

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

77
DUBEN

2
2017

PNEUMOLOGICA
ET PHTHISEOLOGICA



Časopis

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

Vydává

Česká pneumologická a ftizeologická společnost



9 771213 810007

04

ISSN 1213-810X
ČÍSLO 2

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

DUBEN 2017
ROČNÍK 77

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

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

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
As. 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.
Doc. 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., Tábořská 31, 140 16 Praha 4

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

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu
Studia pneumologica et phtiseologica, Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

I. Solovič: Smerovanie k eliminácii tuberkulózy „Unite to End TB“	47
I. Solovič, J. Švecová, R. Rams: Tuberkulóza ako jedna z ťažiskových problematík slovenského národného programu zdravia	49
M. Kubín, M. Malý, Z. Jágrová: Endemická ložiska aviárnych mykobakteriôz v Praze	52
V. Siska, I. Solovič, L. Kober: Predikcia vývoja epidemiologickej situácie tuberkulózy na Slovensku do roku 2030	57
I. Solovič, E. Záhová: Biologická liečba a pneumoftizeológ	64
D. Havel, Š. Trhlíková, M. Pešek, M. Vachová, L. Quinn, M. Hrabětová, J. Votruba, J. Šimovič: Bronchiektázie jako následek i příčina	71
J. Šafránek, G. Krákorová, J. Kolařík, Z. Chovanec, I. Hanke, J. Schützner: Tuberkulóza na chirurgii v roce 2016	81
J. Homolka a kol.: 85 let I. kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí, 1. LF UK a VFN (1932–2017)	86

Contents

I. Solovič: Direction to eliminate tuberculosis „Unite to End TB“	47
I. Solovič, J. Švecová, R. Rams: Tuberculosis as one of the focal issues of the Slovak National Health Program	49
M. Kubín, M. Malý, Z. Jágrová: Endemic foci of avian mycobacteriosis in Prague	52
Siska, I. Solovič, L. Kober: Predicting the epidemiology of tuberculosis in Slovakia by 2030	57
Solovič, E. Záhová: Latent tuberculosis infection and biological treatment	64
D. Havel, Š. Trhlíková, M. Pešek, M. Vachová, L. Quinn, M. Hrabětová, J. Votruba, J. Šimovič: Bronchiectasis as both effect and cause	71
J. Šafránek, G. Krákorová, J. Kolařík, Z. Chovanec, I. Hanke, J. Schützner: Tuberculosis and surgery in 2016	81
J. Homolka et al.: 85 years of 1 st Clinic of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 1 st Faculty of Medicine and General Teaching Hospital (1932–2017)	86

Smerovanie k eliminácii tuberkulózy „Unite to End TB“

I. Solovič

NUTPCH a HCH, Vyšné Hágy, NCZI Bratislava

Od roku 2013 sledujeme celosvetovo vzostup výskytu tuberkulózy, v roku 2015 Svetová zdravotnícka organizácia odhaduje, že vo svete vzniklo 10,4 miliónov prípadov všetkých foriem tuberkulózy a odhadovaný počet úmrtí bol 1,8 milióna. Nárast je skôr pripisovaný lepšiemu hláseniu tuberkulózy, ako skutočne zvyšujúcemu sa šíreniu tohto ochorenia. Veľkou výzvou z hľadiska kontroly a liečby tuberkulózy je podchytenie ešte veľkého množstva nediagnostikovaných ľudí.

Na tuberkulózu v roku 2015 ochorel 1 milión detí, až 170 000 detí zomrelo na tuberkulózu ako príčinu smrti. Tuberkulóza je najčastejšou príčinou úmrtí u HIV infikovaných osôb, v roku 2015 až 35 % úmrtí u týchto osôb bolo zapríčinených tuberkulózu. Predpokladá sa, že v roku 2015 sa až u 480 000 osôb vyvinuli multirezistentné formy tuberkulózy a 190 000 infikovaných multirezistentnými formami tuberkulózy zomrelo.

V roku 2015 bolo v 30 krajinách EÚ/EHP hlásených 60 195 prípadov tuberkulózy. Notifikácia bola stabilizovaná na úrovni 11,70/100 000 obyvateľov, s nepretržitým pomaly klesajúcim trendom pozorovaným od roku 2005. Počet prípadov medzi rokmi 2005 a 2016 poklesol o 30 % a miera notifikácie poklesla o 37 %. V roku 2015 bola najvyššia notifikácia vo vekovej skupine 25–44 ročných – 14,4/100 000 obyvateľov. V roku 2015 bol podiel recidív z celkového počtu prípadov na úrovni 11,1 %. 22,2 % prípadov z celkového počtu tuberkulóz tvorili mimoplúcne formy tuberkulózy. Až 20,8 % z celkového počtu prípadov tuberkulózy sa vyskytlo u osôb narodených nie v danej krajine. V krajinách EÚ/EHP 4,1 % prípadov tuberkulóz je podmienených multirezistentnými formami. V 4,6 %

prípadoch išlo o tuberkulózu u HIV infikovaných osôb. Úspešnosť liečby po 12 mesiacoch po začatí liečby bola na úrovni 72 %. V 2 444 prípadoch v krajinách EÚ/EHP išlo o tuberkulózu u detí do 15 rokov veku, čo tvorí 4,1 % z celkového počtu prípadov a notifikácia sa pohybuje na úrovni 3/100 000 detí.

TBC a MDR-TB predstavujú v globalizovanom svete hrozbu, ktorá nepozná hranice vďaka narastajúcemu pohybu obyvateľstva. Je alarmujúce, že iba jeden zo štyroch prípadov multirezistentnej tuberkulózy je diagnostikovaný.

Antimikrobiálna rezistencia (AMR) predstavuje vážnu hrozbu pre globálnu, regionálnu a národnú bezpečnosť. Kým počet ochorení na tuberkulózu v Európskej únii klesá, širší európsky región má najvyšší výskyt multirezistentnej tuberkulózy a najnižšiu mieru úspešnosti liečby tuberkulózy na svete. Odhaduje sa, že MDR-TB je zodpovedná

Obrázok 1: Krajiny s nízkou incidenciou TBC



Krajiny s < 10/100 000 prípadov TBC/ročne
Ostatné krajiny napredujú rýchle alebo majú potenciál zvládnuť elimináciu v budúcnosti

za štvrtinu všetkých úmrtí spôsobených AMR na celom svete.

V rámci širšieho Európskeho regiónu sa iba jeden z dvoch pacientov úspešne uzdraví z MDR-TB. Odhaduje sa, že do roku 2050, jedno zo štyroch úmrtí súvisiacich s AMR bude spôsobených MDR-TB.

VÍZIA NOVEJ STRATÉGIE WHO PO ROKU 2015:

Svet bez tuberkulózy. Cieľom je eliminácia úmrtí na tuberkulózu a eliminácia tuberkulózy ako verejno-zdravotníckeho problému.

CIELE PRE ROK 2025:

1. Zníženie úmrtí na tuberkulózu o 50 % v porovnaní s rokom 2015;
2. Zníženie prevalencie tuberkulózy o 50 % v porovnaní s rokom 2015;
3. Umožnenie prístupu k novej liečbe pre cieľovú skupinu pacientov s MDR – TB.

LITERATÚRA

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
2. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Tuberculosis/world-tb-day/Pages/2017-unite-to-end-TB.aspx>

Tuberkulóza ako jedna z ťažiskových problematík slovenského národného programu zdravia

I. Solovič¹⁻³, J. Švecová¹⁻³, R. Rams⁴

¹NUTPCHaHCH Vyšné Hágy; ²Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity, Ružomberok; ³NCZI, Bratislava; ⁴Ústav verejného zdravotníctva, Jesséniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

SUMMARY

Tuberculosis as one of the focal issues of the Slovak National Health Program

Tuberculosis is as old as mankind itself. The first reports of tuberculosis date back to the times when people began to form larger social units. Study of Neolithic skeletons confirm the existence of osseous tuberculosis. It was Avicenna who noted that the disease is contagious and its development is affected by the external environment.

Tuberculosis is treatable but if the disease is not considered and patients present late, having severely affected lungs or other organs, they may even die. Like flu, the disease is transmitted by droplets. There has been a growing number of multidrug-resistant forms which are very difficult to treat. At the present time, public awareness of tuberculosis is very low. Therefore, an ongoing discussion among both professionals and the general public is needed as the disease may affect anyone at any time.

Keywords: tuberculosis, global situation, situation in Slovakia, strategy for fighting tuberculosis

SÚHRN

Tuberkulóza je stará ako ľudstvo samo. Prvé správy o tuberkulóze pochádzajú z čias, keď ľudia začali vytvárať väčšie sociálne celky. Nález kostier z mladšej doby kamennej potvrdzujú existenciu kostnej formy tuberkulózy. Už Avicenna konštatoval, že choroba je prenosná a na jej rozvoj vplyva externé prostredie.

Tuberkulóza je liečiteľné ochorenie, ale ak sa na chorobu nemyslí a pacienti prídu neskoro s ťažkými postihnutiami pľúc alebo iných orgánov, môžu aj zomrieť. Choroba patrí podobne ako chrípka medzi kvapôčkové nákazy. Je liečiteľná, aj keď narastá počet tzv. multirezistentných foriem, ktoré sú veľmi problematické. Súčasné povedomie ľudí o tuberkulóze je veľmi nízke, preto o nej treba stále hovoriť medzi odbornou aj laickou verejnosťou, pretože môže zasiahnuť kohokoľvek a kedykoľvek.

Kľúčové slová: tuberkulóza, situácia vo svete, situácia na Slovensku, stratégie boja s tuberkulózou

ÚVOD

Keď pred 135 rokmi nemecký lekár Robert Koch objavil pod mikroskopom bacily tuberkulózy, predpokladalo sa, že problém tohto ochorenia bude v krátkom čase vyriešený.

Možno povedať, že je stará ako ľudstvo, veď prvé správy o tuberkulóze pochádzajú z čias, keď ľudia začali vytvárať väčšie sociálne celky. Už nález kostier z mladšej doby kamennej potvrdzujú existenciu kostnej formy tuberkulózy. Hippokrates podrobne opísal príznaky pľúcnej tuberkulózy, Avicenna konštatoval, že choroba je prenosná a na jej rozvoj vplyva okolie. Tuberkulóza je infekčné ochorenie a infekcia je najčastejšie spúšťaná inhaláciou infikovanej kvapôčky veľkosti 1–5 µm, ktorá obsahuje *Mycobacterium tuberculosis*, ktoré sú ex-

pektorované pacientmi s aktívnou pľúcnou tuberkulózou, typicky, keď pacient kašle. Hlavným cieľovým orgánom sú pľúca, ale mykobaktérie môžu vyvolať chorobný proces aj v mimopľúcnych štruktúrach.

Najčastejším prameňom nákazy je chorý človek, menej často zvieratá alebo kadavery. Mykobaktériami je infikovaná približne jedna tretina svetovej populácie. Najčastejšou vstupnou bránou je dýchací trakt, o čom svedčí aj vysoký podiel pľúcnej tbc, ktorá tvorí až 80–90 % všetkých foriem tbc. Mykobaktérie sa šíria vzdušnou cestou a do organizmu vstupujú dýchacími cestami inhaláciou drobných kvapôčok, ktoré vznikajú pri kašli, kýchaní alebo spievaní a pretrvávajú v ovzduší niekoľko hodín. Zriedkavejší je digestívny prenos, alebo prenos kontaktom.

V krajinách s vysokou incidenciou tuberkulózy sa aktívny prenos najčastejšie deje v domácnosti a na preplnených miestach, kde sa zhromažďuje veľký počet ľudí. Riziko vzniku infekcie je závislé na niekoľkých faktoroch: infekčnosť zdroja, tesnosť kontaktu, množstvo inhalovaných baktérií, stave imunitného systému hostiteľa [1,2].

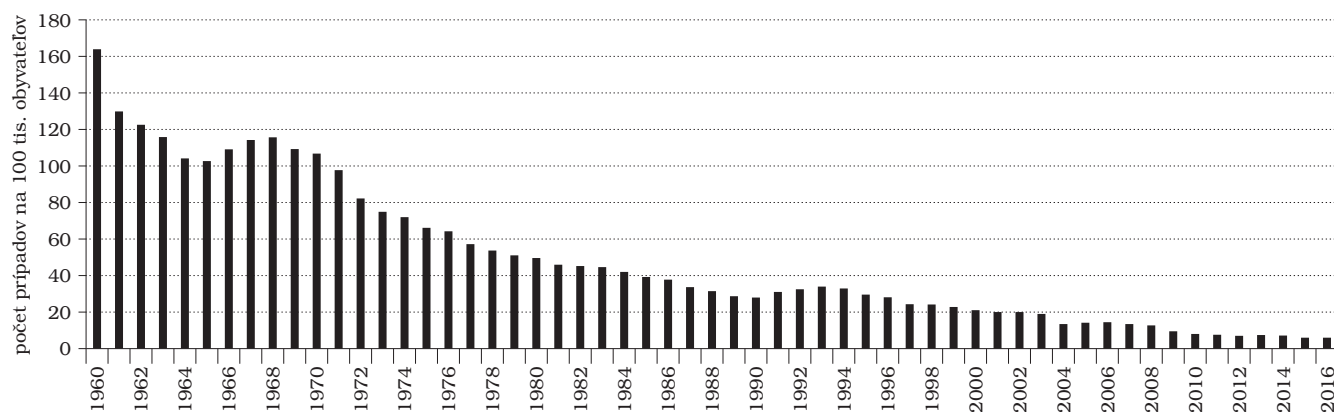
Molekulárne epidemiologické štúdie ukázali značné odlišnosti v šírení infekcie a manifestácii ochorenia v krajinách s nízkou incidenciou a v krajinách s vysokou incidenciou tuberkulózy. V niekoľkých afrických a ázijských krajinách je veľká väčšina mykobakteriálnej infekcie spôsobená *M. tuberculosis*, incidencia je najvyššia u mladých dospelých, u ktorých je spôsobená recentnými epizódami infekcie a reinfekcie [3,4]. Na druhej strane v protiklade s týmto, v krajinách s nízkou incidenciou tuberkulózy, je aktívna infekcia naj-

častejšie u starších dospelých, seniorov alebo u imigrantov, prichádzajúcich z krajín s vysokou incidenciou. V krajinách s vysokou incidenciou viac ako 85 % prípadov aktívnej tuberkulózy je pľúcna forma, v krajinách s nízkou incidenciou je viac mimopľúcnej tuberkulózy, obzvlášť u pacientov s koinfekciou HIV a imigrantov pochádzajúcich z endemických krajín [5].

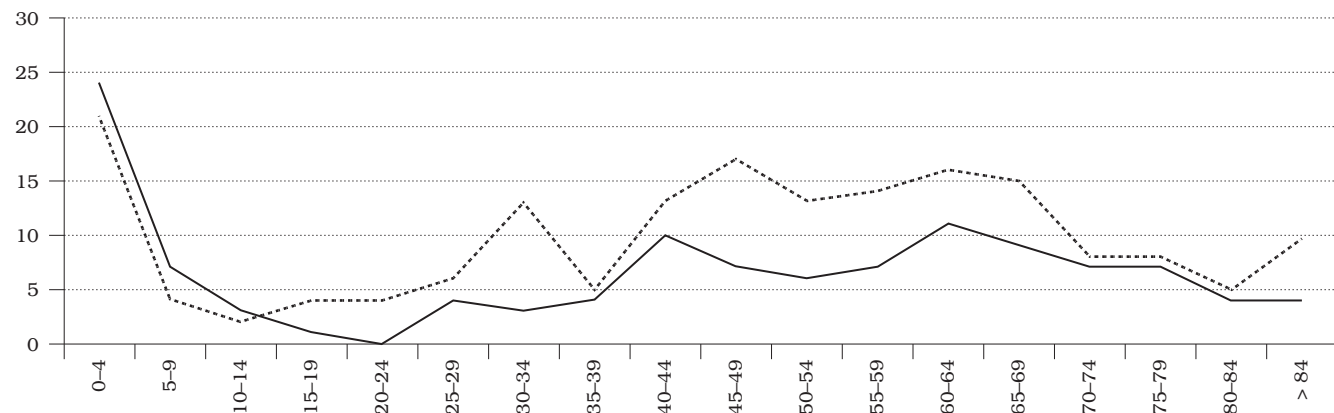
AKTUÁLNA SITUÁCIA V TUBERKULÓZE NA SLOVENSKU

V dnešnej dobe je situácia na Slovensku stabilizovaná. V roku 2016 bolo do Národného registra TBC nahlásených 296 prípadov tuberkulózy, čo je 5,45/100 000 obyvateľov, kým v roku 2015 to bolo 317 prípadov, čo je 5,85/100 000 obyvateľov.

Graf 1: Notifikácia TBC na Slovensku v rokoch 1960–2016



Graf 2: Výskyt prípadov tuberkulózy podľa pohlavia a veku na Slovensku v r. 2016



V roku 2016 išlo o pľúcne formy v 253 prípadoch, mimopľúcne formy v 43 prípadoch, bakteriologicky overených bolo 135 prípadov (45,61 %), celkovo overených 169 prípadov (57,09 %). V 264 prípadoch o novozistené prípady a v 32 prípadoch išlo o recidívy ochorenia. V detskej populácii do 14 rokov sa tuberkulóza vyskytla v 61 prípadoch. Oproti roku 2015 zaznamenávame pokles o 6 prípadov. V roku 2016 zomrelo 5 pacientov na tuberkulózu (graf 1, 2).

Z 296 prípadov bolo pre ťažkosti zistených 212 prípadov, pri kontrole evidovaných 7 prípadov, v rámci vyšetrenia kontaktov 35 prípadov a pri preventívnej prehliadke 12 prípadov. V roku 2016 bol zhlásený jeden prípad koinfekcie atypickej mykobakteriízy a HIV infekcie.

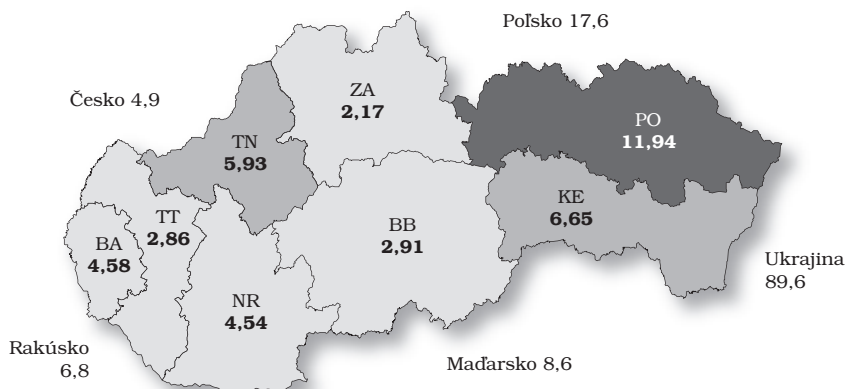
Podľa geografického rozloženia v Slovenskej republike najhoršími oblasťami s najvyšším výskytom tohto ochorenia je oblasť východného Slovenska (Prešovský kraj 11,94/100 000 obyv. a Košický kraj – 6,65/100 000 obyv.). Najnižší výskyt zaznamenávame v Žilinskom kraji – 2,17/100 000 obyvateľov (obrázok 1).

V roku 2016 sme mali na Slovensku celkovo 7 pacientov infikovaných multirezistentnými kmeňmi tuberkulózných mykobaktérií. Analýza výsledkov liečby za rok 2015 nám dokumentuje, že liečba, ktorú dostávajú naši pacienti, je plne indikovaná a správna, nakoľko máme až 86% úspešnosť liečby u novozistených mikroskopicky pozitívnych prípadov [6].

Na web stránkach ECDC je Slovensko dávané ako modelová krajina:

- <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Tuberculosis/Pages/Interventions-examples.aspx>,
- <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Tuberculosis/world-tb-day/Pages/World-TB-Day-2016.aspx>,
- <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tb-interventions-vulnerable-populations-policy-briefing.pdf>,

Obrázok 1: Výskyt tuberkulózy na Slovensku v r. 2016 podľa krajov (počet prípadov na 100 tis. obyvateľov)



- <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TB-guidance-interventions-vulnerable-groups.pdf>.

LITERATÚRA

1. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362:887–899.
2. Bellamy R. Genetic susceptibility to tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005; 26:233–246.
3. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006; 367:938–940.
4. Mathema B, Kurepina N, Fallows D, Kreisworth BN. Lessons from molecular epidemiology and comparative genomics. *Semin Resp Crit Care Med* 2008; 29:467–480.
5. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Phys* 2005; 72:1761–1768.
6. www.hagy.sk/nrt

Došlo: 21. 3. 2017

Adresa:
Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb
a hrudníkovej chirurgie
059 84 Vyšné Hágy
Slovenská republika
mail: solovic@hagy.sk

Endemická ložiska aviárních mykobakterií v Praze

M. Kubín¹, M. Malý², Z. Jágrová¹

¹Hygienická stanice hlavního města Prahy; ²Státní zdravotní ústav v Praze

SUMMARY

Endemic foci of avian mycobacteriosis in Prague

In 2000–2015, a total of 185 cases of infections caused by nontuberculous mycobacteria were notified in Prague, that is, 0.96 per 100,000 population per year and 12.1 % from a total of 1,527 cases reported in the Czech Republic over the period. The relatively highest number of 111 cases caused by *Mycobacterium avium* complex accounted for 60 % of all infections due to nontuberculous mycobacteria and 0.57 cases per 100,000 population per year in Prague. Those 111 patients comprised 44 males and 67 females (39.6 % and 60.4 % from the total, with a mean age of 64.1 and 64.9 years, respectively). Respiratory tract involvement was noted in 105 patients (94.6 %); the digestive tract was involved in one patient; the remaining 5 cases were cervical lymphadenitis in children.

The areal distribution of nontuberculous mycobacterial infections caused by *M. avium* complex showed striking differences between parts of the Prague agglomeration, ranging from 2 to 49 cases, that is, 0.17 to 1.07 cases per 100,000 population of the city boroughs. The highest rates were reported in Prague 6 and Prague 4, two boroughs far away from each other, with 0.72 and 1.07 cases per 100,000 population per year. The study results should be used for a more detailed analysis of the causes of uneven distribution and persisting endemic areas of nontuberculous mycobacterial infections caused by *M. avium* complex in Prague. Further studies will mainly require molecular genetic identification of the etiological agents to confirm that they are identical or, conversely, different and to confirm their presence in environmental reservoirs and in the vicinity of ill and exposed individuals.

Keywords: mycobacteriosis, *Mycobacterium avium* complex, environmental reservoirs

SOUHRN

V Praze bylo v letech 2000–2015 notifikováno celkem 185 případů infekcí vyvolaných netuberkulózními mykobakteriemi, tj. 0,96 na 100 000 obyvatel a rok a 12,1 % z celkového počtu 1 527 případů registrovaných v tomto období v České republice. Relativně nejvyšší počet 111 případů vyvolaných komplexem *Mycobacterium avium* představoval v Praze podíl 60 % všech infekcí vyvolaných netuberkulózními mykobakteriemi a 0,57 případů na 100 000 obyvatel a rok. V souboru 111 těchto nemocných bylo 44 mužů a 67 žen (39,6, resp. 60,4 % z celkového počtu s věkovým průměrem 64,1, resp. 64,9 let). Postižení dýchacího ústrojí bylo zaznamenáno u 105 (94,6 %) nemocných, u jedné nemocné šlo o postižení zažívacího ústrojí a u zbývajících 5 případů šlo o krční lymfadenitidu u dětí.

Plošné rozložení netuberkulózních mykobakteriálních infekcí vyvolaných komplexem *M. avium* vykazovalo nápadné rozdíly mezi jednotlivými městskými částmi pražské aglomerace, které se pohybovaly mezi 2 až 49 případy, tj. 0,17 až 1,07 na 100 000 obyvatel příslušných městských částí. Nejvyšší hodnoty byly registrovány ve dvou geograficky odlehklých obvodech Praha 6 a Praha 4, kde bylo notifikováno 0,72 a 1,07 případů na 100 000 obyvatel a rok. Výsledky naší studie by měly být využity při hlubším rozboru příčin nerovnoměrného rozložení a přetrvávání endemických lokalit netuberkulózních mykobakteriálních infekcí vyvolaných v Praze komplexem *M. avium*. Další studie budou vyžadovat především molekulárně-genetickou identifikaci etiologických agens, která by měla prokázat jejich identitu, nebo naopak odlišnost a dokázat jejich přítomnost v environmentálních rezervoárech a v okolí nemocných a exponovaných jedinců.

Klíčová slova: mykobakterií, *Mycobacterium avium* complex, environmentální rezervoáry

ÚVOD

Netuberkulózní mykobakteriální infekce, zkráceně nazývané mykobakterií, které svým pato-
logicko-anatomickým obrazem i klinickým prů-
během připomínají tuberkulózu, získaly statut

samostatné nozologické jednotky teprve v druhé
polovině dvacátého století. V té době bylo spolehli-
vě prokázáno, že jejich původci jsou acidorezis-
tentní mikroorganismy, označované do té doby
nejčastěji jako atypická mykobakteria nebo para-
tuberkulózní bacily, považované tehdy za saprofy-

tickou nebo komensální mikroflóru. V této heterogenní skupině byly identifikovány mykobakteriální druhy s různým stupněm patogenní aktivity, které v interakci s vnímavým hostitelem vyvolávají buď inaparentní latentní formu infekce prokazatelnou odpovědí na tuberkulin a na specifické senzitivity, nebo manifestní klinicky významná onemocnění [5,7,10]. Jsou nejčastěji příčinou plicních procesů dospělých, u dětí a mladistvých postihují lymfatické uzliny a vzácněji vyvolávají multiorgánové diseminované procesy, zejména u nemocných se syndromem AIDS [5,17]. I při pozitivním mykobakteriologickém nálezu je však v některých případech nesnadné odlišit aktivní formy mykobakteriální infekce od klinicky nevýznamné kolonizace [5,7]. Nejčastějšími původci mykobakteriálních onemocnění u nás i ve světě jsou komplex *Mycobacterium (M.) avium* (MAC), *M. kansasii* a *M. xenopi* [10]. Komplex MAC zahrnuje vedle aviárních mykobakterií přirozeně patogenních pro drůbež a některá domácí zvířata také jako subspecies *M. intracellulare*, které se vyskytuje v přirozených i umělých rezervoárech zevního prostředí a uplatňuje se jako podmíněně patogenní agens u lidí i u zvířat. V České republice podléhají nová onemocnění a recidivy mykobakteriálních onemocnění hlášení do registru tuberkulózy a ostatních mykobakteriálních onemocnění a jsou vykazovány ve výročních zprávách Ústavu pro zdravotnické informace a statistiku [21]. Ve většině států Evropské unie není hlášení mykobakteriálních onemocnění povinné a hodnocení epidemiologického významu netuberkulózních mykobakteriálních onemocnění není spolehlivé [20].

Předmětem naší studie je soubor nemocných hlášených v Praze do registru tuberkulózy a mykobakteriálních onemocnění s nově hlášenými případy a recidivami vyvolanými komplexem *M. avium* (MAC). Tato

skupina mykobakteriálních onemocnění se v posledních letech (2000–2015) podílela na více než třetině celkového počtu mykobakteriálních onemocnění hlášených v České republice a jejich vysoký podíl v Praze vysoce převyšoval podíl hlášených případů v ostatních krajích republiky [21]. Nerovnoměrné plošné rozložení tohoto typu mykobakteriálních onemocnění se projevilo nejen na území České republiky, ale také na území pražské aglomerace. Naše studie dokumentuje výskyt mykobakteriálních onemocnění vyvolaných komplexem MAC v jednotlivých pražských obvodech a lokalizuje endemické oblasti jejich výskytu. Výsledky této studie by měly být výchozím materiálem pro hlubší studium tohoto typu mykobakteriálních onemocnění, především pak k pátrání po environmentálních rezervoárech jejich původců v zevním prostředí a okolí infikovaných jedinců.

MATERIÁL A METODIKA

Soubor nemocných hlášených s diagnózou mykobakteriálního onemocnění (kód A31 podle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí) byl získán z celkového počtu nemocných hlášených s touto diagnózou v Praze v letech 2000–2015. Demografické údaje a další data, tj. věk, pohlaví, bydliště podle jednotlivých městských částí hl. m. Prahy a orgánová lokalizace nálezů byly získány z povinných a kontrolních hlášení jednotlivých osob. Počty nemocných této kategorie hlášených ve stejném období v České republice byly získány z publikací Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky, s výjimkou roku 2011, kdy nebyly tyto údaje publikovány [21].

Data jsou prezentována ve formě absolutních a relativních četností. Počty případů jsou přepočteny na 100 000 obyvatel České republiky, resp. Prahy a údaje o obyvatelstvu byly získány z veřejné databáze Českého statistického úřadu (<http://vdb.czso.cz>).

Tabulka 1: Počty mykobakteriálních onemocnění hlášených do registru tuberkulózy v České republice, v Praze a ostatních krajích v letech 2000–2015 (bez roku 2011) celkově a podle nejčastějších původců

		Celkem	<i>M. avium</i> komplex	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>
Česká republika	abs. (%)	1 527 (100)	553 (37,2)	490 (32,1)	207 (13,6)
	rel. na 100 000 obyv. a rok	0,92	0,33	0,30	0,12
Praha	abs. (%)	185 (100)	111 (60,0)	39 (21,1)	21 (11,3)
	% z ČR	12,1	20,1	8,1	10,1
	rel. na 100 000 obyv. a rok	0,96	0,57	0,20	0,11
Ostatní kraje České republiky	abs. (%)	1 342 (100)	442 (32,9)	451 (33,6)	186 (13,9)
	% z ČR	87,9	79,9	92,0	89,9
	rel. na 100 000 obyv. a rok	0,92	0,30	0,31	0,13

Poznámka: Údaje za rok 2011 nebyly do souboru zahrty, neboť nebyly v tomto roce v publikaci ÚZIS s názvem Tuberkulóza a respirační nemoci [21] uvedeny.

VÝSLEDKY

V České republice bylo v letech 2000–2015 registrováno celkem 1 527 nemocných s nově zjištěnými nálezy a recidivami mykobakterióz, tj. 0,92 případů na 100 000 obyvatel a rok (tabulka 1). Nejvyšší podíl těchto nálezů byl vyvolán komplexem MAC a *M. kansasii* (37,2; resp. 32,1 % z celkového počtu hlášení, tj. 0,33; resp. 0,30 případů na 100 000 obyvatel a rok). V Praze bylo ve stejném období hlášeno celkem 185 případů všech typů mykobakterióz, tj. 0,96 na 100 000 obyvatel a rok a 12,1 % z celorepublikového souhrnu. Komplex MAC byl zde hlášen jako původce u 111 nemocných, tj. 60 % z celkového počtu a 0,57 případů na 100 000 obyvatel a rok. *Mycobacterium kansasii* bylo hlášeno v Praze u 39 nemocných, tj. 21,1 % z celkového počtu a 0,20 případů na 100 000 obyvatel (tabulka 1).

V souboru 111 nemocných hlášených v Praze v letech 2000–2015 jako nové nálezy a recidivy mykobakterióz vyvolaných komplexem MAC bylo celkem 44 mužů (39,6 % z celkového počtu) o věkovém průměru 64,1 let a věkovém rozpětí 2–91 let a 67 žen o věkovém průměru 64,9 let a věkovém rozpětí 1–91 let (tabulka 2). V městských obvodech Praha 4, 6 a 10 žil nevyšší počet nemocných – 44,1 %, 13,5 % a 14,4 % z celkového počtu

a 1,07; 0,72 a 0,62 na 100 000 obyvatel a rok. Ostatní městské obvody vykázaly mezi 2 až 8 případy onemocnění a v relativním přepočtu v nich nepřekročil výskyt hodnotu 0,8 na 100 000 obyvatel a rok. V orgánové lokalizaci vysoce převažovalo postižení dýchacího ústrojí, hlášené u 43 (97,7 %) mužů a 62 žen (97,7 %). U zbývajících 6 nemocných šlo o postižení tlustého střeva s průkazem MAC ve stolici u 31leté ženy a o krční lymfadenitidy u 5 dětí batolecího věku, u nichž byla diagnóza stanovena na základě pozitivní odpovědi na sensitiu *M. avium*.

DISKUZE

V České republice byly první případy aviárních mykobakterióz popsány v letech 1966–67 celkem u 25 nemocných s plicními, mimoplicními a diseminovanými formami onemocnění a jejich počet se v dalším desetiletí zvýšil na více než 100 evidovaných případů [1,2,8,9,10]. Výskyt inaparentních latentních aviárních mykobakterióz u zdravých jedinců, dokazatelný pozitivní odpovědí na antigen (senzitin) připravený z referenčního kmene MAC, nebyl u nás zatím dokladován. Lze předpokládat, že by testování přineslo obdobné výsledky, jakých bylo dosaženo vyšetřením kožní reaktivity na senzi-

Tabulka 2: Demografická data nemocných, jejich bydliště a orgánová lokalizace hlášených mykobakterióz komplexu *M. avium* v Praze v letech 2000–2015

Hodnocené charakteristiky	Muži	Ženy	Celkem	Rel. na 100 000 obyv. a rok
Počet nemocných	44 (39,6 %)	67 (60,4 %)	111 (100 %)	
Věkový průměr (směrodatná odchylka)	64,1 (16,2)	64,9 (20,5)	64,6 (18,8)	
Věkové rozpětí (roky)	2–91	1–91	1–91	
Bydliště nemocných (městský obvod)				
Praha 1	2	0	2	0,40
Praha 2	3	2	5	0,64
Praha 3	0	2	2	0,17
Praha 4	16	33	49	1,07
Praha 5	2	5	7	0,27
Praha 6	5	10	15	0,72
Praha 7	1	3	4	0,60
Praha 8	5	4	9	0,46
Praha 9	2	0	2	0,08
Praha 10	7	9	16	0,62
Celkem	44	67	111	0,57
Orgánová lokalizace				
Dýchací ústrojí (A31.0)	43 (97,7 %)	62 (92,5 %)	105 (94,6 %)	
Jiné lokalizace (A31.8)	1	5	6	

tin, připravený z *M. xenopi*, provedeným u zdravých dětí školního věku ve dvou endemických oblastech tohoto agens v bývalém Severočeském kraji, kde byla zaznamenána pozitivní odpověď u 43,3 a 22,3 % testovaných jedinců [11]. Jednorázový průkaz MAC a nepřítomnost patologických orgánových změn jsou považovány za klinicky nevýznamnou kolonizaci MAC environmentálního původu, podobně jako např. při průkazu *M. xenopi* [5,7, 15,16]. V Praze bylo v letech 1999–2004 zachyceno 49 jednorázových vylučovatelů v souboru 79 osob s průkazem MAC ve sputu. Šlo vesměs o nemocné bez orgánových změn svědčících pro mykobakteriízu [16].

Aerogenní a vzácně i digestivní způsob infekce podmíněně patogenními mykobakteriemi z okolí nemocného se uplatňuje u všech typů mykobakterií [3,10]. Byl např. prokázán u horníků exponovaných infekčnímu aerosolu s *M. kansasii* v důlních koupelnách nebo ve společné ubytovně velké pražské nemocnice [12,13,14]. Voda z výtokových částí veřejného vodovodu byla také faktorem přenosu *M. xenopi* v domácnostech nemocných s klinickými formami mykobakteriízy vyvolané *M. xenopi* a také příčinou hromadného nozokomiálního výskytu tohoto agens u nemocných interního oddělení jedné nemocnice [4,18]. U nemocných s mykobakteriízou vyvolanou MAC nebyl zatím u nás popsán rezervoár tohoto agens v zevním prostředí. Ačkoliv i u těchto nemocných je nutno předpokládat přítomnost etiologického agens v jejich okolí, nebylo po něm pátráno zřejmě z organizačních důvodů, spojených zejména s odběrem vzorků vody v domácnostech a finančním krytím jejich laboratorních vyšetřování [18]. O přítomnosti MAC v prostředí však svědčí jeho nálezy v užitkové vodě a ve vodě lázeňských a plaveckých bazénů [19].

V hodnoceném souboru jsme se zaměřili na plošné rozložení výskytu hlášených aviárních mykobakterií na území hl. m. Prahy v letech 2000–2015 [21]. Výchozím podnětem k této studii byla nápadně vysoká incidence tohoto typu mykobakterií, která představovala téměř dvojnásobek případů hlášených v ostatních krajích republiky (v relativním přepočtu 0,57 proti 0,3 případů na 100 000 obyvatel a rok, tabulka 1). Také podíl těchto mykobakterií v Praze (60 % všech typů hlášených mykobakterií) představoval téměř dvojnásobek hodnot evidovaných v ostatních krajích (32,9 %, tabulka 1).

Hodnoty plošného rozložení aviárních mykobakterií zaznamenané v jednotlivých městských částech Prahy vykazovaly nápadné rozdíly, které se pohybovaly mezi 2 až 49 hlášenými případy, tj. v relativním přepočtu mezi 0,08 a 1,07 případů na 100 000 obyvatel a rok (tabulka 2). Tyto rozdíly nelze bez vytipování a vyšetření potencionálních rezervoárů původců vysvětlit a lze jen předpokládat, že budou nejpravděpodobněji v domácnostech nemocných. Praxe pátrání po zdroji nákazy, která je tradiční a integrální součástí dispenzárního sy-

stému kontroly TBC, nebyla zatím uplatněna v oblasti mykobakterií. Její zavedení do praxe naráží na organizační problémy spojené především s odběrem a laboratorním vyšetřováním vzorků z vodovodního systému v dané oblasti.

ZÁVĚR

Problematika nerovnoměrného rozložení mykobakterií v Praze nepřekročila zatím základní stadium sledování jejich incidence v jednotlivých městských částech. Pátrání po příčinách tohoto nápadného jevu vyžaduje komplexní studium následujících dílčích úkolů: (a) Molekulární identifikaci kmenů komplexu MAC na druholárně-genetické úrovni, která by prokázala klonální identitu, resp. příbuznost nebo naopak odlišnost dosud izolovaných kmenů. (b) Zhodnocení souhrnného výskytu MAC v celé oblasti pražské aglomerace jak u nemocných s manifestními formami infekce, tak i u jedinců s klinicky nevýznamnou kolonizací. (c) Testování odpovědi na simultánní nitrokožní aplikaci senzitivu *M. avium* a standardního tuberkulinu PPD u nemocných a zdravých jedinců v oblastech s endemickým výskytem MAC. (d) Pátrání po rezervoáru původců v koncových vývodech i v mezičláncích vodovodního systému v bydlíštích nemocných.

LITERATURA

1. Altman V, Kubín M, Jendrušková E. Onemocnění plic a pohybového ústrojí vyvolané *Mycobacterium intracellulare*. Stud Pneumol Phthisiol 1972; 32:177–183.
2. Důra J. Tuberkulóza u člověka vyvolaná *Mycobacterium avium*. Rozhl Tuberk 1966; 26:14–18.
3. Falkinham JO. Nontuberculous mycobacteria from household plumbing of patients with nontuberculous mycobacterial disease. Emerg Infect Dis 2011; 17:419–424.
4. Fuchsová M, Zíma Z, Horák Z, Kubín M. Nozokomiální výskyt *Mycobacteria xenopi* u hospitalizovaných nemocných. Stud Pneumol Phthisiol 1990; 50:557–562.
5. Griffith D, Aksamit T, Brown-Eliot B et al. Diagnosis, treatment and prevention of Nontuberculous mycobacterial diseases. An official ATS/IDSA statement. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:367–416.
6. Havlíčková K, Snopková S, Polák P, Bohatá Š et al. Diseminovaná infekce *Mycobacterium avium* u pacienta s nově zjištěnou HIV infekcí. Klin Mikrobiol Inf Lék 2011; 17: 92–95.
7. Kolek V. a kol. Doporučené postupy v pneumologii. Maxdorf 2016.
8. Kubín M, Kruml J, Horák Z, Lukavský J, Vaněk Č. Pulmonary and nonpulmonary disease in humans due to avian mycobacteria. Amer Rev Resp Dis 1966; 94:20–39.
9. Kubín M, Grigelová R, Horák Z, Kubala E, Langerová M a spol. Aviární mykobakteria jako příčina plicních a mimoplicních onemocnění u lidí. Rozhl Tuberk 1967; 27: 291–300.
10. Kubín M. Infekce vyvolané atypickými mykobakteriemi. Avicenum, Praha 1975.
11. Kubín M, Švandová E, Šfastná J. Skinreactivity to mycobacterial antigens in children living in an area of *Mycobacterium xenopi* endemicity. J Hyg Epid Microbiol Immunol 1987; 31:327–333.

12. Kubín M, Polanecký V, Mayerhoferová S, Kozáková B et al. Infekce *Mycobacterium kansasii* z internátního vodovodu. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2001; 35:246–248.
13. Kubín M, Polanecký V, Kozáková B, Müllerová M, Kalina P et al. *Mycobacterium kansasii* v Praze: Infekce, kolonizace a environmentální rezervoáry. *Stud Pneumol Phthiseol* 2002; 62:120–125.
14. Pelikán M, Miková Z, Kaustová J, Kubín M. Aerosol z užitkové vody jako pravděpodobný faktor přenosu při infekci atypickými mykobakterii. *Čs Hyg* 1973; 18:316–323.
15. Polanecký V, Kalina P, Kubín M et al. *Mycobacterium xenopi* v Praze: komensál a patogenní činitel. *Stud Pneumol Phthiseol* 2006; 66:71–78.
16. Polanecký V, Kalina P, Kubín M, Kozáková B, Müllerová M. Komplex *Mycobacteria avium* jako komensál a patogenní agens u pražských nemocných. *Stud Pneumol Phthiseol* 2007; 67:162–166.
17. Staňková M, Rozsypal H, Kubín M, Šlosárek M et al. Mycobacterial infections in patients with AIDS in a low HIV prevalence area. *Centr Europ J Publ Hlth* 1994; 2: 100–102.
18. Šlosárek M, Kubín M, Jarešová M. Water-borne household infections due to *Mycobacterium xenopi*. *Centr Europ J Publ Hlth* 1993; 1:78–80.
19. Šlosárek M, Kubín M, Pokorný J. Water as possible factor of transmission in mycobacterial infections. *Centr Eur J Publ Hlth* 1994; 2:103–105.
20. van der Werf M, Ködmön C, Katalinič-Jankovič V, Kumnik T, Soini A et al. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC Inf Dis* 2014; 14:62.
21. Zdravotnická statistika České republiky: Tuberkulóza a respirační nemoci. Ústav zdravotnických informací a statistiky. Praha 2000–2015.

Došlo: 11. 11. 2016

Adresa:
MUDr. Milan Kubín, DrSc.
Hygienická stanice hl. m. Prahy
Rytířská 12
110 01 Praha 1
Česká republika
e-mail: milankubin27@gmail.com

Predikcia vývoja epidemiologickej situácie tuberkulózy na Slovensku do roku 2030

V. Siska¹, I. Solovič², L. Kober²

¹Operačné stredisko záchrannej zdravotnej služby SR;

²Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy

SUMMARY

Predicting the epidemiology of tuberculosis in Slovakia by 2030

In recent years, the number of patients suffering from tuberculosis (TB) has decreased. The trend is opposite in many high-income countries. This is due to a lack of elimination programs solving the problem. In those countries, the condition results in high morbidity and mortality rates, mainly among citizens born outside the countries. The present study aimed at producing predictions of TB trends in cases of a favorable development or influx of migrants. The main source for obtaining the information was incidence rates in the National Registry of Patients with TB. Other sources were the Infostat population projection for Slovakia by 2050 and Eurostat data on asylum seekers in the EU in 2014. The disease burden is highest in low TB incidence countries, resulting from migration of the population. In the low TB incidence countries, there is a direct link with globalization of health factors related to international migration. The continuing migration from countries highly endemic for TB will increasingly affect the health burden in low incidence countries. Study of time changes and predictions of TB may play an important role in presenting health problems in the future as well as the development and extension of control and intervention programs.

Keywords: tuberculosis, incidence, migrants, tuberculosis in children, prediction of TB incidence

SÚHRN

V posledných rokoch sa počet pacientov chorých na tuberkulózu (TBC) znižuje. Mnohé krajiny sveta s vysokými príjmami majú opačný problém. 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. Cieľom prezentovaného výskumu bolo vytvoriť predikciu vývoja TBC v prípade priaznivého vývoja a v prípade influxu migrantov. Pri štruktúre získavania informácií sme použili ako hlavný zdroj údaje incidencie z Národného registra pacientov s TBC. Ďalším zdrojom informácií je prognóza vývoja obyvateľstva v SR do roku 2050 z Infostatu a údaje z Eurostatu o počte žiadateľov o azyl z roku 2014 v EÚ. Ťarcha ochorenia je najväčšia v krajinách s nízkou incidenciou TBC v dôsledku migrácie obyvateľstva. V krajinách s nízkym výskytom TBC je priama súvislosť s globalizáciou zdravotných faktorov, súvisiacich s medzinárodným presunom obyvateľstva. Pokračovanie migrácie z oblastí s vysokým endemitom TBC bude stále viac ovplyvňovať zdravotnú záťaž v oblastiach s nízkou hladinou výskytu. Preskúvanie časových zmien a predikcie TBC môže mať dôležitú úlohu pri prezentácii zdravotných problémov v budúcnosti, ako aj rozvoj a rozširovanie kontrolných a intervenčných programov.

Kľúčové slová: tuberkulóza, incidencia, migranti, tuberkulóza u detí, predikcia výskytu tuberkulózy

ÚVOD

V posledných rokoch sa počet pacientov chorých na TBC znižuje. Mnohé krajiny sveta s vysokými príjmami majú opačný problém. 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 prijímaniu migrantov, ktorí predstavujú ohrozenie verejného

zdravia. Skriningové vyšetrenia sa však môžu meniť, pretože musia rešpektovať práva jednotlivca. Slovensko patrí medzi krajiny s nízkou incidenciou ochorenia. Zdá sa, že situácia je stabilizovaná. Existujú ale faktory, ktoré tento stav môžu zmeniť. V empirickej časti práce sme sa rozhodli určiť, aká bude situácia TBC na Slovensku do roku 2035. Vychádzali sme z údajov Národného registra tuberkulózy na Slovensku. Taktiež nás zaujímalo, kedy dosiahne Slovensko incidenciu pod 5 na 100 000 obyvateľov. Príchod migrantov na Slovensko môže ovplyvniť situáciu incidencie ochorenia aj u nás. Zaujímalo nás teda, ako sa

zmení incidencia TBC po započítaní tohto faktora. Za skupinu migrantov sme vybrali obyvateľov piatich štátov (Afganistan, Pakistan, Somálsko, Sýria a Ukrajina), ktorí boli žiadateľmi o azyl v EÚ. Ďalším faktorom, ktorý môže ovplyvniť vývoj TBC na Slovensku, je zrušenie očkovania v roku 2012. Rozhodli sme sa preto zistiť, ako sa bude incidencia ochorenia vyvíjať v detskej populácii, ktorú sme si rozčlenili do vekových kategórií 0–4, 5–9, 10–14 a 15–19 rokov.

MATERIÁL A METÓDY

Pri výpočtoch sme použili metódu predikcie časových radov s exponenciálnym vyrovnávaním. Táto metóda je najviac používanou prognostickou metódou pre jej výpočtovú jednoduchosť a predovšetkým pre schopnosť rýchleho reagovania na posledné zmeny hodnôt časového radu. Metodika zohľadňuje minulý vývoj sledovanej veličiny pomocou jej vážených priemerov. Pri získavaní informácií potrebných k dosiahnutiu stanovených cieľov a na realizáciu výskumu sme použili literárno – historickú metódu, ktorá bola použitá v prípravnej etape a sprevádzala proces štúdia knižnej a časopiseckej literatúry. Na výpočty bol použitý štatistický software STATGRAPHICS Centurion XV. Základom pre výpočet nám boli historické dáta incidencie choroby od roku 1960 do roku 2014. Tento časový rad má jasne klesajúcu úroveň, keď v roku 1960 predstavovala incidencia 164 pacientov na 100 000 obyvateľov. Na prelome tisícročia to bolo už len 20 pacientov na 100 000 obyvateľov. Posledné zistené údaje z roku 2014 predstavujú len 6. Vzhľadom na tento trend sme si stanovili hranicu, ktorá nás zaujímala, a to, či a kedy v budúcnosti klesne incidencia pod 5 pacientov na 100 000 obyvateľov. Rozhodli sme sa predikovať vývoj tejto veličiny do roku 2035 – teda predikovaných bolo 21 rokov.

VÝSLEDKY

V prípade priaznivého vývoja bude hodnota incidencie v roku 2015 predstavovať 6 prípadov na 100 000 obyvateľov, čo predstavuje 308 pacientov. Nami stanovenú hranicu incidencie 5 dosiahneme už v roku 2017. V roku 2033 sa nám v prípade priaznivého vývoja podarí dostať pod 1 chorého pacienta na 100 000 obyvateľov. Počet chorých na TBC v danom roku bude predstavovať 48 pacientov. Keďže u migrantov je incidencia rádovo vyššia ako u nášho domáceho obyvateľstva, aj výsledky sú negatívne ovplyvnené. Pod nami stanovenú hranicu 5 klesneme v roku 2021, a teda o 4 roky neskôr ako pri výpočte bez zohľadnenia faktoru migrantov (tab. 1). Z výsledkov vidíme, že rad preukazuje ďalej klesajúci charakter. V roku 2015 incidencia TBC bude predstavovať hodnotu 6 na 100 000 obyvateľov, čo predstavuje 308 pacientov. Takisto vidíme, že nami stanovenú hranicu incidencie 5 dosiahneme už v roku 2017. Z našich zistení vyplýva hodnota incidencie 5 na 100 000 obyvateľov. To tvorí 258 pacientov. V roku 2033 sa nám dokonca podarí dostať pod 1 chorého pacien-

ta na 100 000 obyvateľov. Počet chorých na TBC v danom roku bude predstavovať 48 pacientov. Výsledky časovej predikcie boli upravené o faktor imigrantov. Predpokladal sa približne konštantný prírastok imigrantov každý rok. Keďže u imigrantov je incidencia ochorenia rádovo vyššia ako u nášho domáceho obyvateľstva, je jasné, že aj pri relatívne nižšom počte imigrantov budú čísla výsledkov negatívne ovplyvnené. Vidíme, že pod nami stanovenú hranicu 5 klesneme v roku 2021, a teda o 4 roky neskôr ako pri výpočte bez zohľadnenia faktoru imigrantov (tab. 2, graf 1).

VÝSLEDKY TRETEJ PREDIKCIE (0–19 ROČNÍ)

Následne nás zaujímala aj situácia konkrétne pri užšej, špecifickejšej kategórii pacientov, a to detí. Disponujeme údajmi o deťoch v štyroch vekových skupinách: 0–4, 5–9, 10–14, 15–19 rokov. K dispozícii máme historické údaje za posledných 9 rokov (od roku 2007 do roku 2015). Špecifická situácia nastáva v tejto skupine pacientov najmä kvôli faktu, že v nedávnom období bola zrušená povinnosť očkovania u detí. Odzrkadlenie tohto opatrenia môžeme vidieť na rastúcom trende incidencie u detských pacientov. Aj vzhľadom na tento fakt nás zaujímala predikcia vývoja pre jednotlivé vekové kategórie do budúcnosti. Predikovali sme na 5 rokov dopredu vzhľadom na relatívne malé obdobie, za ktoré disponujeme historickými dátami. V nasledujúcich tabuľkách uvádzame predikciu pre jednotlivé vekové kategórie na roky 2016 až 2020. Začíname skupinou najmladších pacientov 0–4 ročných. Predikcia časových radov nám ukázala klesajúci trend incidencie u pacientov skupiny 0–4 rokov. Teda môžeme tvrdiť predpoklad, že stúpajúci trend incidencie spôsobený legislatívnymi zmenami v nedávnej minulosti sa časom ustáli a očakávaný je pokles. Na daných výsledkoch vidíme predpokladaný trend vývoja. Vidíme, že po výraznejšom roku 2015 sa do nedávnej budúcnosti očakáva ustálenie výkyvov a celkového klesania incidencie u pacientov tejto vekovej kategórie (graf 2). Predikciu sme spravili taktiež pre pacientov vekovej skupiny 10–14 ročných. Predikcia nám ukázala, že aj pri tejto vekovej kategórii môžeme očakávať postupné klesanie incidencie u pacientov a postupný návrat na hodnoty spred uvedenia legislatívnych zmien. Napokon uvádzame aj výsledky pre vekovú kategóriu 15–19 ročných. Pri tejto vekovej kategórii vidíme, že predikovaný trend má tendenciu ustálenia približne okolo hranice incidencie 2. Vzhľadom na štatistické skúmanie vývoja incidencie u neplnoletých pacientov prichádzame k záveru, že nárast incidencie u týchto pacientov spôsobený legislatívnymi zmenami nemá dlhodobý trend a predpoklad. Naopak predikovaný vývoj ukázal pokles a ustálenie incidencie u všetkých meraných vekových kategórií pacientov.

DISKUSIA

Hlavným cieľom bolo vytvorenie trendovej analýzy incidencie TBC v podmienkach Slovenskej republiky a následne vytvorenie podkladov k Národnému programu eliminácie TBC v podmienkach SR. Výskumná časť práce sa zameriava na sledovanie vývoja incidencie TBC pri zohľadnení incidencie ochorenia v SR od roku 1960 do roku 2014. Hodnoty vychádzali z údajov Národného registra pacientov s TBC a predpokladaný bol vývoj incidencie do roku 2035. V práci bola porovnávaná situácia na Slovensku bez prítomnosti faktora migrantov a s faktorom migrantov. Zaujímalo nás, kedy v budúcnosti bude na Slovensku výskyt choroby nižší ako 5 pacientov na 100 tisíc obyvateľov. Konkrétna otázka teda znela, či a kedy v budúcnosti klesne koeficient incidencie pod 5. Rovnako nás zaujímalo, ako budúci trend ovplyvní influx migrantov. Taktiež nás zaujímala situácia pri špecifickej kategórii pacientov, a to detí.

V roku 1960 bolo na Slovensku hlásených 7 817 prípadov TBC, čo predstavuje incidenciu 164 na 100 000 obyvateľov. 2 896 prípadov TBC s incidenciou 50 na 100 000 obyvateľov bolo hlásených

v roku 1980, čo predstavuje pokles incidencie TBC oproti roku 1960 o 70 %. V nasledujúcich rokoch mala incidencia klesajúci charakter a v roku 2000 bolo hlásených 1 111 prípadov s incidenciou 21 na 100 tisíc obyvateľov. Hodnota incidencie klesla o 87,5 % oproti roku 1960. Posledné zistené údaje z roku 2014 predstavujú incidenciu 6 a do registra bolo hlásených 336 pacientov s TBC. To predstavuje pokles o 96 % oproti roku, kedy sa začalo s hlásením ochorenia.

Vzhľadom na tento trend sme si stanovili hranicu, či a kedy v budúcnosti klesne incidencia ochorenia pod 5 na 100 000 obyvateľov. Rozhodli sme sa predikovať vývoj tejto veličiny do roku 2035, teda sme predikovali 21 rokov.

V prvej predpovedi, v ktorej nebol zahrnutý faktor migrantov, môžeme sledovať naďalej klesajúci trend incidencie TBC. V roku 2015 incidencia ochorenia bude predstavovať hodnotu 5,69 na 100 tisíc obyvateľov, čo predstavuje 308 pacientov. Z výsledkov je zrejmé, že nami stanovenú hranicu incidencie 5 dosiahneme za optimálnych podmienok už v roku 2017. Z našich zistení vyplýva, že v danom roku bude hodnota incidencie 5 na 100 tisíc obyvateľov, a to tvorí 258 pacientov. Pod

Tabuľka 1: Predikcia vývoja epidemiologickej situácie tuberkulózy na Slovensku do roku 2030

Predpoveď			Incidenca	Spodný limit rozsahu	Horný limit rozsahu
Rok	Počet obyv.	Predikovaný počet pacientov			
2015	5 416 032	308,10	5,69	4,54	7,06
2016	5 417 648	282,38	5,21	3,73	7,15
2017	5 418 616	258,41	4,77	3,09	7,12
2018	5 418 845	236,08	4,36	2,57	7,03
2019	5 418 296	215,32	3,97	2,14	6,92
2020	5 416 888	196,04	3,62	1,77	6,80
2021	5 414 584	178,16	3,29	1,46	6,66
2022	5 411 378	161,60	2,99	1,20	6,52
2023	5 407 286	146,30	2,71	0,97	6,38
2024	5 402 293	132,18	2,45	0,79	6,24
2025	5 396 429	119,18	2,21	0,63	6,10
2026	5 388 624	107,20	1,99	0,50	5,96
2027	5 378 979	96,20	1,79	0,39	5,83
2028	5 367 611	86,11	1,60	0,30	5,71
2029	5 354 658	76,88	1,44	0,23	5,58
2030	5 340 250	68,47	1,28	0,18	5,46
2031	5 324 517	60,81	1,14	0,13	5,35
2032	5 307 570	53,85	1,01	0,09	5,24
2033	5 289 511	47,56	0,90	0,07	5,13
2034	5 270 457	41,87	0,79	0,05	5,03
2035	5 250 476	36,76	0,70	0,03	4,94

1 chorého pacienta na 100 tisíc obyvateľov sa za optimálnych podmienok podarí dostať v roku 2033 a počet pacientov bude predstavovať 48 prípadov. V poslednom nami sledovanom roku 2035 hodnota incidencie bude predstavovať 1 na 100 000 obyvateľov, čo predstavuje 37 pacientov.

Druhú predpoveď sme upravili o faktor migrantov. Predpokladal sa približne konštantný prírastok migrantov každý rok. V porovnaní s domácim obyvateľstvom je u migrantov incidencia rádovo vyššia a je jasné, že aj pri relatívne nižšom počte migrantov budú čísla negatívne ovplyvnené. U domáceho obyvateľstva je hodnota incidencie v roku 2015 6 na 100 000 obyvateľov. Po pripočítaní incidencie hodnota predstavuje 8 na 100 tisíc obyvateľov, a to predstavuje nárast o 39,7 %. Za daných podmienok dosiahneme nami stanovenú hranicu incidencie 5 až v roku 2021, teda o 4 roky neskôr ako pri výpočte bez zohľadnenia faktoru migrantov. V roku 2035 incidencia bude predstavovať 1 na 100 obyvateľov a bude o 40 % vyššia ako bez zohľadnenia faktoru migrantov, a to predstavuje 53 pacientov v danom roku.

Tabuľka 2: Predikcia vývoja epidemiologickej situácie tuberkulózy na Slovensku do roku 2030

		Spodný limit 95,0 %	Horný limit 95,0 %
Rok	Data	Limit	Limit
2015	7,95	6,35	9,86
2016	7,28	5,21	9,98
2017	6,66	4,32	9,94
2018	6,09	3,60	9,83
2019	5,55	2,99	9,67
2020	5,06	2,48	9,50
2021	4,60	2,04	9,31
2022	4,17	1,67	9,11
2023	3,78	1,36	8,91
2024	3,42	1,10	8,72
2025	3,09	0,88	8,52
2026	2,78	0,70	8,33
2027	2,50	0,55	8,15
2028	2,24	0,42	7,97
2029	2,01	0,32	7,80
2030	1,79	0,24	7,63
2031	1,60	0,18	7,47
2032	1,42	0,13	7,32
2033	1,26	0,09	7,17
2034	1,11	0,07	7,03
2035	0,98	0,04	6,90

Pri dôkladnom štúdiu dostupnej literatúry sme v databáze BioMedCentral objavili analýzu vývoja incidencie TBC v provincii Quebec, Kanada, ktorú realizovali autori Klotz, Harouna, Smith [1]. Kanada má jeden z najnižších výskytov TBC na svete a hodnoty klesali v Kanade od roku 1970. TBC hodnoty v provincii Quebec boli nižšie ako kanadský priemer od roku 1986, ale zvýšené hodnoty sú vidieť medzi určitými skupinami obyvateľstva, najmä prisťahovalcami. Miera TBC je približne 10× vyššia u migrantov v porovnaní s osobami narodenými v Kanade, čiastočne kvôli imigrácii z krajín s vysokou úrovňou incidencie TBC, ako je Haiti a India. Do roku 2030 poklesne incidencia TBC o 42 %. Výskyt medzi prisťahovalcami nikdy nezmizne, ale môže sa v budúcnosti zvýšiť. TBC u nepôvodných kanadských narodených osôb bude aj naďalej klesať, choroba bude takmer odstránená v tejto skupine v polovici 21. storočia. Použité boli údaje z Kanady a provincie Quebec. Len zbežné skúmanie dát ukazuje, že hodnoty klesajú. V provincii Quebec bolo v roku 1985 586 prípadov a v roku 2009 195 prípadov. Predpokladajú, že počet nových prípadov v provincii Quebec v roku 2025 bude približne 150. Predpovedaním budúcnosti s použitím týchto výsledkov očakávame, že bude existovať menej ako 30 nových prípadov ročne do roku 2030. Pre model prisťahovalcov slúži sčítanie pre provinciu Quebec. Tento model predpovedá pomalý pokles ochorení, s mediánom predpovede klesne pod 100 prípadov v priebehu niekoľkých rokov. Avšak vzhľadom na to, že choré osoby naďalej sú v exponovanej populácii, choroba nebude nikdy vykorenená medzi imigrantmi. Zistilo sa, že počet nových prípadov sa začne zvyšovať v polovici storočia. Predpovede pre prípady prisťahovalcov ukazujú, že choroba nezmizne. Horný limit na prenosové rýchlosti predpovedá, že počet prípadov prisťahovalcov sa môže zvyšovať. Pomalší pokles a následné zvýšenie prisťahovaleckých prípadov je z časti kvôli podielu vystavených prisťahovalcov, ktorí prichádzajú každý rok, a čiastočne kvôli väčšiemu činiteľovi prestupu v porovnaní s pôvodnou kanadskou populáciou. Nízky socioekonomický status imigrantov z krajín s vysokým výskytom môže tiež prispieť nárastu incidencie. Výsledky prognózy ukazujú, že ak nebudú prijaté opatrenia na skrining prisťahovalcov, môže sa obrátiť klesajúci trend do polovice storočia. Vzhľadom na to, že prisťahovalci sú hlavným prispievateľom prípadov TBC, budúcnosť choroby v Kanade by mala byť skúmaná v rámci budúcej zvýšenej migrácie.

Obyvatelia cudzieho pôvodu tvoria veľký celok nových prípadov aj v Spojených štátoch. Podľa analýzy vývoja chorobnosti v rokoch 1980–2010 s použitím Markov multivariačného modelu od kolektívu autorov Debanne et al. [2], vlna migrácie z krajín s vysokou mierou incidencie TBC bude čoskoro nasledovaná zvýšeným počtom ochorení TBC v USA. Odlišný účinok môže byť vnímaný ako

dôsledok neočakávane spôsobe-
ný veľkým nárastom prisťahovalcov. Bez ohľadu na stav incidence v krajine pôvodu by sa mal prejavíť najprv umelým znižovaním prípadov, následne, v dlhšom časovom horizonte, pomalým nárastom prípadov. Projekcia modelu ukázala preukázaný prechodný nárast národnej incidence TBC v USA, nasledovaný poklesom. Miera poklesu silne závisí od geografických, rasových a etnických charakteristík. Tento model poukázal, že miera poklesu medzi španielsky hovoriacim obyvateľstvom bude pomalšia než u bielo- a čierneho obyvateľstva.

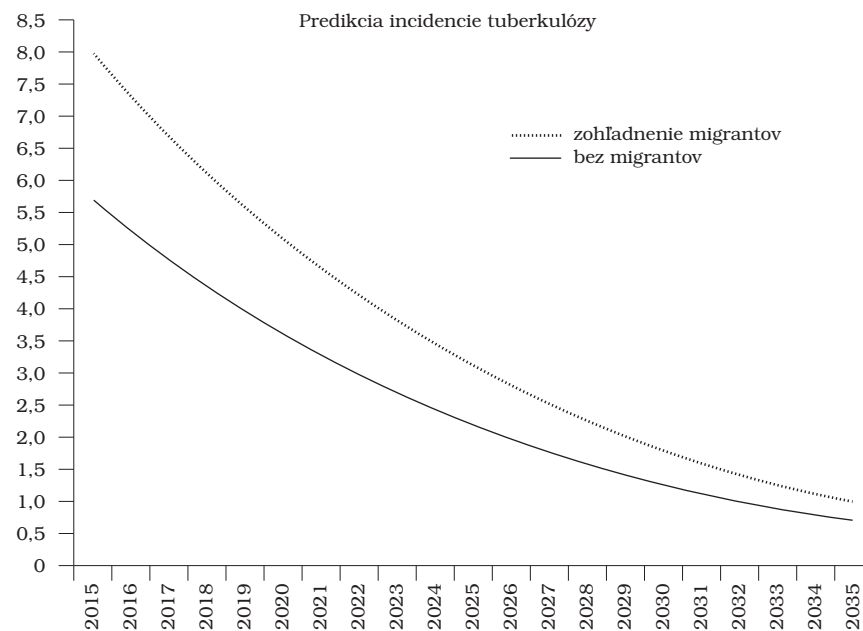
Woodruff et al. [3] realizovali štúdiu, ktorej cieľom bolo vytvorenie predpokladu incidence TBC v USA do roku 2020 u narodených obyvateľov v USA a mimo USA. Štúdia ukázala pokles incidence u narodených v USA o 47 % a u prisťahovalcov z krajín ako Čína, Mexiko, Filipíny a India o 6 %.

Štúdia autorov Leth et al. [4] realizovaná v Holandsku mala za cieľ odhadnúť počet prípadov TBC do roku 2030. V roku 2030 bude u mimoholandských prípadov ochorení TBC predstavovať 85 % všetkých prípadov. Podiel mimoholandských prípadov je vyšší v 4 najväčších mestách – Amsterdam, Rotterdam, Haag a Utrecht (89 %) než v ostatných častiach Holandska. Aktuálny pokles incidence bol očakávaný po roku 2010 v dôsledku zvýšenej migrácie obyvateľstva.

Hargreaves et al. [5] z dôvodu migrácie obyvateľstva v európskych krajinách ako verejnozdravotníckeho problému podporujú obnovenie myšlienok zameraných na vykonávanie skríningu u migrujúcich skupín obyvateľstva a poskytovanie zdravotníckych služieb týmto skupinám.

Z krajín, ktoré predstavujú výraznejší problém súvisiaci s migráciou obyvateľstva do krajín EÚ, vyberáme analýzu predpokladu vývoja incidence TBC v Iráne. Podľa dostupnej štúdie autorov Moosazadeh et al. [6], ktorá bola publikovaná v *Iranian Red Crescent Medical Journal*, výskyt TBC v Iráne klesol zo 142 prípadov na 100 tisíc obyvateľov v roku 1964 na 15 prípadov v roku 2011. Aj napriek týmto úspechom a inými účinnými pokusmi o dosiahnutie predpokladaných cieľov je veľmi ťažké predpokladať ďalší vývoj chorobnosti kvôli problémom, ktoré súvisia s Pakistanom a Afganistanom. Tieto krajiny patria medzi 22 vysoko rizikové v rámci sveta. Výsledky predikcie vykazujú rastúci trend prípadov TBC v Iráne. Predpokladaný nárast počtu chorých v Iráne priamo súvisí aj so zvyšše-

Graf 1: Predikcia vývoja epidemiologickej situácie tuberkulózy na Slovensku do roku 2030



ným počtom HIV/AIDS, MDR-TB, onkologických ochorení a diabetes mellitus. Zaujímavým záverom tejto štúdie je aj zistenie, že nárast počtu chorých s TBC má aj sezónny charakter. Vrcholom prevalencie TBC je obdobie jari do mája. Sezónny charakter môže mať priamy vplyv na nárast incidence TBC v Európe, keďže najsilnejšie vlny migrantov presúvajúcich sa do krajín EÚ sú v období teplejších mesiacov.

Varghese et al. [7] porovnávajú vplyv migračných vln na nárast incidence TBC v Saudskej Arábii. V posledných rokoch sa počet imigrantov v Saudskej Arábii výrazne zvýšil z 5,2 milióna (2000) na 8,97 milióna (2010). Národný register TBC ukázal vyššiu mieru výskytu TBC medzi prisťahovalcami (28/2000) 27 v roku 2009 na 100 000 obyvateľov v porovnaní s domácou populáciou 12 v 2000, 12 v roku 2009 prípadov na 100 000 obyvateľov. Okrem možného prenosu TBC medzi prisťahovalcami a domácim obyvateľstvom, ďalším problémom môže byť obrovský počet pútnikov na náboženských rituáloch.

Littleton et al. [8] v rámci etnografickej epidemiologickej analýzy údajov migrácie a TBC na Novom Zélande udávajú, že prisťahovalci, ktorí vstupujú do krajiny s aktívnym ochorením, ohrozujú obyvateľov. Analýza podporuje populárny dojem, že hraničné kontroly sú najlepšou a jedinou odpoveďou na kontrolu chorôb. Avšak nárast ochorenia z dôvodu vonkajších vplyvov predstavuje len malú časť z celkovej záťaže. Kým účinná kontrola hraníc je nevyhnutná, rovnako dôležité sú okolnosti, ktoré vedú k reaktivácii latentnej infekcie TBC v prisťah-

hovaleckých komunitách, vrátane skúseností migrantov v tranzite a po príchode, štrukturálnych podmienok a osobné charakteristiky. Preventívne stratégie sa musia viac venovať existencii nadnárodných spoločenstiev a podmienok pre migrantov, skôr než uvedenie ako dôrazu miesto narodenia.

Kober [9] v rámci výskumu, ktorý realizoval u 181 pacientov s TBC na Slovensku, analyzoval predpoklad súvislosti medzi vznikom recidív TBC a kontaktu pacienta s osobou pochádzajúcou mimo krajín EÚ. Podľa údajov vidíme, že podiel pacientov, ktorí stretli cudzinca z územia mimo EÚ a došlo u nich k recidíve ochorenia TBC je 23,64 %. U pacientov, ktorí sa nedostali do kontaktu s cudzincom, bol podiel výskytu recidív až 55,56 %. Na základe týchto údajov je zjavné, že krátkodobé a náhodné stretnutie cudzinca s pacientom nemá vplyv na to, či sa u neho objaví recidíva TBC, a taktiež že na výskyt ochorenia TBC a jeho recidív majú vplyv iné faktory. Podľa výsledkov štúdie, ktorú realizoval vo Švajčiarsku kolektív autorov

Fenner et al. [10] na vzorke 520 prípadov pacientov s TBC v období rokov 2000 až 2008, je prístahovateľstvo a kontakt s cudzincami s vysokorizikových krajín zásadným problémom, ktorý výrazne ovplyvňuje incidenciu TBC vo vyspelých krajinách. Pôvod narodenia však podľa výsledkov štatistického skúmania nemal priamu súvislosť so vznikom TBC.

V tretej predpovedi nás zaujímala špecifická kategória pacientov, a to detí. V práci disponujeme údajmi o deťoch v štyroch vekových skupinách: 0–4, 5–9, 10–14 a 15–19 rokov. Dostupné máme historické údaje od roku 2007 do roku 2015. Špecifická situácia nastáva v tejto skupine pacientov najmä kvôli skutočnosti, že v roku 2012 bola zrušená povinnosť očkovania u detí. Odrzkadlenie tohto opatrenia môžeme vidieť na rastúcom trende incidencie u detských pacientov. Aj vzhľadom na tento fakt nás zaujímala predpoveď vývoja pre jednotlivé vekové kategórie. Vzhľadom na relatívne malé obdobie za ktoré disponujeme historickými dátami, predikovali sme na 5 rokov dopredu, teda na obdobie rokov 2016 až 2020.

V skupine najmladších pacientov 0–4 ročných vidíme v rokoch 2007 až 2015 nárast incidencie ochorenia. V roku 2007 bola hodnota incidencie 2 na 100 000 obyvateľov, ale v roku 2015 už 9. To predstavuje nárast o 83,83 %. Predikcia časových radov nám ale ukázala klesajúci trend incidencie u pacientov skupiny 0–4 rokov. Môžeme teda vysloviť predpoklad, že stúpajúci trend spôsobený legislatívnymi zmenami v nedávnej minulosti sa časom ustáli a očakávaný je pokles. Hodnota incidencie v roku 2020 bude 2 na 100 000 obyvateľov a oproti roku 2015 poklesne o 74,05 %.

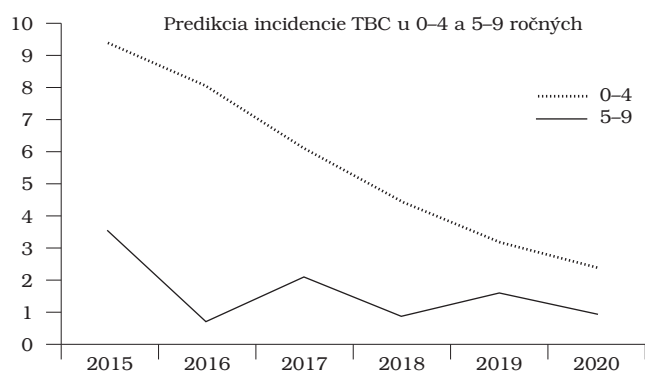
V skupine 5 až 9 ročných je možné vidieť taktiež stúpajúci trend incidencie v rokoch 2007–2015. Hodnota incidencie 1 na 100 000 obyvateľov v roku 2007 po kulmináciu 4 na 100 000 obyvateľov v roku 2015 predstavuje nárast o 10,08 %. Po výraznejšom roku 2015 sa ale v budúcnosti očakáva ustálenie výkyvov a celkového klesania incidencie u pacientov v tejto vekovej kategórii. V roku 2020 to bude 1,0 na 100 000 obyvateľov, teda pokles oproti roku 2015 o 28 %.

Predikciu sme spravili taktiež pre pacientov vekovej skupiny 10–14 ročných. V tejto skupine taktiež môžeme vidieť stúpajúci trend incidencie. V roku 2007 to bolo 2, ale v roku 2015 už 4 na 100 tisíc obyvateľov. Nárast bol o 43,06 %. V roku 2020 očakávame postupný pokles incidencie 3 na 100 000 obyvateľov, čo predstavuje pokles o 38,28 %.

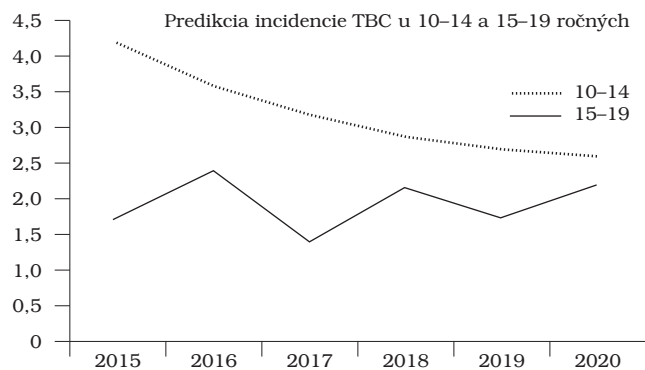
V poslednej nami sledovanej skupine, 15–19 ročných, vidíme v rokoch 2007 až 2015 výkyvy incidencie od 1 po 4 na 100 000 obyvateľov. Pri tejto vekovej kategórii vidíme, že predikovaný trend má tendenciu ustálenia približne okolo hranice 2 a v roku 2020 dosiahne hodnotu 2 na 100 000 obyvateľov. Oproti roku 2015 narastie o 25,73 %.

Donald [11] uvádza, že vzhľadom k ťažkostiam potvrdzujúcim diagnózu detskej TBC je významný

Graf 2: Predikcia vývoja epidemiologickej situácie tuberkulózy na Slovensku do roku 2030



Graf 3: Predikcia vývoja epidemiologickej situácie tuberkulózy na Slovensku do roku 2030



dôkaz nárastu incidencie detskej TBC, ktorý by mohol prispieť k celkovému šíreniu TBC vo svete. Niektoré odhady udávajú podiel 10 % pripadajúci na detskú TBC k celkovej TBC záťaži vo svete. Dostupné údaje spájajúce výskyt TBC k celkovému podielu ochorenia hovoria o prudkom náraste prípadov spôsobených deťmi, takže deti môžu predstavovať takmer 40 % z počtu prípadov v niektorých z vysoko rizikových komunit. Tento prehľad sa zaoberá globálnym bremenom detskej TBC a snaží sa kvantifikovať rolu HIV/AIDS a TBC u detí. V rozvojovom svete nie je detská TBC pod kontrolou, a to aj napriek tomu, že toto ochorenie predstavuje významný zdravotný problém.

Marušáková et al. [12] pomocou modelovania predvídali prípadné zmeny vo výskyte aktívnej pľúcnej TBC u detí po zrušení plošného očkovania novorodencov BCG vakcínou na Slovensku. Tento model analyzuje dve vyššie uvedené scenáre u detí vo veku 0–14 rokov v perióde po dobu 15 rokov. Výsledky ukazujú, že náklady na prevenciu jedného prípadu aktívnej TBC u detí vo veku 0–14 rokov by boli nižšie o 784,30 € než použitie hromadného očkovania novorodencov v prípade zrušenia očkovania. Počet aktívnych prípadov TBC by zostal stabilný s postupne klesajúcou tendenciou, ak sa bude v očkovaní pokračovať. Ak sa povinné očkovanie zruší, počet aktívnych prípadov TBC mal by byť až päťkrát vyšší v modelovom kohorte.

Tuberkulózná infekcia zostáva významnou príčinou globálnej morbidita a mortality. Ťarcha ochorenia je najväčšia v rozvojových krajinách po celom svete, hoci sledujeme aj nárast chorobnosti v krajinách s nízkou incidenciou TBC v dôsledku migrácie obyvateľstva. V krajinách s nízkym výskytom TBC je priama súvislosť s globalizáciou zdravotných faktorov súvisiacich s medzinárodným presunom obyvateľstva, ako bolo pozorované u TBC a imigračnej politiky v praxi. Pokračovanie migrácie z oblastí s vysokým endemitom TBC bude stále viac ovplyvňovať zdravotnú záťaž v oblastiach s nízkou hladinou výskytu a napádať miestne kontroly a eliminačné programy TBC. Prístupy založené na dôkazoch k riešeniu týchto úloh umožnia efektívne využívanie zdrojov. Preskúmanie časových zmien a predikcie TBC môže mať dôležitú úlohu pri prezentácii zdravotných problémov v budúcnosti, ako je rozvoj a rozširovanie kontrolných a intervenčných programov.

ZÁVER

Ochorenie aj napriek nízkej incidencii stále predstavuje vážny problém zdravotníctva. TBC postihuje všetky vekové skupiny, ľudí zo všetkých sociálnych vrstiev, a preto nie je len zdravotníckym problémom, ale súčasne aj sociálnym problémom. Incidencia ochorenia na Slovensku postupne klesá. Existujú ale faktory, ktoré môžu tento stav

zvrátiť. V práci sme sa zamerali na faktor migrantov, ktorý môže ovplyvniť situáciu TBC na Slovensku. Ďalším faktorom, ktorý už ovplyvňuje incidenciu, je zrušenie povinného očkovania v roku 2012. Vytvorenie Národnej stratégie manažmentu liečby a starostlivosti pacientov s TBC môže mať zásadný význam ako pre pacienta, tak aj pre verejné zdravie.

LITERATÚRA

1. Klotz A, Harouna A, Smith AF. Forecast analysis of the incidence of tuberculosis in the province of Quebec. *BMC Public Health* 2013; 13:400.
2. Debanne SM et al. Multivariate Markovian Modelling of Tuberculosis: Forecast for the United States. In: *Emerging Infectious Diseases*. 2000; 6(2):148–157.
3. Woodruff RS, Winston CA, Miramontes R. Predicting U.S. Tuberculosis Case Counts through 2020. *Plos One* 2013; 8(6):
4. Van Leth F et al. Estimation of the incidence of tuberculosis in The Netherlands in 2030. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 2008; 152(11):616–621.
5. Hargreaves S et al. Screening for latent TB, HIV, and hepatitis B/C in new migrants in a high prevalence area of London, UK: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2014; 14:657.
6. Moosazadeh M et al. Forecasting Tuberculosis Incidence in Iran Using Box-Jenkins Models. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2014; 16:5.
7. Varghese B et al. Tuberculosis Transmission among Immigrants and Autochthonous Populations of the Eastern Province of Saudi Arabia. *Plos One* 2013; 8(10):e77636.
8. Littleton J et al. Migrants and tuberculosis: analysing epidemiological data with ethnography. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2008; 32(2):142–149.
9. Kober L. Manažment ošetrovateľskej starostlivosti o pacienta s tuberkulózou. Ružomberok: FZ KU 2014. 142 s. Doktorandská dizertačná práca.
10. Fenner L et al. Mycobacterium tuberculosis Transmission in a Country with Low Tuberculosis Incidence: Role of Immigration and HIV Infection. In *J Clin Microbiol* 2011; 50(2):388–395.
11. Donald P. Childhood tuberculosis: out of control. In: *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2002; 8(3):178–182.
12. Marušáková E et al. Cancelling obligatory mass vaccination of newborns against tb in Slovakia: predicted development. *University Review* 212; 6(1).
13. Národný ústav tuberkulózy pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie. 2015. Analýza situácie TBC na Slovensku. <http://int.vhagy.sk/hagy/?q=analýza-situácie-tbc-na-slovensku>
14. Solovič I et al. Tuberkulóza pre prax sestry. 1. vyd. Ružomberok, Verbum 2010; s 218.
15. World Health Organization. Framework towards tuberculosis elimination in low-incidence countries. WHO: Geneva. 2014. p 66.

Došlo: 30. 10. 2016

Adresa:
Mgr. Vladimír Siska
KOS ZZS Prešov
Nám. mieru 3
080 01 Prešov
Slovenská republika
e-mail: vladimirsiska@gmail.com

Biologická liečba a pneumoftizeológ

I. Solovič^{1,2}, E. Zážnová³

¹Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity, Ružomberok;

²NUTPCH a HCH, Vyšné Hágy; ³NURCH, Piešťany

SUMMARY

Latent tuberculosis infection and biological treatment

Latent (subclinical) tuberculosis infection means that tuberculous mycobacteria settle in the organism, but do not cause disease. Only about 10–15 % of latently infected persons actually become ill with active tuberculosis. The transition to active disease is influenced by circumstances which weaken the immune system, especially in the area of cellular immunity. This problem has recently taken on added importance, with increasing numbers of patients being treated with biological drugs. These patients are extremely susceptible to tuberculosis. Latent tuberculosis infection cannot be detected by conventional diagnostic methods. In the past, only the tuberculin skin test was used. Currently, however, two interferon-gamma release assays are available, with much higher sensitivity and specificity. Moreover, they do not yield false-positive results due to BCG vaccination, as may be the case in the tuberculin skin test.

Keywords: Latent tuberculosis infection, biological treatment, IGRA tests

SÚHRN

Latentná (subklinická) tuberkulózná infekcia znamená usídlenie tuberkulózných mykobaktérií v organizme, ktoré však nevyvolávajú ochorenie. Len asi 10–15 % latentne infikovaných osôb skutočne ochorie na aktívnu tuberkulózu. Prechod do aktívneho ochorenia podporujú okolnosti organizmu spojené s oslabením imunitného systému, hlavne v oblasti bunkovej imunity. Tento problém nadobudol na závažnosti v súčasnosti, kedy pribúda pacientov liečených biologikami, ktoré môžu zvyšovať vnímavosť organizmu voči tuberkulóze. Latentná tuberkulózná infekcia sa nedá diagnostikovať bežnými diagnostickými prostriedkami. V minulosti sa používal na diagnostiku len tuberkulínový kožný test. V súčasnosti máme však už k dispozícii 2 imunologické testy – IGRA (Interferon Gama Release Assay), ktoré majú podstatne vyššiu senzitivitu aj špecifitu a je vylúčená falošná pozitivita v dôsledku BCG vakcinácie, ktorá môže nastať pri tuberkulínovom kožnom teste.

Kľúčové slová: latentná tuberkulózná infekcia, biologická liečba, IGRA testy

ÚVOD

Tuberkulóza je granulomatózne ochorenie, ktoré zapríčiňuje *Mycobacterium tuberculosis*. U väčšiny ľudí s predpokladanou infekciou *M. tuberculosis* sa vzhľadom na dobrý imunitný systém hostiteľa tuberkulóza nikdy nevyvinie. Latentná (subklinická) tuberkulózná (TBC) infekcia vzniká po usídlení tuberkulózných bacilov v exponovanom hostiteľovi. Charakterizuje ju vytvorenie špecifických obranných mechanizmov, ktoré zabraňujú množeniu usídlených a prežívajúcich tuberkulózných bacilov. Prebieha asymptomaticky a nie je detekovateľná obvyklými diagnostickými

metódami, neexistuje tzv. zlatý štandard, t.j. metóda, ktorá by ju spoľahlivo identifikovala. Jediným dôkazom expozície a usídlenia tuberkulózných bacilov je imunobiologická prestavba organizmu hostiteľa [3,6,9].

Najčastejšou bránou vstupu *Mycobacterium tuberculosis* sú dýchacie cesty (DC), kde prvú obrannú bariéru zabezpečujú mechanizmy špecifickej aj nešpecifickej imunity. Epitelové štruktúry dolných DC zabezpečujú tvorbou hlienu samoočisťovanie týchto povrchov. Prípadné adherujúce *M. tuberculosis* sú pohltené alveolovými makrofágmi. K účinnému vnútrobunkovému zabíjaniu mykobaktérií v makrofágoch je však nutná kooperácia medzi

špecifickou T-bunkovou imunitou a makrofágmi. Protilátková odpoveď pravdepodobne nezohráva protektívnu úlohu v obrane proti *M. tuberculosis*.

Biologické vlastnosti mykobaktérií vo vzťahu k imunitnému systému sú určované hlavne povrchovými baktériovými štruktúrami [6]. Imunitná odpoveď na infekciu *M. tuberculosis* má svoje špecifiká. Je spôsobená hlavne unikátnym zložením buniek mykobaktérií. Imunogénne látky, ktoré sú lokalizované v cytoplazme, ako aj v povrchových štruktúrach, sa uvoľňujú vo veľkom množstve v priebehu bunkovej proliferácie.

V krajinách s vysokou prevalenciou tuberkulózy sa kontrola TBC sústreďuje predovšetkým na vyhľadávanie chorých a zbavenie ich infekčnosti účinnou liečbou. V krajinách, kde sa množstvo infekčných zdrojov už podarilo znížiť (krajinu s nízkou a strednou prevalenciou tuberkulózy, ku ktorým patríme aj my), sa v súčasnosti venuje čoraz väčšia pozornosť vyhľadávaniu latentnej tuberkulóznehoj infekcie (LTBI), pretože je ďalším zdrojom tuberkulóznehoj infekcie. Latentná tuberkulózna infekcia postihuje 1/3 ľuďstva, a ak sa nediagnostikuje a nelieči (preventívna chemoterapia), môže neskôr prejsť do aktívnej choroby (cca 10–15 %), a to kedykoľvek v priebehu života (z toho cca 50 % do 5 rokov po iniciálnej infekcii). Riziko sa zvýši, ak sa pridruží komorbidita, ktorá oslabuje imunitný systém. Preventívnou liečbou latentnej infekcie je možné znížiť počet ochorení na tuberkulózu, a tak zabrániť ďalšiemu šíreniu tuberkulóznehoj infekcie v populácii [9].

DIAGNOSTIKA LATENTNEJ TUBERKULÓZNEJ INFEKCIE

Doteraz jediným spôsobom detekcie latentnej tuberkulóznehoj infekcie bola prítomnosť precitlivenosti oneskoreného typu (IV. typu), ktorú možno in vivo dokázať kožnou **tuberkulínovou skúškou (TST)**. Objaviteľ pôvodcu tuberkulózy **Róbert Koch** pripravil v roku 1890 koncentrovaný filtrát z usmrtených tuberkulózných bacilov, nazvaný tuberkulín. Tuberkulín i po mnohých technologických úpravách je stále polyvalentnou zmesou proteínov a proteínových fragmentov, z ktorých len niektoré sú špecifické pre *M. tuberculosis* complex (t.j. komplex mykobaktérií vyvolávajúcich tuberkulózu: *M. tuberculosis*, *M. bovis* a *M. africanum*), ale väčšina z nich je spoločná s podmienenými patogénnymi mykobaktériami (PPM), resp. BCG kmeňmi. Tuberkulín vyvolá za 72 hodín po vpichu intradermálne špecifický kožný zápal a induráciu, ktorá vzniká lokálnym nahromadením buniek senzibilizovaných mykobakteriálnymi antigénmi (po predchádzajúcej expozícii a usídlení mykobaktérií).

Tuberkulínová skúška má mnohé nevýhody a obmedzenia. Interpretácia je totiž sťažená u osôb s postvakcinačnou imunitou po BCG vakcinácii. Má teda nízku špecifickosť (falošne pozitívny po

BCG vakcinácii a infekcii PPM), ale aj nízku senzitivnosť (falošne negatívny po prekonaní vírusovej infekcie, po očkovaní živou vírusovou vakcínou, pri imunopresii aj liekmi navodenej, infekcii HIV, ale aj paradoxne u pacientov s miliárnou TBC a rozsiahlymi formami tuberkulózy, ktoré práve tuberkulózna infekcia relatívne imunokompromituje a imunokompetentné bunky sú sústredené v mieste infekcie).

Problémom môže byť aj **fenomén booster** – vzostup veľkosti reakcie pri opakovanom testovaní, ktorý je spôsobený senzibilizáciou na intradermálne aplikované mykobaktériové antigény, spôsobenou opakovaným testovaním. V tomto prípade sa nejedná o konverziu tuberkulínovou skúškou [4,9,16,18].

Využitím najnovších poznatkov z imunológie a molekulej biológie a genetiky je v súčasnosti možné okrem tuberkulínovej skúšky použiť aj nové serologické ex vivo testy, tzv. IGRA (Interferon Gama Release Assay) testy na diagnostiku hlavne latentnej TBC infekcie. Nakoľko je už dávnejšie známy genóm *M. tuberculosis*, bolo možné syntetizovať peptidové antigény – stimulujúci sekrečný antigén **ESAT-6** (early secretory antigenic target-6), proteínový filtrát **CFP-10** (culture filtrate protein –10), ako aj **TB7.7** (p4), ktoré sa nachádzajú len v *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. szulgai*, *M. marinum*. Nie sú prítomné v *M. BCG bovis* a iných netuberkulózných mykobaktériách (*M. avium* complex, atď.). Testy využívajú skutočnosť, že jedinci infikovaní *M. tuberculosis* complex, ev. *M. kansasii*, *M. marinum* a *M. szulgai*, majú v krvi senzibilizované T-lymfocyty. Ak sú tieto lymfocyty vystavené účinku vyššie uvedených antigénov, uvoľňujú efektorové T-lymfocyty cytokín interferón- γ (IFN- γ). Už dávnejšie sa zistilo, že stimulácia a množenie efektorových T-lymfocytov vyžaduje trvalú prítomnosť mykobaktériových antigénov. Ak sú tieto antigény odstránené vlastnou obranou organizmu, alebo účinnou liečbou antituberkulotikami, väčšina efektorových buniek podľahne apoptóze a prežívajú len pamäťové T-bunky, ktorých je len 10 %. Navyše efektorové T-lymfocyty produkujú IFN- γ už behom niekoľkohodinovej stimulácie, ale pamäťové bunky až po dostatočnej diferenciácii, trvajúcej viac ako 24 hodín.

V súčasnosti máme u nás k dispozícii 2 druhy IGRA testov: QuantiFERON®-Plus test (vyrábaný firmou Cellestis, Victoria, Australia) a T-SPOT.TB test (Oxford, Immunotec, Veľká Británia) [3,8,9]. Pri T-SPOT.TB teste sa z odobratej periférnej krvi najskôr separujú mononukleárne bunky, inkubujú sa s antigénmi (ESAT-6 a CFP-10) a následne sa zisťuje počet buniek, ktoré produkujú IFN- γ metódou ELISPOT, test využíva aj pozitívnu kontrolu, kde sa lymfocyty inkubujú spolu s mitogénom (fytohemaglutinín), a negatívnu kontrolu s fyziologickým roztokom [10].

QuantiFERON®-Plus test – jeho modifikácie sa používa na Slovensku cca od r. 2006. Pri tomto

teste sa odoberie periférna krv do špeciálnych skúmaviek, v jednej sú antigény *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 a TB 7,7), ďalej je mitogén – t.j. pozitívna kontrola, ďalšia je označená ako NIL – negatívna kontrola s fyziologickým roztokom. Množstvo produkovaného IFN- γ sa stanovuje pomocou testu ELISA [22].

Prítomnosť pozitívnej kontroly testov je dôležitá preto, že niektorí jedinci nemajú v krvi dostatok suficientných lymfocytov, alebo imunosupresívnou liečbou majú oslabenú IFN- γ odpoveď T-lymfocytov na stimuláciu antigénmi, majú potom nízku koncentráciu IFN- γ v skúmavke s mitogénom, a potom výsledok testu je vyhodnotený ako neurčitý, a ak pri negatívnej kontrole sa zistí vysoká koncentrácia IFN- γ v krvi pred stimuláciou, rovnako sa výsledok vyhodnotí ako neurčitý.

Pri odbere krvi na – QuantiFERON®-Plus test je dôležité správne načasovanie od aplikácie tuberkulínu, nakoľko po aplikácii tuberkulínového testu stúpa koncentrácia špecifického IFN- γ po 48 hodinách s maximom v 1.-5. týždni. Odber krvi na QuantiFERON by sa mal uskutočniť najneskôr v deň odčítania TST, aby test nestratil výpovednú hodnotu. Pri T-SPOT.TB teste sa nedokázalo ovplyvnenie výsledku aplikáciou tuberkulínu. Senzitívnosť aj špecifickosť IGRA testov je pri latentnej tuberkulózne infekcii ťažké vyhodnotiť, nakoľko neexistuje ten tzv. zlatý štandard, t.j. metóda, ktorá na 100 % deteguje latentnú tuberkulóznú infekciu, a tieto testy detegujú len imunologickú odpoveď na mykobaktériový antigén, nie mykobaktérie samotné. Senzitívnosť testu bola testovaná u osôb s aktívnou tuberkulózou, potvrdenou bakteriologicky, ktorí boli liečení menej ako 1 týždeň antituberkulotikami, a špecifickosť bola vyhodnocovaná na súboroch BCG-vakcinovaných pacientov v krajinách s nízkym výskytom tuberkulózne infekcie. Senzitivita IGRA testov sa odhaduje na 89 % a špecifita na 98 % [17,18].

Na identifikáciu latentných foriem TBC bol medzinárodne prijatý konsenzus vyšetrovať v krajinách, kde je populácia BCG vakcinovaná, okrem štandardných diagnostických postupov (klinické vyšetrenie, RTG, bakteriologické vyšetrenie, tuberkulínový test) aj imunologické vyšetrenie IGRA.

Tento test je indikovaný:

- a) u každého pacienta pred začatím biologickej liečby preparátmi anti TNF α , resp. inhibítormi IL12/IL23, resp. inými biologikami, u ktorých sa vyžaduje vyšetrenie na prítomnosť LTBI,
- b) u zdravotníckych pracovníkov vystavených otvoreným formám tuberkulózy,
- c) pri návrate vojakov pôsobiacich na misiách v krajinách s vysokou prevalenciou tuberkulózy, u imigrantov z krajín s vysokou prevalenciou tuberkulózy,
- d) pri vyšetrení rizikových skupín obyvateľstva pri podozrení na výskyt tuberkulózy (obyvatelia ži-

júci v oblastiach s vysokým výskytom tuberkulózy),

- e) v rámci diferenciálnej diagnostiky u pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulózy (IGRA test dokazuje len prítomnosť LTBI),
- f) opakovane raz ročne u pacientov dlhodobo liečených preparátmi anti TNF α , inhibítormi IL12/23, resp. inými biologikami, u ktorých sa vyžaduje vyšetrenie na prítomnosť LTBI,
- g) kontakty (osoby, ktoré boli v styku s pacientom s aktívnou formou pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulózy),
- h) u pacientov pred a po transplantácii solídnych orgánov a po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (viď Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZSR o diagnostike a liečbe tuberkulózy a LTBI u pacientov pred a po transplantácii solídnych orgánov a po transplantácii hematopoetických buniek),
- i) pred zaradením do dialyzačných programov,
- j) u HIV infikovaných jedincov,
- k) u pacientov so silikózou [5].

Klinické pozorovania aj vedecké výskumy opakovane a konzistentne potvrdzujú, že tuberkulínová skúška v subpopulácii imunodeficientných pacientov a/alebo BCG vakcinovaných pacientov má menší diagnostický význam a nižšiu výpovednú hodnotu ako IGRA test. BCG vakcinácia v detskom veku vedie ku konverzii tuberkulínovej skúšky, ale intenzita kožnej reakcie rokmi klesá. Keďže neexistujú žiadne štúdie, ktoré by dokazovali vzťah medzi stupňom ochrany pred tuberkulóznou infekciou a veľkosťou indurácie pri TST, a pozitivita tuberkulínovej skúšky nedokáže rozlíšiť medzi reakciou na BCG (vakcináciu), alebo na infekciu divým kmeňom, či odlišiť booster efekt od vzplanutia LTBI.

Britská hrudníková spoločnosť neodporúča tuberkulínový test u imunodeficientných pacientov ako diagnostický test LTBI vzhľadom na vysoké riziko falošne negatívnych výsledkov. Tiež varuje, že predchádzajúca vakcinácia BCG môže byť zodpovedná za falošne pozitívne výsledky tuberkulínovej skúšky [22]. Vo Švajčiarsku sa v diagnostike aktívacie LTBI tiež uprednostňujú IGRA testy pred tuberkulínovým testom. V súčasnosti sú v Európe dostupné spomínané 2 typy týchto ex vivo IGRA testov. Oba testy sú svojou senzitívnosťou a špecifickosťou v zdravej populácii porovnateľné, ale v populácii imunodeficientných pacientov sa presnejšie výsledky získavajú – QuantiFERON®-Plus testom. Tieto testy sú viac špecifické ako tuberkulínová skúška, pretože ich neovplyvňuje predchádzajúca vakcinácia BCG ani kontakt s atypickými mykobaktériami, môžu sa opakovať bez rizika booster efektu a majú menej falošne negatívnych výsledkov. Výhodou IGRA testov je ich pozitivita pri LTBI aj vtedy, ak je tuberkulínová skúška negatívna [22,24]. Ak máme k dispozícii výsledky z oboch testov (TST i IGRA) a je v nich

diskrepancia, potom kladný výsledok, či už IGRA alebo TST, by mal byť použitý pre klinické rozhodovanie o preventívnej chemoterapii. Pre diagnostiku LTBI v oblastiach s nízkou prevalenciou TB (Slovenská republika) odborníci odporúčajú používať IGRA testy – QuantiFERON®-Plus test ako screeningový test, alebo T-SPOT TB test ako konfirmačný test u vybraných skupín pacientov. U pacientov s nedávnou chemoterapiou, alebo imunosupresiou by malo byť vzaté do úvahy vyššie riziko falošne negatívnych imunologických výsledkov testov [5].

BIOLOGICKÁ LIEČBA A TUBERKULÓZA

Väčšina prípadov tuberkulózy, ktoré súvisia s biologickou liečbou, sa objaví v krátkom časovom odstupe od začiatku liečby a reaktivácia latentnej tuberkulózne infekcie sa vyznačuje rýchlou progresiou. U všetkých pacientov s perzistujúcou špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktorí sa podrobujú liečbe biologikami, sa odporúča následná cielená preventívna chemoterapia, ktorá významne znižuje riziko progresie do tuberkulózy.

Vyšetrenie latentnej formy tuberkulózy je indikované u všetkých pacientov, kde sa používajú biologiká, kde je cieľovou molekulou TNF α , resp. je u daného biologika požadované vyšetrenie na prítomnosť LTBI. Ide prevažne o preparáty používané v liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej chronickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, psoriázy, psoriatickej artritídy, ulcerózne kolitídy a Crohnovej choroby. TNF plní kľúčovú úlohu v obranyschopnosti proti mykobaktériovým infekciám. Oslabenie aktivity TNF zvyšuje susceptibilitu infekcií a riziko reaktivácie tuberkulózy, alebo infekčných ochorení vyvolávajúcich granulomatózne reakcie [15,18].

V prípade pacientov liečených antagonistami IL12/ IL23, ako aj antagonistami IL-17A, je riziko

reaktivácie latentnej tuberkulózy nízke, doteraz neboli popisované štúdie o jej výskyte, avšak nedá sa vylúčiť, a preto z bezpečnostných dôvodov pre pacienta sa odporúča postupovať aj pri tomto lieku ako pri prípravkoch zo skupiny TNF- α antagonistov. Pacienti liečení ustekinumabom a sekukinumabom boli bez reaktivácie latentnej tuberkulózne infekcie pri preventívnej chemoterapii INH [8,9,14,19,20,21]. Sekukinumab je plne ľudská monoklonálna protilátka IgG1/ κ , ktorá sa selektívne viaže na prozápalový cytokín interleukín-17A (IL-17A) a neutralizuje ho [1,7,12,13]. Reaktivácia latentnej tuberkulózne infekcie nebola zistená v žiadnom z 10 klinických skúšaní sekukinumabu (vrátane FUTURE 1, FUTURE 2, MEASURE 1, MEASURE 2), do ktorých bolo zaradených 3 993 pacientov, vrátane 3 430 pacientov liečených sekukinumabom s 2 725 pacientorokmi expozície, skúšania boli placebom-kontrolované, jedno (FIXTURE) bolo kontrolované etanerceptom počas 52 týždňov [2,11,23] (tabuľka 1).

Typy biologík, pri ktorých je nutná pneumoftizeologická dispenzarizácia:

Anti TNF- α

adalimumab – Humira
certolizumab – Cimzia
etanercept – Enbrel
golimumab – Simponi
infiximab – Remicade

Inhibítory IL-12/ IL-23

ustekinumab – Stelara

Inhibítory IL-17A

sekukinumab – Cosentyx

Inhibítory IL-6

tocilizumab – RoActemra

Tabuľka 1: Vplyv TNF- α antagonizmu a IL-12/IL-23 antagonizmu a IL-17A antagonizmu na vrodennú a získanú imunitu

TNF antagonizmus	IL-12/IL-23 antagonizmus, IL-17A antagonizmus
ovplyvňuje vrodennú imunitu ovplyvňuje získanú imunitu	ovplyvňuje najmä získanú imunitu
zvýšené riziko tuberkulózy (reaktivácia alebo zlyhanie kontroly aktívnej infekcie)	mykobaktériové infekcie neboli hlásené u pacientov liečených ustekinumabom a sekukinumabom pri preventívnej chemoterapii INH
hlásené prípady oportúnnych infekcií	klinické štúdie neukázali zvýšený výskyt infekcií alebo malignít pri dlhodobom sledovaní (až do 60 mesiacov)

T bunkový kostimulačný inhibitor
abatacept – Orencia

ako aj ďalšie biologiká, u ktorých je požadované vyšetrenie na prítomnosť LTBI výrobcom.

PRAKTICKÉ ODPORÚČANIA PRE KLINICKÚ PRAX

1) Ktoré osoby by sa mali vyšetrovať na latentnú tuberkulóznu infekciu pred liečbou biologikami, kde je cieľovou molekulou TNF α , resp. je u daného biologika požadované vyšetrenie na prítomnosť LTBI?

„VŠETCI“

Všetci kandidáti na liečbu **by mali byť vyšetrení na prítomnosť špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis*** (najlepším ukazovateľom latentnej tuberkulózne infekcie) (Úroveň dôkazu C).

U všetkých kandidátov na liečbu by sa malo **v anamnéze pátrať po tuberkulóze, alebo kontakte s tuberkulózu, a mali by mať urobený röntgen hrudníka na dôkaz prípadnej prekonnej, alebo aktívnej tuberkulózy** [18].

2) Mala by sa preventívna liečba tuberkulózy odporúčať u všetkých kandidátov so špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktorí sa podrobujú biologickej liečbe?

„ÁNO“

V prípade dôkazu latentnej tuberkulózne infekcie **by sa mala preventívna chemoterapia tuberkulózy podávať všetkým pacientom pred nasadením liečby**, vrátane pacientov, ktorí dostávajú etanercept. **U pacientov s možnosťou podania liečby antagonistu IL-12/IL-23, resp. antagonistu IL-17A ako prvej voľby, je vhodné zvážiť túto alternatívu u pacientov, ktorí pochádzajú z „rizikového prostredia“** (výskyt TBC v rodine, v komunite, kontakt s aktívnou TBC) [18].

3) Odporúčajú sa rôzne postupy pri rozdielnych základných ochoreniach (reumatoidná artritída, psoriáza, zápalová choroba čreva)?

„NIE“

Skríning na latentnú infekciu a preventívna chemoterapia tuberkulózy **by sa nemali líšiť u pacientov s rôznymi základnými ochoreniami** (reumatoidná artritída, psoriáza, zápalová choroba čreva), u ktorých sa plánuje liečba biologikami [18].

4) Má sa latentná tuberkulózná infekcia diagnostikovať na základe tuberkulínového testu, alebo IGRA testu, lebo oboch?

Vo všeobecnosti sa v zisťovaní antimykobakteriálnej odpovede **u osôb s imunodeficienciou považuje IGRA test za spoľahlivejší ako tuberkulínový test**. Okrem toho mitogénové kontroly

v IGRA teste majú výhodu pred tuberkulínovým testom, pretože sa dajú použiť na rozlíšenie medzi anergiou a ozajstnou negatívnou špecifickou imunitnou odpoveďou.

Pre diagnostiku špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis* (latentnej tuberkulózne infekcie) navrhujú odborníci **použiť – QuantiFERON®-Plus test, alebo TSPOT. TB test, prípadne ako alternatívu kožný tuberkulínový test u osôb, ktoré neboli nikdy očkované proti tuberkulóze**.

Okrem toho **v pediatrickej praxi sa odporúča súčasné použitie všetkých troch diagnostických metód – tuberkulínového kožného testu, IGRA testu a röntgenu hrudníka**, pričom pozitívitu ktoréhokoľvek výsledku brať ako dôkaz latentnej infekcie, po vylúčení aktívnej tuberkulózy. Ak sú však negatívne, samy o sebe majú len slabú prediktívnu hodnotu [18].

5) Ak sa na diagnostiku latentnej tuberkulínovej infekcie použije IGRA test pred začatím liečby TNF-antagonistami, dáva sa v tejto konkrétnej situácii prednosť testu – QuantiFERON®-Plus test, alebo TSPOT.TB?

Aj keď pri diagnostike špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis* (latentnej tuberkulózne infekcie) u pacientov so závažnou imunodeficienciou existujú dôkazy o vyššej senzitivite T-SPOT.TB testu v porovnaní s testom – QuantiFERON®-Plus test, súčasné klinické dôkazy z prierezových a kohortových štúdií, vrátane pacientov, ktorí dostávajú liečbu TNF-antagonistami, nedávajú jasne prednosť jednému testu pred druhým.

Pre diagnostiku LTBI v oblastiach s nízkou prevenciou TB (Slovenská republika) odborníci odporúčajú používať IGRA testy – QuantiFERON®-Plus test ako screeningový test, alebo T-SPOT TB test ako konfirmačný test u vybraných skupín pacientov. U pacientov s nedávnou chemoterapiou, alebo imunosupresiou by malo byť vzaté do úvahy vyššie riziko falošne negatívnych imunologických výsledkov testov [5].

Oba testy sa presadzujú v diagnostike latentnej infekcie pred začatím biologickej liečby.

6) Ako sa treba rozhodnúť, keď vyšetrenie latentnej infekcie pred začatím liečby ukáže nesúhlasné výsledky (napr. pozitívny tuberkulínový test a negatívny IGRA test)?

Pri interpretácii výsledkov testov by sa mali brať do úvahy anamnéza pacienta, jeho pôvod a stav BCG vakcinácie.

IGRA testy by sa mali uprednostňovať pred kožným tuberkulínovým testom u osôb s BCG vakcináciou v anamnéze vždy, keď je to možné. Ak máme k dispozícii výsledky z oboch testov (TST i IGRA) a je v nich diskrepancia, potom kladný výsledok, či už IGRA, alebo TST, by mal byť použitý pre klinické rozhodovanie o preventívnej chemoterapii [18,22].

7) Kedy sa môže začať liečba biologikami po začatí preventívnej chemoterapie?

„4 týždne“

Po začatí preventívnej chemoterapie sa 4 týždne považujú za bezpečné pre nasadenie liečby [18,22].

8) Ktorý režim preventívnej chemoterapie je najúčinnejší v redukcii rizika tuberkulózy u osôb so špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktoré dostávajú liečbu TNF- α antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23, resp. antagonistami IL-17A?

Najlepší klinický dôkaz o účinnosti svedčí pre voľbu medzi dvoma režimami preventívnej liečby:

• **isoniazid po dobu 6–9 mesiacov**, alebo **isoniazid plus rifampicin po dobu 3 mesiacov**.

Účinnosť oboch režimov prekračuje 90 % [18,22].

9) Ako sa majú sledovať pacienti, ktorí začali preventívnu chemoterapiu, najmä v súvislosti so začatím liečby TNF- α antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23, resp. antagonistami IL-17A?

Pacienti by mali byť informovaní o včasných príznakoch a prejavoch tuberkulózy a o možných nežiaducich účinkoch liekov, používaných v preventívnej liečbe.

Kontrolný röntgen hrudníka je indikovaný aj u asymptomatických osôb s preventívnu chemoterapiou. V prípadoch pochybností treba urobiť CT vyšetrenie hrudníka. Toto vyšetrenie je v detekcii včasných rádiologických zmien pri aktívnej tuberkulóze jednoznačnejšie ako röntgen hrudníka.

Pred nasadením preventívnej chemoterapie treba vyšetriť hladinu pečenejých enzýmov v krvi a kontrolovať ich každé 3–4 týždne počas liečby, a navyše ešte aj vtedy, ak sa u pacienta objavia nejaké príznaky [18,22].

10) Kedy sa má začať liečba s TNF- α antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23, resp. antagonistami IL-17A (ak je indikovaná) u pacientov s aktívnou tuberkulózou?

Optimálny čas pre začatie liečby TNF- α antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23, resp. antagonistami IL-17A u osôb, ktoré sú liečené pre aktívnu tuberkulózu, nie je celkom jasný.

Odborníci väčšinou odporúčajú začať liečbu TNF- α antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23, resp. antagonistami IL-17A **po ukončení celého priebehu antituberkulózneho liečby podľa medzinárodných štandardov** [18,22].

11) Majú pacienti s primerane preliečenou tuberkulózou zvýšené riziko reaktívacie tuberkulózy pri liečbe biologikami?

„NIE“

Zdá sa, že pacienti, ktorí absolvovali primeranú liečbu pre tuberkulózu, **nemajú po nasadení liečby zvýšené riziko tuberkulózy** [18,22].

V súčasnosti sa preventívna chemoterapia neodporúča u pacientov s pozitívnou špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktorí boli v minulosti primerane liečení pre tuberkulózu, a teraz majú dostať liečbu biologikami, pokiaľ nie je u nich podozrenie na reinfekciu *M. tuberculosis*.

12) Aké je optimálne trvanie antituberkulózneho chemoterapie u pacientov, u ktorých sa vyvinula tuberkulóza v súvislosti s liečbou?

Optimálne trvanie antituberkulózneho liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula tuberkulóza v súvislosti a liečbou biologikami, nie je stanovené.

Neexistuje dôkaz o tom, že sa antituberkulóza na liečba musí predĺžiť, ak tuberkulóza vznikla v súvislosti s liečbou [18].

13) Ak bol pacient už jedenkrát preliečený preventívnu chemoterapiou pred, alebo počas biologicko- liečby, má sa opakovať raz ročne IGRA test? Čo robiť v prípade opakovanej pozitivity?

Opakovaná realizácia IGRA testu po ukončení preventívnej chemoterapie nie je indikovaná a už sa neodporúča kontrola IGRA testu jedenkrát ročne. Pozitivita môže pretrvávajúť dlhodobo [22].

14) Treba prerušiť biologickú liečbu u pacienta, ak pri kontrolnom vyšetrení došlo ku konverzii IGRA testu, ale rtg nález, klinický nález je negatívny?

Biologickú liečbu **nie je nutné prerušiť**, odporúča sa iba pridať **preventívnu chemoterapiu LTBI**, ktorá **môže byť podávaná súčasne** s biologickou liečbou [5,22].

15) Ako postupovať po preliečení aktívnej tuberkulózy, resp. pri zvažovaní zámenny biologického lieku?

Ak bol pacient preliečený pre aktívnu TBC, resp. zvažuje sa zámena biologického lieku, je u **pacientov s možnosťou podania liečby antagonistu IL-12/IL-23, resp. antagonistami IL-17A ako prvej voľby, vhodné zvážiť túto alternatívu**. V prípade pacientov liečených antagonistami IL-12/IL-23 a IL-17A je riziko reaktívacie latentnej tuberkulózy nízke. Pacienti liečení ustekinumabom a sekukinumabom boli bez reaktívacie latentnej tuberkulózneho infekcie pri preventívnej chemoterapii INH [2,8,11,14,19,20,21].

ZÁVER

Pre klinika je dôležité, že infekcia *M. tuberculosis* vedie u 10–30 % ľudí k infekcii, a len u 10 % na-

kazených ku klinicky zjavnej chorobe. Ostáva nám teda isté percento latentne infikovaných ľudí. Aby sme predišli neskoršej reaktivácii choroby, a teda následnému nárastu nových prípadov TBC, spojených so zbytočným úmrtím, ako aj výskytu vzniku TBC rezistentnej na lieky, je potrebné aktívne vyhladávanie týchto latentne infikovaných. V dnešnej dobe, správnou, rýchlou a účelnou diagnostikou s následne adekvátnou a efektívnou liečbou, možno zabrániť progresii vzniku aktívnej TBC a ďalšiemu šíreniu choroby [18,21,23,24].

LITERATÚRA

- Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015; 373(26):2534–2548.
- Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(10):1413–1420.
- Ferrara G, Losi M, Meacci M. Routine Hospital Use of a New Commercial Whole Blood Interferon. Assay for the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 172(1):631–635.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union, Stockholm: ECDC; 2016.
- Hájková M, Solovič I. Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR o štandardizácii diagnostiky latentnej tuberkulózy infekcie. http://www.spfs.sk/images/2017/metodicke_odporucanie_k_diagnostike_LTBI2017.pdf#cntx
- Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:1–141.
- Kammüller MEA. Effect of Neutralizing IL-17A and IL-17F Antibodies on Host Resistance to Acute Mycobacterium tuberculosis Infection in Mice in Comparison with Neutralizing TNF- α Treatment. Poster presented at: American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, October 25–30, 2013, San Diego, CA.
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371:1665–1674.
- Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K et al. LTBI – latent tuberculosis infection or lasting immune response to *M. tuberculosis*? A TB NET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33(5):956–973.
- Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:49–55.
- McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386(9999):1137–1146.
- Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(14):1329–1339.
- Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(10):763–776.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371:1675–1684.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161(5):987–1019.
- Solovič I. Nová diagnostická metóda na vyšetrenie latentnej ako aj aktívnej tuberkulózy infekcie: Interferon γ release assay – IGRA. *Stud Pneumol Phthiseol* 2006; 66:221–222.
- Solovič I. Spoločné vyhlásenie TBNET – Riziko vzniku tuberkulózy pri liečbe TNF antagonistami. *Stud Pneumol Phthiseol* 2011; 71(1):15–21.
- Solovič I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; (36):1185–1206.
- Tsai TF, Ho V, Song M, Szapary P, Kato T, Wasfi Y et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br J Dermatol* 2012; 167(5):1145–1152.
- Tsai TF, Chiu HY, Song M, Chan D. A case of latent tuberculosis reactivation in a patient treated with ustekinumab without concomitant isoniazid chemoprophylaxis in the PEARL trial. *British Journal of Dermatology* 2013; 168:444–446.
- Tsai TF, Blauvelt A, Karpov A, Huang J, Cooper S, Fox T. Evaluation of Infections with secukinumab in a Pool Analysis of 10 clinical studies of Moderate to severe Plaque Psoriasis. ESDR, 44th Annual Meeting, Copenhagen Denmark, 10–13. September 2014.
- UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. Clinical Guideline 33, 2006, s. 51 (www.nice.org.uk/CG033).
- van de Kerkhof PC. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(1):83–98.
- WHO Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. ISBN: 978 92 4 154890 WHO reference number: WHO/HTM/TB/2015.01, 2014; p 38.

Došlo: 21. 3. 2017

Adresa:

Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
I. oddelenie pneumoftizeológie
Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb
a hrudníkovej chirurgie
059 84 Vyšné Hágy
Slovenská republika
e-mail: solovic@hagy.sk

Bronchiektázie jako následek i příčina

D. Havel^{1,6}, Š. Trhlíková¹, M. Pešek^{1,6}, M. Vachová², L. Quinn³,
M. Hrabětová⁴, J. Votruba⁵, J. Šimovič⁵

¹Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň; ²Ústav imunologie a alergologie, FN Plzeň;

³Oddělení nukleární medicíny, FN Plzeň; ⁴Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň;

⁵I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí, VFN a I. LF UK, Praha;

⁶Klinika pneumologie a ftizeologie, LF UK v Plzni

SUMMARY

Bronchiectasis as both effect and cause

Presented is a case of a patient after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. She developed graft-versus-host-disease and was diagnosed with immunodeficiency. During the follow-up, she developed bronchiectasis and her condition slowly deteriorated. Subsequently, a large bulla was detected in her left upper lobe; in the inoperable patient with severe lung function impairment, the finding was managed atypically, but with an excellent effect, by implanting an endobronchial valve.

The article discusses lung manifestations of chronic graft-versus-host-disease and the origin of bronchiectasis and the air space in the left upper lobe. We underline the necessity for multidisciplinary cooperation in managing such complicated conditions including the role of a pulmonologist in the diagnosis and therapy of hemato-oncological patients. Selected recommendations are mentioned.

Keywords: bronchiectasis, immunodeficiency, endobronchial valve, GvHD, bulla

SOUHRN

V článku prezentujeme případ pacientky po transplantaci kostní dřeně pro akutní lymfoblastickou leukémii. Nemocná prodělala reakci štěpu proti hostiteli, měla prokázanou imunodeficienci. V průběhu sledování u ní došlo k rozvoji bronchiektázií a k pozvolné deterioraci zdravotního stavu. Následně se v levém horním plicním laloku rozvinula objemná bula – tento nálezn byl u inoperabilní nemocné s těžkou poruchou plicních funkcí řešen atypicky, ale s výborným efektem, implantací endobronchiální chlopně.

Ve sdělení se zamýšlíme nad plicními projevy chronické reakce štěpu proti hostiteli, nad původem bronchiektázií a dutiny v levém horním plicním laloku. Vyzdvihujeme nutnost mezioborové spolupráce v řešení takto komplikovaných stavů, včetně role pneumologa v diagnostice a terapii hematoonkologických pacientů. Zmínujeme vybraná zahraniční doporučení.

Klíčová slova: bronchiektázie, imunodeficit, endobronchiální chlopně, GvHD, bula

ÚVOD

V souvislosti s tím, jak se rozšiřují naše terapeutické možnosti, rozšiřuje se i spektrum pacientů se sekundárními imunodeficity a s atypickými plicními postiženími.

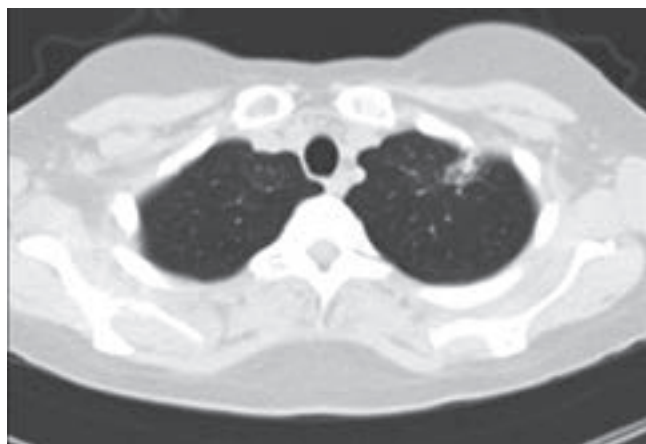
Může být obtížné správně rozklíčovat, jaký patologický proces způsobil určitý syndrom či nálezn a jaká byla přesná posloupnost onemocnění. Terapie atypických onemocnění pak může být komplikovaná, zejména v situaci, kdy jsou plicní funkce či celkový stav nemocného natolik špatné, že není možné provést invazivnější zákrok.

KAZUISTIKA

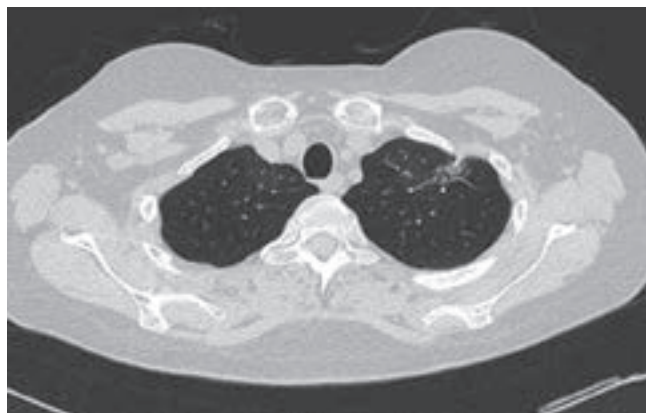
Pacientka s anamnézou bronchiálního astmatu (ale v posledních letech bez potřeby terapie), bez dalších zásadních komorbidit, byla v lednu 2012 ve věku 31 let ošetřena na Hematoonkologickém oddělení (HOO) Fakultní nemocnice v Plzni pro trombocytopenii a anémii (leukocyty $9,1 \times 10^9/l$, hemoglobin 114 g/l, trombocyty $36 \times 10^9/l$). Trepanobiopsicky byla diagnostikována akutní T-lymfoblastická leukémie (T-ALL). Byla zahájena indukční chemoterapie (hyperfrakcionované v kombinaci cyklofosamid, doxorubicin, vincristin, dexamethason) včetně profylaktického podání cytostatik intratekálně pro suspektní současnou maligní infiltraci centrálního

nervového systému. Po dosažení kompletní hematologické remise následovala konsolidační chemoterapie metotrexátem a cytarabinem (bližší rozpis podávaných cytostatik je mimo rozsah publikace).

CT 1: Prosinec 2012



CT 2: Únor 2014



Vzhledem k přítomnosti vhodného dárce (bratr) byla nemocná v rámci první linie léčby indikována k alogenní příbuzenské transplantaci. Provedená předtransplantační vyšetření neprokázala jinou významnější patologii. Transplantace kostní dřeně proběhla 2. 5. 2012 po myeloablativní přípravě. Došlo k rychlému a úplnému přihojení štěpu. Vyšetření kostní dřeně 28. den po transplantaci doložilo trvání kompletní cytologické a flowcytometrické remise s plnou dárcovskou krvetvorbou.

Jako prevence akutní reakce štěpu proti hostiteli (aGvHD) byl podáván cyklosporin A a methotrexát. Přesto se od 16. dne po transplantaci aGvHD rozvinula ve formě gastrointestinálních a kožních projevů. Imunosupresivní terapie byla doplněna o metylprednisolon v dávce 0,5 mg/kg. V potransplantačním období byla nemocná standardně profylakticky léčena norfloxacinem, flukonazolem, acyklovirem a sulfamethoxazol-trimetoprimem. 34. den po transplantaci byla propuštěna do domácího ošetření.

Při následných ambulantních kontrolách trvala kompletní remise. Ustupující známky aGvHD umožnily postupnou redukci dávky imunosupresiv: v prosinci 2012 byla ukončena aplikace cyklosporinu A, metylprednisolon byl redukován na 4 mg/den a následně krátkodobě na 2 mg/den.

V dalších měsících se ale velmi pozvolna rozvíjelo postižení respiračního traktu. Pacientka pokašlávala, byla léčena pro recidivující bronchitidy, stěžovala si na progredující dušnost. V prosinci 2012 bylo provedeno vyšetření výpočetní tomografií (CT) s vysokým rozlišením, včetně expiračních scanů. Byly nalezeny dva okrsky bronchiektázií a na základě tohoto nálezu bylo vysloveno podezření na plicní postižení při chronické reakci štěpu proti hostiteli (cGvHD, obr. CT 1). Dávka metylprednisolonu byla navýšena na 16 mg/den a byla zahájena inhalační terapie kombinací beklometason/formoterol. Došlo k přechodnému zmírnění dušnosti. Stav byl ale komplikován infektem dýchacích cest, který byl přeléčen empiricky antibiotiky. Na kontrolním CT 2/2014 byla zaznamenána mírná regrese změn v levém plicním hrotu (obr. CT 2).

S ohledem na přetrvávající obtíže přisuzované cGvHD bylo pokračováno v podávání metylprednisolonu. Postupně, během měsíců, došlo k rozvoji komplikací kortikoterapie (zejména cushingoidní habitus s atrofií a slabostí kosterních svalů, retence tekutin s otoky). Pacientka byla proto zařazena do klinické studie HŮO s podáním mezenchymálních kmenových buněk, které byly aplikovány v březnu 2014. Následně byla na základě subjektivně vnímaného zlepšení stavu snížena dávka kortikoidu. V březnu 2014 proběhlo na naší klinice spirometrické vyšetření s průkazem těžké ventilační poruchy obstrukčního či kombinovaného (pletysmografie tehdy neprovedena) typu, usilovně vydechnutý objem vzduchu za 1. sekundu (FEV₁) byl 1,01 33 % (1,01 l), usilovná vitální kapacita (FVC) 56 % (1,95 l). Jednalo se do té doby o jediné funkční vyšetření realizované na našem pracovišti a nebylo doplněno o plicní konzilium.

I přes klinické zlepšení byla v dubnu 2014 zjištěna CT vyšetřením výrazná progresa zánětlivých změn v levém horním plicním laloku s vytvořením objemné dutiny v plicním parenchymu. Dutina byla popsána jako rozpadová, nález byl hodnocen jako mykotická pneumonie (obr. CT 3) a po jednorázovém záchytu aspergillového antigenu v krvi byla zahájena léčba voriconazolem. V květnu 2014 došlo k parciální progresi velikosti

dutiny, která ale nyní byla tenkostěnná. Nález byl proto zhodnocen jako regrese mykotické pneumonie (obr. CT 4), v léčbě vorikonazolem bylo pokračováno.

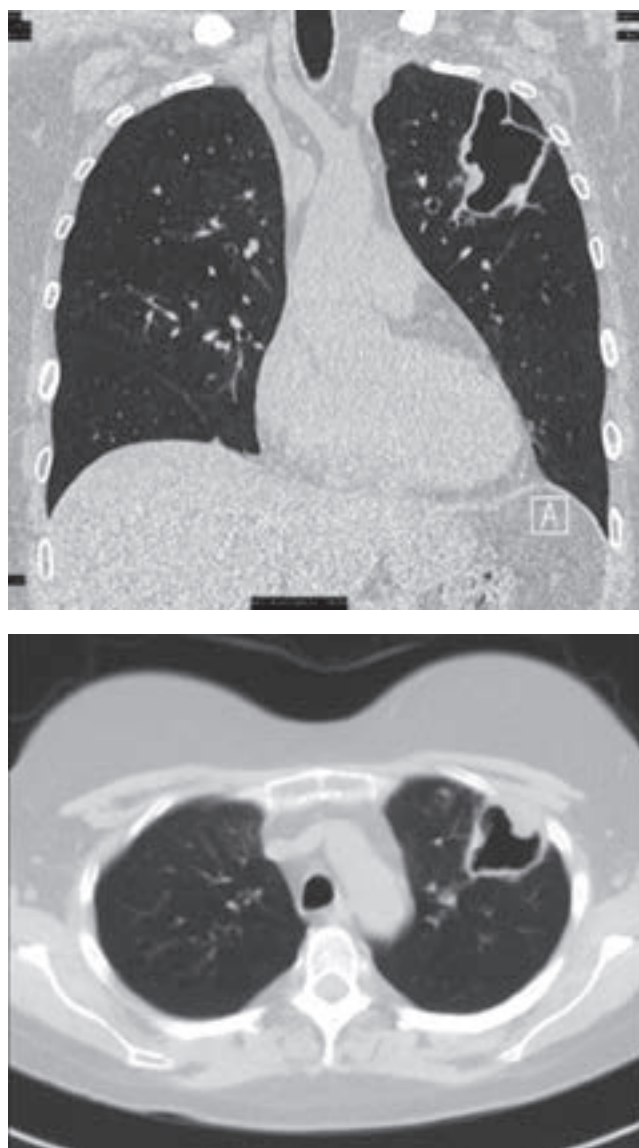
V červenci 2014 byla nemocná přijata akutně na HOO pro zhoršení dušnosti, bolest na levé straně hrudníku a febrilie. Opět bylo provedeno CT vyšetření, byly popsány zánětlivé změny v okolí dále se zvětšující dutinové léze, nově byla v dutině patrná hladinka, došlo k zesílení stěny dutiny (obr. CT 5). Nemocná byla léčena empiricky kombinací meropenem + clarithromycin, terapii podpořil nález *Pseudomonas aeruginosa* ve výtěru z krku s citlivostí na podávaná antibiotika. Po přechodném zlepšení se stav začátkem srpna 2014 opět zhoršil, došlo k další progresi dutiny v levém horním plicním poli na $9,2 \times 6,5 \times 10$ cm (obr. CT 6). Pro tento nález bylo konzultováno naše pracoviště. Bylo provedeno bronchoskopické vyšetření s bronchoalveolární laváží, opět se záchytem pseudomonády, tentokrát s rezistencí na meropenem. Antibiotika byla upravena na kolistin, ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam. Došlo k zlepšení klinického stavu a poklesu laboratorních markerů zánětu.

Ve velmi krátkém odstupu byla pacientka ale opět přijímána na HOO (celkem již 7. hospitalizace od začátku stonání) pro recidivu bolesti levé poloviny hrudníku a další respirační infekci. Nemocná byla zesláblá, udávala, že doma o ni pečoval manžel, chůze po bytě byla schopna s výraznou dyspnoí. Hematologicko-onkologickým oddělením byla po zajištění antibiotiky konzultována chirurgická klinika s návrhem levé horní lobektomie jako řešení recidivujících zánětlivých komplikací v oblasti dutiny, která nadále progredovala. Chirurgem bylo požadováno zhodnocení únosnosti k výkonu pneumologem, z toho důvodu byla nemocná 5. 9. 2014 přeložena na jednotku intenzivní péče našeho pracoviště (Klinika pneumologie a fúzeologie, FN Plzeň).

Operační výkon byl kontraindikován již na základě fyzikálního vyšetření: v době přijetí do naší péče byla patrná pokročilá atrofie kosterních svalů, pacientka byla ležící, jen s obtížemi byla schopna zdvihnout dolní končetiny nad podložku. Hypoxemická respirační nedostatečnost byla korigovatelná oxygenoterapií nižším průtokem.

Za pokračující antibiotické terapie (pro horší citlivost pseudomonád jsme místo cefepimu nasadili ceftazidim) byla zaměřena pozornost též na celkový imunitní stav nemocné. V dokumentaci byly dohledány dostupné imunologické parametry. První odběr imunoglobulinů byl realizován 20. 4. 2012 těsně před transplantací krevetvorných buněk, po předchozí indukční chemoterapii s nálezem snížení hladiny imunoglobulinů IgG na 5,3 g/l a imunoglobulinů IgA na 0,65g/l (hladina IgM byla v normě). Hladiny imunoglobulinů před rozvojem hematologického onemocnění nebyly k dispozici. Vzhledem k přítomnosti postvakcinačních protilátek proti tetanu, které byly rovněž vyšetřeny před transplantací, byl primární humorální imunodeficit považován za nepravděpodobný. Zastižené snížení hladin imunoglobulinů bylo s vysokou pravděpodobností sekundární. Hladiny imunoglobulinů byly v dalším průběhu při pokračující imunosupresivní léčbě v letech 2012 až 2014 nadále snížené (všechny změřené hladiny IgG byly pod 5 g/l, minimální zachycená hodnota 1,95 g/l v červnu 2014). V režii HOO byly imunoglobuliny podány pouze jednorázově v 7/2014. I během naší hospitalizace v září 2014 byla zastižena signifikantní hypogamaglobulinemie s hladinou IgG 2,77 g/l. Pro velmi pravděpodobně sekundární, ale výrazně sympto-

CT 3: Duben 2014

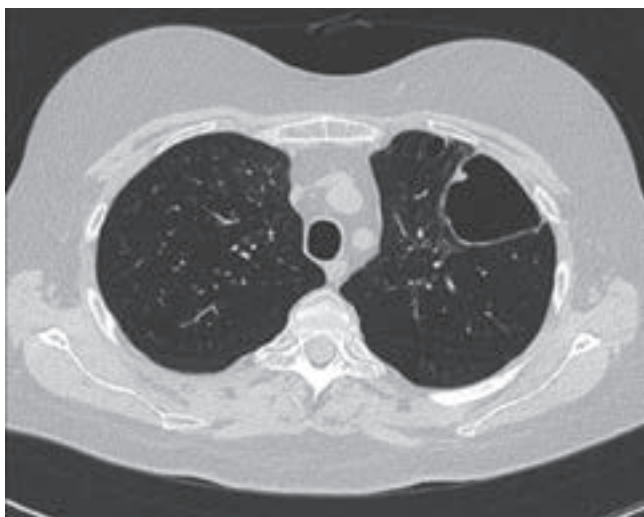
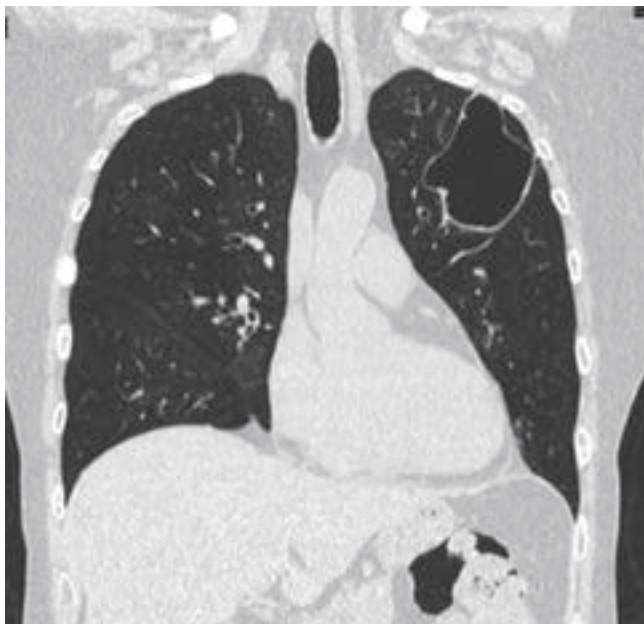


matický humorální imunodeficit, provázený četnými závažnými respiračními infekty, byla zahájena pravidelná substituční léčba imunoglobuliny. Jako další z možných příčin frekventních infekcí byl vyšetřen i gastroezofageální reflux, bylo pokračováno v dlouhodobém podávání inhibitorů protonové pumpy.

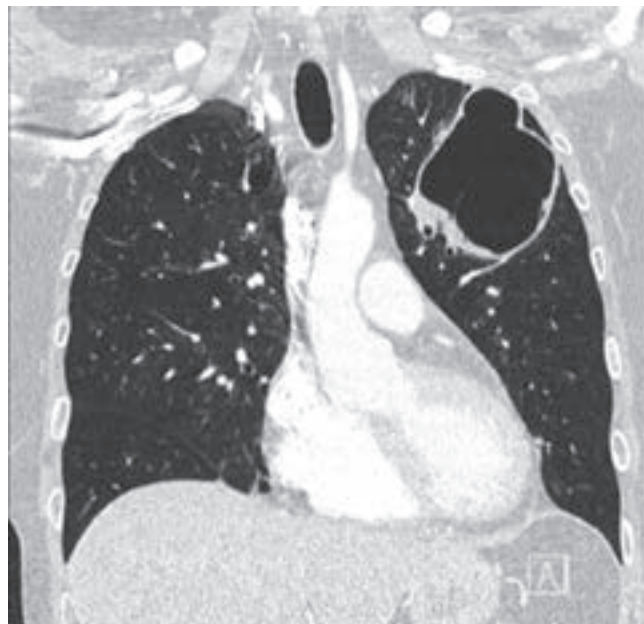
V rámci komplexní léčby probíhala rehabilitace a realimentace. Došlo k laboratornímu i klinickému ústupu plicní infekce. Postupně se zlepšovala svalová síla nemocné, což umožnilo provést kontrolní spirometrické vyšetření včetně pletysmografie. Potvrdila se obstrukční ventilační porucha se zhoršením měřených parametrů ve srovnání s naším předchozím vyšetřením: FEV₁ 29 % (0,87 litru) při FVC 49 % (1,6 litru) a celkové plicní kapacitě 106 % (4,96 litru).

Zvažovali jsme původ dutiny v levém horním plicním laloku. Jednou z alternativ bylo možné ventilové fungování rozšířené průdušky, vedoucí k dutině, s retencí

CT 4: Květen 2014



CT 5: Červenec 2014



vzduchu v dutině v exspiriu. Domněnku podporoval i klinický nálezu – intermitentní pískoty vlevo na hrudi a intermitentní tupé bolesti levého hemitoraxu. Při revizi CT nálezu s cíleným dotazem byla radiologem popsána bronchiektatická průduška z oblasti ventrálního bronchu horního laloku, ústící do dutiny.

K ozřejmění komunikace byla indikována ventilační scintigrafie plic. Vyšetření prokázalo oboustranně nehomogenní ventilaci s oslabeními v plicních hrotech, vpravo navíc v horním plicním poli laterálně a v dolním plicním poli laterobazálně. Tyto změny korespondovaly se změnami prokázanými při perfuzní scintigrafii plic (obr. VP scany). V oblasti dutiny v levé plicí byl patrný deficit perfuze, radioaktivní plyn však do této oblasti pronikl. Takto byla potvrzena komunikace dutiny s dýchacími cestami. Byly provedeny záznamy ventilace s odstupem cca 30 vteřin. Na nich byla patrna retence radioaktivního plynu v oblasti dutiny v levém plicním

křídle ve srovnání s okolní plicní tkání. Scintigrafický nálezu podporoval hypotézu ventilového mechanismu plnění dutiny.

S ohledem na těžkou ventilační poruchu a celkový stav nemocné by bylo chirurgické odstranění dutiny v plicí vysoce rizikové. Po domluvě s lékaři I. kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze byla nemocná přeložena na toto pracoviště ke zvážení možnosti zavedení chlopně do ventilující průdušky.

Implantace chlopně byla provedena 2. 10. 2014 (obr.), bezprostředně po výkonu nemocná udávala zmírnění bolesti na hrudníku vlevo a zmírnění dušnosti. 3. 10. došlo k rozvoji sepse při oboustranné pneumonii. Z bronchiálního výplachu i následně ve sputu byla prokázána masivní pseudomonádová infekce, byl podán kolistin a meropenem. Stav se při léčbě rychle stabilizoval, nemocná byla přeložena zpět na naše pracoviště.

Kontrolní CT hrudníku objektivně prokázalo regresi velikosti buly (obr. CT 7). Po dokončení terapie antibiotiky byla nemocná dimitována do domácí péče.

Pacientku jsme předali zpět do péče hematologicko-onkologické ambulance, kam docházela mimo jiné za účelem substituce imunoglobulinů. Od začátku roku 2016 ale již další substituce nebyly zapotřebí, pacientka nestůně, hodnoty imunoglobulinů se upravily a pohybují se v normálních mezích (při poslední kontrole v červnu 2016 byla hodnota IgG 7,23 g/l). Dle potřeby je konzultována naše ambulance, dlouhodobě je nemocná v péči spádového pneumologa. Po dechové stránce je významně zlepšena, toleruje lehčí zátěž, od propuštění v říjnu 2014 do současnosti stav nevyžadoval hospitalizaci (obr. rtg 1–3). Poslední CT vyšetření bylo zatím provedeno v dubnu 2016, s nálezem téměř kompletní regrese infiltrátu v levém horním plicním laloku i vícekomorové dutiny (obr. CT 8). Přetrvává ale stacionární těžká ventilační porucha (FEV₁ 23 %, 0,63 l). V případě zhoršení plicních funkcí by bylo nutno uvažovat o zařazení pacientky do transplantačního programu.

DISKUZE

Uvedený velmi komplikovaný případ by měl vyvolat širší spektrum otázek – diskuzi je proto vhodné rozčlenit do více částí:

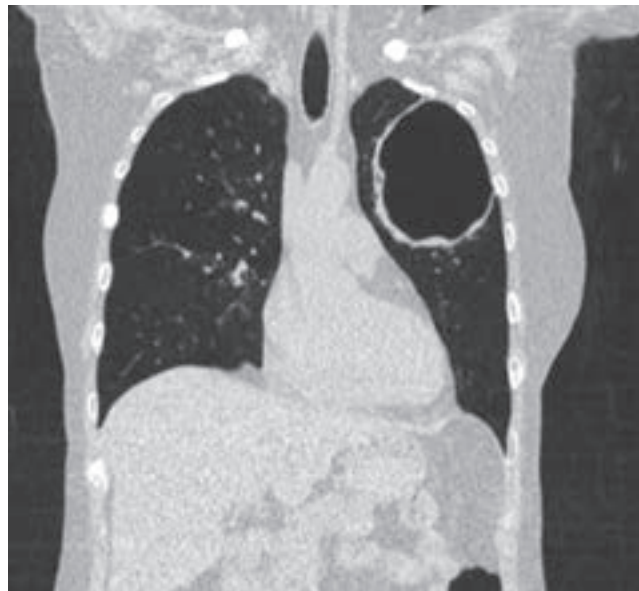
Jak vypadá typické postižení plic při chronické GvHD (cGvHD)? Jednalo se v případě naší nemocné o cGvHD?

Plice jsou postiženy přibližně v 50 % případů cGvHD [6]. Typickým (i když ne jediným) patologico-anatomickým korelátem plicního postižení je obliterující bronchiolitida (BO). Toto plicní postižení bývá zprvu asymptomatické, jeho první známkou bývá spirometricky doložitelná obstrukce v úrovni periferních dýchacích cest. Jak onemocnění progreduje, dochází k vývoji obstrukční ventilační poruchy včetně plicní hyperinflace. Rozvíjí se dušnost, snižuje se tolerance zátěže, objevuje se suchý, neproduktivní kašel [7]. Onemocnění tak svým klinickým průběhem připomíná rychlejší formu chronické obstrukční plicní nemoci.

Radiologický obraz je v časných stádiích chudý. Nejvyšší senzitivitu v rámci zobrazovacích metod má CT s vysokým rozlišením včetně expiračních scanů, na kterých v rozvinutých stádiích BO pozorujeme okrsky hyperinflace. Dále mohou být patrné bronchiektázie, mozaikovitá perfuze a zesílení bronchiální stěny [8].

Pokud jsou u pacienta přítomny charakteristické příznaky a nálezy BO, je možné stanovit diagnózu „syndrom bronchiolitis obliterans (BOS)“. Samotné onemocnění BO by mělo být potvrzeno histologicky – nálezem fibrotických změn ve stěně bronchiolů pod respiračním epitelem, se zúžením průsvitu bronchiolů či jejich kompletní obliterací [7, 11]. V současné době je doporučovaným způsobem odběru primárně transbronchiální biopsie,

CT 6: Srpen 2014



možné jsou i jiné, invazivnější alternativy (torakoskopie).

Je nutno nezaměňovat termín „BO/BOS“ s „bronchiolitis obliterans s organizující se pneumonií“ (BOOP, v současné době vhodnější název „kryptogenní organizující se pneumonie“) – navzdory podobné nomenklatuře se jedná o zcela odlišné nozologické jednotky [9]. Kromě nemocných po transplantaci kostní dřeně bývá BO/BOS také projevem chronické rejekce štěpu po transplantaci plicí.

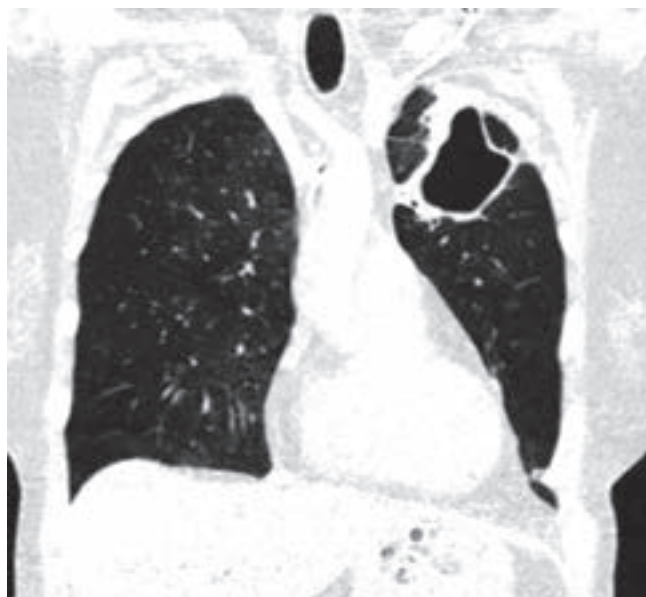
U naší pacientky byly přítomny charakteristické symptomy, byla patrna deklinace plicních funkcí a CT vyšetřením prokázán air-trapping i bronchiektázie. Zároveň nemocná trpěla dalšími mimoplicními postiženími při cGvHD. Ačkoliv tedy neby-

la provedena plicní biopsie, je možno stanovit diagnózu BOS. Na ventilační poruše se ale mohly podílet i další faktory, kromě narušení funkce svalové pumpy při sarkopenii (na které měla podíl vleká kortikoterapie) [10], zejména deficit imunoglobulinů s recidivujícími infekty, což dále rozvádíme v části věnující se bronchiektáziím.

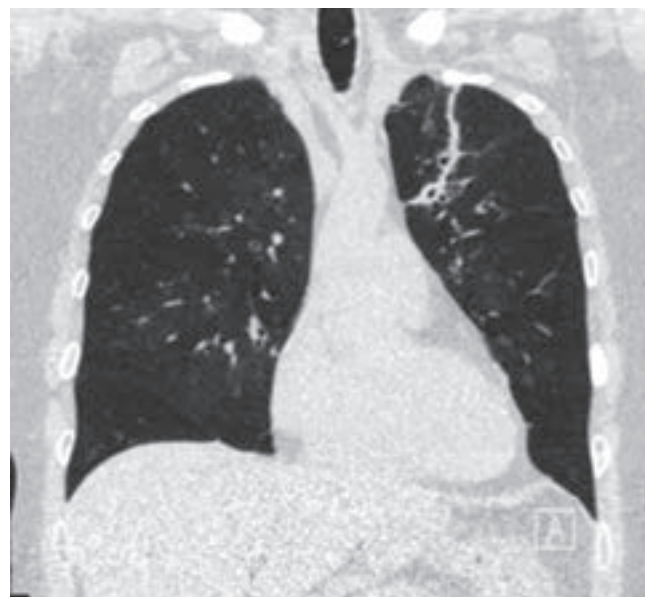
V rámci terapie cGvHD (bez ohledu na postižené orgány) jsou standardně doporučovány kortikoidy, eventuálně v kombinaci s imunosupresivy [12]. Někteří autoři doporučují terapii inhalačními kortikoidy, bývají indikovány inhalační beta2-agonisté. Zásadní je prevence a kontrola možných infekčních komplikací.

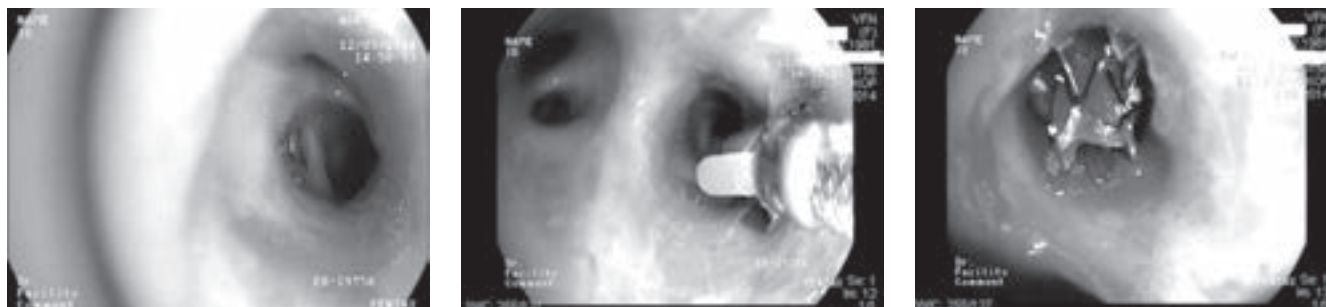
S ohledem na neuspokojivý efekt a nežádoucí účinky kortikoidu byla nemocná zařazena do studie

CT 7: Low-dose vyšetření, říjen 2014



CT 8: Low-dose vyšetření, duben 2016



Obr. 1–3: Implantace chlopně Zephyr do bronchu B3 levé plíce

s mezenchymálními kmenovými buňkami (MSC). Ohledně efektivity a nežádoucích účinků této nově se rozvíjející metodiky zatím nemáme dostatečné množství dat, běží ale velké množství klinických studií a dostupné výsledky jsou slibné v celé řadě lékařských odvětví (pro pneumology je zajímavé, že lze nalézt i studie zabývající se efektem MSC u pacientů, např. s emfyzémem či idiopatickou plicní fibrózou). V rámci péče o pacienty s cGvHD se využívá imunomodulačních efektů MSC [13]. S ohledem na regresi příznaků cGvHD a možnost snížení dávky kortikoidů lze uzavřít, že naše pacientka z této zatím experimentální léčby profitovala.

Jaká byla příčina rozvoje bronchiektázií?

Bronchiektázie vznikají ireverzibilní dilatací průdušek středního a malého průsvitu, provázenou chronickou zánětlivou infiltrací bronchiální stěny a peribronchia a oslabením či destrukcí svalové a elastické komponenty bronchiální stěny.

Mezi často uváděnými příčinami získaných bronchiektázií jsou stavy po respiračních zánětech, alergická bronchopulmonární aspergilóza, imunodeficience – zejména běžný variabilní imunodeficit (CVID) a další nemoci vedoucí k dlouhodobému poklesu hladin imunoglobulinů. Dále je (mimo jiné) nutno zmínit cystickou fibrózu a poruchy ciliárního transportu. Méně často se pak v pneumologické literatuře setkáváme s bronchiektáziemi jako projevem cGvHD po transplantaci kostní dřeně, či komplikujícími stavy po transplantaci plic.

Diagnóza je dnes obvykle určena pomocí HRCT (proto již neplatí historická poučka, že bronchiektázie je lépe slyšet nežli vidět) a v řadě případů se bronchiektázie zdaří zachytit v časném stadiu. U každého pacienta je nutno zamyslet se nad vyvolávající příčinou a provést alespoň základní imunologické laboratorní vyšetření (hladiny imunoglobulinů, vyloučení HIV infekce) a vyloučit další, výše uvedené nemoci.

Základní terapie je zaměřena na adekvátní expektoraci a terapii respiračních infekcí – podání cílené antibiotické léčby, mukolytik, nácvik dechové rehabilitace. V případě lokalizovaných bronchiektázií je možná i chirurgická resekce.

V případě naší pacientky lze konstatovat, že bronchiektázie mohou být projevem cGvHD, bylo by ale nesprávné nezamyslet se nad vlivem hypogamaglobulinemie.

Při poklesu hladin imunoglobulinů je pacient ohrožen zejména recidivujícími infekcemi opouzdřenými bakteriemi (např. *Streptococcus*, *Hemophilus* a jiné), v důsledku opakovaných bronchitid pak dochází k ireverzibilním změnám bronchiálního stromu, retenci hlenu a další kolonizaci dolních cest dýchacích patogeny (např. *stafylokoky*, *pseudomonas* či další patogeny jako atypická *mykobakteria*).

Kromě primárních imunodeficiencí (např. CVID) se v současné době stále častěji setkáváme s nemocnými s jinými příčinami deficitu imunoglobulinů. Typickým příkladem iatrogenního postižení s rozvojem těžké, vleklé hypogamaglobulinemie je léčba rituximabem, protilátkou proti transmembránovému antigenu CD20, způsobující cytolýzu B-lymfocytů. Je využíván v léčbě ne Hodgkinsonských lymfomů a chronické lymfatické leukémie. Dysgamaglobulinemie může provázet také stavy asociované s cGvHD [14], jako tomu bylo v případě naší nemocné. Imunodeficit po transplantaci kostní dřeně je často komplexní etiologie, zahrnuje vliv onkologické léčby, profylaxe GvHD (steroidy, imunosupresiva), stavu výživy a dalších faktorů. Je příčinou významné morbiditativní i mortality na infekce a relapsy maligního onemocnění [15].

Do terapie nemocí s primární poruchou tvorby imunoglobulinů (např. CVID) patří dlouhodobá suplementace imunoglobuliny [16,18]. U sekundárních poklesů hladin imunoglobulinů bývá situace složitější, je nutno zvažovat benefit pro individuálního pacienta [32]. Doporučení se často liší, ale obvykle je význam substituce při cGvHD vyzdvihován, má-li pacient hladiny IgG pod 4 g/l [19]. V českém souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC) patří stavy po alogenní transplantaci kostní dřeně mezi indikace k suplementaci, zahraniční doporučení ale obvykle zmiňují limit 100 dnů po transplantaci kostní dřeně [17,18] – tedy spíše v situacích aGvHD. Nízké hodnoty imunoglobulinů jsou u pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně asociovány se zkrácením přežití [20].

V současné době je k dispozici několik komerčních preparátů vyráběných z plazmy zdravých dárců, určených k intravenóznímu nebo subkutánnímu podání. Jde o preparáty obsahující IgG s minimalizovaným obsahem IgA. Imunoglobulinové preparáty určené k intravenózní aplikaci se podávají velmi pomalou intravenózní infuzí. Subkutánní preparáty se aplikují převážně do podkoží břicha, obvykle infuzní pumpou. Substituční terapie se většinou podává dlouhodobě, vždy s přihlednutím ke klinickému stavu pacienta a aktuálním hladinám imunoglobulinů. Intravenózní preparáty se pacientům podávají ambulantně, obvykle v čtyřtýdenních intervalech, subkutánní imunoglobuliny si edukovaný pacient může aplikovat sám v domácím prostředí, obvykle 2–3× týdně. U naší nemocné bylo zvoleno intravenózní podávání s intervalem 4 týdny.

Proč se v levé plicí rozvinula dutina? A jak ji správně označit?

Předpokládáme, že dutina v levém horním plicním laloku vznikala u nemocné ventilovým mechanismem – ve výdechu docházelo ke kolapsu bronchiektatické průdušky a k hyperinflaci (a postupné destrukci) přilehlé oblasti plicního parenchymu. Obdobným principem se rozvíjí poškození plic při kongenitálním emfyzému, který je v 25 % způsoben částečnou obstrukcí vyvíjející se průdušky [21]. Dutinu můžeme označit za bulu, dosáhne-li průměru alespoň 1 cm, nebo za pneumatokélu [25].

Je pravděpodobné, že došlo k sekundární infekci buly (či pneumatokély), zánět mohl dále akcelarovat destrukci plicního parenchymu. Kultivačně byly z dýchacích cest opakovaně prokazovány pseudomonády, které jsou častým patogenem ne-

mocných s bronchiektáziemi. V srpnu 2014 byla CT vyšetřením v bule patrna hladinka exsudátu. Obtížnější je posouzení možného vlivu aspergilové infekce. Sekundární infekci buly aspergily nelze vyloučit, ačkoliv o ukázkový obraz „syndromu rolničky“ [22,23] se nejednalo a navzdory adekvátnímu přeléčení docházelo k progresi dutiny. Mykologické kultivace byly vždy negativní, pro možný plicní aspergilový syndrom mohla svědčit pozitivita aspergilového antigenu v krvi. Tento záchyt byl ale jednorázový (8. 4. 2014), všechny další odběry byly negativní. Jakkoliv je vyšetření aspergilového antigenu (galaktomananu) v krvi široce přijímanou a doporučovanou metodou, je nutno brát v úvahu možnost falešné positivity, která může mít rozličné příčiny: vliv stravy (síry s plísňovým povrchem), podávání balancovaného roztoku Plasmaryte (obsahuje glukonát sodný získávaný fermentací pomocí *Aspergillus niger*) či některých antibiotik (např. amoxicilin-klavulanát). Mezi méně známé nezávislé faktory falešné positivity antigenu patří gastrointestinální projevy cGvHD [24]. Pro radiodiagnostiky může být bez znalosti anamnézy obtížné rozlišit mezi pneumonií s rozpadem a plicní bulou se sekundární infekcí.

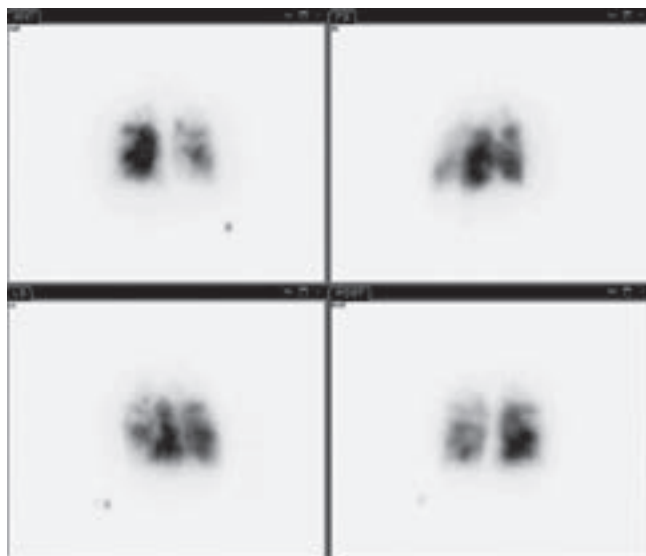
Pro vliv mechanismu hyperinflace na rozvoj buly svědčí CT nález i klinický vývoj po aplikaci endobronchiální chlopně (vymizení bolestí na hrudi, postupné zmenšení dutiny). Přínosný byl výsledek ventilační scintigrafie, která potvrdila komunikaci dutiny s dýchacími cestami. Principem tohoto vyšetření je zobrazení distribuce alveolární ventilace pomocí inertního radioaktivního plynu (nejčastěji kryptonu), který pacient v průběhu vyšetření dýchá z uzavřeného systému, provádí se planární scintigrafie v přední projekci, zadní projekci a zadních šikmých bočních projekcích. Za normálních okolností prokazuje scintigrafie homogenní distribuci radioaktivního plynu v obou plicích, v případě poruchy ventilace se příslušná část plic nezobrazuje.

Aplikace endobronchiální chlopně je široce přijímanou alternativou volumredukčních operací u pacientů s plicním emfyzémem [26,27]. Mnozí se také důkazují o využití metodiky v léčbě perzistujících bronchopleurálních píštělí [28]. U naší pacientky nebylo možno zvolit chirurgické řešení. Mohla být zvážena transprietální drenáž dutiny, bylo by ale nutno očekávat komplikace v podobě rozvoje bronchopleurální píštěle, pyotoraxu či pneumotoraxu a zákrok by byl pravděpodobně rizikovější než zvolené řešení.

Díky uvedeným léčebným postupům bylo možno stav nemocné stabilizovat, pacientka je soběstačná, přetrvává ale těžká porucha plicních funkcí. V případě jejich dalšího zhoršení by v úvahu přicházela transplantace plic, existují kazuistiky popisující úspěšnou transplantaci plic pro BO způsobenou cGvHD [29,30].

Závěrečná otázka je, **jaká by měla být v péči o hematologické pacienty úloha pneumo-**

VP scany



loga. Nepochybně bychom měli poskytovat servis bronchoskopických vyšetření s odběry vzorků při podezření na plicní infekční komplikace či na BO. Na našem pracovišti v posledních letech stále častěji léčíme hematoonkologické nemocné s komplikovanými respiračními infekty, fungujeme jako konziliáři při nejasných plicních nálezech.

U pacientů po transplantaci kostní dřeně by ale měla zásadní role pneumologa spočívat zejména v pravidelném sledování plicních funkcí. Obvykle bývá doporučováno provádět spirometrii (či bodypletysmografii) a vyšetření transfer faktoru každé tři měsíce v prvních dvou letech sledování, dále 1x za půl roku [31]. Takto je možno lépe (a s nulovou radiační zátěží) posoudit rozvoj obstrukční ventilační poruchy než pomocí CT vyšetření – pacienti s CHOPN také sledujeme primárně spirometricky, nikoliv CT vyšetřeními.

Každý nemocný po transplantaci kostní dřeně by proto měl několikrát do roka navštívit ambulanci pneumologa. Otázkou je, jak toto doporučení včlenit do naší praxe a jak nastavit kontroly tak, aby si imunokopromitovaní pacienti z našich ambulančí kromě výsledku funkčního vyšetření „neodnášeli“ také respirační infekty.

ZÁVĚR

Prezentovaná kazuistika potvrzuje význam mezioborové spolupráce – součinnost hematoonkologa, imunologa, radiologa, mikrobiologa a pneumologa/bronchologa.

Terapie umožnila pacientce návrat k běžným činnostem, s omezeními plynoucími zejména z postižení plicních funkcí. Významnou pozitivní roli v průběhu nemoci hrála výborná spolupráce nemocné.

LITERATURA

- Bartůňková J, Šedivá A, Janda A. Imunodeficiency, Grada Publishing, a. s., 2007.
- Kolek V, Kašák V, Vašáková M a kol. Pneumologie, Maxdorf 2011.
- Pešek M, Fremundová L, Bittenglová R, Turková-Sedláčková A, Dettmar PW. Zpráva o výsledcích pepsinu v sekretech horních dýchacích cest nemocných s chronickými chorobami průdušek a plic. Stud. Pneumol. Phthiseol 2014; 74(4):177–183.
- Scirba FC et al. A randomized study of Endobronchial Valves for advanced Emfyzema, N Engl J Med 2010; 363:1233–1244.
- Votruba J a kol. Endoskopická léčba bronchiální obstrukce, Medical Tribune 2011; 26:B3.
- Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J et al. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: results from the Chronic GVHD Consortium. Blood 2012; 120(13):2545–2552.
- Estenne M, Maurer JR, Boehler A et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. J Heart Lung Transplant 2002; 21:297. Copyright © 2006 The International Society for Heart and Lung Transplantation.
- Worthy SA, Park CS, Kim JS, Müller NL. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: high-resolution CT findings in 15 patients. AJR Am J Roentgenol 1997; 169(3):673.
- Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. Eur Respir J 2006; 28(2):422.
- Decramer M, Koenraad J. Corticosteroid-induced Myopathy Involving Respiratory Muscles in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 146:800–802.
- Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2006 Jan; 12(1):31–47.
- Lee SJ, Vogelsang G, Flowers M. Chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2003; 9:215–233.
- Sharma RR, Pollock K, Hubel A, McKenna D. Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices. Transfusion 2014; 54:1418–1437.
- Kuzmina ZI, Greinix HT, Weigl R et al. Significant differences in B-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia. Blood 2011; 117(7):2265–2274.
- Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. Blood 2014; 124:374–384.
- Abolhassani HI, Sagvand BT, Shokuhfar T. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. Expert Rev Clin Immunol 2013; 9(6):561–574.
- <http://emedicine.medscape.com/article/210367-overview#a2> – citováno 24. 8. 2016
- Orange SJ, Hossny EM, Weiler CR et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(4): Supplement: S525–S553.
- Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease. Lancet 2009; 373(9674):1550–1561.
- Norlin AC, Sairafi D, Mattsson J et al. Allogeneic stem cell transplantation: low immunoglobulin levels associated with decreased survival. Bone Marrow Transplantation 2008; 41:267–273.
- Kravitz RM. Congenital malformations of the lung. Pediatr Clin North Am 1994; 41(3):453.
- Haber J, Vašáková M, Mallátová N et al. Plicní aspergilové syndromy – diagnostika a léčba, doporučené postupy odborných společností. Stud Pneumol. Phthiseol 2016; 76(3):82–106.
- Moodley L, Pillay J, Dheda K. Aspergilloma and the surgeon. J Thorac Dis 2014; 6(3):202–209.
- Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K et al. False-positive Aspergillus galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. J Antimicrob Chemother 2008; 61(2):411–416.
- Dzian A, Fúčela I, Hamžík J et al. Plúcna pneumatokéla u dospělého pacienta – kazuistika. Rozhl Chir 2012; 91(12):679–682.
- Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. N Engl J Med 2015; 373:2325–2335.
- Herth FJ, Gompelmann D, Ernst A, Eberhardt R. Endoscopic lung volume reduction. Respiration 2010; 79:5.
- Giddings OL, Kuhn J, Akulian J. Endobronchial valve placement for the treatment of bronchopleural fistula: a re-

- view of the current literature. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(4):347–351.
29. Rabitsch WL, Deviatko E, Keil F et al. Successful lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic marrow transplantation. *Transplantation* 2001; 71(9): 1341–1343.
30. Sano YL, Date H, Nagahiro I et al. Living-donor lobar lung transplantation for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(3): 1051–1052.
31. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46: 1283–1295.
32. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immuno-globulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Frontiers In Immunology* 2014; Article 626.

Došlo: 26. 6. 2016

Adresa:
MUDr. David Havel
Klinika pneumologie a ftizeologie,
FN Plzeň
Edvarda Beneše 1128/13
305 99 Plzeň-Bory
Česká republika
e-mail: haveld@fnplzen.cz

Tuberkulóza na chirurgii v roce 2016

J. Šafránek¹, G. Krákorová², J. Kolařík³, Z. Chovanec⁴, I. Hanke⁵, J. Schützner³

¹Chirurgická klinika, LF UK a FN Plzeň; ²Klinika pneumologie a ftizeologie, LF UK a FN Plzeň;
³III. chirurgická klinika, 1. LF UK a FN Motol; ⁴Chirurgická klinika, LF MU a FN u sv. Anny v Brně;
⁵Kardiochirurgická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

SUMMARY

Tuberculosis and surgery in 2016

Introduction: In the past, surgical treatment was an important part of tuberculosis (TB) management. Today, with good control and treatment of the disease, surgery is only sporadically used in TB patients in low prevalence countries.

Methods: A retrospective study of TB patients operated on in 4 thoracic surgery centers in the Czech Republic in 2016. Analysis of the diagnoses, types of surgery and outcomes.

Results: A total of 6 patients with TB were noted, 5 males and 1 female, aged 23–76 years; two patients were operated on twice. There were 5 cases of pulmonary TB (2 lobectomies, 2 wedge resections and 1 exploratory surgery for esophageal cancer). One patient had an isolated abdominal form mimicking an acute abdomen (appendectomy complicated by fistula, with subsequent ileocecal resection). In only one patient, TB was diagnosed prior to surgery, and even that was his second surgery (lung resection for cancer, following mediastinoscopy). All patient were referred to pulmonology care as soon as possible (Days 4–14).

Conclusion: More prevalent are surgery for inactive TB or incidental findings. Surgery aids in the diagnosis and still plays a role in the treatment of the disease. Resection is potentially curative and shortens the time of antituberculosis drug administration. The main problem continues to be epidemiology (isolation of patients and protection of health personnel).

Keywords: tuberculosis, complications, surgical treatment

SOUHRN

Úvod: Chirurgická léčba byla kdysi významnou součástí léčby tuberkulózy (TBC). Dnes při dobré kontrole a léčbě onemocnění se v zemích s nízkou prevalencí vyskytují případy operací nemocných s TBC sporadicky.

Metodika: Retrospektivní soubor nemocných operovaných s tuberkulózou na 4 pracovištích hrudní chirurgie ČR v roce 2016. Rozbor diagnostiky jednotlivých případů, typů operace a výsledků.

Výsledky: Zaznamenali jsme 6 nemocných operovaných s tuberkulózou, 5 mužů a 1 ženu, ve věku 23–76 let, dva nemocní byli operováni dvakrát. 5 případů bylo plicní formy tuberkulózy (2× lobektomie, 2× klínovitá resekce a 1× explorační pro karcinom jícnu). 1 byl případ izolované abdominální formy imitující náhlou příhodu břišní (apendektomie komplikována píštělí, následně ileocékální resekce). Diagnóza TBC byla před operací známa u jediného nemocného, a to až při jeho druhé operaci (plicní resekce pro současný karcinom, po mediastinoskopii). Všichni nemocní byli časně předáni do pneumologické péče (4.–14. den).

Závěr: Převažují operace neaktivních forem, či náhodné nálezy tuberkulózy. Chirurgie napomáhá v diagnostice a stále hraje roli i v léčbě onemocnění. Resekce je i potenciálně kurativní a krátí dobu užívání antituberkulotik. Zůstává tak především epidemiologický problém tuberkulózy (izolace nemocných a ochrana ošetřujícího personálu).

Klíčová slova: tuberkulóza, komplikace, chirurgická léčba

ÚVOD

Tuberkulóza (TBC) je celosvětově po HIV (onemocnění virem lidské imunitní nedostatečnosti) na druhém místě v úmrtnosti na infekční nemoci [1]. Z mnoha typů mykobakterií mají význam v humán-

ní medicíně skupina *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTB) a netuberkulózní mykobakteriální plicní infekce, označovaná jako mykobakteriální (zejména způsobená původci *Mycobacterium avium-intracellulare complex*, *Mycobacterium kansasii* a *Mycobacterium xenopi*). Po objevu vyvolávajícího

organismu nemoci (1882 Koch) ještě dlouho byla léčba pouze symptomatická (plicní sanatoria). Následovalo období různých forem kolapsoterapie (Forlanini) a později chirurgických intervencí – resekci či torakoplastik. Až s příchodem streptomycinu (1946) a isoniazidu (1952) ustoupila chirurgická léčba TBC do pozadí [2]. Následovala další antituberkulotika a léčba jejich kombinacemi. Dle standardu WHO je obvyklou léčbou nového případu tuberkulózy kombinace čtyř léků, HRZE (H-isoniazid, R-rifampicin, Z-pyrazinamid, E-etambutol) ústavní formou po dobu dvou měsíců. Po debacilizaci se pokračuje dále 4 měsíce již jen dvojkombinací HR ambulantně [3,4,5]. V současnosti i v zemích vysoké prevalence je chirurgická léčba omezena na komplikace tuberkulózy, hlavně multirezistentních forem. V zemích nízké prevalence je tuberkulóza nejčastěji náhodným nálezem reseko- vané léze.

METODIKA

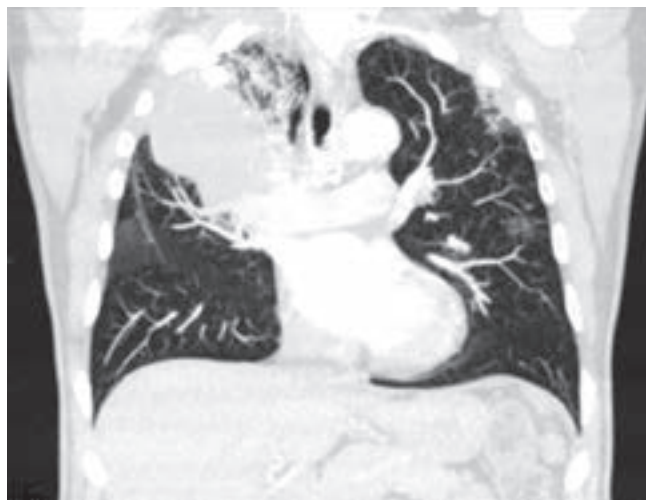
Multicentrický, retrospektivní sběr dat o nemocných operovaných s tuberkulózou v roce 2016. Ke spolupráci bylo vyzváno 8 větších pracovišť zabývajících se hrudní chirurgií v České republice. Rozbor diagnostiky jednotlivých případů, typů operace a výsledků. Prezentace některých kazuistik podrobněji.

VÝSLEDKY

Ke spolupráci se přihlásila polovina z oslovených pracovišť. Zaznamenali jsme 6 případů operací v minulém roce, souhrnně je prezentujeme v tabulce, následují dvě kazuistiky.

66letý muž, 4 roky po úspěšné chemoradio- terapii karcinomu epiglotis a kořene jazyka, dispenzarizován, včetně CT. Přesto byl zachycen až

Obrázek 1: CT nález před plicní resekci (horní bilobektomie), po 2 měsících TBC léčby



pokročilý tumor horního plicního laloku vpravo (obrázek 1). Punkčně byl ověřen primární plicní adenokarcinom, bylo doplněno PET CT trupu s průkazem zvýšené akumulace mediastinálních uzlin (obrázek 2) a pacient byl indikován nejprve k mediastinoskopii. Z odebraných částí pretracheálních uzlin patolog nepopsal malignitu, ale granulomatózní proces a až následně z vyšetření sputa bylo potvrzeno *Mycobacterium tuberculosis complex*, byl pozitivní i krevní IGRA test (interferon gamma release assay), QuantiFERON® TB- Gold (QFT) a byla zahájena léčba HRZE. Plicní resekce byla odložena o dva měsíce, kdy byl již pacient debacilován, ze sputa kultura negativní. Byla provedena horní plicní bilobektomie a mediastinální lymfadenektomie. Histologický závěr byl plicní adenokarcinom (velikosti 55 × 65 × 90 mm) pT3pN2 st. IIIA a současně vícečetná ložiska specifického zánětu. Nemocný byl na chirurgické klinice po celou dobu v režimu izolace, pokračovala léčba HRZE. 7. den byl pacient přeložen na pneumologickou kliniku a 13. den (kultivačně negativní) propuštěn do ambulantní péče s pokračující již jen dvojkombinací antituberkulotik. Před úplným ukončením antituberkulózní terapie proběhly souběžně i 4 cykly chemoterapie a radioterapie. Rok od operace se na posledním PET CT trupu zobrazil metabolicky aktivní, suspektní meta proces, či recidiva v oblasti zbylého, dolního laloku vpravo a pahýlu bronchu. V plánu je pokračování chemoterapie a dál současné kultivační kontroly sputa na MTB.

76letý muž, 3 roky po resekci kolorektálního karcinomu a následně i jaterní metastázy byl v dispenzární péči chirurgické a onkologické kliniky FN Plzeň. Při CT vyšetření se zobrazila dvě ložiska v horním laloku pravé plíce (obrázek 3). Indikovali jsme operační řešení a provedli horní plicní lobektomii vpravo. Patolog později potvrdil metastázu ve větším ložisku, ale v menším ještě dříve popsal granulomatózní proces, suspektní TBC. Nemocný byl od 6. pooperačního dne izolován na chirurgické klinice a 8. den přeložen na pneumologickou kliniku ještě s drénem, pro nedorozvinutí plíce, ale bez airleaku. Následně byl potvrzen TBC komplex molekulárně genetickým vyšetřením (PCR) a zahájena léčba čtyřkombinací HRZE, drén si nemocný nechtěně povytáhl a bylo nutné jej 12. den znovu zavést. Ani pak se plíce plně nerozvinula a byla zvažována i reoperace. Tu však již nemocný odmítl, s odstupem se jeho stav zlepšil a byl s pokračující léčbou antituberkulotik, již kultivačně ze sputa negativní, propuštěn domů 46. den od operace. Onkolog vzhledem k tuberkulóze další adjuvantní léčbu již neindikoval.

DISKUZE

Chirurgický vývoj léčby TBC začal v 19. století kolapsoterapií, indukovaným pneumotoraxem.

Tabulka

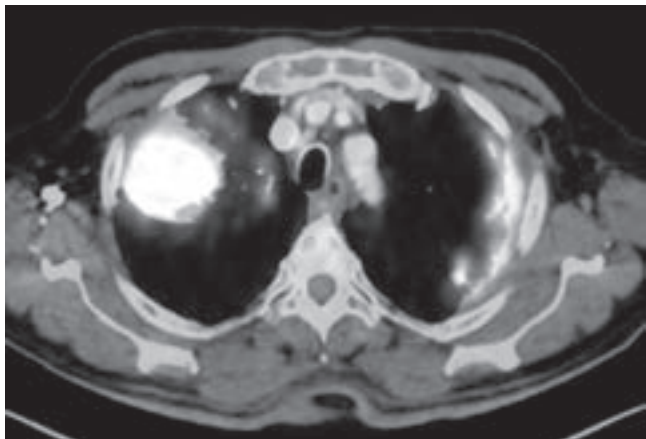
Pacient, věk	Diagnóza TBC	Operace	Den překlada
muž, 23 let	QFT pozitivní, PCR negativní, histologie: miliární TBC, izolovaně abdominální	apendektomie komplikována, následně ileocékální resekce	5, resp. 14.
muž, 44 let	PCR pozitivní	explorativní torakotomie (karcinom jícnu), evakuace TBC empyému	7.
muž, 54 let	QFT pozitivní, kultivace negativní, histologie: specifický proces, PCR <i>M. kansasii</i>	klínovitá resekce horního laloku vpravo	4.
žena, 62 let	neověřená plicní léze, histologie: granulomatózní proces, TBC	klínovitá resekce horního laloku vpravo	5.
muž, 66 let	plicní adenokarcinom – mediastinoskopie: granulomatóza uzlin, PCR negativní, pozitivní ze sputa	mediastinoskopie, odloženě horní bilobektomie vpravo	7.
muž, 76 let	suspektní plicní metastázy, sputum negativní, histologie granulomatóza, PCR pozitivní	horní lobektomie vpravo	8.

Myšlenkou kolapsoterapie bylo omezit přísun kyslíku do postižené plicí, a tak vyhubit živá mykobakteria. Kolapsoterapie byla prováděna i vícenásobně, až to vedlo k pleurálním adhezím, bránícím dalšímu léčebnému pneumotoraxu. Pokud již kolapsoterapie stav neřešila, indikovaly se torakoplastiky, spočívající v resekci několika žeber, vedoucí k dolehnutí hrudní stěny na plíci a opět omezení prokysličené postižené plicí. Následkem torakoplastik byly nejen deformace hrudní stěny, ale i kompenzatorní deformity páteře. S rozvojem rentgenového zobrazení a bronchoskopie ve 20. století byla léčba již více cílená a následovaly první plicní resekce. Od padesátých let je chirurgická léčba jen součástí terapie streptomycinem. V dalším období byly indikací plicní resekce jen komplikace TBC (recidivy onemocnění, hemoptýzy, empyém, píštěl, rozpad plicí, velké kavery, bronchiektázie, podezření z malignity). V poslední době v zemích vysoké prevalence je hlavním problémem resekce multirezistentních forem TBC. Obecně je snaha provádět resekce anatomické (lobektomie) a minimalizovat riziko pleurální kontaminace a píštěle [6,7].

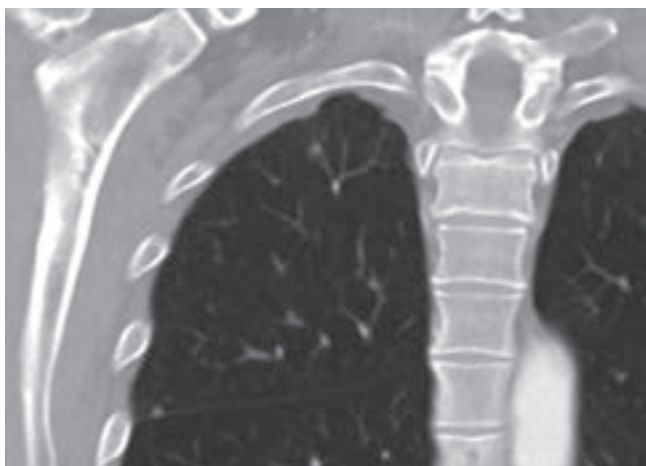
V našem souboru převažují uzavřené formy tuberkulózy, hlavně neověřené nálezy, u kterých však při zpětném pohledu bylo snad možné TBC předpokládat, ale nebyla prokázána provedenou metodikou. Chirurgie tak u nás přispívá k diagnostice a stále hraje roli i v léčbě tuberkulózy, resekci plic-

ního rozpadu, kavity, dekortikací. Je tak i potenciálně kurativní a může vést ke zkrácení antituberkulotické léčby. Zaznamenali jsme jeden současný výskyt tuberkulózy a plicního karcinomu. Tato koinkidence se odhaduje asi na 2 % [8]. Teorie vzniku adenokarcinomu v tuberkulózní „jizvě“ je historicky známa. V praxi ve většině případů není ale jasná chronologie, zda je nejprve TBC, následně karcinom, či naopak. Zvažovány jsou genetické faktory (EGFR mutace) této koexistence [8]. Ani v našem případě nešlo odlišit, čím nemocný onemocněl dříve. Jednou, ze šesti případů, jsme zaznamenali abdominální formu tuberkulózy. Mladý nemocný (vietnamské národnosti) byl operován pro domnělou apendicitidu. Stav se komplikoval píštělí a abscesem, pro které byl časně reoperován a byla provedena ileocékální resekce. Tuberkulóza byla stanovena z histologie preparátů – ulcerativní forma ileocékálně a miliární rozsev po peritoneu, kultivace i PCR byly negativní, QFT pozitivní. Plicní forma u pacienta nebyla prokázána. Incidence mimoplicní tuberkulózy v Evropě z poslední doby byla prezentována mezi 22–27 % [9,10]. Přesně prokázat abdominální postižení není možné. Výskyt je odhadován podle jiného průkazu TBC a abdominální symptomatologie, hlavně břišní bolesti. V recentní práci (Francie), v desetiletém období si abdominální operaci (7 resekci orgánu/9 biopsií) vynutil stav 16 z 21 nemocných, kdy bylo uvažováno o břišní TBC [11]. Zastoupení čistě abdomi-

Obrázek 2: PET CT – tumor horního laloku vpravo a pretracheální uzlina, před mediastinoskopií



Obrázek 3: CT zobrazení menšího ložiska při okraji horního laloku, zvažována metastáza (kolorektálního karcinomu), histologicky ověřen TBC komplex



nálního onemocnění bylo v této práci 38 % [11]. Z jiných prací se uvádí současně s abdominálním i plicní postižením v rozsahu 5–50 % [12,13,14].

Před érou antituberkulotik byla chirurgická léčba jedinou možností terapie. I přes nárůst multi-rezistentní tuberkulózy je v současnosti léčbou okrajovou. Traduje se, že riziko plicní resekce je pro tuberkulózu dnes srovnatelné s rizikem resekce pro plicní karcinom. A dále, že v rozvinutém světě je hlavní indikací plicní resekce karcinom a v rozvojovém je to tuberkulóza.

Přestože Česká republika patří mezi státy s nejnižší prevalencí TBC a podle plánu WHO má být TBC do r. 2050 vymýčena celosvětově, střízlivé odhady to nenaznačují. Zdroje WHO uvádějí, že mikroskopicky pozitivní jedinec je po dobu 2 let zdrojem infekce v průměru celosvětově pro 10 ex-

ponovaných jedinců ročně. Pravděpodobně se budeme i dále setkávat minimálně s jedinci s latentní formou tuberkulózy, kterou v současnosti trpí třetina celosvětové populace [15,16]. Jistě bude i docházet k aktivaci zánětu při imunitním oslabení osob s latentní TBC. Toto vyplývá i z analýzy našeho souboru, kdy polovina TBC operovaných v našem souboru měla současně pokročilé maligní onemocnění.

ZÁVĚR

Snahou práce bylo prezentovat operativu pacientů s tuberkulózou v širší míře. K práci se připojila polovina z oslovených pracovišť. Přes neúplný přehled je zřejmé, že v současné chirurgii naší země s nízkou prevalencí tuberkulóza představuje problém hlavně epidemiologický (izolace nemocného, ochrana ošetřujícího personálu). Komplikovaných plicních resekcí je minimum a ocenit je třeba fungující zázemí pneumologické péče.

LITERATURA

1. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163(9): 1009–1021.
2. Pomerantz M. Surgery for the Management of Mycobacterium Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections of the Lung. In: Shields TW, Licicero III J, Reed CE, Feins RH: *General thoracic surgery*. 7th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2009; pp 1251–1261.
3. American Thoracic Society, Center for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376–1395.
4. Krákorová G, Šafránek J, Chudáček Z, Daum O. TBC – téma stále aktuální. *Zdravotnické noviny, MF; Lékařské listy* 2006; 4:21–23.
5. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603–662.
6. Rifaat A, Ghaly MA, Sobhy E, Badr A, Metwally A. Pulmonary resection can improve treatment outcome in re-treatment pulmonary tuberculosis and its complications. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2014; 63:385–388.
7. Sadik Y, Soner G, Ahmet U, Seyda OK. Surgery offers high cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17:143–147.
8. Rihawi A, Huang G, Al-Hajj A, Bootwala Z. A case of tuberculosis and adenocarcinoma coexisting in the same lung lobe. *International Journal of Mycobacteriology* 2016; 5: 80–82.
9. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Tuberculosis/Pages/index.aspx>, Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015.

- Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015.
10. Ait-Belghiti F, Che D. Epidemiology of tuberculosis in France in 2013. *Bull Epidemiol Hebdo* 2015; 9-10:171-175.
 11. Fillion A, Deballon PO, Al-Samman S et al. Abdominal tuberculosis in a low prevalence country. *Médecine et maladies infectieuses* 2016; 46:140-145.
 12. Mamo JP, Brij SO, Enoch DA. Abdominal tuberculosis: a retrospective review of cases presenting to a UK district hospital. *QJM* 2013; 106:347-354.
 13. Burke KA, Patel A, Jayaratnam A, Thiruppathy K, Snooks SJ. Diagnosing abdominal tuberculosis in the acute abdomen. *Int J Surg* 2014; 12: 494-499.
 14. Bolukbas C, Bolukbas FF, Kendir T, Dalay RA, Akbayir N, Sokmen MH et al. Clinical presentation of abdominal tuberculosis in HIV seronegative adults. *BMC Gastroenterol* 2005; 5:21.
 15. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015; 372:2127-2135.
 16. Kubín M. Latentní tuberkulóza. *Stud Pneumol Phthiseol* 2016; 76(3):115-116.

Došlo: 6. 4. 2017

Adresa:

Doc. MUDr. Jarmil Šafránek, Ph. D.
Chirurgická klinika, LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň-Lochotín
Česká republika
e-mail: safranek@fnplzen.cz

85 let I. kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí, 1. LF UK a VFN (1932–2017)

V letošním roce slaví I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 85leté výročí svého založení. Vznikla z iniciativy prof. MUDr. Jaroslava Jedličky v roce 1932 jako Ústav pro studium tuberkulózy při Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Jednalo se o první zařízení sloužící pro výuku tuberkulózy v Československu. Ústav byl od roku 1932 do roku 1942 umístěn na Bulovce. Téhož roku musel být přemístěn do provizorní barákové nemocnice v Motole. Tam setrval až do roku 1945. Po osvobození Československa již jako I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí došlo k přestěhování do Kateřinské 19. Tehdy měla klinika 72 lůžek, která byla obsazena nemocnými s plicní tuberkulózou. Prof. Jedlička se spolupracovníky (doc. Petříkovou, doc. Levinským, doc. Macholdou a dalšími) prováděli rtg a bakteriologickou diagnostiku tuberkulózy, nemocní byli léčeni kurativním pneumotoraxem, byly prováděny torakoskopie s torakokaustikami na zvláštním chirurgickém sálku.

Prof. MUDr. Jaroslav Jedlička (nar. 31. 7. 1891 v Benešově, zemřel 14. 12. 1974 v Praze) se věnoval převážně tuberkulóze, rozsáhlá skripta „Tuberkulóza“ pro posluchače Lékařské fakulty UK vydal v roce 1950. Mezi jeho nejobdivovanější publikace patří monografie „Historie tuberkulózy“, ve které uvádí všechny historické prameny v původním znění. Byl velkým znalcem historie medicíny a díla Jana Evangelisty Purkyně.

Doc. MUDr. Jitka Petříková, CSc. (nar. 5. 3. 1911 v Plzni, zemřela 27. 8. 2000 v Praze) začala provádět první bronchoskopie, které se naučila u profesora Lemoina v Paříži. Po jejím odchodu do vinohradské nemocnice na její činnost navázali as. MUDr. Vasil Bohut a doc. MUDr. Vladimír Votava, CSc. Asistent Bohut se bronchoskopie naučil od prim. MUDr. Antonína Tománka, CSc.

Doc. MUDr. Ladislav Levinský (nar. 21. 4. 1912 Pnětluky u Loun, zemřel 27. 2. 1996 v Praze) převzal vedení kliniky po odchodu prof. Jedličky na odpočinek. Kromě tuberkulózy se zabýval plicními cévami a nasměroval vědeckou činnost kliniky do oblasti granulomatózních a intersticiálních plicních procesů. Přednostou kliniky byl od roku 1961 do roku 1978. Stal se světově uznávaným odborníkem na sarkoidózu a difuzní intersticiální plicní fibrózy. Znal se osobně s profesorem Löfgrenem, prof. Scaddingem a dalšími významnými světovými medicínskými osobnostmi. Uspořádal v Praze v roce 1971 V. mezinárodní konferenci

o sarkoidóze. Jeho bibliografie čítá 131 publikací, mimo jiné první pozorování efektu glukokortikoidů u dětské difuzní intersticiální plicní fibrózy (1953).

V oblasti sarkoidózy na jeho práci navázali as. MUDr. Vratislav Altmann a doc. MUDr. Vladimír Votava, CSc. Druhý jmenovaný patřil v roce 1987 k zakladatelům WASOG (Světová asociace pro sarkoidózu a jiné granulomatózy) v Miláně. V oblasti sarkoidózy publikoval řadu prioritních sdělení. Přednostou naší kliniky byl od roku 1990 do roku 1998.

Pneumologickou onkologii začali na klinice pěstovat doc. MUDr. František Macholda, CSc. (nar. 5. 7. 1915 ve Volyni, zemřel 10. 12. 1991 v Praze) a doc. MUDr. Otakar Měříčka, CSc. Nemocní s bronchogenním karcinomem byli demonstrováni na úterních seminářích kliniky za přítomnosti všech lékařů kliniky, onkologů a hrudních chirurgů. Většina bronchogenních karcinomů byla ověřena pouze cytologicky, což byla zásluha doc. Měříčky, který se pneumologickou cytologií dlouhodobě zabýval. Tuto metodu se naučil od MUDr. Petra Helbicha, CSc. U centrálních forem bronchogenních karcinomů byla možná histologická diagnóza z bronchobiopsií. Torakochirurgické výkony pro nemocné z I. kliniky tb a respiračních nemocí zajišťovala nejprve II. chirurgická klinika, později III. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN (prof. MUDr. František Řehák, DrSc., prof. MUDr. Pavel Pařko, DrSc.)

Bronchologickou část kliniky vedl po odchodu doc. Petříkové as. MUDr. Vasil Bohut. Začínali jsme pouze s rigidním instrumentariem s optikami. CT nebylo známo, proto bylo zakládáno pneumomediastinum (při bronchogenním karcinomu nebo sarkoidóze), při suspekci na bronchiektazie byla prováděna bronchografie jódovanou kontrastní látkou. U intersticiálních plicních procesů jsme jako jedni z prvních začali provádět bronchoalveolární laváže. Asistent Bohut byl vynikající broncholog, navíc mimořádně vzdělaný v zobrazovacích metodách. Měl navíc to, čemu se říká „diagnostický čich“. Byl vždy ochotný se podělit se spolupracovníky o své zkušenosti a znalosti. Pečlivě si vedl papírovou kartotéku z pneumologické a radiologické literatury.

I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí, 1. LF UK a VFN působila v Kateřinské ulici 19 od roku 1945 až do roku 2009. V roce 1999 na klinice vzniklo první Centrum pro intersticiální plicní procesy v České republice. Klinika měla 36 lůžek

a zvláštní oddělení pro nemocné s plicní tuberkulózou. Od roku 2009 do roku 2012 byla její činnost zredukována, nová lůžka v areálu Všeobecné fakultní nemocnice, U nemocnice 2 jsme získali v roce 2013. V současnosti má klinika 16 lůžek, 4 ambulance, velmi dobře vybavené Centrum plicní endoskopie, komplexní laboratoř pro vyšetření plicních funkcí a cytologickou laboratoř.

Na klinice probíhá pregraduální i postgraduální výuka, učitelé kliniky mají na starosti výuku studentů 3., 5. a 6. ročníku 1. LF UK. Na klinice probíhají pravidelné úterní klinické semináře, klinika připravuje krajské semináře, vědecko-vzdělávací schůze České pneumologické a ftizeologické společnosti, dvakrát připravila a koordinovala Evropskou školu respirační medicíny (ESRM) společně

s prof. Yernautem z Bruselu a prof. Goddardem z Montpellier.

Na klinice se řídíme zásadami stanovenými jejím zakladatelem prof. Jedličkou, které znějí: „Vše pro nemocného člověka, vše pro studenty, úzká mezioborová spolupráce, zavádění nových metod, vědecké publikace“.

Doufáme, že v dalších letech klinika bude dále tyto zásady plnit a těšíme se na další spolupráci s pracovišti 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice.

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
a spolupracovníci

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 rozbohem 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 uveďte 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 vyžádání 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 výtky se posílají hlavnímu 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 vyzooměn 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 vpravopis podle progresivní verze (v případech zkrácení rukopisu bude vyžádán autorův souhlas). U přehledných článků, původních prací a krátkých sdělení zašle redakce již vsazený 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 zaslejte 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 l) 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 zkratk 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 zachování stručnosti co nejvíce informativnější. 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 nevkládějte 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 křesťanských jmen autorů, plný název citované práce, event. podnázev práce v jazyce originálu, název časopisu uznávanou 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 mezera.

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 nepřesoupej 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 a 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 symposia 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