

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

79

5

ŘÍJEN

2019

PNEUMOLOGICA

ET PHTHISEOLOGICA



Časopis

*České pneumologické a ftizeologické společnosti
a Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej
spoločnosti*



Vydává

Česká pneumologická a ftizeologická společnost



ISSN 1213-810X
ČÍSLO 5

STUDIA

ŘÍJEN 2019
ROČNÍK 79

PNEUMOLOGICA
ET PHTHISEOLOGICA

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Zástupce šéfredaktora: Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
Prof. MUDr. Peter Krišťufek, CSc.
Doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.
Doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.
Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Doc. MUDr. Ján Plutinský, CSc.
Doc. MUDr. Vladimír Pohanka, CSc.
Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

Vydavatel: TRIOS, s. r. o., Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Vychází šestkrát ročně. Předplatné na rok 240,- Kč/9,- €

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Táborská 31, 140 00 Praha 4

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o., Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

Studia pneumologica et phthiseologica, Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

R. Vyšehradský: Motherhood statement	159
M. Štefániková, Z. Chovancová, P. Kubáň, M. Doubková: Biomarkery u idiopatické plicní fibrózy – jejich význam pro diagnostiku a prognózu	164
M. Heroutová, V. Herout, K. Brat: Netuberkulózní mykobakteriáza – doporučená léčba nejčastějších původců onemocnění	176
I. Solovič, J. Švecová, I. Porvazník: Epidemiologická situácia tuberkulózy na Slovensku – aktualizácia údajov	184
F. Čtvrtlík, Z. Tüdös, P. Kučera, V. Sosýnová, L. Súkupová, J. Ptáček, M. Sova: Nadužívání CT angiografie plicnice u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností plicní embolie	189
I. Čundrle, M. Benej, P. Suk, V. Šrámek, I. Čapov, K. Brat: Plicní resekce za použití extrakorporální membránové oxygenace u pacientky po předchozí pneumonektomii	195
O. Měřička: MUDr. Petr Helbich, CSc. slaví narozeniny – 90 let	199

Contents

R. Vyšehradský: Editorial – Motherhood statement	159
M. Štefániková, Z. Chovancová, P. Kubáň, M. Doubková: Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis – their significance for the diagnosis and treatment	164
M. Heroutová, V. Herout, K. Brat: Nontuberculous mycobacterial infection – recommendations for treating the most common pathogens	176
I. Solovič, J. Švecová, I. Porvazník: Epidemiological situation of tuberculosis in Slovakia – a data update	184
F. Čtvrtlík, Z. Tüdös, P. Kučera, V. Sosýnová, L. Súkupová, J. Ptáček, M. Sova: Overuse of CT pulmonary angiography in patients with a low pre-test probability of pulmonary embolism	189
I. Čundrle, M. Benej, P. Suk, V. Šrámek, I. Čapov, K. Brat: Pulmonary resection with extracorporeal membrane oxygenation in a patient with previous pneumonectomy	195
O. Měřička: MD Petr Helbich – 90 th anniversary	199

Motherhood statement

R. Vyšehradský

Klinika pneumológie a fizeológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine
Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

Vážení čitatelia,

už samotné oslovenie znie kúzelné – pripomína, že adresáti sú tí, ktorí ešte stále chcú a vedia čítať. Lekári, ktorí chcú držať krok so stavom medicínskeho poznania, sa čítaniu nevyhnú, mnohí tak činia dokonca s radosťou. Táto cieľová skupina populácie je denne zahlcovaná množstvom písomných informácií. Ich užitočnosť je rozmanitá v rozpätí „kriticky dôležité“ až po „bezvýznamné“, nájdu sa dokonca dezinformácie. Absorbovať popri iných nevyhnutných aktivitách v reálnom čase množstvo prichádzajúcich noviniek v danom medicínskom odbore prestáva byť možné. Ako však medzi nimi urobiť selekciu tých podstatných, užitočných, bez toho, aby sme ich dôkladne prečítali? Často sa pri tom uchýľujeme k výberu na základe toho, či sú autori renomovanými odborníkmi v danej oblasti, alebo podľa reputácie periodika, v ktorom bol článok publikovaný. Absolútnu prioritu dostávajú obvykle odporúčania vytvorené veľkými odbornými spoločnosťami, ako napr. Americká hrudníková spoločnosť (ATS) či Európska respiračná spoločnosť (ERS), alebo pracovnými skupinami (nezriedka medziodborovými), tvorenými zástupcami viacerých odborných spoločností. Takéto odporúčania ponúkajú spravidla koncentrovaný „výluh“ – v relatívne stručnom texte prezentovaný aktualizovaný prehľad poznatkov na danú tému, vytvorený na základe kritickej analýzy dostupných relevantných zdrojov. V snahe o maximálnu objektívnosť používajú ich autori čoraz sofistikovanejšie metódy hodnotenia kvality použitých dôkazov a sily odporúčaní z nich vyplývajúcich.

Bežný čitateľ sa v tlaku každodenného zhonu niekedy obmedzí pri štúdiu takýchto odporúčaní na ich hlavné výstupy algoritmizovaného charakteru, kde na jednej strane je formulovaná otázka/problém a na druhej strane odporúčané riešenie/odpoveď. Mimo centra pozornosti môže ostať metodika tvorby odporúčaní. Je z klinického uhla pohľadu menej atraktívna. Pre správnu aplikáciu odporúčaní v praxi je však jej poznanie nevyhnutné.

Každé odporúčanie je ponukou vzniknutou na základe dopytu, reflektuje určité požiadavky. To sa odráža v jeho obsahu aj v metodike spracovania. Nemusia to byť nevyhnutne len požiadavky klinickej praxe. Je známe, že spoločné odporúčania ATS, ERS, Japonskej respiračnej spoločnosti (JRS) a La-

tinsko-americkej hrudníkovej spoločnosti (ALAT) pre diagnostiku a manažment idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF) z roku 2011 [1] boli tvorené tak, aby sa minimalizovala možnosť falošne pozitívnych diagnostických záverov. Cieľom bolo umožniť vytvorenie čo najhomogénnejších súborov pacientov pre výskum účinnosti a bezpečnosti inovatívnej antifibroproliferatívnej liečby. Je logické, že takto prísne nastavené diagnostické kritériá vytvárajú predpoklady pre vyšší počet prípadov IPF, ktoré uniknú diagnostike. Ako hlavné faktory, ktoré vzdalujú predmetné odporúčania od reálnych potrieb klinickej praxe, môžeme uviesť:

- Neodporučili použitie analýzy celulárnej komponenty bronchoalveolárnej lavážovej (BAL) tekutiny v diagnostike IPF. Táto vyšetrovacia metóda však nesporne prináša cennú diagnostickú a diferenciálne-diagnostickú informáciu pre iné choroby, ktoré treba odlišiť od IPF. Dôležité je, že uvedené (a často kritizované) odporúčanie je deklarované ako „slabé“ s „nízkou kvalitou dôkazov“. Autori odporúčaní teda pripúšťajú, že u časti pacientov môže byť procedúra užitočná. Nezmieňujú sa o tom, ako selektovať podskupinu pacientov, ktorí by mali byť na BAL indikovaní.
- U pacientov s HRCT vzorom možnej obvyklej intersticiálnej pneumónie odporúčajú realizáciu bioptickej verifikácie. V klinickej praxi však z rôznych dôvodov len malá časť týchto pacientov skutočne bioptizáciu podstúpi.
- Málo pozornosti venujú prípadom, v ktorých sa s využitím všetkých dostupných a odporúčaných postupov nepodarí dosiahnuť dostatočnú diagnostickú istotu. Neuvádzajú možnosť a potrebu revidovať diagnózu so zohľadnením vývoja v čase a liečebnej odpovede.

Povzbudivé výsledky vyhodnotenia bezpečnosti a účinnosti inovatívnej antifibroproliferatívnej liečby viedli k inovácii smerníc pre liečbu [2]. Následne sa však zmenili aj požiadavky na klinickú diagnostiku. Vznikla potreba sprístupniť liečbu podľa možnosti všetkým pacientom s IPF, spĺňajúcim indikačné kritériá. Prvou zásadnou publikáciou, reflektujúcou túto skutočnosť, bolo vyhlásenie Fleischnerovej spoločnosti, sformulované koncom roku 2017 [3]. Hoci ide o medzinárodnú spoločnosť hrudníkových rádiológov, na jeho tvorbe sa

podieľali aj klinickí pneumológovia a patológovia. Svojou metodológiou sa radí k vyhláseniam založeným na názore expertov. Dôležitými inováciami dovtedy platných odporúčaní boli nasledovné:

- Umožňujú uzatvoriť diagnózu IPF v zodpovedajúcom klinickom kontexte bez realizácie biopsie pľúc aj v prípade HRCT vzoru pravdepodobnej obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP).
- Pripúšťajú formuláciu pracovnej diagnózy IPF.
- Zdôrazňujú potrebu revízie diagnózy podľa ďalšieho priebehu choroby.
- Upozorňujú na skutočnosť, že 60 % biopticky verifikovaných prípadov UIP nemá na HRCT typický vzor UIP. V súlade s týmto zistením zavádzajú kategóriu HRCT vzor „neurčitý pre UIP“ namiesto inkonzistentný s UIP.

Boli predzvesťou publikácie aktualizovaných odporúčaní ATS/ERS/JRS/ALAT v roku 2018 [4]. Autorské kolektívy oboch publikácií sa významne prekrývajú. Recentné smernice však boli spracované s využitím metódy GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). Okrem iného odporúčajú použiť analýzu celulárnej komponenty BAL u pacientov s HRCT obrazom pravdepodobnej UIP, neurčitým pre UIP či sugestívnym z alternatívnej diagnózy. Na tomto mieste sa musíme vrátiť k metodológii smerníc. Spomínané odporúčanie je označené ako podmienené. To pre lekárov znamená, že rôzna voľba môže byť adekvátne pre rôznych pacientov. Podobne je hodnotená sila odporúčania realizovať pri týchto HRCT vzoroch bioptizáciu a naopak nerobiť BAL u pacientov s HRCT vzorom UIP.

V citovanom dokumente sa tiež objavil termín „motherhood statement“. Takto bolo označené napr. odporúčanie anamnestického pátrania po možných exogénnych inzultoch či odporúčanie rutinného sérologického skríningu difúzných chorôb spojiva. Samotný text dokumentu tento pojem vysvetľuje ako „odporúčania, pre ktoré neexistuje rozumná alternatíva“. Aj keď s pomocou tohto vysvetlenia chápeme, čo mali autori zrejme na mysli, nie je jednoduché transformovať spomínané slovné spojenie do iných jazykov. Napríklad naši maďarskí kolegovia ho preložili ako „osvedčený postup“ [5]. Ak sa však pokúsime pátrať po jeho etymológii, dozvieme sa, že „materská formulácia“ sa vysvetľuje ako nejasná, dobre znejúca fráza (obzvlášť použitá politikom), s ktorou by mohlo nesúhlasíť len málo ľudí [6]. Ako ukázkový príklad by sme mohli uviesť výrok typu „národy musia bojovať za mier!“ Vzápätí nás môže napadnúť, či autori spomínané slovné spojenie nepoužili s ľahkou sebaíroniou, poukazujúcou na absenciu exaktného vedeckého hodnotenia sily daného odporúčania a kvality použitých dôkazov. Realita je však iná. V anglosaskej odbornej literatúre sa termín „motherhood statement“ používa prakticky synonymicky s „best practice statement“. Ide o odporúčanie, ktoré nie je podporené systematickým prehľadom dostupnej literatúry, nakoľko predmetný krok je samozrejmy. Odporúča sa vtedy, keď alternatívny úkon nie je opodstatnený [7].

Medicínske poznanie nezadržateľne a, zdá sa, čoraz rýchlejšie napreduje (motherhood statement). Náš pohľad na IPF sa neustále mení. Čoraz nástojčivejšie si uvedomujeme skutočný význam slova „idiopatická“. To adjektívum neznamená, že choroba nemá príčinu. Oznamuje len nedostatok našich vedomostí. Ak sa napriek dlhodobému systematickému výskumu nejakej „idiopatickej“ choroby nedarí odhaliť jej príčinu, objavuje sa nutkavá myšlienka, že nejde v skutočnosti o chorobu, ale o syndróm. Že je to spôsob viac-menej uniformnej reakcie organizmu na rôzne inzulty. Čo ak to platí aj v prípade IPF? Potom nemáme dôvod domnievať sa, že liečba účinná v prípadoch, ktoré dnes nazývame IPF, nebude účinná u pacientov s inými chorobami, vytvárajúcimi obraz UIP. Boli zverejnené prvé skúsenosti s použitím antifibroproliferatívnej liečby pri pľúcnej fibróze v rámci systémovej sklerózy [8]. Prebieha testovanie tejto liečby pri fibrotickej nešpecifickej intersticiálnej pneumónii, chronickej hypersenzitívnej pneumonitíde, azbestóze a fibróze v dôsledku ďalších difúzných chorôb spojiva [9]. V klinickom skúšaní sa nachádza celý rad nových molekúl s potenciálom zasiahnuť do stále nepriaznivého priebehu IPF [10].

Prajeme Vám, aby ste v tomto čísle Studií našli veľa užitočných, konkrétnych, exaktných a adekvátnymi dôkazmi podporených odborných informácií. Čítajte s potešením, ale kriticky, a ak pritom narazíte na „motherhood statement“, zamyslite sa nad tým, či je naozaj na správnom mieste.

LITERATÚRA

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6):788–824.
2. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(2):e3–19.
3. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6(2):138–153.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(5):e44–e68.
5. Müller V. Department of Pulmonology, Medical Center of Semmelweis University. 1125 Budapest, Diós árok 1/c. Osobná komunikácia.
6. https://en.wiktionary.org/wiki/motherhood_statement
7. Wilson KC. Boston University School of Medicine. 72 East Concord St., Boston, MA 02118. Osobná komunikácia.
8. Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(26):2518–2528.
9. Behr J, Neuser P, Prasse A et al. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) – a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1):122.
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=IPF&term=&cntry=&state=&city=&dist=>

Biomarkery u idiopatické plicní fibrózy – jejich význam pro diagnostiku a prognózu

M. Štefániková¹, Z. Chovancová², P. Kubáň³, M. Doubková¹

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno;

²Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta

Masarykovy univerzity; ³Oddělení bioanalytické instrumentace,

Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

SUMMARY

Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis – their significance for the diagnosis and treatment

Interstitial lung disease (ILD) is a heterogeneous group of diseases affecting the lung interstitium as well as lung capillaries, alveolar ducts and bronchioles. The differential diagnosis is broad, requiring a multidisciplinary consensus based on piecing together clinical, radiological and histopathological information. The most severe ILD is idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The median survival in untreated patients is 2–4 years from diagnosis. IPF differs from other ILDs in terms of not only prognosis, but also treatment. Therefore, efforts have been made to find biomarkers to be used in the diagnosis of IPF, monitoring of the disease activity, prognosis and predicting the treatment response. The article aims to provide a summary report on biomarkers in IPF and their clinical significance.

Keywords: biomarkers, idiopathic pulmonary fibrosis, prognosis

SOUHRN

Intersticiální plicní procesy (IPP) jsou heterogenní skupinou onemocnění, která postihuje nejen plicní interstium, ale i plicní kapiláry, alveolární dutky a bronchioly. Diferenciální diagnóza těchto onemocnění je široká. Ke stanovení diagnózy vede multidisciplinární konsenzus, syntéza klinických, radiologických a histopatologických nálezů. Nejzávažnějším onemocněním ze skupiny IPP je idiopatická plicní fibróza (IPF). Medián přežití se u neléčených pacientů pohybuje mezi 2–4 roky od stanovení diagnózy. IPF se odlišuje od jiných IPP nejen prognózou, ale i léčbou. Proto je snaha nalézt biomarkery, které by se uplatnily v diagnostice IPF, monitorování aktivity onemocnění, prognóze a k predikci odpovědi na léčbu. Cílem práce bylo podat souhrnný přehled o biomarkerech u IPF a jejich klinickém významu.

Klíčová slova: biomarkery, idiopatická plicní fibróza, prognóza

ÚVOD

Intersticiální plicní procesy (IPP) tvoří širokou skupinu onemocnění. Jejich diferenciální diagnostika patří v pneumologii k té nejobtížnější. Etiologie a patogeneze těchto procesů není zcela známá. Jednotlivé nosologické jednotky mohou mít řadu společných rysů (klinické příznaky, nálezy zobrazovacích metod, histopatologické obrazy), proto se na stanovení diagnózy často podílí multidisciplinární tým, sestávající se z radiologů, pneumologů,

patologů a chirurgů. Provedení jednotlivých diagnostických vyšetření může být limitováno klinickým stavem pacienta. Většina nemocných s podezřením na IPF je totiž vyššího věku (medián 65–70 let) a trpí četnými komorbiditami [1]. Riziko pro ně může představovat odběr vzorku plicní tkáně, jak chirurgicky, tak při transbronchiální kryobiopsii, i když tato posledně jmenovaná metoda je asociovaná s nižším rizikem mortality ve srovnání s chirurgickou plicní biopsií [2]. Při bronchoalveolární laváži (BAL) bylo popsáno až čtyřnásobné riziko

akutní exacerbace základního onemocnění [3]. Nejméně 10 % pacientů s IPP neklasifikované onemocnění s překryvem rysů různých jednotek ze skupiny IPP [4]. Vzhledem k tomu, že v posledních letech byla lépe objasněna patogeneze idiopatické plicní fibrózy (IPF), je rozlišení mezi IPF a jinými IPP zcela zásadní, a to nejen s ohledem na prognózu, ale také terapeutický postup.

IDIOPATICKÁ PLICNÍ FIBRÓZA A JEJÍ PATOGENEZE

IPF je specifická forma chronické progredující fibrotizující intersticiální pneumonie, postihující pouze plíce. Je spojená s histopatologickým a/nebo radiologickým obrazem UIP (usual interstitial pneumonia). Histopatologicky je přítomná patologická proliferace mezenchymálních buněk a nekoordinované ukládání kolagenu [5]. Původní hypotéza o patogenезi IPF popisovala primárně rozvoj zánětu, následkem kterého docházelo k fibrotické remodelaci plicní tkáně. Posléze se ukázalo, že zánět není dominantní a primárním patogenetickým procesem je nekoordinovaná fibrogenéze [1,5]. IPF je tedy výsledkem defektní epiteliální – mezenchymální interakce a patologického procesu hojení. Poškození a apoptóza alveolárních epiteliálních buněk II. typu je důležitým časným znakem v patogenезi IPF. Epiteliální buňky exprimují několik cytokinů a růstových faktorů, které podporují migraci a proliferaci fibroblastů a akumulaci extracelulární matrix [5]. Hlavním profibrotickým cytokinem účastnícím se patologické fibrogenéze je transformující růstový faktor beta (transforming growth factor-beta; TGF- β). Jedná se o růstový faktor, který má po své aktivaci chemotaktické a proliferativní vlastnosti. Podporuje apoptózu epiteliálních buněk, přechod epiteliálních buněk v mezenchymální, syntézu kolagenu, proliferaci fibroblastů, transdiferenciaci fibroblastu v myofibroblast a expresi matrix metaloproteinázy [6]. Porušení celistvosti alveolo-epiteliální bazální membrány je typickým znakem IPF. Narušení bazální membrány vede k aberantní aktivaci alveolárních epiteliálních buněk a ke zvýšení migrace mezenchymálních buněk a pronikání zánětlivých buněk do alveolárního prostoru [5,7]. Fibroblasty a myofibroblasty jsou rezistentní vůči apoptóze a více odpovídají na stimulaci fibrogenními cytokiny, čímž podporují proces fibrogenéze [6,8].

BIOMARKERY INTERSTICIÁLNÍ PLICNÍ FIBRÓZY

Biomarkery jsou obecně definovány jako objektivně měřitelné indikátory fyziologického/patologického procesu, nebo farmakologické odpovědi na terapeutický zásah [9]. Ideální biomarker by měl mít vysokou senzitivitu a specificitu, informo-

vat o prognóze onemocnění, jeho hladina by se měla měnit v souladu s vývojem onemocnění nebo odrážet vývoj základního onemocnění ještě před nástupem klinických příznaků. V ideálním případě by měl reflektovat zátěž a rozsah onemocnění. Analytické metody pro jeho stanovení by měly být reprodukovatelné a cenově dostupné [10]. Stanovení optimálních biomarkerů pro diagnostiku IPP, včetně IPF, které by bylo možné získat pro pacienta minimálně invazivním a šetrným způsobem (např. vyšetřením periferní krve, kondenzátu vydechovaného vzduchu nebo sputa), by bylo jistě velmi užitečným pomocným vyšetřením pro stanovení diagnózy, případně monitorování průběhu onemocnění, efektu léčby nebo určení prognózy.

Nicméně i když v souvislosti s IPF existuje několik potenciálních biomarkerů (tabulka 1), dosud nebyly identifikovány molekuly nebo sloučeniny, které by splňovaly požadované vlastnosti a mohly by být efektivně používány v běžné klinické praxi.

1. BIOMARKERY SPOJENÉ S DYSFUNKCÍ ALVEOLÁRNĚ-EPITELIÁLNÍCH BUNĚK

Porušení integrity alveolárního epitelu s alterací fenotypu alveolárních epiteliálních buněk, které získávají mesenchymální fenotyp [6], je základním předpokladem pro vznik plicní fibrózy. Proteiny, které jsou produkovány epiteliálními buňkami dýchacích cest a alveolů, se díky jejich zvýšené tvorbě a poškozené epiteliální bariéře dostanou do krevního oběhu [11]. Jsou nespecifické pro jednotlivé IPP, včetně IPF, a proto nejsou vhodné pro stanovení diagnózy. Mohou ale sloužit jako prognostické ukazatele.

Krebs von den Lungen 6 (KL-6) je glykoprotein s vysokou molekulární hmotností, klasifikovaný jako humánní transmembránový mucin 1 (MUC-1), který se nachází na povrchu extracelulární membrány pneumocytů II. typu. KL-6 podporuje migraci, proliferaci a přežívání plicních fibroblastů [12]. Zvýšená sérová hladina KL-6 sice odliší pacienty s IPF od zdravých kontrol [13,14], ale toto zvýšení koncentrace se vyskytuje i u řady jiných IPP [15]. Proto je jako diagnostický biomarker nespecifický, nicméně lze ho využít jako biomarker prognostický. Koncentrace KL-6 je totiž asociována s progresí onemocnění a akutní exacerbací [14,15,16] a také s progresí onemocnění u pacientů s IPF a zachovalým plicním objemem [17]. Studie Raghu et al. z roku 2018 jeho prognostickou funkci ale nepotvrdila [13]. Nedávná studie Yoshikawa et al. popisuje signifikantní změny v sérových hladinách surfaktantových proteinů A, D a KL-6 u pacientů s antifibrotickou léčbou. To by mohlo znamenat možnost využití KL-6 jako biomarkeru v predikci terapeutické odpovědi na antifibrotické léky pirfenidon a nintedanib [18]. Ukázalo se také, že koncentrace KL-6 v séru je ovlivněna genotypem paci-

enta a jeho distribuce se liší podle etnicity [19]. Stanovování koncentrace KL-6 v séru se rutinně využívá v klinické praxi v Japonsku [20].

Surfaktantové proteiny A a D (SP-A a SP-D) jsou lipoproteinové komplexy, jejichž syntéza a sekrece probíhá v pneumocytech II. typu. Slouží ke snížení povrchového napětí v alveolech na rozhraní vzduchu a tekutiny. Podle některých prací mohou taky modulovat funkci imunitních buněk a chránit před fibrogenézí prostřednictvím indukce apoptózy a snížením akumulace kolagenu [21]. Sérové hladiny SP-A a SP-D jsou zvýšeny u pacientů s IPF, proto by mohly pomoci odlišit pacienty s IPF od zdravých kontrol [13]. Jsou ale stejně jako KL-6 nespecifické a jejich zvýšená sérová hladina

je charakteristická i pro jiné intersticiální plicní procesy, například pro alveolární proteinózu, hypersenzitivní pneumonitidu nebo sarkoidózu [22,23]. Dle studie Maher et al. je zvýšená hladina SP-D asociována s progresí onemocnění u pacientů s IPF se zachovalým plicním objemem [17], studie Raghu et al. jeho prognostickou funkci nepotvrdila [13]. Při metaanalýze možnosti použití SP-A a SP-D v diferenciální diagnostice IPP bylo zjištěno, že pacienti s IPF mají vyšší hladinu sérového SP-A, ale ne SP-D, ve srovnání s pacienty s jinými IPP [24]. Také bylo prokázáno, že hladiny SP-A a SP-D v séru a BAL u pacientů s IPF se odlišují od hladin zjištěných u pacientů se sarkoidózou nebo chronickou obstrukční plicní nemocí [25]. Navíc koncentrace SP-A byla asociována s funkčním postiže-

Tabulka 1: Patogenetické procesy vzniku fibrózy v plicní tkáni a potenciální biomarkery, které při jednotlivých procesech vznikají [110]

Patogenetický proces	Biomarkery
Angiogeneze/Angiostáza	ICAM 1 VCAM 1 CXCL8 CXCL10 MIG
Přeměna fibroblastů	Fibrocyty
Zánět	IL-6 CCL-18 CCL-2 CCL-5 CRP LDH
Poškození epitelia	KL-6 SP-A SP-B SP-D Napsin A Ca 19-9 Ca 15-3
Remodelace extracelulární matrix	MMP1 MMP7 LOXL2
Profibrotické a růstové faktory	TGF VEGF HGF
Buněčná imunita	CCL-18 CXCL-13 IFN Anti-Hsp-70 CD28 YLK-40 E-selektin S100A12 Osteopontin Periostin

Patogenetický proces	Biomarkery
Oxidační stres	Látky reagující s kyselinou thiobarbiturovou Kyselina linoleová Železo vázané na desferrioxamin Hyperperoxydy 8-isoprostan TEAC – metoda stanovení antioxidační kapacity Thiolovaný protein Fluidita erytrocytové membrány

Zkratky: **ICAM** – intercellular cell adhesion molecule (nitrobuněčná adhezivní molekula), **VCAM** – vascular cell adhesion molecule (adhezivní molekula cévních buněk), **CXCL** – C-X-C chemokin motiv a ligand, **MIG** – monokine induced by interferone gamma (monokin indukovaný interferonem gamma), **IL** – interleukin, **CCL** – chemokine ligand (ligand pro chemokin), **CRP** – C-reaktivní protein, **LDH** – laktát dehydrogenáza, **KL-6** – Krebs von den Lungen 6, **SP** – surfaktantový protein, **CA** – carbohydrate antigen (karbohydrátový antigen), **MMP** – matrix metaloproteináza, **LOXL** – lysyl oxidase like (lyzyl oxidáze podobný), **TGF** – transforming growth factor (transformující růstový faktor), **VEGF** – vascular endothelial growth factor (vaskulární endotelový růstový faktor), **HGF** – hepatocyte growth factor (růstový faktor hepatocytů), **IFN** – interferon, **Ab** – antibody (protilátka), **HSP** – heat shock protein (proteiny tepelného šoku), **CD** – cluster of differentiation (diferenční skupina), **YLK** – human cartilage glycoprotein 39 (lidský chrupavkový glykoprotein 39) and chitinase 3-like 1 (chitináze podobný protein 1)

ním a SP-D s rozsahem nálezu na HRCT hrudníku [25]. Sérové hladiny SP-A a SP-D se signifikantně snížily vlivem antifibrotické terapie pirfenidonem a nintedanibem, navíc byla popsána výrazně negativní korelace mezi jejich hladinami a dynamikou změny ve forsírované vitalní kapacitě (forced vital capacity; FVC) a difuzní plicní kapacitě (diffusion lung capacity for carbon monoxide; DLCO) [18]. Stanovování koncentrace surfaktantových proteinů SP-A a SP-D v séru se stejně jako KL-6 rutinně využívají v klinické praxi v Japonsku [20].

2. BIOMARKERY SPOJENÉ S FIBROPROLIFERACÍ A REMODELACÍ EXTRACELULÁRNÍ MATRIX

Matrix metaloproteinázy jsou endopeptidázy, které se podílejí na degradaci a remodelaci komponentů extracelulární matrix (ECM) [26] a hrají významnou roli v patogenezi fibrózy. Většina extracelulárního kolagenu je štěpená matrixmetaloproteinázami (MMP-1, 3, 7, 8, 13, 14, 16 a 18). Produkty tohoto štěpení jsou dále degradovány za pomoci MMP-2 a 9 [27]. Vyšší plazmatické hladiny MMP-1 a 7 byly popsány u pacientů s IPF, a to ve srovnání se zdravými jedinci [28,29], ve srovnání s pacienty s jinými IPP nežli IPF (například UIP u systémové sklerodermie, revmatoidní artritidy) [30] nebo s jinými chronickými plicními nemocemi (hypersenzitivní pneumonitidou, sarkoidózou nebo chronickou obstrukční plicní nemocí) [28]. Plazmatické hladiny MMP-7 mohou souviset se závažností IPF. Roasas et al. popsali signifikantní korelaci mezi zvýšenou plazmatickou hladinou MMP-7 a závažností onemocnění, která byla hodnocena dle poklesu hodnot FVC a DLCO (pokles FVC o 4,0 % a DLCO o 4,1 % koreloval s přírůstkem MMP-7 v plazmě o 1 ng/ml) [28]. Bylo prokázáno, že zvýšená hladina MMP-7 v plazmě koreluje s progresí onemocnění [14,29,31] i s mortalitou [32]. Hladina tohoto markeru byla zvýšená také u nemocných s incipientní IPF, ve srovnání se zdravými jedinci, ale tyto hladiny byly nižší než u pacientů s pokročilou formou IPF, což podtrhuje možnost využití tohoto biomarkeru ke sledování progresu onemocnění a detekci časných forem IPF [28].

Neoepitopy jsou fragmenty, vznikající štěpením jednotlivých proteinů ECM specifickými matrix-metaloproteinázami při přeměně extracelulární matrix, které pronikají do krevního oběhu [33]. Ukázalo se, že neoepitopy jsou přesnějšími diagnostickými a prognostickými biomarkery jednotlivých fibroproliferativních onemocnění než jejich mateřské proteiny [33]. V rozsáhlé prospektivní studii PROFILE bylo zjištěno, že koncentrace proteinových fragmentů, které vznikají jejich odbouráváním pomocí MMP, je u pacientů s IPF ve srovnání se zdravými kontrolami zvýšená. Změna

v koncentraci některých proteinových fragmentů byla spojena s progresí onemocnění a délkou přežití. Zvýšené koncentrace neoepitopů můžou identifikovat fenotyp IPF, charakteristický rychlou přestavbou ECM a horší prognózou [34]. Dle studie Maher et al. mohou být neoepitopy CRPM (z anglického „C-reactive protein degraded by MMP-1/8“) a C3M (z anglického „collagen 3 degraded marker“) společně s dalšími biomarkery, které byly zkoumány, prediktory progresu onemocnění u pacientů se zachovalým plicním objemem [17].

Lyzyl oxidáza a lyzyl oxidáze podobné proteiny (Lysyl oxidase like protein; LOXL) se významně podílejí na přestavbě extracelulární matrix, podporují mezimolekulární zesíťování kolagenu, a tak participují na stabilizaci ECM. LOXL 2 a LOXL 3 se významně podílejí na transdiferenciaci fibroblastu v myofibroblastu [35]. Zvýšené sérové hladiny LOXL jsou asociovány se zvýšeným rizikem progresu IPF a rizikem mortality [36]. Studie zkoumající efekt cílené anti-LOXL 2 léčby monoklonální protilátkou simtuzumabem ale neprokázala zlepšení v přežití bez progresu onemocnění ve srovnání s placebem [37].

Periostin je protein ECM, který hraje důležitou úlohu v patogenezi IPF. Podílí se na diferenciaci myofibroblastů, mezimolekulárním zesíťování kolagenu a produkci kolagenu I. typu. Profibrotické cytokiny TGF-beta a IL-13 podporují zvýšenou expresi periostinu v plicním parenchymu [38]. Sérové hladiny periostinu byly zvýšené u pacientů s IPF oproti zdravým kontrolám [39], proto se poměr celkového periostinu a jeho monomerní formy může uplatnit jako biomarker při stanovení diagnózy IPF [40]. Vzhledem k tomu, že jeho hladina koreluje s poklesem plicních funkcí, může být využit i jako prognostický biomarker [39].

Osteopontin je prozánětlivý cytokin, který se podílí na reparaci tkáně, může aktivovat MMP-7 a podporuje migraci a proliferaci fibroblastů [41]. Zvýšené hladiny osteopontinu byly popsány u pacientů s IPF, ale i u jiných IPP. Osteopontin společně s SP-D a MMP-7 napomáhá rozlišení mezi IPF a jinými idopatickými intersticiálními pneumoniemi [42].

3. RŮSTOVÉ A ADHEZIVNÍ FAKTORY

Inzulinu podobný růstový faktor vázající protein (IGFBP) se podílí na buněčné proliferaci a diferenciaci. Ve studii Guiota et al. bylo popsáno, že sérové hladiny IGFBP-1 a IGFBP-2 jsou zvýšeny u nově diagnostikovaných pacientů s IPF ve srovnání se zdravými kontrolami. Hladina IGFBP-2 byla snižena u pacientů užívajících antifibrotickou léčbu pirfenidonem nebo nintedanibem ve srovnání se skupinou pacientů bez této léčby [43].

Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) je glykoprotein, který je exprimován na alveolárních epiteliálních buňkách. Je klíčovým regulátorem angiogeneze, která je součástí patogeneze IPF. Sérová hladina VEGF je u pacientů s IPF asociována se závažností onemocnění. Hladina VEGF negativně koreluje s vitální kapacitou plic v čase. Pětileté přežití bylo sníženo u pacientů, u kterých byla hladina VEGF v krvi vyšší než 207 pg/ml [44]. Toho se využívá při léčbě IPF, kdy se využívá anti-fibrotikum nintedanib, který zabraňuje progresi plicní fibrózy v důsledku inhibice receptoru VEGFR [45].

4. CÍRKULUJÍCÍ FIBROCYTY

Fibrocyty jsou mezenchymální buňky, které se podílejí na reparaci tkáně. Cirkulující fibrocyty představují progenitorové buňky fibroblastů a myofibroblastů a produkují proteiny ECM, konkrétně kolagen I. a III. typu, vimentin a fibronektin, a tím se pravděpodobně podílejí na patogenezi plicní fibrózy [46,47]. U pacientů s IPF byl popsán zvýšený počet cirkulujících fibrocytů v periferní krvi [48,49] a byl asociován s horší prognózou onemocnění [48].

5. MARKERY SOUVISEJÍCÍ S DYSFUNKCÍ IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Rozvoj plicní fibrózy není pravděpodobně způsoben přímo dysfunkcí buněk imunitního systému. Zdá se, že se podílí spíše na umožnění, podpoření nebo potlačení fibroproliferace, která je jinak řízená plicními fibroblasty [47].

Biomarkery asociované s vrozenou imunitou neslouží k diferenciální diagnostice IPF od jiných IPP, ale jejich koncentrace má vztah k průběhu nemoci a mortalitě. **Chemokin CCL-18 (C-C motif ligand 18)** je produkován myeloidními buňkami a je markerem alternativní aktivace profibrotických makrofágů, které se podílejí na hojení poškozené tkáně s následným rozvojem fibrózy. Může být využit jako prognostický biomarker, protože jeho zvýšené sérové koncentrace CCL-18 koreluje se zvýšenou mortalitou a zrychlenou progresí onemocnění [50]. Studie Raghu et al. prognostickou funkci CCL-18 nepotvrdila [13]. Antifibrotický lék pirfenidon významně redukuje expresi CCL-18 na makrofázích [51]. Dalším proteinovým markerem jsou **chitináze podobné lektiny (z anglického "chitinase-3-like protein 1"; YKL-40)**. Jsou produkovány alveolárními makrofágy a alveolárními epiteliálními buňkami, které regulují proliferaci různých typů buněk. Zvýšené sérové hladiny YKL-40 byly popsány kromě IPF i u řady dalších IPP, například u azbestózy, hypersenzitivní pneumonitidy, sarkoidózy a u idiopatických intersticiálních pneumonií, konkrétně u nespecifické intersticiální pneumonie

(NSIP), intersticiální plicní pneumonie asociované s kouřením (SR-ILD) a kryptogenní organizující se pneumonie (COP) [52,53,54]. Sérová hladina YKL-40 může odrážet stupeň fibrotické aktivity. U IPF zůstávají sérové hladiny vysoké a jsou spojeny se zvýšenou mortalitou a s horším přežitím. U jiných idiopatických intersticiálních pneumonií (NSIP, SR-ILD, COP) mohou hladiny YKL-40 klesat, což je asociováno s lepší prognózou [54]. **S100A12 protein**, který aktivuje vrozenou i adaptivní imunitu, po navázání se na receptory pro konečné produkty pokročilé glykace (receptor for advanced glycation end product; RAGE). RAGE hraje protektivní úlohu v plicní tkáni. U pacientů s IPF pozorujeme významné snížení těchto receptorů, což je spojeno s maladaptivní přestavbou plicní tkáně [55]. Zvýšené sérové hladiny S100A12 proteinu jsou u pacientů s IPF asociovány se zhoršením celkového přežití, přežití bez nutnosti transplantace i přežití bez progresu onemocnění [56]. Do této skupiny markerů patří i **defenziny**, jedná se o proteiny s cytotoxickou a antimikrobiální aktivitou, které jsou produkovány zánětlivými a epiteliálními buňkami. Sérové hladiny alfa defenzinu jsou zvýšeny u pacientů s IPF ve srovnání se zdravými jedinci. Jejich hladina koreluje s plicním funkčním zhoršením, mohou sloužit jako marker aktivity a závažnosti onemocnění [57].

Mezi biomarkery asociované s adaptivní imunitní odpovědí patří **protilátky proti proteinu tepelného šoku (anti-Hsp)**, které zvyšují produkci zánětlivých mediátorů. U zvířecích modelů s bleomycin indukovanou fibrózou chránila přítomnost Hsp-70 před zánětem a rozvojem fibrózy [58]. Anti-Hsp-70 autoprotilátky byly nalezeny také u pacientů s IPF a jejich zvýšené hladiny asociovány s rychlejší progresí onemocnění a mortalitou [59]. Zvýšená sérová hladina chemokinu **CXCL-13 (C-X-C motif ligand 13)** byla nalezena u pacientů s IPF a je asociována se zvýšenou mortalitou. Nejvyšší hladiny CXCL-13 byly nalezeny v séru pacientů s akutní exacerbací IPF a s plicní hypertenzí [60]. U pacientů s IPF byly také nalezeny zvýšené sérové hladiny **anti-vimentinových protilátek**, které jsou spojeny se zhoršenou funkcí plic a prognózou [61]. **Interleukin-8 (IL-8)** je cytokin, který atrahuje neutrofile do místa zánětu. Také jeho sérová hladina je zvýšená u pacientů s IPF. Studie prokázaly negativní korelaci mezi hladinou IL-8 a parametry funkčního vyšetření plic (vitální kapacity nebo plicní difuze) [62] a s délkou přežití pacientů s IPF [56].

6. MIKROBIOM

Plicní mikrobiom je souhrnné označení pro mikroorganismy, které osídlují plicní tkáň. V pneumologii je tato oblast dlouhodobě zkoumána zejména v souvislosti s chronickou obstrukční plicní nemocí nebo cystickou fibrózou, kde hraje bakte-

riální infekce významnou roli v patogenezi těchto onemocnění [63]. I u pacientů s IPF byla v tekutině získané bronchoalveolární laváží (BAT) zjištěna zvýšená bakteriální nálož a významné rozdíly ve složení a diverzitě mikroorganismů ve srovnání se zdravými kontrolami [64,65]. Plicní mikrobiom může sloužit jako prognostický biomarker. Ukázalo se, že u pacientů, kteří v době stanovení diagnózy IPF měli v BAT zvýšenou bakteriální nálož, mělo onemocnění rychlejší progresi a měli zvýšené riziko mortality [64]. Práce Han et al. popisuje, že progresi IPF je asociována s přítomností specifických členů rodiny *Staphylococcus* a *Streptococcus* [66]. Interakce mezi vrozenou imunitou pacienta a plicním mikrobiomem může ovlivňovat patogenezi onemocnění. Alveolární poškození může být následkem působení většího množství méně rozmanitého mikrobiomu, které představuje přetrvávající stimulus, vedoucí k aktivaci imunitního systému. Zvýšená bakteriální nálož v BAT u pacientů s IPF je taky asociována s polymorfismem MUC5B rs35705950, který vede k vyšší expresi MUC5B a rozvoji IPF [64]. Znalost složení plicního mikrobiomu u pacientů s IPF by mohla pomoci odpovědět na otázky týkající se patogeneze onemocnění, sloužit jako prognostický biomarker a umožnit cílený terapeutický přístup [65].

7. BIOMARKERY SOUVISEJÍCÍ S GENOMEM, GENOVÝM POLYMORFISMEM A EPIGENETICKÝMI FAKTORY

Vzhledem ke skutečnosti, že mezi jednotlivými IPP byly pozorovány rozdíly v genomu jednotlivých pacientů [67], mohou mít biomarkery související s genomem svůj význam. Práce Selman et al. identifikovala genový podpis (charakteristickou expresi genů) pro IPF a HP (hypersenzitivní pneumonitidu). V genovém podpisu pro HP se nacházel zvýšený počet genů, které jsou funkčně asociovány se zánětem, zatímco v genovém podpisu pro IPF převažovaly geny pro epiteliální buňky, myofibroblasty a tkáňovou remodelaci. Využití těchto biomarkerů by bylo užitečné zejména ve skupině nemocí s překryvem různých fenotypů, jako např. IPF a fibrotizující hypersenzitivní pneumonitida s fenotypem UIP [67].

Mucin 5B (MUC5B) je glykoprotein s vysokou molekulární vahou. Jeho funkce spočívá v ochraně a lubrikaci respirační, gastrointestinální a reprodukční orgánové soustavy [68]. Buňky produkující MUC5B se nacházejí také v distálních dýchacích cestách a v epitelích voštinovité přestavby, které jsou charakteristickým znakem IPF [69]. Studie autorů Seibold et al. z roku 2011 popisuje, že mononukleotidový polymorfismus MUC5B rs35705950 promotoru na chromozomu 11 je asociován s vyšší expresí MUC5B a s rozvojem IPF a rodinné formy plicní fibrózy. Studie taky naznačuje, že neregulova-

ná exprese MUC5B může být součástí patogeneze IPF [70]. Podle studie Peljto et al. byl polymorfismus rs35705950 překvapivě asociován se sníženou a ne se zvýšenou úmrtností [71].

52-genový podpis (52-gene expression signature) charakteristická exprese genů pro určitou nemoc je odvozen z mononukleárních buněk v periferní krvi. Jedná se o 4 geny kódující kostimulační receptor T-lymfocytů CD28, inducibilní kostimulační receptor T lymfocytů ICOS, pro lymfocyty specifickou protein-tyrosin kinázu LCK a IL-2 inducibilní T-buněčnou kinázu ITK, které patří do T-buněčné signální dráhy. 52-genový podpis lze využít jako prognostický biomarker. Down-regulace těchto genů u pacientů s IPF je silně asociována se zhoršením přežití [72]. Kombinace 52-genového podpisu a klinických prediktorů (věk, pohlaví a forsírovaná vitální kapacita) zvyšuje přesnost predikce prognózy onemocnění [72]. Změna v profilu 52-genového podpisu během antifibrotické terapie koreluje se signifikantním zlepšením plicních funkcí [73].

Toll-interacting protein (TOLLIP) je protein, který se podílí na regulaci vrozené imunity. Polymorfismus TOLLIP je asociován s IPF (polymorfismus rs5743890 sice chrání před rozvojem IPF, ale je asociován se zvýšenou mortalitou u pacientů s již stanovenou diagnózou IPF [74]). Podle studie PANTHER-IPF, která hodnotila účinnost trojkombinace prednisonu, azathioprinu a N-acetylcysteinu oproti placebo u IPF, prokázala souvislost mezi lepší terapeutickou odpovědí na N-acetylcystein u nositelů rs 5743890 polymorfismu TOLLIP [75].

Toll-like receptory se účastní rozvoje vrozené imunitní odpovědi, podílejí se na včasném rozpoznání antigenu a imunitní reakci. Polymorfismus Toll-like receptoru 3 (L412F) je příčinou pozměněné cytokinové produkce a vede k dysregulované proliferaci plicních fibroblastů u pacientů s IPF. Tento polymorfismus je asociován s rapidně progresujícím typem onemocnění a včasnou mortalitou [76].

Telomery jsou opakující se nekódující nukleotidové sekvence, které se nacházejí na konci chromozomů a chrání je před postupným zkracováním při buněčné replikaci. U IPF byly převážně zkompatovány mutace genů u telomerázy reverzní transkriptázy (kódována TERT) a telomerázy RNA (kódována TERC), což jsou dvě hlavní komponenty telomerázy, které obnovují délku telomer. Mutace TERT a TERC a následné abnormální zkrácení telomer je rizikovým faktorem pro vznik IPF, negativně ovlivňuje vývoj onemocnění a může se spolupodílet na horší prognóze po transplantaci plic [77]. Detekce délky telomer by tedy mohla sloužit

jako prognostický marker. Ukázalo se, že kratší telomery predikují rychlejší pokles FVC u pacientů s IPF [78], ale souvislost mezi délkou telomer a odpovědí na léčbu pirfenidonem prokázána nebyla [78].

EPIGENETICKÉ FAKTORY

Vznik IPF je pravděpodobně výsledkem interakce mezi vlivy životního prostředí a genetickou výbavou jedince. Epigenetika představuje změny v expresi genů bez změny v samotné DNA. S rozvojem plicní fibrózy jsou asociovány tři epigenetické změny: nekódující RNA, histonová modifikace a methylace DNA [79]. Jako prognostické biomarkery u IPF by mohly sloužit nekódující ribonukleové kyseliny. Například Mi-R29 (mikro RNA), které prokazují antifibrotickou aktivitu, se podílejí na regulaci aktivace fibroblastů, regulují produkci a depozici ECM a epiteliálně-mezenchýmální přechod. Mi-R29 jsou v plicní tkáni u pacientů s IPF downregulovány [80], zatímco miR-154 s profibrotickými vlastnostmi jsou tam naopak upregulovány [81]. 5 mikro RNA bylo signifikantně upregulováno v plicní tkáni pacientů s IPF, u kterých byla pozorována rychlá progresie onemocnění, konkrétně miR-302c, miR-423-5p, miR-210, miR-376c, a miR-185. Jejich kombinace slouží jako maker závažnosti onemocnění a identifikuje pacienty s rychlou progresí IPF [82].

8. BIOMARKERY VE VYDECHOVANÉM VZDUCHU

Odběr vzorku vydechaného vzduchu představuje neinvazivní metodu pro následnou analýzu biomarkerů. V řadě studií byla popsána celá škála molekul s potenciálem diagnostického či prognostického biomarkeru. Bohužel, žádná z těchto molekul prozatím nemá vlastnosti, které by umožnily jejich využití v běžné klinické praxi [83]. Vzorek vydechaného vzduchu je analyzován přímo v plynné fázi (frakční analýza vydechaného vzduchu (FeNO), analýza těkavých sloučenin) nebo po jeho ochlazení a kondenzaci ve formě kondenzátu vydechaného vzduchu (KVV) [84].

Frakčně exhalovaný oxid dusnatý (FeNO) je měřený převážně chemiluminiscencí. Oxid dusnatý (NO) má v dýchacích cestách vasodilatační, bronchodilatační účinky, prozánětlivé vlastnosti a jeho přítomnost je známkou oxidačního stresu. NO může také zvyšovat u pacientů s plicní fibrózou expresi profibrotických mediátorů, například transformujícího růstového faktoru beta (TGF- β) [85]. Zatímco FeNO ve vydechaném vzduchu pomůže odlišit mezi eozinofilním a neozinofilním zářením u pacientů s bronchiálním astmatem [86], hladiny FeNO u IPF nevykazují konzistenci. Někte-

ré studie sice našly zvýšené hladiny vydechaného NO u pacientů s IPF [87,88], výsledky jiné studie tyto nálezy nepotvrdily [89]. Další studie popisují možnosti využití FeNO v diferenciální diagnostice IPP [90,91]. Větší potenciál u pacientů s IPF má měření **alveolárního oxidu dusnatého (C_{alv}NO)**. Metoda měření C_{alv}NO spočívá v měření FeNO při různých průtocích a následně se za pomoci matematických modelů odhaduje jeho koncentrace v alveolu [84]. Zvýšené koncentrace alveolárního NO ve vydechaném vzduchu byly popsány kromě IPF u hypersenzitivní pneumonitidy, azbestózy nebo postižení plicního intersticia při systémovém onemocnění pojiva [91,92]. Proto bude tento marker využitelný spíše k monitorování onemocnění než k jeho diferenciální diagnostice. V několika studiích bylo popsáno, že hodnoty C_{alv}NO jsou nepřímo úměrné parametrům plicních funkcí u fibrotických intersticiálních plicních procesů [93,94]. Práce Cameli et al. popisuje negativní korelaci C_{alv}NO s plicními funkcemi, která predikovala rychlejší progresi onemocnění při hodnotě C_{alv}NO \geq 9 ppb, přičemž hodnota C_{alv}NO \geq 6 ppb je spojena se zvýšeným rizikem úmrtí [94]. Hodnoty C_{alv}NO by mohly být použity jako možný prognostický biomarker u IPF [94].

Analýza těkavých organických sloučenin je dalším zdrojem biomarkerů ve vydechaném vzduchu u pacientů s IPF. Výhodou těkavých organických sloučenin je skutečnost, že tyto látky přecházejí z krve i intersticia nepoškozeny do vydechaného vzduchu, a tedy obsahují metabolity, které jsou více specifické pro fibrotický intersticiální proces [84]. Yamada et al. identifikovali **isopren** (diagnosticky nejpřesnější, ale pro IPF málo specifický) a **p-cymen**, který je slibným biomarkérem souvisejícím se závažností IPF [95]. Kanoh et al. zjistili zvýšené koncentrace ethanu ve vydechaném vzduchu u pacientů s IPP v porovnání se zdravými kontrolami. Zvýšené koncentrace ethanu (> 5,0 pmol/dL) u pacientů s IPF souvisely se zhoršenou prognózou nemoci, zatímco u pacientů s koncentrací ethanu nižší než 5,0 pmol/dL došlo ke stabilizaci nebo dokonce zlepšení stavu [96]. Gaugg et al. zkoumali obsah aminokyselin ve vydechaném vzduchu pomocí citlivé metody SESI-MS (secondary electrospray ionization-mass spectrometry). Prolin, 4-hydroxyprolin, alanin, valin, leucin/isoleucin a allysin byly signifikantně zvýšené u pacientů s IPF nezávisle na hodnotách plicních funkcí (FVC a DL_{CO}) [97].

Další metodou získání vzorku vydechaného vzduchu je jeho ochlazení ve vhodném sběrném zařízení ve formě tzv. **kondenzátu vydechaného vzduchu (KVV)**. KVV obsahuje kondenzované vodní výpary s malým množstvím netěkavých a ve vodě rozpustných těkavých molekul, které jsou analyzovány pomocí spektrometrie, chromatografie, imunoeseje nebo kapilární elektroforézy [98,99,100]. Tato metoda je atraktivní, protože je

neinvasivní a umožňuje různé způsoby zpracování a další analýzy vzorků. Její nevýhodou však je, že analyzuje tekutinu z dýchacích cest, která neodráží přesně intersticiální procesy [84]. Touto metodou byly analyzovány zejména látky související s oxidačním a nitrosativním stresem. V kondenzátu vydechovaného vzduchu byly u pacientů popsány zvýšené hladiny H_2O_2 (reaktivního oxidačního agens) a **8-isoprostanu** (sloučeniny utvářené při lipidové peroxidaci) [101] a také **dušitanů** [102]. Zvýšená hladina 8-isoprostanu byla popsána v KVV i u jiných fibrotických IPP [103], stejně jako u bronchiálního astmatu a sarkoidózy [104,101]. Hladiny dalšího biomarkeru **malondialdehydu (MDA)**, který vzniká při lipidové peroxidaci, nebyly zvýšeny ve srovnání se zdravými kontrolami [105]. Vystavení organismu působení environmentálních faktorů hraje důležitou roli ve vývoji intersticiálních plicních nemocí. Corradi et al. zjistili zvýšené hladiny některých kovových prvků, považovaných za pneumotoxické (Cr, Ni, Si) ve všech skupinách pacientů s IPP (sarkoidóza, IPF, NSIP) [106].

Také cytokiny se významně podílejí na patogenezi IPF. Jedná se zejména o **tumor nekrotizující**

faktor alfa (TNF- α) a **transformující růstový faktor beta** (TGF- β). Práce Furukawy et al. analyzovala hladiny 42 cytokinů v KVV u pacientů s IPF, eozinofilní pneumonií a u zdravých kontrol. Hladiny cytokinů u těchto tří skupin se mezi sebou signifikantně nelišily [89]. V práci Majewski et al. byly u pacientů s IPF nalezeny v KVV zvýšené hodnoty IL-33 (interleukinu 33), zatímco hodnoty IL-25 se nelišily ve srovnání se skupinou zdravých kontrol [107].

V několika pracích jsou také popisovány zvýšené hladiny **bioaktivních fosfolipidů** nebo jejich enzymů. Bioaktivní fosfolipidy se podílejí na migraci fibroblastů [108]. Jedná se konkrétně o bioaktivní fosfolipid **docosatetraenoyl**, jehož hladiny bývají v KVV u pacientů s IPF zvýšené [109].

DISKUZE

Diferenciální diagnostika IPP včetně IPF zůstává nelehkou výzvou pro plicní lékaře a vyžaduje mnohdy multidisciplinární přístup. I když se naše poznatky o patogenezi onemocnění v posledních desetiletích značně rozšířily, což vedlo k lepším te-

Tabulka 2: Modely klinické predikce u IPP a popis jejich funkce a výhod jejich kombinace oproti použití jednotlivých markerů samostatně [111]

Model (autor)	Popis
MMP1 a MMP7 [28]	Kombinace biomarkerů zvyšuje pozitivní i negativní prediktivní hodnotu pro diagnózu IPF ve srovnání s použitím biomarkerů samostatně.
KL-6 a MMP-7 [14]	Kombinace biomarkerů identifikuje s vyšší přesností pacienty s horším přežitím.
MMP7, ICAM-1, IL-8, VCAM-1, S100A12 [56]	Kombinace markerů koreluje s rizikem progresse onemocnění nebo mortalitou s vyšší přesností než jednotlivé markery samostatně.
Pohlaví, FVC%, DLCO% MMP7 [56]	Kombinace klinických markerů s biologickým koreluje s rizikem mortality s vyšší přesností.
FVC %, DLCO %, věk, změna FVC za 6 měsíců MMP7, SP-A, KL-6 [32]	Kombinace klinických a biologických markerů = prediktivní model přežití
Pohlaví, věk, plicní funkce (GAP model, gender, age, pulmonary function) [112]	Predikce progresse onemocnění u IPF, IPP u SOP, hypersenzitivní pneumonitidy
SP-D, MMP-7, osteopontin [42]	Kombinace markerů zvyšuje přesnost diagnózy IPF versus ne-IPF IPP.
miR-302c, miR-423, miR-210, miR-376C, miR-185 [82]	Kombinace markerů odlišuje pacienty s IPF s pomalou progresí od pacientů s rychlou progresí IPF.
52-genový podpis Pohlaví, věk, plicní funkce [73]	Kombinace markerů koreluje s prognózou onemocnění s vyšší přesností.

Zkratky: **MMP** – matrix metaloproteináza, **KL-6** – Krebs von den Lungen 6, **SP** – surfaktantový protein, **ICAM** – intercellular cell adhesion molecule (nitrobuněčná adhezivní molekula), **IL** – interleukin, **VCAM** – vascular cell adhesion molecule (adhezivní molekula cévních buněk), **FVC** – forsírovaná vitální kapacita, **DLCO** – difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý, **miR** – microRNA (mikro ribonukleová kyselina)

rapeutickým možnostem, všeobecná prognóza tohoto onemocnění zůstává špatná. Antifibrotická léčba sice zpomaluje zhoršování plicních funkcí, nicméně změny plicní tkáně, které jsou přítomny v době diagnózy, jsou již nevratné. Proto klíčovým krokem zůstává včasná diagnóza, která umožňuje též včasné nasazení léčby.

K včasné diagnóze onemocnění by mohly přispět právě molekulární biologické markery, které lze získat jednoduchou neinvazivní cestou (krevní sérum, vydechovaný vzduch). Zatím neexistuje biomarker, který by se rutinně celosvětově používal. Výjimku představuje Japonsko, kde se přibližně 20 let v klinické praxi používá KL-6 a surfaktantové proteiny A a D. U KL-6 je jeho sérová hladina ovlivněna genovým polymorfismem MUC5B, jehož frekvence je zvýšená právě v japonské populaci [19]. Z tohoto důvodu není možné validně srovnat jeho využití v klinické praxi v Japonsku a možné využití v našich podmínkách.

Řada studií popisuje potenciál u KL-6, SP-A, SP-D jako slibných prognostických biomarkerů, např. Hamai et al., Maher et al., Tzouvelekis et al. [14, 17, 29]. Multicentrická studie Raghu et al. z roku 2018 ale nepotvrdila prognostickou funkci ani u jednoho ze zkoumaných biomarkerů (CCL18, ICAM1, KL-6, SP-A, SP-D, MMP7) [13]. I proto jsou další prospektivní studie zaměřené na prognostické biomarkery velmi potřebné.

V současné době jsou pro pacienty s IPF k dispozici dva antifibrotické léky – pirfenidon a nintedanib, proto se v posledních letech některé studie, například Yoshikawa et al. [18], zaměřují na možnosti využití biomarkerů v monitorování léčebné odpovědi, a tak efektivnějšímu využití těchto léků.

Vzhledem k tomu, že dosud nebyl indentifikován marker, který by byl dostatečně senzitivní, specifický a efektivně využitelný v běžné klinické praxi, zkoumá se i možnost využití jejich kombinace a kombinace biomarkerů s klinickými parametry s cílem zvýšit jejich prediktivní schopnost (některé příklady viz tabulka 2).

Značným přínosem, zejména pro sledování aktivity onemocnění nebo terapeutické odpovědi, by byl rozvoj metod, které analyzují biomarkery ve vydechovaném vzduchu, a to zejména z toho důvodu, že se jedná o neinvazivní a pro pacienta maximálně šetrný způsob odběru materiálu. I v této oblasti jsou další studie velmi žádané a opodstatněné.

I když jednotlivé biomarkery nebo prediktivní modely mají slibný potenciál, ve srovnání s biomarkery u onkologií, je možnost jejich využití v praxi u IPF pacientů omezená. Je potřeba dalších prospektivních studií s biomarkery, které by nám následně umožnily lépe porozumět patogenezi fibrózy u různých jednotek v rámci skupiny IPP, zpřesnit diagnostické postupy s využitím neinvazivních metod. Důležitým přínosem biomarkerů by byla i možnost rozdělení pacientů do podskupin, na základě predikce klinických projevů a vývoje

onemocnění. Tato skutečnost by mohla vést k časnému zahájení cílené léčby, jako například indikace k transplantaci plic u pacientů s agresivním profibrotickým fenotypem onemocnění nebo u onemocnění, o kterém na základě biomarkerů víme, že nebude reagovat na antifibrotickou terapii.

ZÁVER

I když jednotlivé biomarkery mají slibný potenciál, možnost jejich využití v rámci diagnostiky intersticiálních plicních procesů zůstává omezená. Nespornou výhodou většiny biomarkerů však zůstává možnost jejich neinvazivního vyšetření.

LITERATURA

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6):788–824.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(5):e44–e68.
3. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y et al. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir Med* 2012; 106(3):436–442.
4. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42(3):750–757.
5. Selman M, King TE, Pardo A. American Thoracic Society, European Respiratory Society, American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134(2):136–151.
6. Fernandez IE, Eickelberg O. The Impact of TGF- on Lung Fibrosis: From Targeting to Biomarkers. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9(3):111–116.
7. O'Dwyer DN, Ashley SL, Moore BB. Influences of innate immunity, autophagy, and fibroblast activation in the pathogenesis of lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 311(3):L590–601.
8. Schafer MJ, White TA, Iijima K et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nat Commun* 2017; 8:14532.
9. Kaarteenaho R, Lappi-Blanco E. Tissue is an issue in the search for biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2015; 8:3.
10. Tzouvelekis A, Kouliatsis G, Anevlavis S, Bouros D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir Res* 2005; 6:78.
11. Hermans C, Bernard A. Lung Epithelium-specific Proteins: Characteristics and Potential Applications as Markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(2):646–678.
12. Ohshimo S, Yokoyama A, Hattori N, Ishikawa N, Hirasawa Y, Kohno N. KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338(4):1845–1852.
13. Raghu G, Richeldi L, Jagerschmidt A et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prospective, Case-Controlled Study of Natural History and Circulating Biomarkers. *Chest* 2018; 154(6):1359–1370.
14. Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N et al. Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Dis Markers* 2016; 2016:4759040.

15. Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006; 11(2):164–168.
16. Collard HR, Calfee CS, Wolters PJ et al. Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 299(1):L3–7.
17. Maher T, Jenkins G, Cotti V et al. Blood biomarkers predicting disease progression in patients with IPF: data from the INMARK trial. Prezentováno na kongresu Evropské respirační společnosti v Madridu konaném ve dnech 28. 9.–2. 10. 2019. Abstrakt v tisku.
18. Yoshikawa T, Otsuk M, Ikeda K et al. Change in serum surfactant protein (SP)-A, SP-D and KL-6 predict the therapeutic effect of antifibrotic drugs in IPF. Prezentováno na kongresu Evropské respirační společnosti v Madridu konaném ve dnech 28. 9. – 2. 10. 2019. Abstrakt v tisku.
19. Horimasu Y, Hattori N, Ishikawa N et al. Different MUC1 gene polymorphisms in German and Japanese ethnicities affect serum KL-6 levels. *Respir Med* 2012; 106(12): 1756–1764.
20. Chiba H, Otsuka M, Takahashi H. Significance of molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review. *Respiratory Investigation* 2018; 56(5):384–391.
21. De Lara LV, Becerril C, Montaña M et al. Surfactant components modulate fibroblast apoptosis and type I collagen and collagenase-1 expression. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2000; 279(5):L950–L957.
22. Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6):1860–1866.
23. Günther A, Schmidt R, Nix F et al. Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 14(3): 565–573.
24. Wang K, Ju Q, Cao J, Tang W, Zhang J. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(23):e7083.
25. Doubková M, Karpíšek M, Mazoch J, Skříčková J, Doubek M. Prognostic significance of surfactant protein A, surfactant protein D, Clara cell protein 16, S100 protein, trefoil factor 3, and prostatic secretory protein 94 in idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, and chronic pulmonary obstructive disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 33(3):224–234.
26. Oikonomidi S, Kostikas K, Tsilioni I, Tanou K, Kiroopoulos KIG and TS. Matrix Metalloproteinases in Respiratory Diseases: From Pathogenesis to Potential Clinical Implications. *Current Medicinal Chemistry* 2009; 16(10): 1214–1228.
27. McKleroy W, Lee T-H, Atabai K. Always cleave up your mess: targeting collagen degradation to treat tissue fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 304(11): L709–L721.
28. Rosas IO, Richards TJ, Konishi K et al. MMP1 and MMP7 as Potential Peripheral Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS Med* 2008; 5(4):e93.
29. Tzouveleakis A, Herazo-Maya JD, Slade M et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology* 2017; 22(3):486–493.
30. Morais A, Beltrão M, Sokhatska O et al. Serum metalloproteinases 1 and 7 in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pneumonias. *Respir Med* 2015; 109(8):1063–1068.
31. Bauer Y, White ES, de Bernard S et al. MMP-7 is a predictive biomarker of disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res* 2017; 3(1): 00074–2016.
32. Song JW, Do KH, Jang SJ, Colby TV, Han S, Kim DS. Blood Biomarkers MMP-7 and SP-A: Predictors of Outcome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2013; 143(5): 1422–1429.
33. Karsdal MA, Krarup H, Sand JMB et al. Review article: the efficacy of biomarkers in chronic fibroproliferative diseases – early diagnosis and prognosis, with liver fibrosis as an exemplar. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014; 40(3):233–249.
34. Jenkins RG, Simpson JK, Saini G et al. Longitudinal change in collagen degradation biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the prospective, multicentre PROFILE study. *Lancet Respir Med* 2015; 3(6):462–472.
35. Aumiller V, Strobel B, Romeike M, Schuler M, Stierstorfer BE, Kreuz S. Comparative analysis of lysyl oxidase (like) family members in pulmonary fibrosis. *Sci Rep* 2017; 7(1):149.
36. Chien JW, Richards TJ, Gibson KF et al. Serum lysyl oxidase-like 2 levels and idiopathic pulmonary fibrosis disease progression. *Eur Respir J* 2014; 43(5):1430–1438.
37. Raghu G, Brown KK, Collard HR et al. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(1):22–32.
38. Izuhara K, Conway SJ, Moore BB et al. Roles of Periostin in Respiratory Disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(9):949–956.
39. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y et al. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2011; 37(5):1119–1127.
40. Ohta S, Okamoto M, Fujimoto K et al. The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE* 2017; 12(3):e0174547.
41. Pardo A, Gibson K, Cisneros J et al. Up-Regulation and Profibrotic Role of Osteopontin in Human Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS Med* 2005; 2(9):e251.
42. White ES, Xia M, Murray S et al. Plasma Surfactant Protein-D, Matrix Metalloproteinase-7, and Osteopontin Index Distinguishes Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Other Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(10):1242–1251.
43. Guiot J, Bondue B, Henket M et al. Raised serum levels of IGFBP-1 and IGFBP-2 in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2016; 16(1):86.
44. Ando M, Miyazaki E, Ito T et al. Significance of Serum Vascular Endothelial Growth Factor Level in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung* 2010; 188(3):247–252.
45. Wollin L, Wex E, Pautsch A et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45(5):1434–1445.
46. Gomperts BN, Strieter RM. Fibrocytes in lung disease. *J Leuko Biol* 2007; 82(3):449–456.
47. Desai O, Winkler J, Minasyan M, Herzog EL. The Role of Immune and Inflammatory Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5:43.
48. Moeller A, Gilpin SE, Ask K et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(7):588–594.
49. Alhamad EH, Shakoor Z, Al-Kassimi FA et al. Rapid detection of circulating fibrocytes by flowcytometry in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Med* 2015; 10(4):279.
50. Prasse A, Probst C, Bargagli E et al. Serum CC-Chemokine Ligand 18 Concentration Predicts Outcome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(8):717–723.
51. Saito Y, Azuma A, Matsuda K, Kamio K, Abe S, Gemma A. Pirfenidone exerts a suppressive effect on CCL18 expression in U937-derived macrophages partly by inhibiting STAT6 phosphorylation. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 2016; 38(6):464–471.
52. Väänänen T, Lehtimäki L, Vuolteenaho K et al. Glycoprotein YKL-40 Levels in Plasma Are Associated with Fibrotic Changes on HRCT in Asbestos-Exposed Subjects. *Mediators Inflamm* 2017; 2017:1797512.
53. Long X, He X, Ohshimo S et al. Serum YKL-40 as predictor of outcome in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2017; 49(2):1501924.

54. Korthagen NM, van Moorsel CHM, Barlo NP et al. Serum and BALF YKL-40 levels are predictors of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011; 105(1):106–113.
55. Queisser MA, Kouri FM, Königshoff M et al. Loss of RAGE in pulmonary fibrosis: molecular relations to functional changes in pulmonary cell types. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 39(3):337–345.
56. Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F et al. Peripheral Blood Proteins Predict Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(1):67–76.
57. Mukae H, Iiboshi H, Nakazato M et al. Raised plasma concentrations of α -defensins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2002; 57(7):623–628.
58. Tanaka K-I, Tanaka Y, Namba T, Azuma A, Mizushima T. Heat shock protein 70 protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Biochem Pharmacol* 2010; 80(6):920–931.
59. Kahloon RA, Xue J, Bhargava A et al. Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Antibodies to Heat Shock Protein 70 Have Poor Prognoses. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7):768–775.
60. Vuga LJ, Tedrow JR, Pandit KV et al. C-X-C Motif Chemokine 13 (CXCL13) Is a Prognostic Biomarker of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(8):966–974.
61. Li FJ, Suroli R, Li H et al. Autoimmunity to Vimentin Is Associated with Outcomes of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Immunol* 2017; 199(5):1596–1605.
62. Tsoutsou PG, Gourgoulis KI, Petinaki E et al. Cytokine levels in the sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006; 100(5):938–945.
63. Faner R, Sibila O, Agustí A et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J* 2017; 49(4):1602086.
64. Molyneux PL, Cox MJ, Willis-Owen SA et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(8):906–913.
65. Salisbury ML, Han MK, Dickson RP, Molyneux PL. Microbiome in interstitial lung disease: from pathogenesis to treatment target. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23(5):404–410.
66. Han MK, Zhou Y, Murray S et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014; 2(7):548–556.
67. Selman M, Pardo A, Barrera L et al. Gene Expression Profiles Distinguish Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(2):188–198.
68. Sharma P, Dudus L, Nielsen PA et al. MUC5B and MUC7 are differentially expressed in mucous and serous cells of submucosal glands in human bronchial airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19(1):30–37.
69. Seibold MA, Smith RW, Urbanek C et al. The idiopathic pulmonary fibrosis honeycomb cyst contains a mucociliary pseudostratified epithelium. *PLoS One* 2013; 8(3):e58658.
70. Seibold MA, Wise AL, Speer MC et al. A Common MUC5B Promoter Polymorphism and Pulmonary Fibrosis. *N Eng J of Med* 2011; 364(16):1503–1512.
71. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE et al. Association Between the MUC5B Promoter Polymorphism and Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *JAMA* 2013; 309(21):2232–2239.
72. Herazo-Maya JD, Noth I, Duncan SR et al. Peripheral Blood Mononuclear Cell Gene Expression Profiles Predict Poor Outcome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sci Transl Med* 2013; 5(205):205ra136.
73. Herazo-Maya JD, Sun J, Molyneux PL et al. Validation of a 52-gene risk profile for outcome prediction in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an international, multicentre, cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5(11):857–868.
74. Noth I, Zhang Y, Ma S-F et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(4):309–317.
75. Oldham JM, Ma S-F, Martinez FJ et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(12):1475–1482.
76. O'Dwyer DN, Armstrong ME, Trujillo G et al. The Toll-like Receptor 3 L412F Polymorphism and Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(12):1442–1450.
77. Bilgili H, Białas AJ, Górski P, Piotrowski WJ. Telomere Abnormalities in the Pathobiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med* 2019; 8(8):1232.
78. Dressen A, Abbas AR, Cabanski C et al. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respir Med* 2018; 6(8):603–614.
79. Tzouveleki A, Kaminski N. Epigenetics in idiopathic pulmonary fibrosis. *Biochem Cell Biol* 2015; 93(2):159–170.
80. Cushing L, Kuang P, Lü J. The role of miR-29 in pulmonary fibrosis. *Biochem Cell Biol* 2014; 93(2):109–118.
81. Milosevic J, Pandit K, Magister M et al. Profibrotic Role of miR-154 in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 47(6):879–887.
82. Oak SR, Murray L, Herath A et al. A Micro RNA Processing Defect in Rapidly Progressing Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One* 2011; 6(6):e21253.
83. Krauss E, Froehler M, Degen M et al. Exhalative Breath Markers Do Not Offer for Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: Data from the European IPF Registry (eurIPFreg) and Biobank. *J Clin Med* 2019; 8(5):643.
84. Hayton C, Terrington D, Wilson AM, Chaudhuri N, Leonard C, Fowler SJ. Breath biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Respir Res* 2019; 20(1):7.
85. Hsu Y-C, Wang L-F, Chien YW. Nitric oxide in the pathogenesis of diffuse pulmonary fibrosis. *Free Radical Biology and Medicine* 2007; 42(5):599–607.
86. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(5):602–615.
87. Cameli P, Barbagli E, Rottoli P. Exhaled nitric oxide is not increased in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 33(1):39–40.
88. Zhao Y, Cui A, Wang F et al. Characteristics of pulmonary inflammation in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chin Med J* 2012; 125(17):3015–3021.
89. Furukawa K, Sugiura H, Matsunaga K et al. Increase of nitrosative stress in patients with eosinophilic pneumonia. *Respir Res* 2011; 12(1):81.
90. Guilleminault L, Saint-Hilaire A, Favelle O et al. Can exhaled nitric oxide differentiate causes of pulmonary fibrosis? *Respir Med* 2013; 107(11):1789–1796.
91. Cameli P, Barbagli E, Bergantini L et al. Evaluation of multiple-flows exhaled nitric oxide in idiopathic and non-idiopathic interstitial lung disease. *J Breath Res* 2019; 13(2):026008.
92. Sandrini A, Johnson AR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide concentration is increased in asbestosis and pleural plaques. *Respirology* 2006; 11(3):325–329.
93. Kotecha J, Shulgina L, Sexton DW et al. Plasma vascular endothelial growth factor concentration and alveolar nitric oxide as potential predictors of Disease progression and mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med* 2016; 5(9):80.
94. Cameli P, Bergantini L, Salvini M et al. Alveolar concentration of nitric oxide as a prognostic biomarker in idiopathic pulmonary fibrosis. *Nitric Oxide* 2019; 89:41–45.
95. Yamada Y, Yamada G, Otsuka M et al. Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath of Idiopathic Pulmonary

- Fibrosis for Discrimination from Healthy Subjects. *Lung* 2017; 195(2):247–254.
96. Kanoh S, Kobayashi H, Motoyoshi K. Exhaled Ethane: An In Vivo Biomarker of Lipid Peroxidation in Interstitial Lung Diseases. *CHEST* 2005; 128(4):2387–2392.
 97. Gaugg MT, Engler A, Bregy L et al. Molecular breath analysis supports altered amino acid metabolism in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2019; 24(5):437–444.
 98. Effros RM, Hoagland KW, Bosbous M et al. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5):663–669.
 99. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005; 26(3):523–548.
 100. Greguš M, Foret F, Kindlová D et al. Monitoring of ionic content of exhaled breath condensate in various respiratory diseases by capillary electrophoresis with contactless conductivity detection. *J Breath Res* 2015; 9:027107.
 101. Psathakis K, Mermigkis D, Papatheodorou G et al. Exhaled markers of oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Clin Investig* 2006; 36(5):362–367.
 102. Rihák V, Zatloukal P, Chládková J, Zimulová A, Havlíková Z, Chládek J. Nitrite in exhaled breath condensate as a marker of nitrosative stress in the airways of patients with asthma, COPD, and idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Lab Anal* 2010; 24(5):317–322.
 103. Chow S, Thomas PS, Malouf M, Yates DH. Exhaled breath condensate (EBC) biomarkers in pulmonary fibrosis. *J Breath Res* 2012; 6(1):016004.
 104. Ferraro V, Carraro S, Bozzetto S, Zanconato S, Baraldi E. Exhaled biomarkers in childhood asthma: old and new approaches. *Asthma Res Pract* 2018; 4:9.
 105. Bartoli M, Novelli F, Costa F et al. Malondialdehyde in Exhaled Breath Condensate as a Marker of Oxidative Stress in Different Pulmonary Diseases. *Mediators of Inflammation* 2011; 2011:891752.
 106. Corradi M, Acampa O, Goldoni M et al. Metallic elements in exhaled breath condensate of patients with interstitial lung diseases. *J Breath Res* 2009; 3(4):046003.
 107. Majewski S, Tworek D, Szewczyk K et al. Epithelial alarmin levels in exhaled breath condensate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A pilot study. *The Clinical Respiratory Journal* 2019; 13(10):652–656.
 108. Tager AM, LaCamera P, Shea BS et al. The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. *Nat Med* 2008; 14(1):45–54.
 109. Montesi SB, Mathai SK, Brenner LN et al. Docosatraenoyl LPA is elevated in exhaled breath condensate in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2014; 14:5.
 110. De Lauretis A, Renzoni EA. Molecular biomarkers in interstitial lung diseases. *Mol Diagn Ther* 2014; 18(5):505–522.
 111. Drakopanagiotakis F, Wujak L, Wygrecka M, Markart P. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Matrix Biol* 2018; 68–69:404–421.
 112. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest* 2014; 145:723–728.

Došlo: 9. 11. 2019

Adresa:

MUDr. Marianna Štefániková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy

Fakultní nemocnice Brno, pracoviště Bohunice

Jihlavská 20

625 00 Brno

Česká republika

e-mail: stefanikova.marianna@fnbrno.cz

Netuberkulózní mykobakteriόza – doporučená léčba nejčastějších původců onemocnění

M. Heroutová¹, V. Herout^{1,2}, K. Brat^{1,2}

¹Klinika nemocí plicních a TBC, FN Brno; ²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

SUMMARY

Nontuberculous mycobacterial infection – recommendations for treating the most common pathogens

Mycobacterial infections are diseases caused by nontuberculous mycobacteria (NTM). More frequently, the condition develops in immunocompromised patients, those with pre-existing lung disease or other chronic diseases. Apart from combined antimycobacterial therapy, surgical therapy is used when indicated. Given the properties of NTM, pharmacotherapy must be combined and administered for long enough. Extrapulmonary forms are treated for at least 4-6 months and most cases of pulmonary mycobacterial infections for 12 months or longer. The most common antibacterials include macrolide antibiotics (clarithromycin, azithromycin), ethambutol, rifampicin, aminoglycosides (amikacin), isoniazid and quinolones (ciprofloxacin, moxifloxacin). It is advisable to monitor the patient's clinical condition at regular intervals and look for potential adverse effects of the treatment. The most common adverse effects are hepatotoxicity, neurotoxicity, ototoxicity, gastrointestinal toxicity and nephrotoxicity.

The aim is to present regimens recommended for treating diseases caused by the most common NTM.

Keywords: nontuberculous mycobacteria, bacteriologically negative sputum

SOUHRN

Mykobakteriόzy jsou onemocnění způsobené netuberkulózními mykobakteriemi (dále NTM). Častěji toto onemocnění vzniká u pacientů s imunodeficitem, u nemocných s již preexistujícím plicním onemocněním, nebo jinou chronickou nemocí. V terapii se uplatňuje podávání kombinované antimykobakteriální léčby, ve vymezených indikacích i chirurgické léčebné metody. Vzhledem k vlastnostem NTM musí být farmakologická léčba kombinovaná a podávána dostatečně dlouho. Mimoplicní formy jsou léčeny minimálně 4–6 měsíců, plicní mykobakteriόza ve většině případů minimálně 12 měsíců. Mezi nejčastěji podávané antibakteriální léky patří makrolidová antibiotika (klaritromycin, azitromycin), etambutol, rifampicin, aminoglykosidy (amikacin), isoniazid, chinolony (ciprofloxacin, moxifloxacin). Je na místě v pravidelných intervalech sledovat klinický stav nemocného a vyhledávat případné nežádoucí účinky léčby. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hepatotoxicita, neurotoxicita, ototoxicita, gastrointestinální toxicita, nefrotoxicita.

Cílem práce je uvést doporučené léčebné režimy nejčastějších původců onemocnění, způsobených NTM.

Klíčová slova: netuberkulózní mykobakteria, bakteriologická negativita sputa

ÚVOD

Netuberkulózní mykobakterie (dále NTM) jsou pro člověka oportunně patogenní mikroorganismy [1]. Onemocnění mykobakteriόzou je častější u pacientů s primárním i sekundárním deficitem imunity [2], u nemocných s již preexistujícím plicním onemocněním [3], u pacientů s chronickým onemocněním, jako je např. diabetes mellitus či gastroezofageální reflux [4], ale také u pacientů na

chronické imunosupresivní terapii nebo užívajících specializovanou léčbu preparáty anti TNF alfa [5]. V České republice bylo v letech 2001–2015 hlášeno celkem 1 545 nových případů a recidiv mykobakteriόz všech forem a lokalizací [6]. Diagnostika mykobakteriόz se opírá o kombinaci příznaků nemocného, radiologického nálezu a kulturační positivity NTM. Kultivačně vyšetřovaným materiálem je nejčastěji sputum. Může být vyšetřován i jakýkoliv jiný materiál, který prošel v pří-

padě jeho nesterility dekontaminací. K diagnostice mykobakteriízy musí být kultivačně pozitivní dva separátně odebrané vzorky sputa. Jediná pozitivní kultivace sputa není brána jako infekce. Pouze u sterilních tkáňových vzorků nebo tkáňových tektutin, jako je např. krev či mozkomíšni mok, je jedna pozitivní kultivace k diagnostice dostačující [7].

Každé nově diagnostikované onemocnění způsobené NTM podléhá povinnému hlášení do Národního registru tuberkulózy. Hlášení podává lékař, který jako první diagnostikoval onemocnění, ve spolupráci s územně příslušným ambulantním zařízením oboru pneumologie a ftizeologie. Dispenzární péče poté probíhá na pneumologické ambulanci, kam jsou nemocní v pravidelných intervalech zváni na kontrolu je hodnocen efekt léčby a případné nežádoucí účinky užívaných léčiv [7].

LÉČBA

Léčba onemocnění způsobeného NTM může být medikamentózní, chirurgická či kombinací obojího. Základem je dlouhodobá kombinovaná antimikrobiální léčba. Léčba je indikovaná v případě splnění diagnostických a indikačních kritérií. Vždy je nutno zvážit poměr benefitu a rizika léčby pro pacienta, vzhledem k délce a nežádoucím účinkům kombinované léčby. Rozhodnutí o zahájení léčby je u každého pacienta individuální. Pokud je klinický stav pacienta dobrý, radiologický nález a subjektivní obtíže nemocného jsou minimální, je možné nemocného sledovat a v pravidelných intervalech odebírat materiál ke kultivaci NTM, provádět kontrolní zobrazovací vyšetření a léčbu v případě progresu zahájit. Léčit suspektní NTM není doporučováno [1,8].

CHIRURGICKÁ LÉČBA MYKOBAKTERIÓZ

Chirurgická léčba je indikována u krčních lymfadenitid, kožních a měkkotkáňových afekcí, kde může být jedinou alternativou léčby. V případě plicního postižení je chirurgická léčba indikována pouze u solitárního, dobře ohraničeného postižení plicního parenchymu, kdy se nedaří onemocnění zvládnout medikamentózně, a za předpokladu, že nemocný je schopen hrudního výkonu v celkové anestezii. Chirurgická léčba u plicního postižení je dále indikována jako život zachraňující u masivní hemoptýzy, kterou se nedaří stabilizovat jinými terapeutickými postupy [1].

MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA NEMOCÍ ZPŮSOBENÝCH NEJČASTĚJŠÍMI NTM

Řada NTM je při in vitro testování citlivosti k antimikrobiální léčbě rezistentní. Tento fakt ovšem

nekoreluje s klinickým efektem léčby, a proto primární testování lékové rezistence NTM není rutinně doporučováno, ale je indikováno při selhání léčby [1]. Pouze u MAC vzhledem k jeho vysoké míře rezistence je indikováno vyšetření citlivosti na klaritromycin a amikacin, *M. kansasii* na rifampicin [1,9]. *M. abscessus* by mělo být testováno na klaritromycin, cefoxitin a amikacin (je-li možné i tygecyklin, imipenem, minocyclin, doxycyklin, moxifloxacin, linezolid, co-trimoxazol a clofazimin) [9].

Doba léčby u plicních forem nemoci je 12 měsíců od dosažení kultivační negativity sputa. Sputum je odebíráno v pravidelných intervalech 4–12 týdnů a 12 měsíců po ukončení léčby k potvrzení její úspěšnosti [8]. V případě nepřítomnosti produktivního kašle je doporučeno sputum vyprovokovat inhalací s NaCl. U nemocných, kteří nedokáží vykašlat sputum, je možné přistoupit k provedení cílené aspirace či bronchoalveolární laváže dle CT nálezu po 6 a 12 měsících léčby, zvláště pokud jsou pochybnosti o efektu léčby nebo diagnostické rozpačky [9]. Doba léčby mimoplicních mykobakterióz je doporučována 4–6 měsíců. V případě, že po doporučené délce léčby nedojde ke kultivační negativitě sputa, je toto hodnoceno jako selhání léčby a je nutné hledat její příčinu. Příčinou selhání léčby může být rezistence NTM na zvolený léčebný režim, špatný průnik léčiva do cílového místa, ale také nespolečné onemocnění s léčbou [9].

LÉČBA INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH MAC

Mycobacterium avium complex sestává z *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*. MAC je původcem lymfadenitid, plicního, kožního, ale i diseminovaného onemocnění. MAC je typické svou častou rezistencí k makrolidovým antibiotikům [1].

U plicního onemocnění MAC při zachovalé citlivosti na klaritromycin by se léčba měla skládat z kombinace: rifampicin + etambutol + klaritromycin/azitromycin s užíváním intermitentně (3× týdně), či denně dle závažnosti infekce a tolerance léčby. Intermitentní užívání by nemělo být indikováno u nemocných s těžkým průběhem onemocnění či předchozím selháním léčby. V případě těžkého průběhu onemocnění je možné podávat parenterální aminoglykosidové antibiotikum (amikacin/streptomycin). Pokud intravenózní či intramuskulární aplikace aminoglykosidového antibiotika je z nějakých důvodů kontraindikována či u daného pacienta „nepohodlná“, je možné podávat inhalačně amikacin. Monoterapie makrolidy či dvoukombinace makrolid + chinolon by neměla být u nemocných s plicním onemocněním MAC podávána. Doporučovaná doba léčby je 12 měsíců od kultivační negativity sputa [9].

Při rezistenci na klaritromycin je indikována léčba v kombinaci rifampicin + etambutol + isoniazid či chinolonové chemoterapeutikum, je ke zvážení potencování léčby parenterální aplikací aminogly-

kosidového antibiotika. Doporučená doba léčby je 12 měsíců od kultivační negativity sputa [9].

V případě nemocných s onemocněním HIV se onemocnění MAC projevuje většinou jako forma

diseminovaná s ušetřením plicního parenchymu. Vyskytuje se u nemocných s poklesem CD4 lymfocytů < 50/μl v periferní krvi. Medikamentózní léčba je stejná jako u těžkého průběhu plicního

Tabulka 1: Doporučená léčba dospělých s plicním onemocněním MAC [9]

Plicní onemocnění MAC	Schéma léčby
Plicní onemocnění MAC s lehkým průběhem	Rifampicin 600 mg 3× týdně + Etambutol 25 mg/kg 3× týdně + Klaritromycin 1000 mg 3× týdně ve 2 dávkách nebo Azitromycin 500 mg 3× týdně Minimální doba léčby 12 měsíců od kultivační negativity sputa
Plicní onemocnění MAC s těžkým průběhem (mikroskopická pozitivita acidorezistentních tyčiek, přítomnost rozpadových dutin, diseminovaná forma onemocnění)	Rifampicin 600 mg denně + Etambutol 15 mg/kg denně + Klaritromycin 500 mg 2× denně nebo Azitromycin 250 mg denně + zvážít nitrožilní podávání amikacinu alespoň 3 měsíce či inhlační podání amikacinu alespoň 3 měsíce Minimální doba léčby 12 měsíců od kultivační negativity sputa
Klaritromycin rezistentní plicní onemocnění MAC	Rifampicin 600 mg denně + Etambutol 15 mg/kg denně + Isoniazid 300 mg (+ pyridoxin 10 mg) denně nebo Moxifloxacin 400 mg denně + zvážít nitrožilní podávání amikacinu alespoň 3 měsíce či inhlační podání amikacinu alespoň 3–6 měsíců Minimální doba léčby 12 měsíců od kultivační negativity sputa

Tabulka 2: Doporučená léčba dospělých s plicním onemocněním *M. kansasii* při zachovalé citlivosti na rifampicin [9]

Plicní onemocnění způsobené <i>M. kansasii</i>	Schéma léčby
Rifampicin senzitivní	Rifampicin 600 mg denně + Etambutol 15 mg/kg denně + Isoniazid 300 mg (+ pyridoxin 10mg) denně nebo Azitromycin 250 mg denně nebo Klaritromycin 1000 mg denně ve 2 dávkách Minimální doba léčby 12 měsíců od kultivační negativity sputa

onemocnění (tabulka 1). Je nutné souběžně nemocného léčit antiviroty. Léčba probíhá minimálně 12 měsíců a je odvislá také od efektu léčby antiviroty [1]. Antimykobakteriální léčbu lze

ukončit s nízkým rizikem rekurence onemocnění u asymptomatických pacientů s počtem CD4 lymfocytů > 100/μl po dobu léčby nejméně 12 měsíců [1]. Při opětovném poklesu CD4 lymfocytů pod

Tabulka 3: Doporučená léčba dospělých s plicním onemocněním *M. kansasii* při rezistenci na rifampicin [1]

Plicní onemocnění způsobené <i>M. kansasii</i>	Schéma léčby
Rifampicin rezistentní	Isoniazid 900 mg (+ pyridoxine 10 mg) denně + Etambutol 25 mg/kg denně + Sulfametoxazol 3 000 mg denně
	Klaritromycin 1000 mg ve 2 dávkách denně či Azitromycin 250 mg denně + Moxifloxacin 400 mg denně + 1 lék citlivý in vitro
	+ zvážit nitrožilní či inhalační podávání amikacinu iniciálně denně, nebo 5 dnů v týdnu 2–3 měsíce, poté intermitentně po dobu 6 měsíců, minimální doba léčby 12 měsíců od kultivační negativity sputa

Tabulka 4: Doporučená léčba dospělých s plicním onemocněním *M. xenopi* [9]

Plicní onemocnění <i>M. xenopi</i>	Schéma léčby
Onemocnění s netěžkým průběhem	Rifampicin 600 mg denně + Etambutol 15 mg/kg denně + Klaritromycin 500 mg 2× denně nebo Azitromycin 250 mg denně + Moxifloxacin 400 mg denně nebo Isoniazid 300 mg (+ pyridoxin 10mg) denně Minimální doba léčby 12 měsíců od kultivační negativity sputa
Závažný průběh onemocnění (mikroskopická pozitivita acidorezistentních tyčků, přítomnost rozpadových dutin, diseminovaná forma onemocnění)	Rifampicin 600 mg denně + Etambutol 15 mg/kg denně + Klaritromycin 500 mg 2× denně nebo Azitromycin 250 mg denně + Moxifloxacin 400 mg denně nebo Isoniazid 300 mg (+ pyridoxin 10 mg) denně + zvážit nitrožilní či inhalační podávání amikacinu alespoň 3 měsíce Minimální doba léčby 12 měsíců od kultivační negativity sputa

Tabulka 5: Doporučená léčba dospělých s plicním onemocněním *M. malmoense* [9]

Plicní onemocnění <i>M. malmoense</i>	Schéma léčby
Netěžký průběh	Rifampicin 600 mg denně + Etambutol 15 mg/kg denně + Azitromycin 250 mg denně nebo Klaritromycin 500 mg 2× denně Minimální doba léčby 12 měsíců od kultivační negativity sputa
Těžký průběh onemocnění (mikroskopická pozitivita acidorezistentních tyčiek, přítomnost rozpadových dutin, diseminovaná forma onemocnění)	Rifampicin 600 mg denně + Etambutol 15 mg/kg denně + Azitromycin 250 mg denně nebo Klaritromycin 500 mg 2x denně + zvážit nitrožilní či inhalační podávání amikacinu alespoň 3 měsíce Minimální doba léčby 12 měsíců od kultivační negativity sputa

100/μl je indikováno zahájení profylaxe, která je indikovaná u všech HIV nemocných s CD4 lymfocyty < 50/μl i při nepřítomnosti onemocnění MAC. Profylaxe spočívá v podávání monoterapie azitromycin 1 200 mg/týden, nebo klaritromycin 1 000 mg/den, nebo při rezistenci na makrolidová antibiotika rifabutin 300 mg/den [1,10]. Délka profylaxe je minimálně 3 měsíce a zároveň do opětovného vzestupu CD4 lymfocytů > 100/μl [1].

U kožního onemocnění a při lymfadenitidě je primárně indikováno chirurgické řešení, případně v kombinaci s medikamentózní léčbou ve stejném složení jako u plicní nemoci. Doba léčby je 4–6 měsíců [1].

LÉČBA INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH *M. KANSASII*

M. kansasii se běžně vyskytuje v rezervoárech sladkých i slaných vod. *M. kansasii* bývá dobře citlivé na kombinovanou medikamentózní léčbu, přesto je u *M. kansasii* doporučováno vyšetřovat in vitro citlivost na rifampicin [9].

Léčba rifampicin senzitivního *M. kansasii* spočívá v dlouhodobé kombinované léčbě rifampicin + etambutol + isoniazid, nebo makrolidové antibiotikum (klaritromycin/azitromycin) při denním perorálním užívání (tabulka 2) [9].

Při rezistenci na rifampicin je indikována trojkombinace léčby [9]. Jedním z léčebných režimů může být vysokodávkovaný isoniazid, etambutol, a sulfametoxazol [1]. Dále může být přidáno ami-

noglykosidové antibiotikum (streptomycin/amikacin) denně [11]. Eventuálně lze použít režim denního užívání makrolidového antibiotika (klaritromycin/azitromycin), moxifloxacin s jedním dalším antimykobakteriálním lékem, na který je prokázána citlivost in vitro, například etambutol nebo sulfametoxazol [12]. Kombinace klaritromycinu a moxifloxacinu vykazuje dobrou účinnost a může být alternativou léčby při rezistenci k rifampicinu [13]. Léčba by měla trvat 12 měsíců od kultivační negativity sputa (tabulka 3) [1,14].

M. kansasii je dalším častým původcem diseminovaného onemocnění způsobeného NTM u nemocných s HIV. U diseminovaného onemocnění způsobeného *M. kansasii* bývá přítomno i plicní postižení a může být i postižení měkkých tkání a skeletu. Složení léčby je stejné jako u plicního postižení. Jedinou obtíží je interakce antivirotik s rifampicinem. Rifampicin snižuje hladinu antivirotik v séru, proto musí být podávána dávka antivirotik zvýšená i několikanásobně. Někdy může být obtížné tuto kombinaci nastavit. V tomto případě lze rifampicin zaměnit za kombinaci makrolidové antibiotikum (klaritromycin/azitromycin) + moxifloxacin. Léčba by měla trvat alespoň 12 měsíců a do úpravy hodnoty CD4 lymfocytů > 100/μl. Na rozdíl od diseminovaného onemocnění způsobeného MAC není profylaktická léčba při poklesu CD4 lymfocytů < 50/μl doporučována [9].

Chirurgická léčba u plicního onemocnění způsobeného *M. kansasii* není vzhledem k dobrému efektu medikamentózní léčby indikována [9].

LÉČBA INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH *M. XENOPI*

Léčba infekcí *M. xenopi* by měla být kombinovaná a v případě dobré tolerance sestávat ze čtyřkombinace léčiv: rifampicin, etambutol, makrolidové antibiotikum (klaritromycin/azitromycin) s chinolonovým chemoterapeutikem (ciprofloxacín/moxifloxacin) nebo isoniazidem. Parenterální podávání aminoglykosidového antibiotika (amikacin/streptomycin) by mělo být zvaženo v případě těžkého průběhu plicního onemocnění. V případě, že intravenózní či intramuskulární podávání aminoglykosidu je z nějakého důvodu kontraindikováno, je možné podávat inhalačně amikacin. Medika-

mentózní léčba by měla trvat alespoň po dobu 12 měsíců od kultivační negativity sputa, více viz tabulka 4 [9].

LÉČBA INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH *M. MALMOENSE*

Plicní onemocnění způsobené *M. malmoense* by mělo být léčeno kombinací rifampicin + etambutol + makrolidové antibiotikum (klaritromycin/azitromycin) při denním užívání. U těžkého průběhu onemocnění je ke zvažení parenterální podávání aminoglykosidového antibiotika (amikacin/strep-

Tabulka 6: Doporučená léčba dospělých s plicním onemocněním *M. abscessus* [9]

Plicní onemocnění <i>M. abscessus</i>	Schéma léčby
Při zachovalé citlivosti na makrolidová antibiotika	<p>Iniciální fáze >= 1 měsíc intravenózní amikacin 15 mg/kg denně nebo 3x týdně</p> <p>+ intravenózní tigecyklin 50 mg 2x denně + při toleranci intravenózní imipenem 1 g 2x denně + při toleranci perorální klaritromycin 500 mg 2x denně nebo perorální azitromycin 250–500 mg denně</p> <p>Pokračovací fáze: inhalační amikacin denně + perorální klaritromycin 500 mg 2x denně nebo perorální azitromycin 250–500 mg denně + 1–3 perorální níže uvedené antibiotikum clofazimin 50–100 mg denně linezolid 600 mg 1x nebo 2x denně minocyklin 100 mg 2x denně moxifloxacin 400 mg denně co-trimoxazol 960 mg 2x denně</p> <p>Minimální doba léčby 12 měsíců od kultivační negativity sputa</p>
Při rezistenci na makrolidová antibiotika	<p>Iniciální fáze >= 1 měsíc intravenózní amikacin 15 mg/kg denně nebo 3x týdně</p> <p>+ intravenózní tigecyklin 50 mg 2x denně + při toleranci intravenózní imipenem 1 g 2x denně</p> <p>Pokračovací fáze: inhalační amikacin denně + 2–4 perorální níže uvedené antibiotikum clofazimin 50–100 mg denně linezolid 600 mg 1x nebo 2x denně minocyklin 100 mg 2x denně moxifloxacin 400 mg denně co-trimoxazol 960 mg 2x denně</p> <p>Minimální doba léčby 12 měsíců od kultivační negativity sputa</p>

Tabulka 7: Nežádoucí účinky antimykobakteriálních léčiv [17]

Název léku	Nežádoucí účinky
Rifampicin, rifabutin	hepatotoxicita, trombocytopenie, gastrointestinální toxicita, renální selhání, oranžové zbarvení sekretů, „flu-like“ syndrom, hypersenzitivita
Etambutol	neuritida n. optici
Isoniazid	periferní neuropatie, hepatotoxicita, hypersenzitivita
Klaritromycin	gastrointestinální obtíže, nauzea, zpomalení jaterního metabolismu
Azitromycin	gastrointestinální obtíže, snížení sluchu
Amikacin, streptomycin	nefrotoxicita, ototoxicita
Ciprofloxacin, ofloxacin	gastrointestinální obtíže, nespavost, bolesti hlavy
Cotrimoxazol	gastrointestinální obtíže, hepatotoxicita
Linezolid	neuropatie, anemie, nespavost

tromycin). V případě, že parenterální podávání aminoglykosidového antibiotika je z nějakého důvodu nemožné, lze podávat inhalačně amikacin. Léčba plicního onemocnění by měla trvat 12 měsíců od kultivační negativity sputa, více viz tabulka 5 [9].

LÉČBA INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH *M. ABSCESSUS*

M. abscessus zahrnuje podtypy: *M. abscessus subsp. abscessus*, *M. a. bolletti*, a *M. a. massiliense*. Způsobuje nejčastěji infekce kožní, ovšem může být původcem i plicního onemocnění. U *M. abscessus* jako jediného NTM byl prokázán nepřímý přenos mezi pacienty s cystickou fibrózou v nemocničním prostředí [15]. Léčba infekce *M. abscessus* je podrobně rozebrána ve společném doporučeném postupu americké a evropské CF společnosti [16].

Léčba plicních infekcí *M. abscessus* sestává z iniciální a následné fáze. Iniciální fáze se skládá z nitrožilních a perorálních antibiotik, probíhá za hospitalizace. Následná fáze léčby je ve formě perorální nebo inhalační a probíhá v domácím prostředí [9].

Iniciální fáze u onemocnění *M. abscessus* klaritromycinem senzitivní by měla trvat alespoň 4 týdny, kdy je podávána kombinace intravenózní amikacinu, intravenózní tigeicyklinu, intravenózní imipenemu a perorální klaritromycinu nebo azitromycinu. V případě rezistence *M. abscessus* ke klaritromycinu je indikována pouze trojkombinace nitrožilního amikacinu, tigeicyklinu a imipenemu. Délka iniciální fáze může být prodloužena dle vážnosti infekce a tolerance léčby nemocným. Mezi časté nežádoucí účinky této kombinace patří nauzea a zvracení, proto při objevení těchto příznaků podáváme antiemetika, například ondansetron. Nitrožilní amikacin může být zaměněn za inhalační [9].

Pokračovací fáze by se měla skládat z inhalačního amikacinu a makrolidového antibiotika (klaritromycin/azitromycin) v kombinaci s jedním až třemi antimikrobiálními preparáty dle tolerance pacienta: clofazimin, linezolid, minocyklin/doxycyklin, moxifloxacin/ciprofloxacin nebo co-trimoxazol. V případě rezistence na makrolidová antibiotika je k inhalačnímu amikacinu přidána dvou až čtyřkombinace uvedených preparátů. V případě rezistence na amikacin by měl být inhalační amikacin zaměněn za jiné perorální antibiotikum [9].

Léčba plicních infekcí způsobených *M. abscessus* by měla trvat alespoň 12 měsíců od kultivační negativity sputa. V případě mimoplicního onemocnění 6 měsíců [9]. Schéma léčby je uvedeno v tabulce 6.

LÉČBA INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH *M. FORTUITUM*

M. fortuitum způsobuje nemoci plicního parenchymu, ale také kůže a měkkých tkání. Při léčbě onemocnění způsobených *M. fortuitum* používáme dvojkombinaci antibiotik: amikacin, chinolonová chemoterapeutika (ciprofloxacin, ofloxacin), klaritromycin, cefotaxim, clofazimin, doxycyklin. V případě plicních onemocnění by délka léčby měla být minimálně 12 měsíců od kultivační negativity sputa. V případě mimoplicního postižení 4–6 měsíců [17].

LÉČBA INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH *M. CHELONAE*

M. chelonae je původcem nemocí převážně kůže, měkkých tkání a kostí. Plicní postižení je méně časté. Léčba je složena z minimálně dvoukombinace léčiv: amikacin, klaritromycin, linezolid, doxy-

cyklin, ciprofloxacin, tobramicin. U plicních forem nemocí by měla trvat alespoň 12 měsíců od kultivační negativity sputa. U mimoplicních postižení 4–6 měsíců [17].

LÉČBY INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH M. GORDONAE

Mycobacterium gordonae je častým kolonizátorem vodovodních potrubí. Představuje tedy častý falešně pozitivní kultivační výsledek v případě, že si pacient před odběrem sputa vypláchne ústa vodou. Onemocnění lidí způsobená tímto NTM jsou vzácná, převážně postihující imunokompromitované jedince. Léčba onemocnění je kombinovaná. Volíme minimálně dvoukombinaci léčiv rifampicin + etambutol, nebo trojkombinaci rifampicin, etambutol a linezolid. Léčba plicního onemocnění by měla trvat alespoň 12 měsíců od kultivační konverze sputa. U mimoplicních onemocnění 4–6 měsíců [17].

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY A MONITORACE LÉČBY ONEMOCNĚNÍ NTM

Vzhledem k tomu, že léčba onemocnění způsobených NTM je kombinovaná a dlouhodobá, musíme sledovat výskyt nežádoucích účinků léčby, a když je to možné, tak jim i předcházet. Nejčastější nežádoucí vlivy antimykobakteriálních léčiv na organismus jsou dány akumulací léčiva ve tkáních, jejich farmakokinetikou a farmakodynamikou. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hepatotoxicita, neurotoxicita, ototoxicita, gastrointestinální toxicita a porucha funkce ledvin, více viz tabulka 7 [9, 17].

ZÁVĚR

Netuberkulózní mykobakteria se neřadí mezi časté původce plicního onemocnění. O to je ovšem náročnější jejich léčba, která sestává z chirurgického, farmakologického či kombinovaného přístupu. Medikamentózní postup se skládá z minimálně dvojkombinace léčebných preparátů, která je podávána dlouhodobě, a dle postiženého orgánového systému by měla být v rukou specialisty v oboru pneumologie a fizeologie. Je vhodné cíleně pátrat po nežádoucích účincích léčby, a je-li to možné, jim i předcházet.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and preven-

tion of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(4):367–416.

- Henry MT, Inamdar L, O'Riordan D et al. Nontuberculous mycobacteria in non HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J* 2004; 23(5):741–746.
- Chan ED, Kaminska AM, Gill W et al. Alpha-1-antitrypsin (AAT) anomalies are associated with lung disease due to rapidly growing mycobacteria, and AAT inhibits *Mycobacterium abscessus* infection of macrophages. *Scand J Infect Dis* 2007; 39(8):690–696.
- Koh WJ, Lee JH, Kwon YS et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest* 2007; 131(6):1825–1830.
- Brode SK, Jamieson FB, Ng R et al. Risk of mycobacterial infections associated with rheumatoid arthritis in Ontario, Canada. *Chest* 2014; 146(3):563–572.
- Kubín M, Wallenfels J, Malý M, Jagrova Z. Netuberkulózní mykobakteriální infekce v České republice v letech 2001–2015. *Stud Pneumol Phthiseol* 2018; 78(1):12–17.
- Bártů V. Netuberkulózní mykobakteriální infekce dospělých. In: Kolek V et al. Doporučené postupy v pneumologii, 2. vydání. Praha, Maxdorf, 2016; pp 203–212.
- American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:S1–S25.
- Haworth CS, Banks J, Capstick T et al. British Thoracic Society guidelines for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72(suppl 2):1–64.
- Griffith DE. Nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 139–145.
- Wallace RJ Jr, Dunbar D, Brown BA, Onyi G, Dunlap R, Ahn CH, Murphy D. Rifampicin-resistant *Mycobacterium kansasii*. *Clin Infect Dis* 1994; 18:1736–1743.
- Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis* 2014; 6(3):210.
- Alcaide F, Calatayud L, Santín M et al. Comparative in vitro activities of linezolid, telithromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, and four conventional antimycobacterial drugs against *Mycobacterium kansasii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(12):4562–4565.
- Santín M, Dorca J, Alcaide F et al. Long-term relapses after 12-month treatment for *Mycobacterium kansasii* lung disease. *Eur Respir J* 2009; 33(1):148–152.
- Bryant JM, Gorgono DM, Greaves D et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2013; 381(9877):1551–1560.
- Floto RA, Olivie KN, Saiman L et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax* 2016; 71 Suppl 1:i1–2211–22.
- Zatloukal P, Kos S, Vašáková M. Tuberkulóza. In: Kolek V et al. Doporučené postupy v pneumologii, 2. vydání. Praha, Maxdorf 2016; pp 208–210.

Došlo: 16. 5. 2019

Adresa:

MUDr. Michaela Heroutová
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy

FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

Česká republika

e-mail: Heroutova.Michaela@fnbrno.cz

Epidemiologická situácia tuberkulózy na Slovensku – aktualizácia údajov

I. Solovič^{1,2}, J. Švecová¹, I. Porvazník^{1,2}

¹NÚTPCHaHCH, Vyšné Hágy; ²Fakulta zdravotníctva, KU v Ružomberku

SUMMARY

Epidemiological situation of tuberculosis in Slovakia – a data update

Tuberculosis (TB) is primarily a socio-economic problem associated with overcrowding, lack of hygiene, water scarcity and limited access to healthcare. The lack of a well-organized case-finding healthcare infrastructure and TB treatment complicates the disease control. Although the diagnosis and treatment of TB is free of charge for all patients in most countries of the world, thousands of women, men and children die of TB in the 21st century. Despite tens of thousands of deaths from this serious infectious disease, society, governments, health systems and the private sector have made significant advances that lead to a reduction in the incidence and patient mortality. Healthcare resources must be used to maximally improve the health of the population, which is closely linked to priorities that prevent inequalities in the provision of healthcare at the community level. Slovakia belongs to those countries of the world where TB is under control. A treatment success rate of over 80%, increased monitoring of at-risk communities through community intervention with support from health assistants and standardized procedures in the diagnosis and treatment.

Keywords: tuberculosis, epidemiological situation, incidence, World Tuberculosis Day

SÚHRN

Tuberkulóza je primárne socioekonomický problém, spojený s preľudnením, nedostatočnou hygienou, nedostatkom vody a obmedzeným prístupom k zdravotnej starostlivosti. Nedostatok dobre organizovanej zdravotníckej infraštruktúry na vyhľadávanie prípadov a liečbu tuberkulózy komplikuje kontrolu ochorenia. Náklady na diagnostiku a liečbu tohto ochorenia sú pre všetkých pacientov vo väčšine krajín sveta bezplatné, a aj napriek týmto skutočnostiam v 21. storočí umierajú na tuberkulózu tisícky žien, mužov a detí. Aj napriek desiatkam tisíc úmrtí na toto závažné infekčné ochorenie dosiahla spoločnosť, jednotlivé vlády, zdravotnícke systémy a súkromný sektor významné pokroky, ktoré vedú k zníženiu incidence a úmrtnosti pacientov. Zdroje zdravotnej starostlivosti sa musia použiť na maximalizáciu zlepšenia zdravia populácie, čo úzko súvisí s prioritami, ktoré zabránia vzniku nerovností v poskytovaní zdravotnej starostlivosti na úrovni komunít. Slovensko patrí medzi tie krajiny sveta, kde je tuberkulóza pod kontrolou. Viac ako 80% úspešnosť liečby, zvýšený dohľad nad rizikovými komunitami formou komunitnej intervencie s podporou asistentov ochrany zdravia, štandardizované postupy v diagnostike a liečbe.

Kľúčové slová: tuberkulóza, epidemiologická situácia, incidencia, Svetový deň tuberkulózy

ÚVOD

Každý rok si 24. marca pripomínáme Svetový deň tuberkulózy, aby sme zvýšili povedomie verejnosti o ničivých zdravotných, sociálnych a ekonomických dôsledkoch TBC a zvýšili úsilie o ukončenie jej globálnej epidémie. Dátum označuje deň v roku 1882, keď Dr. Robert Koch oznámil, že objavil baktériu, ktorá spôsobuje tuberkulózu. To otvorilo cestu k diagnostike a liečbe tohto ochorenia. Tuberkulóza zostáva najsmrteľnejším infekč-

ným zabijakom na svete. Takmer 4 500 ľudí každý deň zomiera na tuberkulózu – na ochorenie, ktorému možno predísť, a vieme ho liečiť. Globálne úsilie v boji proti tuberkulóze od roku 2000 zachránilo odhadom 54 miliónov životov a znížilo mieru úmrtnosti na tuberkulózu o 42 %. Hlavy štátov prijali na Valnom zhromaždení OSN na vysokej úrovni v septembri 2018 záväzok ukončiť tuberkulózu. Téma Svetového dňa TBC 2019 – „Je čas“ – kladie dôraz na naliehavosť konať na základe záväzkov globálnych lídrov:

- rozšíriť prístup k prevencii a liečbe;
- budovať zodpovednosť;
- zabezpečiť dostatočné a udržateľné financovanie vrátane výskumu;
- podporovať ukončenie stigmatizácie a diskriminácie.

V tento Svetový deň tuberkulózy, WHO vyzýva vlády, dotknuté komunity, organizácie občianskej spoločnosti, poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a národných ako aj medzinárodných partnerov, aby zjednotili sily pod záštitou „Find. Treat. All. #EndTB”, s Globálnym fondom a Partnerstvom Stop TB s cieľom urýchliť reakciu na tuberkulózu a zabezpečiť prístup k starostlivosti v súlade s celkovým úsilím WHO, smerujúcim k dosiahnutiu univerzálneho zdravotného pokrytia [1].

EPIDEMIOLOGICKÁ SITUÁCIA V EURÓPE

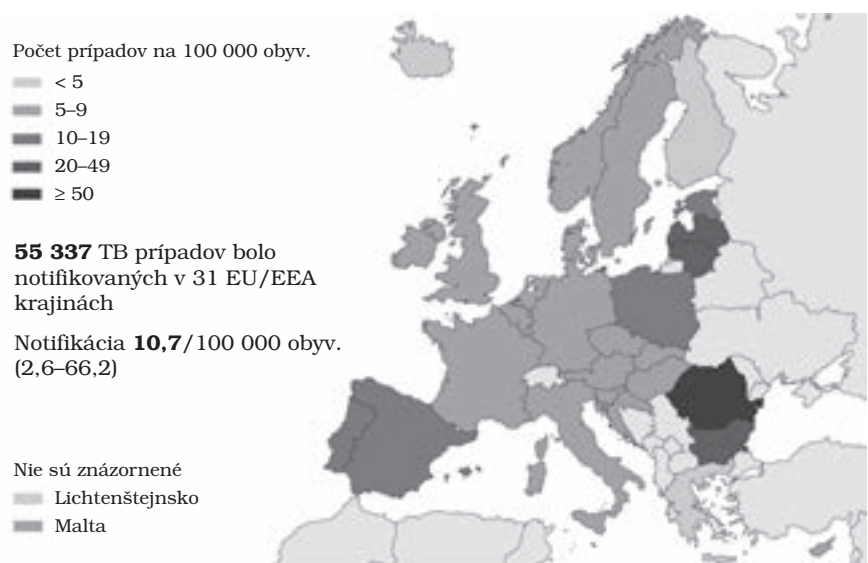
V roku 2017 bolo v európskom regióne WHO hlásených viac ako 280 000 prípadov tuberkulózy. Tuberkulóza zostáva hlavným problémom verejného zdravia v európskom regióne Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO), vrátane krajín Európskej únie/Európskeho hospodárskeho priestoru (EÚ/EHP). Epidemické vzorce a trendy sa značne líšia, pričom EÚ/EHP sa približuje k nízkej úrovni výskytu 10 na 100 000 obyvateľov, zatiaľ čo v regióne je deväť z 30 krajín s najvyššou záťažou rezistentných foriem tuberkulózy voči viacerým dostupným liekom. Celkovo klesla mortalita tuberkulózy a jej incidencia. Napriek značnému pokroku dosiahnutému v boji proti tomuto ochoreniu, krajiny stále čelia rôznym výzvam pri dosahovaní cieľa ukončiť epidémiu tuberkulózy v regióne (ECDC, 2019).

V roku 2017 bolo hlásených 55 337 prípadov tuberkulózy v 31 krajinách Európskej únie a Európskeho hospodárskeho priestoru (EÚ/EHP), čo malo za následok mieru notifikácie 10,7 na 100 000 obyvateľov v EÚ/EHP. Celková miera notifikácie a miera vo väčšine krajín v posledných piatich rokoch klesá. Zo všetkých notifikovaných prípadov tuberkulózy bolo novo diagnostikovaných 39 903 (72,1 %) a 37 700 (68,1 %) bolo potvrdených kultiváciou, alebo testom amplifikácie nukleových kyselín. Vo všeobecnosti dospelé vekové skupiny mali vyššiu mieru notifikácie nových a relapsov tuberkulózy ako deti mladšie ako 15

rokov. Deti mladšie ako 15 rokov predstavovali 4,4 % všetkých nových prípadov a prípadov relapsu tuberkulózy, čo zodpovedá miere notifikácie 2,9 na 100 000 obyvateľov. Najvyššie miery medzi 0–4-ročnými boli zaznamenané v Bulharsku a Rumunsku. Na jeden prípad diagnostikovaný u ženy pripadajú dva prípady u mužov. 33 % všetkých prípadov tuberkulózy hlásených v EÚ/EHP malo zahraničný pôvod.

Multirezistentná tuberkulóza (MDR-TB) bola hlásená u 1 041 (3,8 %) z 27 339 prípadov s príslušnými výsledkami liekovej citlivosti – DST a naďalej je najvyššia (viac ako 10 %) v troch pobaltských štátoch. X-liekovo rezistentná tuberkulóza (XDR-TB) bola hlásená u 24,3 % zo 770 prípadov MDR-TB, testovaných na druhú líniu liekovej citlivosti. Po zotrvaní na úrovni 0,3 na 100 000 obyvateľov od roku 2013 do roku 2016 sa počet hlásených prípadov MDR-TB v roku 2017 znížil na 0,2. Treba však poznamenať, že viac ako 45 % týchto prípadov pľúcnej XDR-TB bolo hlásených z Litvy a Rumunska. Hoci počet krajín, ktoré vykazujú údaje o koinfekcii HIV, sa od roku 2016 do roku 2017 zvýšil, údaje zostávajú neúplné. Zo všetkých prípadov tuberkulózy s hláseným stavom HIV sa 3,9 % koinfikovalo vírusom. TBC vo väzniciach je stále nedostatočne hlásená. V prípade 15 členských štátov EÚ/EHP, ktoré poskytli údaje, miera notifikácie predstavovala 155 nových prípadov, prípadov recidívy a relapsu tuberkulózy na 100 000 väzňov [2] (obr. 1).

Obrázok 1: Počet prípadov TBC na 100 tis. obyvateľov EU/EEA 2017 [2]



Zdroj: ECDC/WHO (2019). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017–2019 data

AKTUÁLNA SITUÁCIA NA SLOVENSKU

Slovensko patrí medzi najlepšie štáty z pohľadu ochrany zdravia občanov pred tuberkulózou. Na Slovensku máme vysoký štandard liečebných a preventívnych postupov TBC, napriek tomu existujú oblasti a rizikové skupiny, ktoré musia byť pod kontrolou [3].

Pri zhoršení sociálno-ekonomických podmienok obyvateľstva dochádza k vzostupu výskytu tuberkulózy. Prognózy poklesu incidencie tuberkulózy na Slovensku aktuálne v 80. rokoch 20. storočia sú dnes už len utópiou. V roku 1960 bolo registrovaných 7 817 prípadov tuberkulózy. Podľa údajov Národného registra tuberkulózy došlo do roku 1970 k poklesu absolútneho počtu hlásených ochorení. V druhej polovici osemdesiatych rokov bol pokles ešte výraznejší. V roku 2002 bolo nahlásených 1 053 prípadov novozistennej tuberkulózy a 2003 sa po prvý krát počet novozistených prípadov nedostal ani na tisíc. V dnešnej dobe je situácia na Slovensku stabilizovaná. V roku 2018 bolo do Národného registra TBC nahlásených 281 prípadov TBC, čo je 5,18/100 tis. obyvateľov, z toho rómskeho pôvodu bolo 75 prípadov (26,69 %). V 244 prípadoch išlo o pľúcnu formu tuberkulózy a v 37 prípadoch o mimopľúcnu formu tuberkulózy. O recidívu tuberkulózy išlo v 21 prípadoch. V detskej populácii sa toto ochorenie vyskytlo v 40 prípadoch. Až 87,5 % (35 prípadov) tvorili deti rómskeho pôvodu. Z 281 prípadov pre ťažkosti bolo zistených 197 prípadov, pri kontrole evidovaných 8 prípadov, v rámci vyšetrenia kontaktov 35 (27 prípadov u pacientov rómskeho pôvodu), pri preventívnej prehliadke 16 prípadov a pri pitve 2 prípady. V roku 2018 bol zahlásený jeden prípad koinfekcie TBC a HIV. Podľa geografického rozloženia v Slovenskej republike najhoršou oblasťou s najvyšším výskytom tohto ochorenia je oblasť

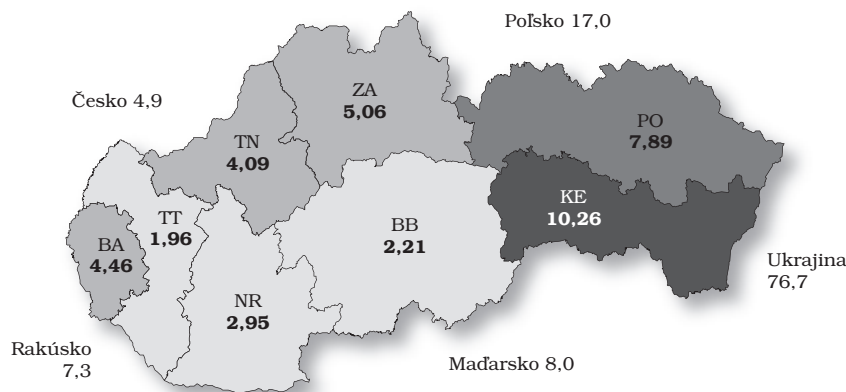
Košického kraja 10,26/100 tis. obyvateľov. Najnižší výskyt zaznamenávame v Trnavskom a Banskobystrickom kraji (obr. 2) [4].

V posledných rokoch sa počet pacientov chorých na tuberkulózu celosvetovo mierne zvyšuje. Mnohé krajiny sveta s vysokým hrubým domácim produktom zaznamenávajú nárast tohto ochorenia. Dôvodom sú nedostatočné eliminačné programy, ktoré by daný stav riešili. Ochorenie v týchto krajinách spôsobuje značnú chorobnosť a úmrtnosť hlavne medzi obyvateľmi, ktorí sa narodili mimo týchto krajín. Rutinné lekárske vyšetrenie migrantov, a to buď pred alebo po príchode do prijímajúcej krajiny, je navrhnuté tak, aby sa zabránilo šíreniu ochorenia. Skriningové vyšetrenia však musia rešpektovať práva jednotlivca [5] – obr. 3, tabuľka 1.

ZÁVER

Liečba TBC by nemala byť obmedzená len na nároky kladené na liečbu po klinickej a farmakologickej stránke, teda starostlivosť by nemala byť obmedzená na biologické hľadisko. Namiesto toho je potrebné komplexné sociálne a kultúrne zázemie a podpora zo strany štátu. Aj napriek nízkej incidencii a vysokému percentu úspešnosti liečby pacientov s tuberkulózou na Slovensku, predstavuje toto ochorenie výrazný problém najmä u ľudí, ktorí pochádzajú zo sociálne slabšieho prostredia. Aj naďalej vidíme problémy v nízkom podiele laboratórne overených prípadov tuberkulózy, väčšina prípadov je odhalená až pre ťažkosti, máme vyšší výskyt detskej tuberkulózy, epidemický výskyt tuberkulózy u sociálne slabších skupín obyvateľstva, nevyhli sme sa výskytu X-DRTB a pretrvávajú problémy v liečbe MDR-TB. Aj napriek tomu, že Slovensko patrí v úspešnosti liečby na tretie miesto spomedzi krajín EU/EEA [2], je nevyhnutné pracovať na zlepšení spolupráce s rizikovými komunitami. Plynulejšia komunikácia bez jazykovej a kultúrnej prekážky môže hrať kľúčovú úlohu v prevencii a liečbe tuberkulózy. Medzi Rómami sa vyskytlo mnoho prípadov tuberkulózy u obyvateľov žijúcich v znevýhodnených osadách na východe a na juhu stredného Slovenska. Zlepšiť spoluprácu s rómskou komunitou a Rómami pomohol vyriešiť program asistentov osvetvy zdravia, ktorý bol určený na identifikáciu kľúčových ľudí v komunite, aby následne slúžili ako sprostredkovatelia [6]. V roku 2017 bolo v Národnom ústave tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie Vyšné Hágy vyškolených 95 asistentov osvetvy zdra-

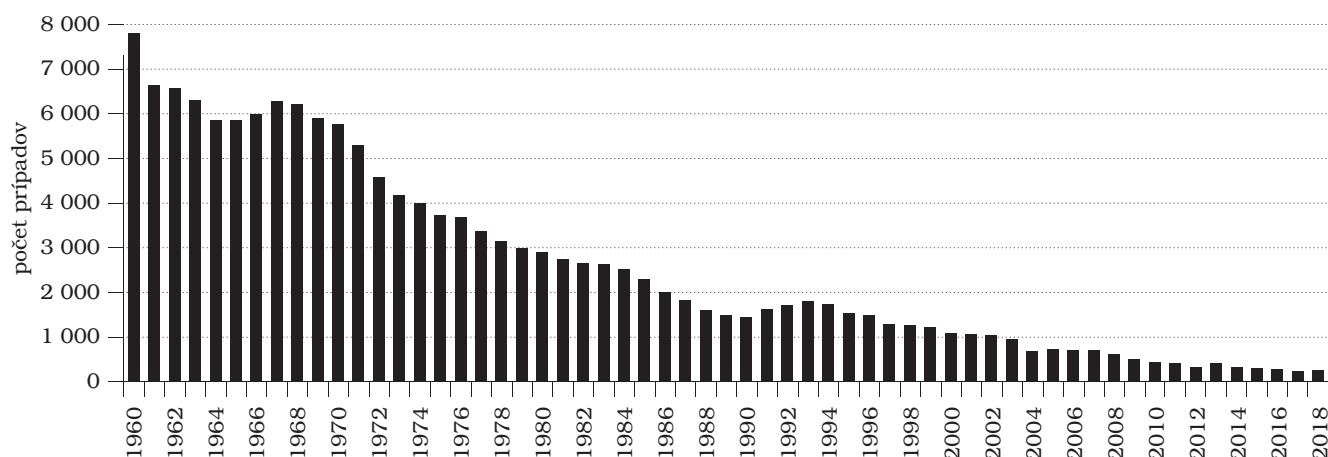
Obrázok 2: Grafické znázornenie incidencie TBC v jednotlivých regiónoch Slovenska v roku 2018 [4]



Tabuľka 1: Výskyt detskej TBC na Slovensku v roku 2018 [4]

Rok	Spolu TBC	Deti všetky	Na 100 tis. detí	Rómske deti	% z detskej TBC
2007	708	16	1,9	9	56,3
2008	652	14	1,7	13	92,9
2009	513	11	1,3	9	81,8
2010	443	11	1,3	10	90,9
2011	399	17	2,5	14	82,4
2012	345	19	2,3	19	100,0
2013	401	38	4,6	33	86,8
2014	336	46	5,5	39	84,8
2015	317	67	8,1	53	79,1
2016	296	61	7,3	50	80,2
2017	249	46	5,5	44	95,7
2018	281	40	4,71	35	87,5

Obrázok 3: Situácia TBC na Slovensku – historický prehľad [4], počet prípadov v rokoch 1960–2018



via v problematike TBC. V roku 2018 absolvovalo školenie spolu 105 terénnych pracovníkov. V roku 2019 bolo na pôde ústavu zriadené Kolaboratívne centrum WHO pre prácu so zraniteľnými marginalizovanými skupinami obyvateľstva z málo podnetného prostredia. Terénni pracovníci sa školia, ako odstrániť prevládajúce predsudky a obavy Rómov o prevencii a očkovaní, pričom vzdelávanie zdôrazňuje dôležitosť dĺžky liečby tuberkulózy po prepustení z hospitalizácie, aby sa zabránilo vzniku rezistentných kmeňov tuberkulózy v dôsledku predčasného ukončenia alebo prerušenia liečby. Títo terénni pracovníci následne zabezpečujú

súčinnosť pri šetrení kontaktov pri zabezpečení základných vyšetrení, ako aj vykonávajú následný dohľad nad pokračovaním liečby pacientov s tuberkulózou v ambulantných podmienkach.

Príspevok bol spracovaný v rámci projektu KEGA č. 015KU-4/2019.

LITERATÚRA

1. WHO. 2019. World tuberculosis day. [online]. 2019, [cit. 2019-05-01]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2019/03/24/default-calendar/world-tb-day-2019>

2. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2019. [online]. 2019, [cit. 2019-04-22]. Dostupné z: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2019>
3. Solovič I, Rozborilová E, Littva V, Švecová J. Tuberkulóza pre prax sestry. 1. vyd. Ružomberok, Verbum 2010. p 218.
4. Národný register TBC (NRT). [online]. 2019, Dostupné z: <http://int.vhagy.sk/hagy/?q=analyza-situacie-tbc-na-slovensku>
5. Siska V, Solovič I, Kober L. Predikcia vývoja epidemiologickej situácie tuberkulózy na Slovensku do roku 2030. Stud pneumol et phthiseol 2017; 77(2):57–63.
6. Kober L, Solovič I. Pokles prípadov tuberkulózy na Slovensku neznamena, že sme zvíťazili. Stud pneumol et phthiseol 2018; 78(3):96–101.

Došlo: 9. 5. 2019

Adresa:

Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
Národný ústav TPCHaHCH Vyšné Hágy
059 84 Vysoké Tatry
Slovenská republika
e-mail: solovic@hagy.sk

Nadužívání CT angiografie plicnice u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností plicní embolie

F. Čtvrtlík¹, Z. Tüdös¹, P. Kučera¹, V. Sosýnová¹,
L. Súpupová², J. Ptáček³, M. Sova⁴

¹Radiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a FN Olomouc;

²Úsek ředitele, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha;

³Oddělení lékařské fyziky a radiační ochrany, FN Olomouc;

⁴Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a FN Olomouc

SUMMARY

Overuse of CT pulmonary angiography in patients with a low pre-test probability of pulmonary embolism

Introduction: CT pulmonary angiography (CTPA) is the basic examination in the diagnosis of pulmonary embolism (PE). But according to recent literature, this examination is often overused in clinical practice, especially in patients with a low pre-test probability of PE. This retrospective study aimed to evaluate the overuse of CTPA in a Czech university hospital.

Material and Methods: The retrospective study comprised 305 patients indicated for CTPA to rule out PE. For all subjects, clinical data were obtained, the presence of PE was retrospectively assessed by a chest radiologist having over 10 years of experience and D-dimer levels were measured.

Results: PE was present in 64 patients (21 %). D-dimer levels were measured in 298 patients (98 %); the levels were negative (< 750 µg/L) in 28 patients (9 %). Wells and revised Geneva scores were calculated for patients with negative D-dimer levels or those with no D-dimer measurements (7 patients). PE was not present in patients with negative D-dimer levels and a low pre-test probability.

Conclusion: The combination of a low pre-test probability (Wells and Geneva scores) and negative D-dimer levels has a high negative predictive value in the diagnosis of PE. In these patients, CTPA is not required to rule out PE.

Keywords: pulmonary embolism; CT angiography; D-dimers; Wells score; Geneva score

SOUHRN

Úvod: CT angiografie plicnice (CTA plicnice) je základní vyšetření v rámci diagnostiky embolizace arteria pulmonalis. Toto vyšetření je však dle světové literatury často v klinické praxi nadužíváno, a to zejména u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností této diagnózy. Cílem této retrospektivní studie bylo zhodnotit míru nadužívání CTA plicnice ve fakultní nemocnici.

Materiál a metody: Do této studie bylo retrospektivně zařazeno 305 pacientů, u nichž byla CTA plicnice indikována k vyloučení plicní embolie. U všech pacientů byly získány klinické údaje, byla zpětně zhodnocena přítomnost plicní embolie hrudním radiologem s více než 10letou zkušeností a stanovena hladina D-dimerů.

Výsledky: Plicní embolie byla přítomna u 64 (21 %) pacientů. Hladina D-dimerů byla vyšetřena u 298 (98 %) pacientů, u 28 (9 %) pacientů byla hladina negativní (< 750 µg/l). U pacientů s negativní hladinou D-dimerů nebo u pacientů, u nichž nebyly D-dimery vyšetřeny (7 pacientů), bylo vypočítáno Wellsovo a Ženevské revidované skóre. U pacientů s negativní hladinou D-dimerů a nízkou předtestovou pravděpodobností nebyla plicní embolie prokázána.

Závěr: Kombinace nízké předtestové pravděpodobnosti (Wellsovo a Ženevské skóre) a negativní hladiny D-dimerů má vysokou negativní prediktivní hodnotu v diagnostice plicní embolie. U těchto pacientů není nutné k vyloučení plicní embolie provádět CTA plicnice.

Klíčová slova: plicní embolie, CT angiografie, D-dimery, Wellsovo skóre, Ženevské skóre

ÚVOD

Embolie plicní (EAP) spolu s hlubokou žilní trombózou tvoří žilní tromboembolickou nemoc. Roční incidence je udávána mezi 100–200/100 000 obyvatel [1]. S nástupem výpočetní tomografie s angiografií (CTA) (obr. 1) se tato metoda stala metodou volby pro diagnostiku EAP, a to zejména na jednot-

Tabulka 1: Wellsovo skóre – zjednodušená verze; EAP – embolie arteria pulmonalis

Wellsovo skóre – zjednodušená verze	Body
Předchozí plicní embolie nebo hluboká žilní trombóza	1
Srdeční frekvence ≥ 100 tepů/min	1
Operace nebo imobilizace v posledních čtyřech týdnech	1
Hemoptýza	1
Aktivní nádorové onemocnění	1
Klinické známky hluboké žilní trombózy	1
Jiná diagnóza než EAP je méně pravděpodobná	1
Klinická pravděpodobnost	
EAP nepravděpodobná	0–1
EAP pravděpodobná	≥ 2

Tabulka 2: Revidované Ženevské skóre – zjednodušená verze; EAP – embolie arteria pulmonalis

Revidované Ženevské skóre – zjednodušená verze	Body
Předchozí plicní embolie nebo hluboká žilní trombóza	1
Srdeční frekvence:	
75–94 tepů/min	1
≥ 95 tepů/min	2
Operace nebo fraktura v posledním měsíci	1
Hemoptýza	1
Aktivní nádorové onemocnění	1
Bolest v jedné dolní končetině	1
Bolest při palpaci hlubokých žil dolní končetiny, nebo otok na jedné dolní končetině	1
Věk > 65 let	1
Klinická pravděpodobnost	
EAP nepravděpodobná	0–2
EAP pravděpodobná	≥ 3

livých odděleních urgentního příjmu, interních ambulancích atd. Tato metoda má dle jednotlivých prací senzitivitu 83 % a specifitu 96 % [2,3].

Bohužel CTA plicnice je často využíváno jako první volba v rámci diferenciální diagnostiky dušnosti, a to aniž by byla stanovena předtestová pravděpodobnost plicní embolie pomocí jednotlivých skóre [4] nebo pomocí vyšetření D-dimerů.

Ve studii Alhassan et al. [4] byla EAP diagnostikována pouze u 7,4 % pacientů. Jednalo se o poměrně rozsáhlou studii (2 031 subjektů/6 měsíců) v nemocnici Detroit Medical Centre (zařízení terciární péče). Poměr pozitivních výsledků se v jednotlivých studiích liší a činí dle metaanalýzy Moores et al. [5] 13–42 %. Konzervativní autoři se drží spíše nižších hodnot. Zajímavostí také je, že ve Spojených státech amerických je prokazatelně nižší záchyt EAP v rámci CTA plicnice [4,6] ve srovnání se zbytkem světa. Možným vysvětlením jsou potenciální forenzní důvody a strach z neprovedení CTA plicnice, a to i v případech nízké předtestové pravděpodobnosti. Data pro Českou republiku nejsou dostupná.

Dva nejpoužívanější skórovací systémy jsou Wellsovo (senzitivita 64–80 %, specifita 49–90 %) a Revidované Ženevské skóre (senzitivita 55–74 %, specifita 51–89 %) [7].

Cílem naší práce bylo zhodnotit poměr pozitivních výsledků v rámci diagnostiky EAP a zhodnotit, zda se indikující lékaři řídí stanovením předtestové pravděpodobnosti, či nikoli.

MATERIÁL A METODY

Do této retrospektivní studie bylo zařazeno celkem 305 pacientů (132 mužů a 173 žen), medián věku 71 roků (minimálně 19- maximálně 97), kteří byli indikováni k CTA plicnice k vyloučení EAP (v letech 2016 a 2017). CT angiografie plicních tepen byla prováděná 64řadým CT – LightSpeed VCT scanner (General Electrics, Milwaukee, USA) helikální technikou, následujícím protokolem: 100 kV, automatická modulace proudu, metodou bolus tracking, ROI v kmenech plicnice s povelem „zadržet dech a nedýchat“, který se provádí, aby se lépe zobrazil plicní parenchym. Kontrastní látka byla aplikována automatickým injektorem rychlostí 4 ml/s následným proplachem 40 ml fyziologického roztoku rychlostí 4 ml/s. Bylo aplikováno 50 ml (nebo dle váhy jiné množství) neionické k.l. s koncentrací 370–400 mg/ml. Směr skenování byl kaudokraniální. Single slice kolimace měla tloušťku 1,25 mm. Rekonstruované řezy měly tloušťku 1,25 mm s intervalem 1 mm, rekonstrukčním algoritmem Standard a 1,25 mm s intervalem 1 mm, rekonstrukčním algoritmem Lung. CT rekonstrukce byly provedeny použitím iterativních rekonstrukcí. Všechny nálezy byly zpětně zhodnoceny hrudním radiologem s více než 10letou zkušeností. Dále byly získány klinické a laboratorní údaje, vypočítáno Wellsovo

a revidované Ženevské skóre (tabulka 1, 2) (zjednodušené verze dle Doporučeného postupu České kardiologické společnosti) [1]. Jako pozitivní byla brána hodnota D – dimerů $\geq 750 \mu\text{g/l}$, která je považována již za patologickou (cut-off hodnota dle laboratoře). Data byla statisticky zpracována za použití softwaru IBM SPSS Statistics 22.

VÝSLEDKY

Plicní embolie byla přítomna u 64 (21 %) pacientů. Vedlejší nálezy jsou uvedeny v tabulce 3. Nejčastějším vedlejším nálezem na CTA plicnice obecně byla konsolidace plic – 23,6 % (etiologicky nejčastěji pneumonie). Ta byla nejčastějším vedlejším nálezem i u pacientů s prokázanou EAP – 33,3 % (obr. 2). Nejčastějším vedlejším nálezem u pacientů bez EAP byl fluidothorax – 22,0 % (obr. 3).

Nejčastější indikací k CTA plicnice byla dušnost u 163 (53,4 %) pacientů a bolesti na hrudi u 99 (32,5 %) pacientů. V tabulce 4 jsou uvedeny jednotlivé subjektivní a objektivní příznaky.

Medián hladiny D-dimerů byl $1\ 633 \mu\text{g/l}$ (minimum $251 \mu\text{g/l}$ – maximum $302\ 288 \mu\text{g/l}$).

Dále jsme vyčlenili skupinu pacientů s negativní hladinou D-dimerů nebo pacienty, u nichž nebyly D-dimery vůbec vyšetřeny. Celkem se jednalo o 35 pacientů. U nich bylo vypočítáno Wellsovo a revidované Ženevské skóre. Výsledky jsou prezentovány v tabulce 5 a 6. U pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností dle jednotlivých skóre nebyla embolie plicní prokázána.

DISKUZE

Tato studie odráží reálnou situaci ve velké fakultní nemocnici. Její výsledky budou nejspíše obdobné i v dalších částech České republiky. Míra pozitivního záchytu EAP (21 %) je srovnatelná se zahraničními daty [4].

Důležitým zjištěním, které je opět v souladu se zahraničními údaji, je poměrně vysoká míra indikace CTA plicnice u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností EAP. V naší studii se jednalo o 11 % vyšetření. U žádného z těchto pacientů nebyla EAP prokázána. Díky tomuto nálezu můžeme i na vzorku české populace demonstrovat význam kombinace Wellsova a Ženevského skóre (zjednodušených verzí) spolu s hladinou D – dimerů v negativní predikci EAP.

Otázkou zůstává, které z těchto dvou skóre je v klinické praxi vhodnější. Použití Wellsova skóre ve srovnání s Ženevským skóre se zdá být přesnější. Zavádějícím kritériem u Ženevského skóre může být hodnocení kombinace tachykardie a věku. Každý pacient starší 65 let s tachykardií vyšší 95/min je automaticky řazen do skupiny s klinicky pravděpodobnou embolií. U těchto pacientů je vhodné zvážit, zdali tachykardie nemůže mít jinou

Tabulka 3: Nejčastější vedlejší nálezy v rámci CTA plicnice

Nálezy na CTA	Počet	Procento
Plicní embolie	64	21,0 %
Zvětšené uzliny	27	8,9 %
Tumorózní útvar	15	4,9 %
Fluidothorax	66	21,6 %
Fraktura skeletu	3	1,0 %
Konsolidace	72	23,6 %
Emfyzémové změny	20	6,6 %

Tabulka 4: Klinické příznaky pacientů indikovaných k CTA plicnice

Klinické příznaky		
Subjektivní příznaky	Počet	Procento
Bolest na hrudi	99	32,5 %
Dyspnoe	163	53,4 %
Kašel	50	16,4 %
Objektivní příznaky		
Tachypnoe	7	2,3 %
Tachykardie	14	4,6 %
Synkopa	49	16,1 %
Fibrilace síní	18	6,0 %
KPR	5	1,6 %
Otoky DKK, úraz/operace DKK	20	6,6 %

KPR – kardiopulmonální resuscitace; DKK – dolní končetiny

Obrázek 1: Plicní embolie



CTA plicnice, axiální rovina. V obou hlavních kmenech plicnice jsou patrné vícečetné defekty v náplni charakteru plicní embolie.

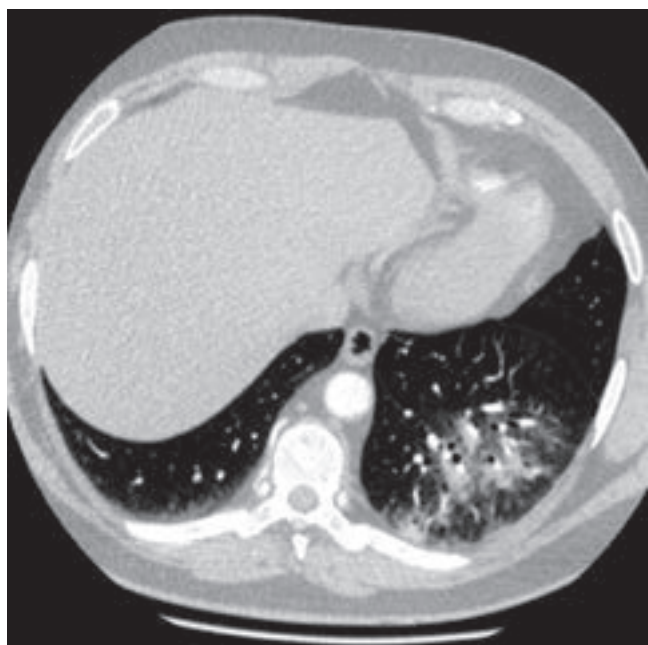
Tabulka 5: Wellsovo skóre – zjednodušená verze; EAP – embolie arteria pulmonalis

	Skóre	Počet	EAP	Non-EAP
Npravděpodobná EAP	≤ 1	31	0	31
Pravděpodobná EAP	> 1	4	1	3
Celkem		35		

Tabulka 6: Revidované Ženevské skóre – zjednodušená verze

	Skóre	Pacientů	EAP	Non-EAP
Npravděpodobná EAP	≤ 2	25	0	25
Pravděpodobná EAP	> 2	10	1	9
Celkem		35		

EAP – embolie arteria pulmonalis

Obrázek 2: Vedlejší nález pneumonie

CTA plicnice, axiální rovina
V levém dolním laloku je patrná konsolidace plicního parenchymu odpovídající pneumonii.

příčinu (například syndrom bílého pláště). Na druhou stranu medikace (např. beta blokátory) může snížením srdeční frekvence pacienty podskórovat.

Důležitou otázkou v diagnostice plicní embolie je také úloha D-dimerů. Samotná pozitivní hodnota D-dimerů s negativním skóre by neměla vést k in-

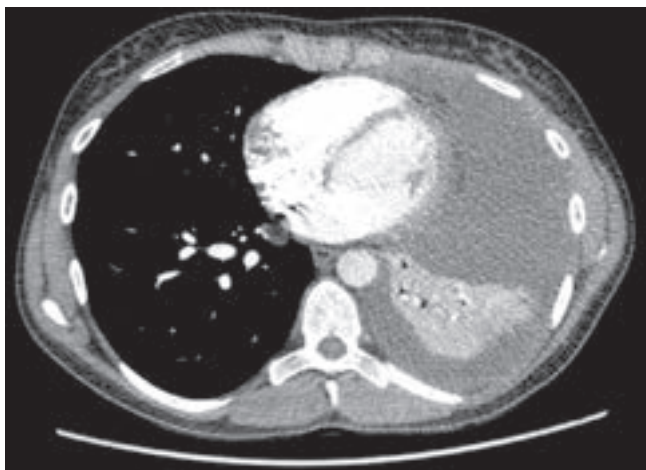
dikaci CTA plicnice. D-dimery, které jsou degradační produkt fibrinu, mají senzitivitu nad 95 %, ale nízkou specificitu [1]. Ke zvýšení jejich hladiny dochází u mnoha stavů (krvácení, úrazy, operace, malignita, onemocnění jater, ledvin, srdce a jsou také ovlivněny věkem). Protože se jedná o nespecifické vyšetření, může indikujícího lékaře dovést na scestí a mylně pak indikuje CTA k vyloučení plicní embolie. Taktéž není úplně jasné, jakým způsobem posuzovat hladinu D-dimerů vzhledem k různým věkovým kategoriím pacientů. Například dle Duoma et al. [8] adjustace hladiny D-dimerů vzhledem k věku vedla k bezpečnému vyloučení EAP u pacientů s nízkou předtesto-

vou pravděpodobností. Dle našeho názoru by se měl odběr D-dimerů indikovat podle positivity, respektive negativity předtestové pravděpodobnosti EAP.

Dle platných doporučených postupů [1] není u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností EAP nutné CTA provádět. Provedení CTA má samozřejmě svá rizika. Radiační zátěž z CTA plicnice odpovídá dávce asi 200–300 zadopředních skiagramů hrudníku, konkrétně se pohybuje efektivní dávka mezi 3,5 mSv a 5,5 mSv, avšak existují i studie, které uvádějí efektivní dávku na úrovni 15 mSv, což odpovídá až 800 skiagramům hrudníku [9]. Novější studie uvádějí efektivní dávky v rozmezí 3–8 mSv [10]. Ve FN Olomouc se efektivní dávka při CTA plicnice pohybuje (u průměrné hmotnosti 81 kg) kolem 3,5 mSv. Situace v nemocnici IKEM Praha je obdobná (na CT přístroji – Siemens Somatom Definition Flash 128, rok instalace 2010, rekonstrukce FBP, CareDose 4 D on, automatická modulace proudu, napětí 120 kV), kdy je efektivní dávka z CTA plicnice 3,2 mSv. I když optimalizací expozičních parametrů zavedením nových rekonstrukčních algoritmů (iterativní rekonstrukce první generace) se situace v souvislosti s dávkou v posledních letech mírně zlepšila.

Novější studie s využitím nižších napětí (80 nebo 100 kV místo 120 kV) mají dávku okolo 2 mSv [11]. Použitím iterativních rekonstrukcí se lze dostat až na dávky okolo 1 mSv [12,13].

Dalším potenciálně škodlivým aspektem je podání iodové kontrastní látky. Je pravda, že po zavedení neionických, nízkoosmolárních kontrastních látek klesl počet nežádoucích reakcí, nicméně i tak se dle literatury mortalita pohybuje kolem 1–3 případů na 100 000 podání kontrastní látky [9]. Dalším nezanedbatelným rizikem je renální poškození, které je definováno jako zvýšení sérové koncentrace kreatininu > 25 % z výchozích hodnot [10].

Obrázek 3: Vedlejší nález fluidothoraxu vlevo

CTA plicnice, axiální rovina
Vlevo nápadně množství pleurální tekutiny s pasivní kompresí přilehlé části levého dolního plicního laloku.

Obrázek 4: Vedlejší nález expanze vpravo

CTA plicnice, axiální rovina
Vpravo v horním plicním laloku je patrná kulovitá expanze maligního vzhledu.

Všechna tato rizika je nutné mít v paměti a u každého pacienta individuálně stanovit poměr rizika a možných přínosů.

CTA je také u pacientů s nízkou pravděpodobností EAP často indikovaná, aniž by jí předcházelo provedení prostého snímku hrudníku. Nespornou výhodou provedení CTA pro indikujícího klinika je, že CTA u pacientů s nízkou pravděpodobností PE může nabídnout velké množství alternativních diagnóz, vysvětlujících symptomy pacienta, a to ze všech lokalit zachycených na CT. Jedná se o plicní parenchym (pneumonie, postižení plicního intersticia či tumory – obr. 4), mediastinum (primární či sekundární expanzivní procesy v mediastinu), cévní struktury (aorta, změny v malém oběhu), pleurální dutiny (fluidothorax, hemothorax), perikard a srdce (fluidoperikard, posouzení jednotlivých srdečních oddílů), skelet hrudníku (degenerativní změny, traumata, metastázy, event. zánětlivé změny) a patologie v zachycené části břicha, imitující příznaky plicní embolie. Tyto nálezy vysvětlí obtíže pacienta, nicméně provedení CTA je v těchto případech zbytečné nebo přinejmenším diskutabilní. Pokud by byla stanovena nízká pravděpodobnost EAP pomocí jednotlivých skóre, tak volbou šetrnější zobrazovací metody (prostý snímek, echokardiografie) lze vysvětlit klinické obtíže bez možných nežádoucích účinků a rizik při vyšetření pomocí CTA.

Provedení CTA plicnice bývá také vyžadováno lékařem na příjmové klinice, který provedením tohoto vyšetření podmiňuje přijetí k hospitalizaci, což opět nahrává nadužívání tohoto vyšetření.

V klinické praxi ovšem nebývají doporučené postupy vždy dodržovány a řadě pacientů je CTA plicnice indikováno i v případě nízké předtestové pravděpodobnosti.

ZÁVĚR

Tato studie prokázala, že u všech pacientů, u kterých je zvažována CTA v rámci diagnostiky plicní embolie, je vhodné zhodnotit předtestovou pravděpodobnost pomocí jednotlivých skóre (např. Wellsovo a revidované Ženevské skóre) a stanovit hladinu D-dimerů. V případě negativních výsledků není dle doporučených postupů CTA indikována. Díky tomu je možné ušetřit pacienty radiační zátěží, rizik plynoucích z podání kontrastní látky a v neposlední řadě, i finanční prostředky.

LITERATURA

1. Rokyta R HM, Jansa P. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 2015; 57:e275–e296.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal* 2014; 35(43): 3033–3069, 69a–69k.
3. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 2006; 354(22): 2317–2327.
4. Alhassan S, Sayf AA, Arsene C et al. Suboptimal implementation of diagnostic algorithms and overuse of computed tomography-pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of thoracic medicine* 2016; 11(4):254–260.
5. Moores LK, Jackson WL, Jr., Shorr AF et al. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Annals of internal medicine* 2004; 141(11): 866–874.
6. Mountain D, Keijzers G, Chu K et al. RESPECT-ED: Rates of Pulmonary Emboli (PE) and Sub-Segmental PE with Modern Computed Tomographic Pulmonary Angiograms

- in Emergency Departments: A Multi-Center Observational Study Finds Significant Yield Variation, Uncorrelated with Use or Small PE Rates. *PLoS one* 2016; 11(12):e0166483.
7. Shen JH, Chen HL, Chen JR et al. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2016; 41(3):482–492.
 8. Douma RA, le Gal G, Sohne M et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ (Clinical research ed)* 2010; 340:c1475.
 9. Sarma A, Heilbrun ME, Conner KE et al. Radiation and chest CT scan examinations: what do we know? *Chest* 2012; 142(3):750–760.
 10. Cochran ST. Anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Current allergy and asthma reports* 2005; 5(1):28–31.
 11. Rusandu A, Odegard A, Engh GC et al. The use of 80 kV versus 100 kV in pulmonary CT angiography: An evaluation of the impact on radiation dose and image quality on two CT scanners. *Radiography* 2019; 25(1):58–64.
 12. Laqmani A, Kurfürst M, Butscheidt S et al. CT Pulmonary Angiography at Reduced Radiation Exposure and Contrast Material Volume Using Iterative Model Reconstruction and iDose4 Technique in Comparison to FBP. *PLoS one* 2016; 11(9):e0162429–e.
 13. Sauter A, Koehler T, Brendel B et al. CT pulmonary angiography: dose reduction via a next generation iterative reconstruction algorithm. *Acta radiologica* 2019; 60(4):478–487.

Došlo: 7. 4. 2019

Adresa:
 MUDr. Milan Sova, Ph.D.
 Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
 LF Univerzity Palackého v Olomouci
 a FN Olomouc
 I. P. Pavlova 6
 779 00 Olomouc
 Česká republika
 e-mail: milan.sova@email.cz

Plicní resekce za použití extrakorporální membránové oxygenace u pacientky po předchozí pneumonektomii

I. Čundrle^{1,2}, M. Benej^{2,3}, P. Suk^{1,2}, V. Šrámek^{1,2}, I. Čapov^{2,3}, K. Brat^{2,4}

¹Anesteziologicko resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně;

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno;

³První chirurgická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně;

⁴Klinika nemocí plicních a TBC, Fakultní nemocnice Brno

SUMMARY

Pulmonary resection with extracorporeal membrane oxygenation in a patient with previous pneumonectomy

Pulmonary resections in post-pneumonectomy patients or those with severe lung impairment precluding single-lung ventilation were considered difficult, if not impossible (emphysema, severe pulmonary artery hypertension, right heart failure). Extracorporeal membrane oxygenation may, for some time, completely substitute lung function, being an alternative for post-pneumonectomy patients indicated for additional pulmonary resection. This case report describes the use of extracorporeal membrane oxygenation during pulmonary metastasectomy in a female patient with previous pneumonectomy. To the best of our knowledge, this is the first documented use of extracorporeal membrane oxygenation in this indication in the Czech Republic.

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation, pulmonary resection

SOUHRN

Plicní resekce u pacientů po prodělané pneumonektomii nebo u pacientů s významným plicním postižením (znevažujícím perioperační ventilaci na jednu plíci) byly považovány za obtížné, ne-li nemožné. Extrakorporální membránová oxygenace může po určitou dobu plně nahradit umělou plicní ventilaci, a může tak být alternativou pro ty pacienty, u kterých by ventilace na jednu plíci během plicního resekčního výkonu byla obtížná (emfyzém, buly, těžká plicní hypertenze, pravostranné srdeční selhání) nebo nemožná (stav po pneumonektomii). V této kazuistice popisujeme použití extrakorporální membránové oxygenace během plicní metastazektomie u pacientky po předchozí pneumonektomii. Dle našich informací se jednalo o první použití extrakorporální membránové oxygenace k takovému účelu v České republice.

Klíčová slova: extrakorporální membránová oxygenace, plicní resekce

ÚVOD

Plicní resekce u pacientů po již prodělané pneumonektomii jsou vzácné [1–4]. Důvodem je, že ne všichni pacienti po provedené pneumonektomii mají dostatečnou kardiopulmonální rezervu pro toleranci dodatečného odstranění plicní tkáně. Navíc i u pacientů s dostatečnou kardiopulmonální rezervou je chirurgický výkon často kontraindikován vzhledem k obtížné, ne-li nemožné umělé plicní ventilaci během výkonu. Extrakorporální mem-

bránová oxygenace (ECMO) umožňuje zajistit dostatečnou oxygenaci a eliminaci oxidu uhličitého (CO₂) u pacientů s těžkým respiračním selháním [5]. Vývoj nových ECMO pump a ECMO okruhů umožňuje snížit dávku nebo zcela eliminovat nutnost použití antikoagulace, a vede tak k rozšíření užití této technologie i pro potřeby chirurgických pacientů [6]. V současné době bylo publikováno jen několik případů užití ECMO u pacientů podstupujících plicní resekci po už v minulosti provedené pneumonektomii [4,7–9]. V této kazuistice

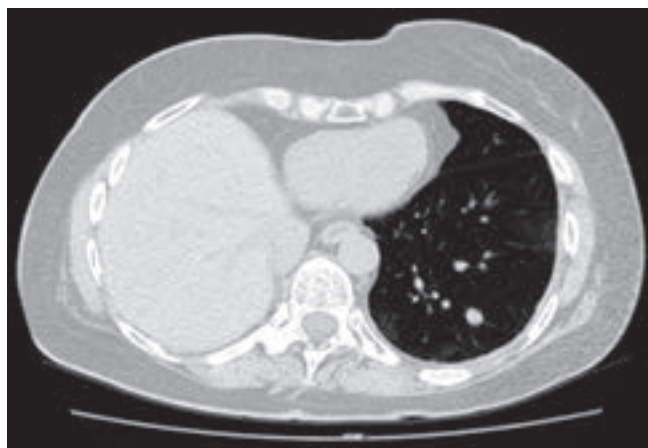
prezentujeme dle našich informací první využití veno-venózního ECMO v České republice k zajištění perioperační výměny krevních plynů u pacientky po předchozí pneumonektomii, podstupující nový plicní resekcční výkon.

KAZUISTIKA

Tato kazuistika popisuje případ 59leté pacientky, která primárně prodělala radikální excizi melanomu vagíny v roce 2011. V roce 2014 pak bylo pacientce v rámci onkologického sledování diagnostikováno zvětšující se ložisko v hilu pravé plicce a v dubnu roku 2015 prodělala nekomplikovanou pravostrannou pneumonektomii. Histologicky bylo ložisko v pravé plicci verifikováno jako metastáza melanomu (odebrané mediastinální uzliny byly bez známek metastatického procesu). V lednu roku 2018 se na kontrolním CT objevuje solitární ložisko v levém plicním hrotu a po nezbytné plicní přípravě je provedena v únoru roku 2018 nekomplikovaná extraanatomická resekce hrotu levé plicce z torakotomie (resekce byla provedena během apnoické ventilace). Histologicky bylo ložisko opět diagnostikováno jako metastáza melanomu. V listopadu roku 2018 se u pacientky na dalším kontrolním CT objevují dvě ložiska v dolním laloku levé plicce, která jsou na kontrolním CT v únoru roku 2019 s velikostní progresí (obr. 1). Přítomnost lokoregionální recidivy melanomu či vzdálených metastáz v jiných lokalitách přitom nebyla prokázána.

V rámci předoperačního funkčního vyšetření plic byla u pacientky konstatována přítomnost těžké kombinované ventilační poruchy s převahou restriktive (FEV_1 1,25 litru (L) = 44 % náležité hodnoty (n. h.), FVC 1,61 L = 45 % n. h., FEV_1/FVC 77,9 %), nicméně i s obstrukčním podílem (pozitivní bron-

Obrázek 1: HRCT snímek ukazující stav po pravostranné pneumonektomii a vlevo v segmentu S9 plicního parenchymu dvě ložiska velikosti 6 mm a 10 mm



chodilatační test s Berodualem – $FEV_1 +30$ %); difúzní kapacita plic pro oxid uhelnatý (TL_{CO}) byla středně snížena (57 % n. h.). Predikovaná pooperační hodnota FEV_1 pro případnou dolní lobektomii vlevo byla 0,92 l (vysoké riziko ventilátor dependence), v úvahu tedy připadala maximálně metastazektomie. V rámci předoperační přípravy byla indikována i spiroergometrie, kterou však nebylo možné provést pro absolutní netoleranci obličejové masky pacientkou. Nicméně poslední pacientčina spiroergometrie (před extraanatomickou resekci v roce 2018) ukázala špičkovou konzumpci kyslíku (VO_2) 1 070 mL (73 % n. h.); špičkový VO_2 14,7 mL/min/kg a sklon poměru minutové ventilace a výdeje CO_2 (V_E/V_{CO_2}) 31,8. Tedy hodnoty nevylučující chirurgické řešení [10]. Klidové arteriální krevní plyny pacientky byly zcela v mezích normy (pH 7,41; pCO_2 5,37 kPa; pO_2 11,4 kPa) a saturace hemoglobinu kyslíkem byla 95,8 %.

Na základě relativně dostatečné kardiopulmonální funkční rezervy, nepřítomnosti dalších vzdálených metastáz a přání pacientky (vysoce motivovaná pro chirurgické řešení) indikuje multioborová hrudní komise (chirurg, onkolog) metastazektomii levého dolního laloku. Vzhledem k předpokladu chirurgicky obtížnějšího výkonu (předpoklad srůstů v pohrudniční dutině po metastazektomii v roce 2018), který by pravděpodobně nebylo možné provést opět v apnoické ventilaci, bylo rozhodnuto o použití veno-venózního ECMO k překlenutí perioperační nemožnosti ventilace na operovanou plicí.

Den před operací byl pacientce zaveden hrudní epidurální katétr (lokalizace Th 4–5). V den operace byla pacientka uvedena do celkové anestezie, napojena na umělou plicní ventilaci a po podání bolusu 2 000 mezinárodních jednotek (IU) heparinu jí byly perkutánně pod ultrazvukovou kontrolou zavedeny ECMO kanyly (sací kanyla kalibru 23 Frenchů do vena femoralis l. dx. a návratová kanyla kalibru 17 Frenchů do vena jugularis l. dx.). Kontrola pozice sací kanyly pod ústím jaterních žil byla provedena ultrazvukovým vyšetřením a poloha návratové kanyly skiagramem hrudníku (obr. 2). Pacientka byla napojena na ECMO s průtokem krve 2 L/min, průtokem plynů 2 L/min a frakcí kyslíku (FiO_2) 50 %. Pacientka pak byla převezena na operační sál, kde byl před začátkem vlastního výkonu navýšen průtok krve na ECMU na 3,5 L/min, průtok plynů na 4 L/min a FiO_2 zůstalo na 50 %. Následně byla pacientka zcela odpojena od umělé plicní ventilace. Kontrola krevních plynů ukázala velmi dobrou oxygenaci i eliminaci CO_2 (pH 7,43; pCO_2 5,3 kPa; pO_2 24 kPa), což vedlo k úpravě FiO_2 na 40 %. Výkon byl proveden v kombinaci totální intravenózní (propofol + sufentanyl) a epidurální (kontinuálně 0,25 % bupivacain 5 ml/h) anestezie. Hloubka anestezie byla kontinuálně monitorována bispektrálním indexem s cílovou hodnotou 40.

Do hrudní dutiny bylo proniknuto původní levostrannou torakotomií z roku 2018, po uvolnění srůstů byl mobilizován dolní lalok neventilující plí-

ce a byla provedena extraanatomická resekce jeho poloviny s bezpečnostním lemlem 1 cm. Dále byla provedena dekortikace zbylé části dolního laloku, zkouška hermetičnosti plic, zaveden hrudní drén a torakotomie uzavřena. Celý výkon trval 2 hodiny a 30 minut, oxygenace a ventilace pacientky byly po celou dobu zajištěny přístrojem ECMO.

Na konci výkonu byla provedena bronchoskopická kontrola s odsátím menšího množství krve z bronchiálního stromu. Pacientka byla opět napojena na umělou plicní ventilaci a byl snížen průtok krve (2 L/min) a plynů (2 L/min) na ECMO, FiO_2 bylo ponecháno 40 %. Pacientka byla převezena zpět na lůžko Anesteziologicko-resuscitační kliniky, kde byla ještě v den operace vyvedena z celkové anestezie a úspěšně extubována. Po extubaci byl postupně snižován průtok krve na přístroji ECMO a vzhledem k dobré toleranci byl tento cca 4 hodiny od konce operace zcela zastaven, ECMO odpojeno a kanyly bez problémů extrahovány.

V dalším průběhu hospitalizace byla pacientka orgánově zcela stabilní se zachovanou dobrou oxygenací, ale i sklonem k lehké hyperkapnii (pCO_2 7 kPa). Třetí pooperační den byl hrudní drén sveden pod vodní zámek, kontrolní skiagram hrudníku byl bez průkazu PNO (obr. 3) a pacientka byla přeložena na I. chirurgickou kliniku. Zde byl 4. pooperační den vytažen hrudní drén, bylo pokračováno v intenzivní dechové rehabilitaci a 7. pooperační den byla pacientka přeložena v celkovém dobrém stavu a bez klidové dušnosti na Kliniku nemocí plicních a TBC Fakultní nemocnice Brno k nastavení bronchodilatační terapie. Zde byla nemocná léčena inhalačními bronchodilataciami, mukolytiky a probíhala adekvátní analgoterapie a intenzivní respirační fyzioterapie. Pooperační spirometrické hodnoty prokazují těžkou restriktivní ventilační poruchu (FEV_1 0,85 L = 32 % n. h., FVC 0,87 L = 28 % n. h., FEV_1/FVC 101 %), v krevních plynech dochází k normalizaci kapnéemie a přetrvává pouze lehká hypoxemie (pH 7,48, pCO_2 5,35 kPa, pO_2 8,17 kPa) a po nekomplikovaném průběhu je pacientka propuštěna 11. pooperační den do ambulantní péče. Tři měsíce po operaci se pacientce dále zlepšila fyzická výkonnost a nejevila známky recidivy.

DISKUZE

Doménou použití ECMO v hrudní chirurgii jsou transplantace plic, kdy ECMO slouží k překlenutí čekání na výkon, vlastní transplantace, nebo pooperačně v případě selhání štěpu [11]. Pro jiný hrudní výkon než transplantaci plic bylo ECMO poprvé použito v roce 1996 k rekonstrukci tracheální kariny [12]. Od té doby přibývá případů použití ECMO k překlenutí plicní resekce u pacientů s významným plicním postižením (například syndrom akutního respiračního selhání [13]), ale i u pečlivě indikovaných pacientů po již proběh-

Obrázek 2: Skiagram hrudníku po intubaci, kanylaci centrální žíly a zavedení ECMO kanyl



Obrázek 3: Skiagram hrudníku 2. den po atypické resekci dolního laloku vlevo



lé pneumonektomii [4,7-9]. U pacientů po pneumonektomii připadala dříve v úvahu pouze trysková ventilace [14], operace na ventilující plicí (technicky obtížnější chirurgický výkon) nebo resekce během apnoické ventilace (maximálně do 30 minut, velká pravděpodobnost vzniku respirační acidózy) [15]. ECMO umožňuje efektivní výměnu krevních plynů, a ač také není zcela bez rizika komplikací, zdá se v současné době být vhodnou alternativou k umělé plicní ventilaci i pro chirurgické pacienty [6].

Hlavním rizikem použití ECMO během hrudní chirurgie je krvácení vzhledem k potřebné antikoagulaci (výskyt krvácivých komplikací až u 17 % pacientů) [7]. Například v předchozí kazuistice plicní resekce s použitím ECMO u pacienta po pneumonektomii autoři uváděli nutnost použití celkem

8 000 IU heparinu [4]. Nicméně nové ECMO okruhy je možné používat po omezenou dobu (která je však dostatečná pro perioperační zajištění) buď zcela bez antikoagulace, nebo jen s minimální dávkou antikoagulancia k zavedení kanyl [6]. V našem případě bylo použito jen 2 000 IU heparinu k prevenci trombózy kanyl po jejich zavedení. Vlastní operační výkon začal po zhruba dvou hodinách od podání bolusu a žádné krvácivé komplikace jsme nepozorovali.

Doba kompletní apnoe byla v našem případě 150 minut, což je téměř dvojnásobná doba, než byla dříve referována (medián 80 minut) [7]. Naše pacientka toto období velmi dobře tolerovala, bez jakýchkoliv potíží s oxygenací nebo eliminací CO₂. Mírné zhoršení eliminace CO₂ se objevilo až během odpojování od ECMO přístroje a v časném pooperačním období. Krevní plyny se ale v dalším průběhu hospitalizace po intenzivní dechové rehabilitaci upravily.

ZÁVĚR

Perioperační ECMO může být alternativou pro ty pacienty, u kterých je indikována resekce plicní tkáně, a u kterých by ventilace na jednu plíci během resekčního výkonu nebyla možná. Multioborová spolupráce pneumologa, funkčního specialisty, onkologa, chirurga a anesteziologa je nutná k pečlivé selekci pacientů indikovaných pro výkon s takovýmto typem perioperačního zajištění, a to pouze ve specializovaných centrech, která s ECMO již mají zkušenost.

LITERATURA

1. Donington JS, Miller DL, Rowland CC et al. Subsequent pulmonary resection for bronchogenic carcinoma after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:154–159.
2. Grodzki T, Alchimowicz J, Kozak A et al. Additional pulmonary resections after pneumonectomy: actual long-term survival and functional results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34:493–498.
3. Liu Y, Cui P, Yang Z et al. Right lower lobectomy eight years after left pneumonectomy for a second primary lung cancer. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8:46.
4. Heward E, Hayes T, Evison M et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Assisted Segmentectomy for Metachronous Lung Cancer After Pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2016; 102:e187–189.
5. Peralta R, Ryan DP, Iribane A, Fitzsimons MG. Extracorporeal membrane oxygenation and CO₂ removal in an adult after near drowning. *J Extra Corpor Technol* 2005; 37:71–74.
6. Wen P-H, Chan WH, Chen Y-C et al. Non-heparinized ECMO serves a rescue method in a multitrauma patient combining pulmonary contusion and nonoperative internal bleeding: a case report and literature review. *World Journal of Emergency Surgery* 2015; 10:15.
7. Rinieri P, Peillon C, Bessou J-P et al. National review of use of extracorporeal membrane oxygenation as respiratory support in thoracic surgery excluding lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47:87–94.
8. Spaggiari L, Rusca M, Carbognani P et al. Segmentectomy on a Single Lung by Femorofemoral Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery* 1997; 64:1519.
9. Oey IF, Peek GJ, Firmin RK, Waller DA. Post-pneumonectomy video-assisted thoracoscopic bullectomy using extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:874–876.
10. Kallianos A, Rapti A, Tsimpoukis S et al. Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) as Preoperative Test Before Lung Resection. *In Vivo* 2014; 28:1013–1020.
11. Aigner C, Wisser W, Taghavi S et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:468–474.
12. Horita K, Itoh T, Furukawa K et al. Carinal reconstruction under veno-venous bypass using a percutaneous cardiopulmonary bypass system. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44:46–49.
13. Brenner M, O'Connor JV, Scalea TM. Use of ECMO for resection of post-traumatic ruptured lung abscess with empyema. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:2039–2041.
14. Lohser J, McLean SR. Thoracoscopic wedge resection of the lung using high-frequency jet ventilation in a post-pneumonectomy patient. *A A Case Rep* 2013; 1:39–41.
15. Rosskopfova P, Perentes JY, Ris H-B et al. Extracorporeal support for pulmonary resection: current indications and results. *World Journal of Surgical Oncology* 2016; 14:25.

Došlo: 15. 5. 2019

Adresa:

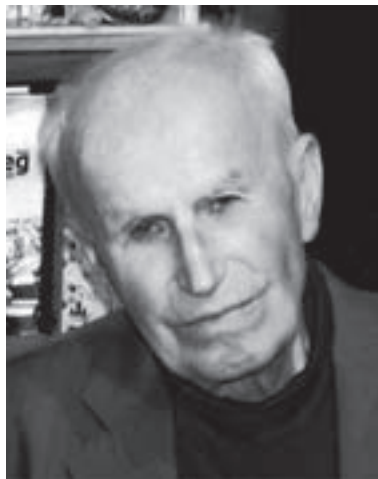
doc. MUDr. Ivan Čundrle, Ph.D.
Anesteziologicko resuscitační klinika
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
Česká republika
e-mail: Ivan.Cundrle@fnusa.cz

MUDr. Petr Helbich, CSc. slaví narozeniny – 90 let

O životních jubileích Petra Helbicha jsme se na stránkách našeho časopisu již několikrát zmiňovali. Letos tak činíme při opravdu mimořádné události, a to při příležitosti jeho významného životního jubilea devadesátých narozenin.

Doménou jeho profesního života je činnost v oblasti pneumologické cytodiagnostiky, které se sám na vysoké úrovni řadu let věnoval, a také se u něj řada klinických cytologů v tomto oboru vzdělávala.

Další jeho neméně významnou celoživotní aktivitou je jeho záliba ve fotografování. I v tomto oboru se mu povedlo dostat do povědomí široké veřejnosti, zejména jako „asák“ Josefa Sudka, od kterého se tomuto umění také učil. O jeho tvorbě vyšlo několik fotografických publikací a bylo mu věnováno i mnoho samostatných výstav, jak v různých koutech České republiky (třeba v Praze, nebo v jeho zamilovaném Frenštátě pod Radhoštěm), tak i v řadě západních zemích Evropy, rovněž ve Spojených státech a v Kanadě. U příležitosti výročí jeho devadesátých



narozenin jsme měli možnost navštívit výstavu jeho fotografií v prostorách Strahovského kláštera v Praze.

Úctyhodný věk Petra Helbicha dokonale popírá jeho diář, který je do posledního místečka zaplněn řadou aktivit i několik měsíců dopředu. To je patrné v okamžiku, kdy si chcete domluvit společnou schůzku. Málokdy je k zastížení a dozvíte se třeba, že náš jubilat zahajuje svoji výstavu fotografií ve Frenštátě pod Radhoštěm, anebo jindy, že je právě mimo republiku – v Paříži... Prozradil nám, že v jednom dni má často dvě až tři aktivity! Jeho činorodost a elán by mu mohl závidět i leckterý mladší kolega.

Přejme tedy našemu milému jubilatovi a kamarádovi, aby se mu v jeho plánovaných i neplánovaných aktivitách i nadále dařilo.

Všechno nejlepší!

Doc. MUDr. Otakar Měříčka, CSc.

ERRATUM

Autoři Štefániková M., Doubková M. v článku – Epidemiologie intersticiálních plicních procesů publikovaného ve *Studia pneumologica et phthiseologica* (Stud Pneumol Pthiseol 2019; 79(3):96–103) žádají o opravu věty, která mylně udává, že registr EMPIRE je lékový registr. Oprava zní následovně: „Registru EMPIRE, i když je registrem IPF jako nemoci, nikoli registrem lékovým, pravděpodobně neposkytuje úplná epidemiologická data vzhledem k tomu, že nikoli všichni pacienti s IPF jsou v centrech napojených na registr sledování.“

Pokyny autorům

Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

Redakce přijímá příspěvky v češtině, ve slovenštině nebo v angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Zasláný příspěvek musí být určen výhradně pro publikaci v časopisu *Studia Pneumologica et Phthiseologica* a musí být doplněn prohlášením, že nebyl a nebude zadán k uveřejnění v jiném časopise. Uveřejněná práce se stává majetkem časopisu a přetisknout její část přesahující rozsah abstraktu lze jen se souhlasem vydavatele. Zároveň musí být imprimován všemi autory, kteří svým podpisem stvrdí, že souhlasí s údaji v rukopise, s jejich rozbořem a závěry. Redakce netrvá na „imprimatur“ přednosti pracoviště autora (autorů). Na konci rukopisu uveďte celá jména, vědecké hodnosti a tituly všech autorů a adresy jejich pracovišť. Hlavní autor uvede navíc číslo telefonu, faxu, rodné číslo, a pokud je možné i e-mailovou adresu.

Nebude-li článek přijat, budou všechny zasláné materiály vráceny na adresu hlavního autora. Bude-li přijat, zůstanou všechny materiály v redakci, vráceny budou jen na vyzvání autorů.

Jestliže je zasláný text dílem více autorů, bude redakce komunikovat jen s jedním z nich (zpravidla prvním uvedeným). Tento autor pošle redakci čestné prohlášení, že zastupuje celý autorský kolektiv a má plnou moc jednat jeho jménem. Autorské výtisky se posílají hlavně autorovi.

Práce je po stránce obsahové a formální posuzována jedním či dvěma recenzenty a podle jejich posudku rozhodne redakční rada o přijetí či odmítnutí textu. O výsledku bude autor vyrozuměn písemně. Podle připomínek recenzentů může být práce vrácena autorům na doplnění, na drobné či větší úpravy či na přepracování. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy textu a upravovat pravopis podle progresivní verze (v případě zkrácení rukopisu bude vyzván autorův souhlas). U přehledných článků, původních prací a krátkých sdělení zašle redakce již vyzasazený text autorovi k poslední korektuře. Neodpoví-li autor do stanovené lhůty (obvykle do 7 dnů), bude text považován za schválený.

Z důvodů právní ochrany nelze příspěvky, zejména titulní stranu s prohlášením autorů, zasílat redakci pouze elektronickou poštou ani jinými elektronickými prostředky pro přenos dat. Při jakémkoli právním řízení se lze odvolávat jen na originály na papíru.

Formální náležitosti příspěvků:

Rukopis zasílejte na adresu redakce spolu s CD nebo je možné text zaslat redakci elektronicky. Přílohy (diapozitivy, fotografie, obrázky) stačí poslat v jediném provedení, které musí být reprodukovatelné. Texty je nutné zasílat pouze ve formátu MS Word. Při psaní rukopisu na počítači je třeba psát řádky plynule (tzv. „nekonečný řádek“), tzn. klávesu ENTER stisknout pouze na konci každého odstavce. Rozlišujte znaky I (malé I) a 1 (jedna), O (velké O) a 0 (nula).

Pro míry, váhy a další fyzikální a chemické veličiny je nutné užívat SI normu. Pouze hodnoty pulzové a dechové frekvence, krevního tlaku a teploty je možné uvádět v jednotkách obvyklých v praxi.

Použije-li autor v textu zkratky, musí být příslušné výrazy poprvé použity v plném znění a následovány zkratkou uvedenou v závorce. Obsahuje-li text zkratek více, je alternativní možností připojit seznam použitých zkratek jako zvláštní přílohu.

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

1. Vlastní text.
2. Souhrn s názvem práce, 3–6 klíčovými slovy, jména autorů, názvy a adresami pracovišť autorů.
3. Seznam literatury.
4. Dokumentaci (grafy, tabulky, obrázky, schémata) v provedení použitelném pro tisk.
5. Texty k dokumentaci.

Souhrn je v současné době důležitou součástí sdělení, je obvykle jedinou informací o obsahu práce, která se ukládá do elektronických databází. Proto je třeba, aby byl při zachované stručnosti co nejvíce informativní. Originální práce mají být členěny do následujících kapitol:

Úvod – Materiál a metodika – Výsledky – Diskuze – Závěr.

Práci je možno doplnit tabulkami a obrazovou dokumentací ve formě grafů, schémat, vzorců a černobílých obrázků, případně černobílých diapozitivů nebo fotografií. Barevné fotografie budou v časopise uveřejněny v černobílém provedení. Případná publikace barevných obrázků nebo fotografií bude možná jen výjimečně, po individuální domluvě s redakcí.

Přílohy připojte volně na konec rukopisu, každou zvlášť, v pořadí podle odkazů v textu (znovu upozorňujeme: tabulky, schémata a grafy nekládejte do textu!). Všechny přílohy je třeba na zadní straně označit pořadovým číslem, jménem prvního autora a názvem práce (stačí zkráceným).

Titulní strana všech typů příspěvků s výjimkou dopisů redakci obsahuje název práce, jména autorů a jejich imprimatur. Název práce musí být stručný a výstižný, bez použití zkratk. Jména autorů budou uvedena včetně titulů a vědeckých hodností i doplněna názvy jejich pracovišť.

Literatura může být uvedena buď podle pořadí, v němž je poprvé citována v textu, nebo v abecedním pořadí podle jmen prvních autorů. Jednotlivé položky budou očíslovány, odkazy budou v textu vyznačeny pomocí příslušných čísel uvedených v hranatých závorkách.

Formální úprava seznamu literatury se řídí normou obvyklou v kvalitních odborných časopisech.

Obecně se uvádějí příjmení a zkratky jmen prvních čtyř autorů; je-li autorů pět a více, uvádí se jen první tři a zkratka „et al.“. Užívá se plné formy citací: příjmení a zkratky křestních jmen autorů, plný název citované práce, event. podnázev práce v jazyce originálu, název časopisu uznanou zkratkou, popř. v plném znění, ročník, rok vydání, číslo svazku a stránkový rozsah. Inicialy prvních jmen autorů a zkratky názvu časopisu se píšou bez teček, za znaky oddělovacími rok vydání, ročník a stránky se píše čárka, středník a dělá mezeru.

Příklady:

1. Gelb AF, Zamel N. Lung recoil and density dependence of maximum expiratory flow in emphysema. *Bull Eur Physiopathol respir* 1981; 17: 793–798.
2. Hyatt RE, Mead J, Rodarte JR, Wilson TA. Changes in lung mechanics. Flow-volume relationships. In: Macklem PT, Permutt S, Eds. *The lung in transition between health and disease*. New York, Dekker, 1979; pp 73–112.

Redakce přijímá texty podle následujících kategorií:

- **Původní sdělení** (Original articles): Obvykle jde o výsledky retrospektivních či prospektivních klinických studií nebo studií laboratorních. Patří sem i metodické práce. Při hodnocení těchto textů klade redakce důraz na vhodnost použitých metod, správnost interpretace získaných výsledků (včetně statistického zpracování) a srozumitelnost. Počet tabulek, grafů a schémat musí být přiměřený rozsahu a významu sdělení (obvykle nepřestoupí deset). Rozsah: 7–10 stran, maximálně 20 literárních citací.
- **Přehledné články** (Reviews): Podávají souborný výklad určité problematiky. Při hodnocení se posuzuje zejména vyváženost a srozumitelnost textu, objektivita a aktuálnost zpracování. Optimální počet citací je 25–35, minimálně třetina by měla pocházet z doby posledních 5 let. Maximálně 15 stran textu.
- **Krátká sdělení** (Short communications): Jsou to zprávy z praxe, klinické i laboratorní. Může se jednat o kazuistické sdělení, informace o zajímavých pozorováních nebo i anotace výzkumných úkolů. Sdělení tohoto typu mají omezený rozsah (do 6 stran normovaného textu včetně souhrnu a literatury) a procházejí jen omezenou recenzí.
- **Dopisy redakci** (Letters to the editor): Znamenají polemiku na stránkách časopisu. Obvykle se jedná o reakce na dříve otištěné články, podle okolností se k nim připojuje odpověď autora původního sdělení nebo komentář redakce.
- **Zprávy** (Reports): U recenzí knih a společenských zpráv předpokládáme délku 1 normostrany. Zprávy ze sjezdů a konferencí se svým charakterem a redakčním zpracováním podobají krátkým sdělením. Žádáme uceleně prezentované informace, zabývající se pokud možno jednou problematikou. Výchozími akcemi mohou být monotematicky zaměřené sjezdy, ale i zajímavá sympozia nebo workshopy.

Etické aspekty:

Sdělení (psaný text, tabulky ani obrazová část) nesmí porušit anonymitu pacienta. Neuvádějte proto v textu jména ani inicialy nemocných, nemocniční a protokolová čísla apod. Pokud se jedná o výsledky klinické studie, je nutno redakci zaslat ještě čestné prohlášení, že studie proběhla podle zásad správné klinické praxe; toto prohlášení musí být opatřeno datem a podpisem hlavního autora. Analogické čestné prohlášení je třeba připojit i v případě pokusů na zvířatech. Text rukopisu nesmí obsahovat skrytou reklamu.

Příspěvky zasílejte na adresu:

Redakce časopisu
Studia Pneumologica et Phthiseologica
TRIOS, s. r. o.
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563