter 201.
- WINE JJ. The genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999; 103: 309-312.
- YANKASKAS JR, EGAN TM, MAURO MA. Major complications. In: *Cystic fibrosis in Adults*. Yankaskas JR, Knowles MR, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999; 175 – 193.
- YARDEN J, RADOJKOVIC D, DE BOECK, MACEK M, ZEMKOVA D, VAVROVA V, VLIETICK R, CASSIMAN J, CUPPENS H. Association of surfactant protein A variants with the CF pulmonary phenotype. *Thorax* 2005; 60: 320 – 5.

- ZEBRAK J, SKUZA B, POGORZELSKI A. Partial CFTR genotyping and characterisation of cystic fibrosis patients with myocardial fibrosis and necrosis. *Clin Genet* 2000; 57: 56 – 60.
- ZIELINSKI J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67: 117-133.