

ISSN 1213-810X
ČÍSLO 2

STUDIA

DUBEN 2022
ROČNÍK 82

PNEUMOLOGICA
ET PHTHISEOLOGICA

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

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

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
† Prof. MUDr. Peter Krištůfek, 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 Sova, Ph.D.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

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

Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Vychází šestkrát ročně. Předplatné na rok 300,- Kč/12,- €

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

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

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

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

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

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

P. Zúna: CHOPN v čase pandémie covid-19	39
K. Brat, J. Kouřil, K. Hejduk, N. Král, J. Skříčková, S. Kos, I. Čierná Peterová, O. Ngo, L. Mandelová, O. Májek, V. Koblížek: Projekt „Časný záchyt chronické obštrukční plicní nemoci v rizikové populaci“ – jaké jsou průběžné výsledky?	41
V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšová: Pohledy pneumocytologa 4: rapid on-site evaluation (ROSE) v bronchologii	49
K. Brat, V. Koblížek: Stanovení prognózy pacienta s CHOPN – význam pro klinickou praxi a jak na to	55
M. Salavec: Infekce SARS-CoV-2 a kožní projevy. Naše zkušenosti z post-covid ambulance	64
I. Solovič, J. Švecová: Problematika tuberkulózy v krajinách Európskej únie a na Slovensku aktuálne	72
P. Jakubec: Vzpomínka na profesora MUDr. Oldřicha Ošťádal, CSc.	75
Š. Laššán, I. Solovič: Odišla významná osobnosť slovenskej pneumológie a fizeológie	76

Contents

P. Zúna: COPD at the time of the COVID-19 pandemic	39
K. Brat, J. Kouřil, K. Hejduk, N. Král, J. Skříčková, S. Kos, I. Čierná Peterová, O. Ngo, L. Mandelová, O. Májek, V. Koblížek: The project Early Detection of COPD in High-Risk Populations – What are the preliminary results?	41
V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšová: Pulmonary cytopathologist's perspectives: rapid on-site evaluation in bronchology	49
K. Brat, V. Koblížek: Predicting the prognosis of COPD patients – the impact for clinical practice and how to do it	55
M. Salavec: SARS-CoV-2 infection and skin manifestations. Our experiences with post-COVID-19 monitoring	64
I. Solovič, J. Švecová: Actual problems of tuberculosis in European Union countries and in Slovakia	72
P. Jakubec: Remembering Prof. MUDr. Oldřich Ošťádal, CSc.	75
Š. Laššán, I. Solovič: A distinguished personality in Slovak pulmonology and phthiology passed away	76

CHOPN v čase pandemie covid-19

P. Zúna

Klinika pneumologie, 3. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

V prosinci 2019 se život navždy změnil k nepoznání, v Číně byl zaznamenán první případ nákazy covid-19. Z počátku byla pouze prázdnota. Nebyly informace, cílená léčba, očkování ani ochranné pomůcky. Lékaři se ocitli v situaci válečné medicíny a museli dělat nevyhnutelná rozhodnutí, která se často pohybovala na hranici jejich morálních a etických norem. Použití některých empirických léčebných režimů bylo hnáno spíše zoufalstvím než medicínou založenou na důkazech. Svět se změnil k nepoznání. A i přes to všechno se díky bezprecedentnímu celosvětovému úsilí, přesahujícím běžné politické a ekonomické zájmy jednotlivých národů, podařilo dosáhnout stabilizace situace. Dnes již máme doporučené postupy, léčbu i očkování. Život jde dál.

V České republice byl zaznamenán první případ nákazy covid-19 dne 1. března 2020. Nyní se již nacházíme v šesté vlně pandemie. Celkem bylo zaznamenáno přes 3,5 milionu případů a onemocnění stálo život více než 38 tisíc pacientů, což je pro srovnání podobné číslo jako úmrtí v souvislosti s bronchogenním karcinomem za posledních 7 let. V současné době je plně očkováno přes 6,8 milionu obyvatel ČR (63,9 %). Vlivem extenzivních epidemiologických opatření bylo ve větší či menší míře zabráněno zahlcení zdravotnického systému a tato opatření bezpochyby zachránila nespočet lidských životů. Tyto restriktce však z dlouhodobého hlediska přinesou nemalou zdravotní daň. Nejde pouze o ztrátu pacientů z dispenzarizace a opožděnou diagnostiku nových onemocnění, ale zejména o dramatické zhoršení kardiovaskulární zdatnosti a tolerance zátěže. S tím jde ruku v ruce prohloubení sedavého způsobu života a nárůst tělesné hmotnosti, který může sám o sobě zapříčinit vznik dušnosti čistě z mechanických příčin. Mnoho pacientů se tak dostává do začarovaného „kruhu dušnosti“, kdy snížená tolerance zátěže vede vlivem negativní emoční vazby k podvědomému vyhýbání se fyzickým aktivitám, což ve výsledku znamená další prohloubení dekonidice. Ve skutečnosti se tedy jedná o spirálu se sestupnou tendencí.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je preventabilní a léčitelné onemocnění, ale pouze za podmínky, že o něm pacient ví. Odhadovaná prevalence v populaci je 7–8 %, nicméně v plicních ambulancích je dispenzarizováno pouze kolem 250 ti-

síc pacientů. Více než polovina tedy o své diagnóze neví. Právě na tyto pacienty cílí pilotní screeningový program časného zachytu onemocnění u rizikové populace, který běží od dubna 2018. Za rizikové osoby jsou považováni kuřáci se zátěží 10 a více balíčkoroků, ve věku 40–69 let, kteří trpí zátěžovou dušností z nejasné příčiny.

Hlavním rizikovým faktorem v podmínkách střední Evropy je kuřáctví, které je jako příčina onemocnění uváděno až v 70 % případů. Prevalence kuřáctví v České republice je dle průzkumu Státního zdravotního ústavu z roku 2019 kolem 24,9 % obyvatel starších 15 let. Ve srovnání s rokem 2018 došlo k poklesu o 3,6 %. Velmi významný je tento pokles zejména ve věkové skupině 15–24 let, kde došlo v rozmezí let 2017–2019 ke snížení prevalence až o 8 %. Toto je příznivým signálem do budoucna, který se doufejme pozitivně promítne v incidenci CHOPN i bronchogenního karcinomu.

Stran léčby CHOPN došlo v posledních deseti letech k několika zásadním změnám, které nelze nazvat jinak než malými revolucemi. Před rokem 2016 byla standardem udržovací léčby inhalační kombinace IKS + LABA. Toto však dramaticky změnila studie FLAME, která srovnávala roční počet exacerbací u pacientů s IKS + LABA a duální bronchodilatační léčbou LABA + LAMA. Ve skupině pacientů léčených duální bronchodilatací došlo až k 11% snížení počtu exacerbací ve srovnání se skupinou s inhalačním kortikosteroidem. Takto významný výsledek záhy vedl k odklonu od inhalačních kortikoidů a novým standardem se stala duální bronchodilatace LABA + LAMA.

Z dnešního pohledu je výsledek studie FLAME snadno vysvětlitelný. Ze studie byli vyřazeni všichni pacienti s jakoukoliv historií bronchiálního astmatu, alergické rhinitis, bronchiektáziemi a periferní eozinofilii > 600/mm³. Do studie rovněž nebyli zařazeni pacienti s počátkem onemocnění před 40. rokem života. Ze zařazených pacientů bylo pouze 19 % tzv. častých exacerbátorů (621 pacientů ≥ 2 exacerbace za rok, 2 664 mělo pouze 1 exacerbaci za rok). Jednalo se tedy o skupinu poměrně stabilních pacientů, u kterých se dalo očekávat, že budou profitovat z duální bronchodilatační léčby. Přirozeným vývojem byla myšlenka léčit pacienty rovnou inhalační trojkombinací IKS + LABA + LAMA.

V roce 2018 byly publikovány výsledky studie IMPACT, která srovnávala roční počet středně těžkých a těžkých exacerbací u pacientů léčených inhalační trojkombinací IKS + LABA + LAMA oproti skupině léčené dvojkombinací léčbou (LABA + LAMA, nebo IKS + LABA). Ve skupině s trojkombinací léčbou bylo dosaženo 15% snížení počtu exacerbací za rok (0,91 proti 1,07).

Studie TRIBUTE rovněž srovnávala roční počet středně těžkých a těžkých exacerbací u pacientů léčených inhalační trojkombinací IKS + LABA + LAMA, nicméně do kontrolní skupiny byli zařazeni pouze pacienti léčení duální bronchodilatační léčbou LABA + LAMA. Stejně jako ve studii IMPACT bylo dosaženo 15% snížení počtu exacerbací ve skupině s trojkombinací (0,50 proti 0,59).

Terapie inhalačními kortikosteroidy je však u pacientů s CHOPN spojena se zvýšeným rizikem infekční pneumonie, proto se další práce zaměřovaly zejména na identifikaci podskupin pacientů, kteří mají z této léčby největší klinický benefit. V rámci studie SUNSET, zaměřené na deeskalaci léčby (tedy vysazení inhalační kortikoterapie), byla jako významný marker identifikována eozinofilie v periferní krvi. U pacientů s počtem eozinofilů nad $300/\text{mm}^3$ byla kortikoterapie v případě nedostatečného efektu duální bronchodilatace jasně indikována. Naopak u pacientů s počtem eozinofilů méně než $100/\text{mm}^3$ byla inhalační kortikoterapie spíše nedoporučena (zejména u těch s anamnézou opakovaných pneumonií). Následně práce poté jako další skupinu vhodnou pro inhalační kortikoterapii identifikovaly časté exacerbátory (2 a více exacerbací za rok) a pacienty s překryvným fenotypem CHOPN s bronchiálním astmatem (tzv. ACO). Aktuální výzkumné snahy vedou zejména k časnému záchytu onemocnění, identifikaci nových biomarkerů a nefarmakologické léčbě.

Stran doporučených postupů se z celosvětového pohledu jako hlavní dokument jeví aktuální strategie Globální iniciativy pro léčbu chronické ob-

strukční plicní nemoci (GOLD), nicméně je třeba mít na paměti, že se nejedná o „guideline“ v pravém slova smyslu, ale spíše o doporučení expertní skupiny. Rovněž je třeba si uvědomit, že systém péče o pacienty s CHOPN je ve světě jiný než u nás. Zatímco ve Velké Británii nebo v USA je péče velké části pacientů v rukou praktických lékařů (často bez možnosti spirometrie), u nás je péče výhradně v rukou pneumologů. Toto se významným způsobem promítá do národních doporučených postupů, kde je kladen velký důraz na funkční vyšetření plic, a zejména precizní fenotypizaci onemocnění a s ní spojenou cílenou léčbou. Rovněž je třeba poznamenat, že jako pneumologové máme nižší toleranci k přítomnosti symptomů. Zatímco GOLD ve skupině A a C „toleruje“ dušnost mMRC 0–1, podle českých doporučených postupů do skupiny A a C spadají pouze pacienti s mMRC 0. Pacienti s nepřiměřenou zátěžovou dušností mMRC ≥ 1 jsou již považováni za symptomatické a řadíme je do skupiny B, respektive D. Český doporučený postup pro léčbu CHOPN by nám tedy měl být nadřazeným dokumentem. V neposlední řadě je třeba neustále připomínat, že CHOPN není černobílá, ale velice heterogenní onemocnění s barvitým klinickým projevem. Mezi takzvanými „jasnými CHOPN“ se stále skrývá mnoho pacientů s bronchiální hyperreaktivitou a eozinofilním zánětem v dýchacích cestách. Typicky jde o starší pacienty s letitou anamnézou kouření, kteří dostali nálepku CHOPN bez řádně provedené diagnostiky.

Závěrem bych rád všechny vyzval k odvaze a odpovědnosti. Nenechme se v této nelehké, hektické době zatlačit do kouta a nerezignujme na základní pilíře péče o pacienty s respiračními onemocněními. Kvalita by vždy měla mít přednost před kvantitou. Správná inhalační technika, protikuřácká intervence a přiměřená fyzická aktivita v podobě chůze má často větší efekt než bezhlavá preskripce maximální farmakoterapie.

Projekt „Časný záchyt chronické obstrukční plicní nemoci v rizikové populaci“ – jaké jsou průběžné výsledky?

K. Brat^{1,2,3,4}, J. Kouřil², K. Hejduk^{2,4}, N. Král⁵, J. Skříčková^{1,4}, S. Kos⁶, I. Čierná Peterová⁷, O. Ngo^{2,4}, L. Mandelová², O. Májek^{2,4}, V. Koblížek^{2,8,9}

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno;

²Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha;

³International Clinical Research Center, FN u sv. Anny, Brno;

⁴Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno; ⁵Ústav všeobecného lékařství, 1. LF UK, Praha;

⁶Česká aliance proti chronickým respiračním onemocněním;

⁷Plicní ambulance MUDr. Ivana Čierná Peterová, s. r. o., Brandýs nad Labem;

⁸Plicní klinika, FN Hradec Králové; ⁹LF UK v Hradci Králové

SUMMARY

The project Early Detection of COPD in High-Risk Populations – What are the preliminary results?

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a serious and progressive disease that is highly underdiagnosed. In the Czech Republic, a pilot project named Early Detection of COPD in High-Risk Populations was initiated in 2018 by the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. The project aims to identify new patients with COPD in a pre-defined risk population (age 40–69 years, smoking history ≥ 10 pack-years and exertional dyspnea). A patient from the high-risk population can enter the program via a general practitioner's (GP) referral or via a public part of the program. A pulmonologist conducts a questionnaires-based symptom survey and lung function tests; in case of a positive screening, a series of complementary examinations is completed. The interim data (as of November 11, 2021) showed that out of 728 patients examined, 36.7 % were newly diagnosed with COPD. The proportions of new COPD diagnoses were 25.7 % among those referred by GPs, 42.4 % among individuals from the public program and as much as 54.4 % among patients meeting the criteria for lung cancer screening. We concluded that the current form of the Early Detection of COPD in High-Risk Populations pilot project is extremely effective. The final evaluation will be performed in late 2022.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, screening, at-risk population, early diagnosis, smoking, general practitioner

SOUHRN

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je závažné a progresivní onemocnění, které je značně poddiagnostikované. V České republice byl v roce 2018 spuštěn pilotní projekt s názvem „Časný záchyt chronické obstrukční plicní nemoci v rizikové populaci“, řízený Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Cílem projektu je aktivní vyhledávání pacientů s CHOPN v předem definované rizikové populaci. Pacient z rizikové populace (věk 40–69 let, cigaretová zátěž ≥ 10 balíčkoroků a dušnost při námaze) vstupuje do projektu doporučením od praktického lékaře (PL) nebo na základě informační kampaně z veřejné části programu. Pneumolog provádí dotazníkové šetření a funkční vyšetření plic s cílem odhalit CHOPN; v případě pozitivního screeningu pak doplňuje sérii dalších vyšetření. Průběžná data z projektu (ke dni 11. 11. 2021) ukazují, že záchyt CHOPN na vzorku 728 pacientů byl 36,7 %. U pacientů přicházejících od PL byl podíl pacientů s nově diagnostikovanou CHOPN 25,7 %, u pacientů z veřejné části programu to bylo až 42,4 %. U pacientů současně splňujících kritéria pro screening karcinomu plic byl podíl pacientů s nově diagnostikovanou CHOPN 54,4 %. Dosavadní výsledky „Programu časného záchytu CHOPN v rizikové populaci“ naznačují vysokou detekční míru a potenciální efektivitu při vyhledávání CHOPN v této cílové populaci. Projekt bude finálně vyhodnocen koncem roku 2022.

Klíčová slova: chronická obstrukční plicní nemoc, časný záchyt, riziková populace, diagnostika, kouření, praktický lékař

ÚVOD

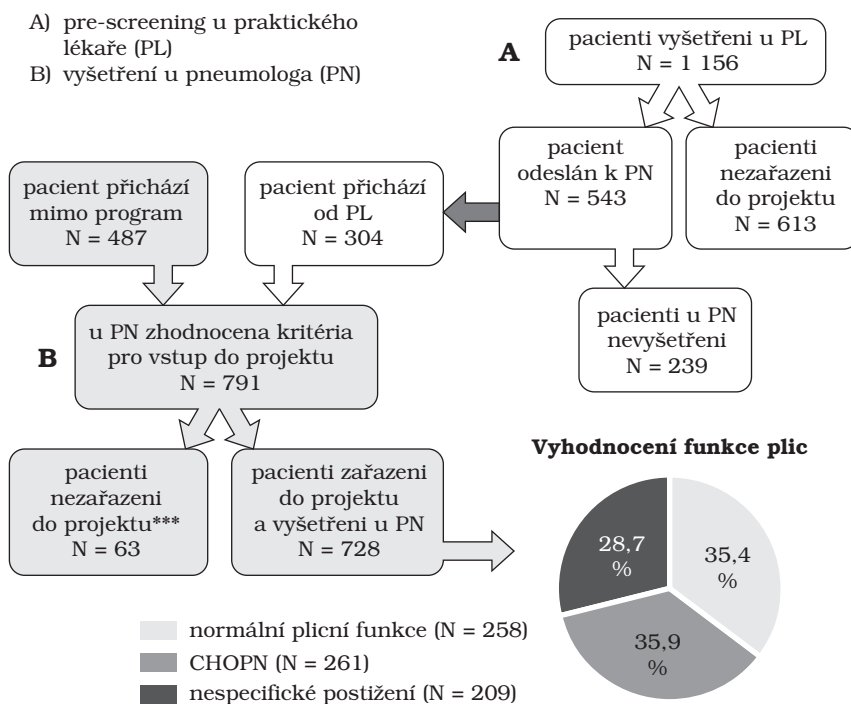
Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je závažné chronické a progresivní onemocnění dolních dýchacích cest a plic [1]. CHOPN je ve světě značně poddiagnostikovaná nozologickou jednotkou, která může dlouhou dobu probíhat latentně, a unikat tak pozornosti pacienta i zdravotnických pracovníků [2–4]. Současná prevalence onemocnění CHOPN v České republice je na základě administrativně dostupných dat odhadována na přibližně 700 tisíc pacientů [5]. Drtivá většina nemocných je, mimo jiné v důsledku preskripčního omezení inhalační medikace na plicní lékaře, v dispenzární péči plicních specialistů. Reálný počet nemocných v trvalé péči pneumologů je však významně menší než výše uvedené odhady – pouze 230–250 tisíc pacientů [6].

Jak bylo uvedeno výše, systém zdravotní péče o pacienty s CHOPN je v ČR založen na spolupráci mezi praktickým lékařem a pneumologem [7,8]. Nejúčinnějším nástrojem pro zpomalení progresu CHOPN je maximální možné omezení expozice inhalačním rizikům, a to v každém věku. Nejde jen o kouření, ale rovněž o pracovní rizika. CHOPN způsobená či spoluzpůsobená dlouhodobou expozicí škodlivým částicím ve vdechovaném ovzduší během práce nebo v domácím prostředí představuje, dle zahraničních údajů, nejméně 20 % případů [7]. Zároveň platí, že zanechání kouření v časném stadiu CHOPN je zdaleka nejúčinnějším léčebným opatřením, které má vliv i na redukovanou mortalitu pacientů [9, 10]. Čím dříve jsou tedy pacienti s CHOPN identifikováni/diagnostikováni, tím je větší šance na cílené působení směrem k eliminaci rizik. Eliminace inhalačních rizik má pak reálný po-

tenciál k omezení progresu onemocnění, redukcí deklinace plicních funkcí a snížení rizika mortality.

Programy na necílený screening CHOPN v neselektované dospělé populaci celosvětově nejsou doporučovány [2]. Naopak cílená detekce nových případů CHOPN u symptomatických osob v inhalačním riziku se zdá být efektivní [2–4]. Právě na posouzení možností a na bližší specifikaci optimální cílové skupiny pro detekci časných stadií onemocnění je zaměřen pilotní projekt s názvem „Časný záchyt chronické obstrukční plicní nemoci v rizikové populaci“, na kterém od roku 2017 spolupracuje pracovní skupina České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP, Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP a Národního screeningového centra Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Nejedná se o všeobecný screeningový program, nýbrž o program založený na aktivním vyhledávání pacientů s CHOPN v předem definované rizikové populaci.

Obrázek 1: Vstup pacientů do projektu



Legenda k tabulce 1:

- 1 Jeden „balíčkorok“ se rovná kouření po jeden rok o průměrně vykouřených dvaceti cigaretách denně.
- 2 Do indexu není zahrnuta CHOPN. Počet komorbidit: 18; rozsah hodnot: 0–32.
- 3 Statistická významnost rozdílů v kategoriálních proměnných byla hodnocena pomocí Chí-kvadrát testu. Jako hladina statistické významnosti bylo použito $\alpha = 0,05$.
- 4 Pro spojité proměnné byl použit Mann-Whitneyův test. Jako hladina statistické významnosti bylo použito $\alpha = 0,05$.

Tabulka 1: Charakteristiky pacientů splňujících kritéria podle možností zařazení do projektu

		Pacienti zařazení do projektu (N = 728)				p-hodnota
		Pacient přichází od praktického lékaře (N = 249)		Pacient přichází mimo program (N = 479)		
		N	%	N	%	
Pohlaví	muži	147	59,0 %	277	57,8 %	0,754 ³
	ženy	102	41,0 %	202	42,2 %	
Věk	40–44	28	11,2 %	38	7,9 %	0,001 ³
	45–49	44	17,7 %	53	11,1 %	
	50–54	53	21,3 %	86	18,0 %	
	55–59	46	18,5 %	72	15,0 %	
	60–64	45	18,1 %	115	24,0 %	
	65–69	33	13,3 %	115	24,0 %	
	Průměr (směr. odchylka)	54,7 (8,0)		57,6 (8,0)		< 0,001 ⁴
Balíčkoroky ¹	10–19	57	22,9 %	83	17,3 %	0,3063
	20–29	69	27,7 %	137	28,6 %	
	30–39	60	24,1 %	124	25,9 %	
	40–49	32	12,9 %	81	16,9 %	
	≥ 50	31	12,4 %	54	11,3 %	
	Průměr (směr. odchylka)	31,5 (16,2)		32,7 (16,9)		0,288 ⁴
Kouření a další rizika	Pacient stále kouří	194	77,9 %	315	65,8 %	0,001 ³
	Pacient má jiné riziko	2	0,8 %	30	6,3 %	
	Pacient stále kouří a má další riziko	25	10,0 %	60	12,5 %	
	Pacient již nekouří a nemá další riziko	28	11,2 %	74	15,4 %	
Body Mass Index	Těžká podvýživa	0	0,0 %	0	0,0 %	0,007 ³
	Podváha	1	0,4 %	3	0,6 %	
	Ideální váha	77	30,9 %	100	20,9 %	
	Nadváha	69	27,7 %	155	32,4 %	
	Obezita I. stupně	64	25,7 %	124	25,9 %	
	Obezita II. stupně	32	12,9 %	60	12,5 %	
	Obezita III. stupně	6	2,4 %	37	7,7 %	
Komorbidní index CCI ²	0	185	74,3 %	295	61,6 %	0,006 ³
	1	46	18,5 %	121	25,3 %	
	2	12	4,8 %	40	8,4 %	
	3 a více	6	2,4 %	23	4,8 %	
Diagnóza	Normální plicní funkce	108	43,4 %	150	31,3 %	< 0,001 ³
	CHOPN	64	25,7 %	203	42,4 %	
	Nespecifické postižení	77	30,9 %	126	26,3 %	

Tento pilotní projekt byl vybrán Národní radou pro implementaci a řízení programů časného zachytu onemocnění, poradního orgánu MZ ČR, jako součást implementačního výzkumu realizovaného za účelem ověření realizovatelnosti programu v podmínkách českého zdravotnictví. Projekt podporuje realizaci cílů Národní strategie ochrany a podpory zdraví a prevence nemocí – Zdraví 2020 a je podpořen z Operačního programu Zaměstnanost.

METODIKA

Oslovení pacientů probíhá prostřednictvím spolupracujících praktických lékařů, kteří provádějí tzv. pre-screening (vyhledávají osoby splňující riziková kritéria), a prostřednictvím informační kampaně, cílené jak na odbornou, tak zejména laickou veřejnost.

Praktický lékař (PL) identifikuje osoby, které mají v anamnéze kouření a mají 40–69 let. Pacienti mohou být osloveni osobně, např. při preventivní prohlídce, nebo při jiném kontaktu s pacientem, např. administrativním (vydání potvrzení), nebo při návštěvě z důvodu jiné nemoci, případně jsou aktivně (elektronicky) vyhledáni v kartotéce. Praktický lékař tyto osoby informuje o probíhajícím pilotním projektu a zjistí doplňující informace, díky kterým určí rizikové osoby (věk 40–69 let, cigaretová zátěž více jak 10 balíčkoroků a dušnost při rychlejší chůzi po rovině či klidné chůzi do schodů do prvního či druhého patra bez jiné zjevné příčiny). Tyto rizikové osoby praktický lékař následně odešle k pneumologovi zapojenému do projektu. Ten jim poskytne podrobnější vysvětlení a zajistí podpis informovaného souhlasu.

Pacienti se mohou k pneumologovi objednat i přímo, na základě informací o projektu z informační kampaně nebo na doporučení lékaře, který není do projektu zapojen. Pneumolog vždy ověří vstupní kritéria, a pokud jsou splněna, zařadí pacienta do projektu. Všechny osoby přicházející k pneumologovi v rámci projektu (od praktického lékaře či z veřejného programu) jsou rovnocenné, je nicméně možné tyto podskupiny analyzovat zvlášť.

Vyšetření pacientů zařazených do projektu v ambulancích pneumologů zahrnuje semikvantitativní hodnocení symptomů CHOPN pomocí dvou validovaných nástrojů, kterými jsou britská škála mMRC (modifikovaná škála Medical Research Council) pro semikvantitativní zhodnocení dušnosti a dotazník symptomů CHOPN, nazvaný CAT (COPD As-

essment Test) [1,6,7]. Klinické vyšetření pak zahrnuje provedení funkčního vyšetření plic pomocí post-bronchodilatační spirometrie, bodypletysografie a vyšetření transferfaktoru. Všechny tři testy jsou provedeny minimálně po 20 minutách od podání krátkodobě působícího inhalačního bronchodilatancia (obvykle salbutamolu). Pomocí funkčních testů je pneumolog schopen popsat nejen přítomnost CHOPN, ale i určit její závažnost a orientačně i fenotyp nemoci (emfysematický nebo bronchitický). Pneumolog dále zhodnotí potřebu dalších klinických vyšetření, jakými jsou vyšetření hladiny alfa-1-antitrypsinu v séru, krevního obrazu, FeNO apod.

U osob, u kterých je prokázána CHOPN, je zvaženo zahájení léčebné intervence a zavedení režimových opatření s cílem co nejvíce eliminovat rizikové faktory (zejména kouření) zodpovědné za další progresi CHOPN. U osob, u kterých bylo konstatováno nespecifické plicní postižení, je doporučena po půl roce kontrola plicních funkcí. Pacienti s potvrzenou diagnózou mají absolvovat kontrolu s klinickým a funkčním vyšetřením po 12 měsících.

Sběr dat je zajištěn elektronicky a je spravován pomocí nástroje REDCap hostovaného na ÚZIS [11,12]. REDCap (Research Electronic Data Capture) je bezpečná webová platforma, navržená pro elektronický sběr dat tak, aby poskytovala intuitivní rozhraní pro zajištění sběru a kontroly dat, prostředí pro sledování manipulace s daty, automatizované exporty kompatibilní se základními programy pro analýzu dat a procedury pro integraci a interoperabilitu dat s externími zdroji [11,12].

Organizace sběru dat a souhlasů se zpracováním osobních údajů zařazených pacientů umožňují podrobné analytické zpracování údajů z projektu s dalšími relevantními datovými zdroji Národního zdravotnického informačního systému (NZIS), vedeného ÚZIS. Technologickou stránku projektu, tedy sběr, uložení a zálohování dat zajišťuje rovněž ÚZIS.

Data k této průběžné analýze jsou vyhodnocena ke dni 11. 11. 2021. Průběžné výsledky jsou prezentovány formou popisné statistiky, počty pacientů jsou popsány pomocí počtu validních pacientů, relativní četnosti jsou vyjádřeny v procentech. Spojitá data jsou popsána pomocí průměru a směrodatné odchylky (\pm SD). Statistická významnost rozdílů v kategoriálních proměnných byla hodnocena pomocí Chí-kvadrát testu. Pro spojitě proměnné byl použit Mann-Whitneyův test. Jako hladina statistické významnosti bylo použito $\alpha = 0,05$. Výpočty byly provedeny pomocí statistického softwaru IBM SPSS Statistics 26.

Legenda k tabulce 2:

- ¹ Jeden „balíčkorok“ se rovná kouření po jeden rok o průměrně vykouřených dvaceti cigaretách denně.
- ² Do indexu není zahrnuta CHOPN. Počet komorbidit: 18; rozsah hodnot: 0–32.
- ³ Statistická významnost rozdílů v kategoriálních proměnných byla hodnocena pomocí Chí-kvadrát testu. Jako hladina statistické významnosti bylo použito $\alpha = 0,05$.

Tabulka 2: Charakteristiky pacientů splňujících kritéria pro screening karcinomu plic a ostatních zařazených pacientů

		Pacienti zařazení do projektu (N = 728)				p-hodnota ³
		Pacient splňující kritéria pro screening karcinomu plic (N = 362)		Ostatní zařazení pacienti (N = 366)		
		N	%	N	%	
Pohlaví	muži	210	58,0 %	214	58,5 %	0,900
	ženy	152	42,0 %	152	41,5 %	
Věk	40–44	–	–	66	18,0 %	–
	45–49	–	–	97	26,5 %	
	50–54	–	–	139	38,0 %	
	55–59	93	25,7 %	25	6,8 %	
	60–64	137	37,8 %	23	6,3 %	
	65–69	132	36,5 %	16	4,4 %	
	Průměr (směr. odchylka)	62,7 (4,2)		50,5 (6,4)		–
Balíčkoroky ¹	10–19	–	–	140	38,3 %	–
	20–29	88	24,3 %	118	32,2 %	
	30–39	104	28,7 %	80	21,9 %	
	40–49	98	27,1 %	15	4,1 %	
	≥ 50	72	19,9 %	13	3,6 %	
	Průměr (směr. odchylka)	40,5 (17,7)		24,1 (160,6)		–
Kouření a další rizika	Pacient stále kouří	256	70,7 %	253	69,1 %	0,903
	Pacient má jiné riziko	17	4,7 %	15	4,1 %	
	Pacient stále kouří a má další riziko	40	11,0 %	45	12,3 %	
	Pacient již nekouří a nemá další riziko	49	13,5 %	53	14,5 %	
Body Mass Index	Těžká podvýživa	0	0,0 %	0	0,0 %	0,102
	Podváha	3	0,8 %	1	0,3 %	
	Ideální váha	93	25,7 %	84	23,0 %	
	Nadváha	124	34,3 %	100	27,3 %	
	Obezita I. stupně	81	22,4 %	107	29,2 %	
	Obezita II. stupně	40	11,0 %	52	14,2 %	
Obezita III. stupně	21	5,8 %	22	6,0 %		
Komorbidní index CCI ²	0	204	56,4 %	276	75,4 %	< 0,001
	1	103	28,5 %	64	17,5 %	
	2	32	8,8 %	20	5,5 %	
	3 a více	23	6,4 %	6	1,6 %	
Diagnóza	Normální plicní funkce	87	24,0 %	171	46,7 %	< 0,001
	CHOPN	197	54,4 %	70	19,1 %	
	Nespecifické postižení	78	21,5 %	125	34,2 %	

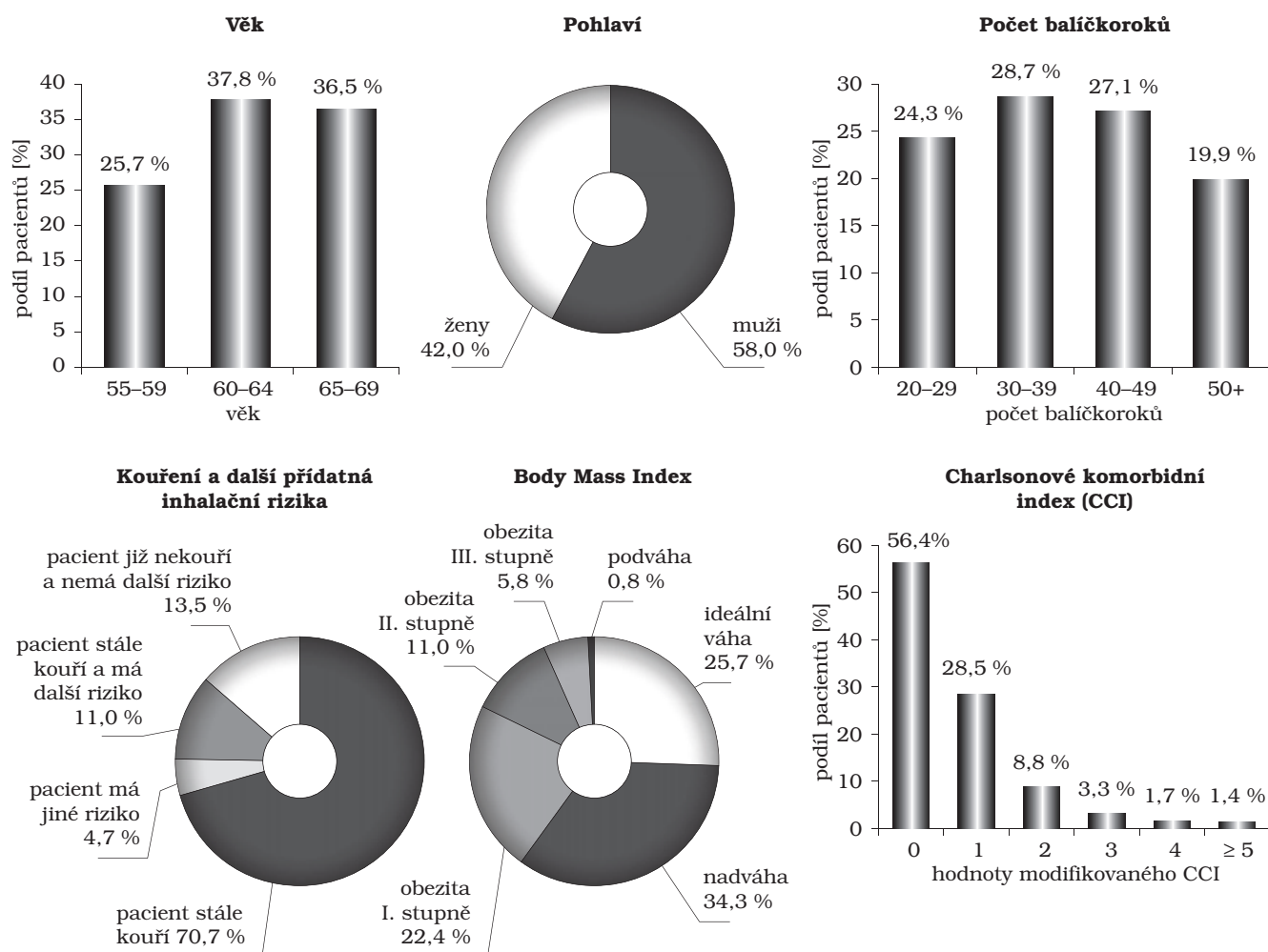
VÝSLEDKY

Do pilotního projektu časného záchytu CHOPN bylo ke dni 11. 11. 2021 zařazeno 728 pacientů (obrázek 1). U 261 pacientů (35,4 %) byla nově diagnostikována CHOPN, u 209 pacientů (28,7 %) nespecifické postižení plic. 21 pacientů s nespecifickým postižením plic podstoupilo kontrolní vyšetření, při kterém byla CHOPN diagnostikována šesti dalším pacientům. Celkem tak byla CHOPN odhalena u 267 pacientů (36,7 %). U pacientů přicházejících od PL byl podíl pacientů s nově diagnostikovanou CHOPN 25,7 %. U pacientů přicházejících z veřejného programu to bylo až 42,4 %. Ve srovnání s pacienty přicházejícími od PL můžeme u pacientů přicházejících z veřejného programu sledovat zejména vyšší průměrný věk (57,6 vs. 54,7 let; $p < 0,001$), signifikantně vyšší podíl osob s nadváhou nebo obezitou (78,5 % vs. 68,7 %; $p = 0,007$)

a signifikantně vyšší podíl osob s nejméně 1 komorbiditou (38,5 % vs. 25,7 %; $p = 0,006$) (tabulka 1). Význam má i kontrolní vyšetření u pacientů, u kterých bylo při prvním vyšetření konstatováno nespecifické plicní postižení (= nespecifická porucha plicních funkcí, nesplňující kritéria pro CHOPN). V této populaci pacientů bylo z 21 osob diagnostikováno dalších šest pacientů s recentní CHOPN (29 %).

Údaje nasbírané v rámci tohoto pilotního projektu poskytují i zajímavý vhled pro komplexní organizaci péče o pacienty s rizikem plicního karcinomu. Z celkového počtu 728 zařazených pacientů splňovalo kritéria pro případný screening karcinomu plic (věk 55+ let, cigaretová zátěž nejméně 20 balíčkoroků) 362 pacientů (tedy polovina osob). U pacientů splňujících kritéria pro screening karcinomu plic byl podíl pacientů s nově diagnostikovanou CHOPN signifikantně vyšší, a to výrazně

Obrázek 2: Charakteristiky pacientů splňujících kritéria pro screening karcinomu plic



(54,4 %), u ostatních zařazených pacientů to bylo 19,1 % ($p < 0,001$). Pacienti, kteří by splňovali kritéria pro screening karcinomu plic, byli v průměru starší, měli signifikantně více komorbidit ($p < 0,001$) a vyšší tabákovou nálož (tabulka 2; obrázek 2).

DISKUZE

Průběžné výsledky projektu „Časného záchytu chronické obstrukční plicní nemoci v rizikové populaci“ ukazují, že program je potenciálně velmi efektivní při identifikaci pacientů s CHOPN [13]. Záchyt nových pacientů s CHOPN je vyšší než jedna třetina vyšetřených osob. Jedná se o vůbec první data z ČR týkající se této problematiky. Současně můžeme konstatovat, že průběžná data z našeho pilotního projektu jsou minimálně srovnatelná s předchozími pracemi ze světa. V práci španělských autorů z oblasti primární péče byla zjištěna prevalence CHOPN na úrovni 24,3 % v populaci osob ve věku nad 45 let a s bývalou či trvající kuřáckou anamnézou [14]. V jiné španělské práci, provedené v Barceloně v prostředí lékáren, byl záchyt nových diagnóz CHOPN na úrovni 19,8 %. Vyšetřované osoby byly osločovány přímo v lékárně speciálně trénovaným personálem a spirometrické vyšetření bylo nabídnuto každé osobě, která měla přítomny alespoň 3 rizikové faktory (věk > 40 let, kuřák/bývalý kuřák, dušnost výraznější než u osob stejného věku, chronický kašel, chronická expektorace hlenů) [4]. V dánské studii (Copenhagen General Population Study) publikované v roce 2017 byla srovnávána prognóza symptomatických a asymptomatických pacientů s nově diagnostikovanou CHOPN oproti populaci lidí bez CHOPN [2]. Autoři práce zjistili prevalenci CHOPN na úrovni 11 % z předem definované rizikové populace. Významným závěrem také bylo, že pacienti se symptomatickou CHOPN mají oproti pacientům s asymptomatickou CHOPN (a ještě výrazněji vůči referenční populaci bez CHOPN) mnohonásobně vyšší riziko exacerbací CHOPN a také mortality [2]. Metaanalýza několika prací na téma prevalence CHOPN prokázala široké rozmezí prevalence nemoci v různých populacích (od 3,6 % v Kolumbii po 19 % v Jihoafrické republice). Celkově bylo přes 81 % případů CHOPN do doby studie nediodagnostikováno [15]. Nižší stupeň diagnostikovanosti byl v afrických státech (např. v Nigérii až přes 98 %) a u subjektů s nižší úrovní vzdělání a s mírnějším stupněm bronchiální obstrukce [15].

Rozdíl v záchytu CHOPN v necílené a cílené populaci byl demonstrován také v recentně publikované práci korejských autorů [16]. Autoři této práce vyšetřili celkem 3 195 pacientů věku 40–49 let. Záchyt CHOPN byl 2,4 % v necílené populaci, ale až 8,2 % v populaci pacientů s anamnézou kouření cigaret v objemu ≥ 10 balíčkoroků [16]. Srovnatelný záchyt nových případů CHOPN (9,8 %) byl

publikován také v italské práci z města Bari, kde autoři vyšetřili osoby ≥ 35 let s přítomností minimálně jednoho respiračního příznaku [17].

Z průběžných výsledků našeho projektu je také patrné, že záchyt CHOPN je ještě vyšší ve veřejné části programu (přes 42 %). Tato data naznačují, že adekvátně nastavená definice rizikové populace a správně cílená informační kampaň mohou přimět rizikové osoby k absolvování pneumologického vyšetření, a tím nemoc zachytit s vysokou pravděpodobností. Ze srovnání kohort od PL a z veřejné části programu vyplývá, že pacienti zachycení ve veřejné části jsou mírně starší a mají vyšší počet komorbidit. Toto do jisté míry vysvětluje vyšší míru záchytu CHOPN v této subpopulaci – pacienti patrně pocítují symptomy (dušnost) a přicházejí k lékaři víc cíleně a pravděpodobně i s větší motivací.

Zajímavé jsou také vazby mezi rizikem CHOPN a karcinomu plic. Je známo, že CHOPN s karcinomem plic sdílí některé společné patofyziologické mechanismy vzniku [18], a dokonce, že CHOPN je do určité míry rizikovým faktorem vzniku karcinomu plic nezávisle na kouření [19]. V rozsáhlé čínské studii Zhanga a kolektivu byla prevalence CHOPN v populaci pacientů s karcinomem plic 21,6 % [20]. Naše průběžná data zcela evidentně ukazují, že v populaci osob, které jsou dle „Programu časného záchytu karcinomu plic v rizikové populaci“ definovány jako rizikové (tedy osoby věku 55–74 let a s kuřáckou historií ≥ 20 balíčkoroků), je záchyt nových diagnóz CHOPN extrémně vysoký (> 54 %) [21]. Normální plicní funkce v této populaci mělo pouze kolem 25 % vyšetřených pacientů. Nabízí se tak poměrně atraktivní a v evropském kontextu unikátní koncept, že pacient směřovaný/přicházející ke screeningu karcinomu plic by u pneumologa absolvoval také funkční vyšetření plic s cílem odhalit CHOPN či jinou (alternativní) plicní diagnózu (například idiopatickou plicní fibrózu). Takový přístup (pracovně nazvaný projekt „Plicního zdraví“) by pokračoval běžný rámec screeningových programů nejen v oblasti pneumologie, ale i jiných lékařských odborností, a mohl by představovat velmi progresivní a účinný typ sekundární prevence dvou závažných plicních nemocí zároveň [22].

ZÁVĚR

Závěrem této práce je, že „Program časného záchytu CHOPN v rizikové populaci“, nastavený ve své současné podobě, dosahuje velmi vysoké detekční míry CHOPN, a má tak potenciál představovat efektivní zdravotní intervenci. Projekt bude probíhat do konce roku 2022, kdy bude finálně vyhodnocen, a výstupy poskytnou dostatečné podklady pro doplnění analytických podkladů pro hodnocení zdravotnické technologie před případnou implementací do odborných doporučení a reálné klinické praxe.

LITERATURA

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
2. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. Prognosis of asymptomatic and symptomatic, undiagnosed COPD in the general population in Denmark: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5:426–434.
3. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009; 374:721–732.
4. Castillo D, Burgos F, Guayta R, et al. FARMAEPOC group. Airflow obstruction case finding in community-pharmacies: a novel strategy to reduce COPD underdiagnosis. *Respir Med* 2015; 109:475–482.
5. Koblížek V, Jarkovsky J, Dusek L, et al. The Czechia COPD mortality rate declining, but total deaths increasing. *Eur Respir J* 2020; 56:434.
6. Brat K, Zatloukal J, Neumannová K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and treatment of stable phase of disease; personalized treatment approach using phenotype features of the disease Summary of the 2020–2021 Czech Pneumological and Phthisiological Society position paper. *Vnitř Lek* 2021; 67:230–239.
7. Zatloukal J, Brat K, Neumannová K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease – diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020; 164:325–356.
8. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Chronická obstrukční plicní nemoc. <https://www.svl.cz/files/files/Doporuocene-postupy/2017/DP-CHOPN-2019.pdf>
9. Tashkin DP, Murray RP. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009; 103:963–974.
10. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:233–239.
11. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009; 42:377–381.
12. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. REDCap Consortium. The REDCap Consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* 2019; 95:103208.
13. Brat K, Hejduk K, Kral N, et al. The Czech National Programme for Early Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – interim results from the pivotal project. *Eur Respir J* 2021; 58:OA4218.
14. Llordés M, Jaén A, Almagro P, et al. Prevalence, Risk Factors and Diagnostic Accuracy of COPD Among Smokers in Primary Care. *COPD* 2015; 12:404–412.
15. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, et al. BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015; 148:971–985.
16. Kim T, Kim J, Kim JH. Characteristics and Prevalence of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Middle-Aged Population: Results from a Nationwide-Representative Sample. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; 16:3083–3091.
17. Capozzolo A, Castellana G, Dragonieri S, et al. Voluntary lung function screening to reveal new COPD cases in Southern Italy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:2035–2042.
18. Parris BA, O'Farrell HE, Fong KM, Yang IA. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer: common pathways for pathogenesis. *J Thorac Dis* 2019; 11:S2155–S2172.
19. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med* 2015; 4:68.
20. Zhang J, Zhou JB, Lin XF, et al. Prevalence of undiagnosed and undertreated chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer population. *Respirology* 2013; 18:297–302.
21. Lékaři se připravují na spuštění nového programu časného zachytu nádorů plic. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8517>
22. Koblížek V, Hejduk K. Cílené vyhledávání nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí: stručný přehled. *Vnitř Lék* 2017; 63:750–756.

Došlo: 6. 1. 2022

Adresa:

Doc. MUDr. Kristián Brat, Ph. D.
 Klinika nemocí plicních a TBC
 LF MU a FN Brno
 Jihlavská 340/20
 625 00 Brno
 Česká republika
 e-mail: Brat.Kristian@fnbrno.cz

Pohledy pneumocytologa 4: rapid on-site evaluation (ROSE) v bronchologii

V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšovská

Oddělení plicní a TBC, Nemocnice České Budějovice, a. s.

SUMMARY

Pulmonary cytopathologist's perspectives: rapid on-site evaluation in bronchology

Rapid on-site evaluation (ROSE) is a cytology method used in many medical specialties; in pulmonology, it is used to process samples obtained by bronchoscopy. Most frequently, two types of staining are used, the Diff-Quik (not Quick) kit and toluidine blue solution. As the bronchologist receives feedback within one minute, he is able to react immediately by changing the sampling site, reducing the number of aspirations if a sufficient result is obtained or, conversely, adding further investigations as needed based on the results. When collecting samples from sites not visible with the bronchoscope, ROSE reduces the likelihood of terminating the procedure without reaching a diagnosis and thus the need to repeat it. At the same time, it ensures that sufficient material is obtained for immunohistochemistry and assessment of predictive markers. In emergency, it makes rapid treatment possible. The full potential of ROSE is only possible with effective collaboration between the bronchologist and the cytopathologist in the theatre. With ROSE, it is reasonable to expect a provisional diagnosis or determination of adequacy of sampling rather than a definitive diagnosis.

Keywords: rapid on-site evaluation, pulmonary cytopathology, bronchoscopy

SOUHRN

ROSE je metoda rychlého cytologického vyšetření, užívaná v řadě medicínských odborností, v pneumologii pak zejména pro zpracování vzorků získaných při bronchoskopii. Používají se nejčastěji dva druhy barvení – sada Diff-Quik (nikoliv Quick) a roztok toluidinové modři. Broncholog získává zpětnou vazbu do jedné minuty, má tedy možnost ihned reagovat – změnit místo odběru, zmenšit počet aspirací při dosažení dostatečného výsledku, naopak doplnit podle výsledku další navazující vyšetření. Při odběru vzorků z míst mimo dohled bronchoskopem zmenšuje ROSE pravděpodobnost ukončení výkonu bez dosažení diagnózy, a tedy zmenšuje nutnost opakování bronchoskopie. Současně zajišťuje, že bude nabrán dostatek materiálu pro imunohistochemické vyšetření a vyšetření prediktivních markerů. V urgentních situacích umožňuje rychlou léčebnou reakci. Plné využití potenciálu ROSE je možné pouze při efektivní spolupráci bronchologa s cytologem na sále. Je rozumné od ROSE nečekat definitivní diagnózu, spíše diagnózu předběžnou nebo určení adekvátnosti odběru.

Klíčová slova: rapid on-site evaluation, pneumologická cytologie, bronchoskopie

ÚVOD

V roce 1981 publikoval Pak s kolegy práci [1], ve které popsali rychlé barvení a rychlou interpretaci vzorků získaných transtorakální aspirací jehlou (transthoracic needle aspiration, TTNA) u 37 pacientů. Výsledek byl pozitivní u 36 ze 37 pacientů (97 %). Rychlé barvení trvalo 5 minut, interpretace byla k dispozici do 15 minut od převzetí vzorku. Použití ROSE při transbronchial needle aspiration (TBNA) popsal v roce 1990 Dovenport [2] u 73 pacientů. Proti výsledkům u 134 pacientů bez ROSE

se procento vzorků obsahujících nádorové buňky zvýšilo z 31 na 56 % a podíl neadekvátních vzorků se snížil z 56 na 18 %. Rychlé vyšetření na místě bylo až dosud popsáno u řady orgánů, jsou to povrchové útvary – podkožní lymfatické uzliny (LU), štítná žláza, prs, slinná žláza, a také u orgánů hluboko uložených – kromě plic a lymfatických uzlin plicních hilů a mediastina také u jater, ledvin, nadledvinek, kostí, měkkých tkání a gastrointestinálního traktu a pankreatu [3]. ROSE může být provedeno i jako intraoperační, jako náhrada histologického vyšetření zmrazeného vzorku. Jde o je-

diný výkon z oblasti mikromorfologie, kde je autor-skou odborností pneumologie. Společnost českých patologů jej uznala, pojišťovna zatím nikoliv.

POUŽÍVANÉ REAGENCIE

Nejrozšířenějším způsobem rychlého barvení mikroskopických preparátů je použití komerčně vyráběného setu **Diff-Quik** Dade Behring Inc. Deerfield, IL, USA (obr. 1), podobný je set Hemacolor KGaA, Darmstadt, Germany. Merck. Sami jsme po vyzkoušení několika způsobů zvolili právě toto barvení.

Obrázek 1: Komerčně vyráběný set Diff-Quik



Obrázek 2: CT obraz rozsáhlého nitrohruďního nádoru



Jde o sadu tří roztoků:

- Fixační roztok Diff-Quik obsahuje metanol, barva je vzhledem k přidanému barvivu světle zelená.
- Roztok I obsahuje červené barvivo eozin ve fosfátovém pufru (pH 6,6) a malé množství azidu sodného, který blokuje růst bakterií a plísní. Je dobré jej používat pouze podle návodu, protože azid sodný při styku s některými kovy nebo kyselinami vybuchuje. (V patroně odpalující se v airbagu je právě azid sodný.)
- Roztok II obsahuje modré barvivo thiazin, opět ve fosfátovém pufru (pH 6,6).

Provedení:

- Sklíčko s nátěrem nechat zaschnout (nátěry jsou tenké, proto zaschnutí trvá podle hustoty preparátu několik vteřin). Zaschnutí lze urychlit proudem vzduchu fénem nebo větrníkem nebo stačí preparátem chvilku mávat.
- Ponořit sklíčko do fixačního roztoku tam a zpět, pomalu, 5x. Osušit přebytek tekutiny je možné.
- Ponořit sklíčko do roztoku I, tam a zpět, 5x, pomalu. Osušit přebytek tekutiny doporučujeme.
- Ponořit sklíčko do roztoku II, tam a zpět, 5x, pomalu.
- Protokol žádá poté opláchnutí v destilované vodě nebo pufru, podle našich zkušeností ke stejnému efektu stačí voda z kohoutku. Preparáty i tak zůstávají kvalitní po dobu nejméně 5 let.
- Nechat zaschnout alespoň tak, aby voda nekapala do mikroskopu, a prohlížet. Zaschnutí lze urychlit proudem vzduchu z fény nebo větrníku.
- Po získání zkušeností si cytolog může počet ponoření do jednotlivých roztoků I a II ubírat nebo přidávat, pro získání obrazu jeho oku lahodícímu.
- Roztoky se doporučuje měnit 1x týdně, ve skutečnosti vydrží mnohem déle, jejich nedostatečnost cytolog dobře pozná.

Toluidinová modř

Druhé nejčastější barvení je doporučováno některými autory. Na preparáty po jejich fixaci, např. ethylalkoholem, nebo i bez ní, se nakape několik kapek toluidinové modři a preparáty jsou připraveny k posouzení. Barvení trvá několik sekund. Toto barvení preferoval již dříve zmíněný Davenport [2]. Shah a kol. [4] je použili v práci nazvané „How rapid can Rapid On Site Evaluation (ROSE) be...“ při stanovení konkordance mezi ROSE a konečnou diagnózou (viz dále). Preparát není nutné nechat předtím zaschnout, a protože se používá jediný roztok, barvení je velmi krátké. Podle těchto autorů lze získat cytopatologickou diagnózu i za méně než jednu sekundu mikroskopického prohlížení (!?). To je výhodné zejména u kriticky nemocných, hypoxických pacientů. Sami můžeme potvrdit extrémně rychlé barvení toluidinovou modří, ale prokreslení jednotlivých struktur buňky při použití Diff-Quik

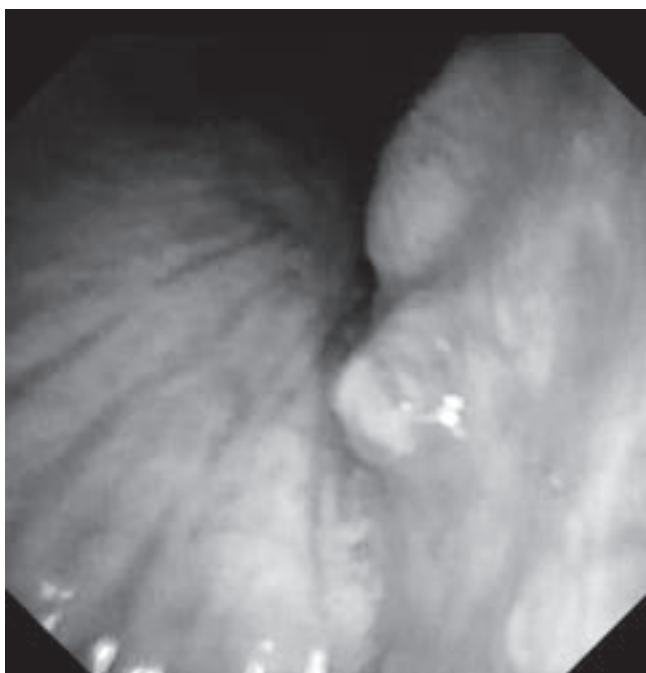
je nám bližší. Barvení se také používá při intraoperačním zpracování v kryostatu, kde se po fixaci barví preparát 30 vteřin v 1% roztoku toluidinové modři.

Rychlé barvení hematoxylin – eozinem

Je používáno k barvení intraoperačních zmrazených vzorků, trvá asi 3 minuty. Má 10–12 kroků a vyžaduje zázemí laboratoře, pro ROSE při bron-

choskopii je tedy méně vhodné. Opět již zmíněný Pak [1] použil k barvení právě metodu hematoxylin-eozin. Zatím nejrychlejší modifikaci tohoto barvení – „Ultrafast Papanicolaou stain“ popsali v r. 1995 Yang a Alvarez [5]. Změnou použitých reagensů a techniky zpracování snížili čas zpracování vzorku na 90 sekund. Provedení nicméně vyžaduje řadu, i když krátkých kroků, takže je pracnější než nejrozšířenější barvení Diff-Quik.

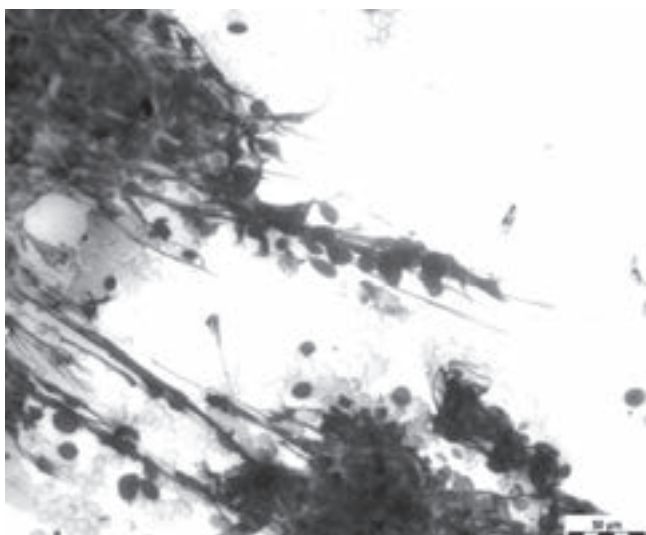
Obrázek 3: Pohled bronchoskopem: mohutný tumor prorůstající z pravé části průdušnice



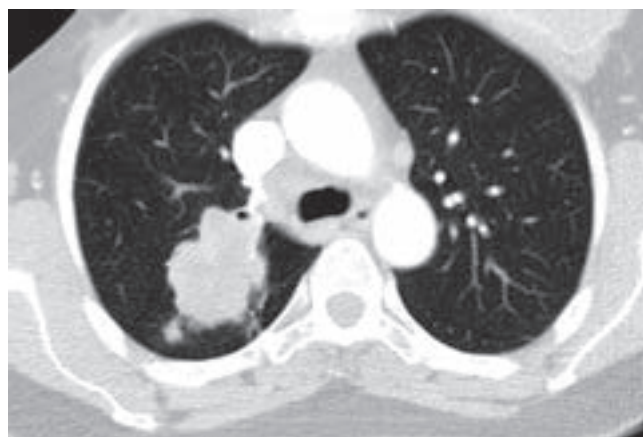
Obrázek 5: CT rekonstrukce půl roku po začátku chemoterapie



Obrázek 4: Cytologický obraz malobuněčného karcinomu. Barvení Diff-Quik, zvětšení 400x



Obrázek 6: CT obraz periferního nádoru v segmentu S 1 horního laloku pravé plice



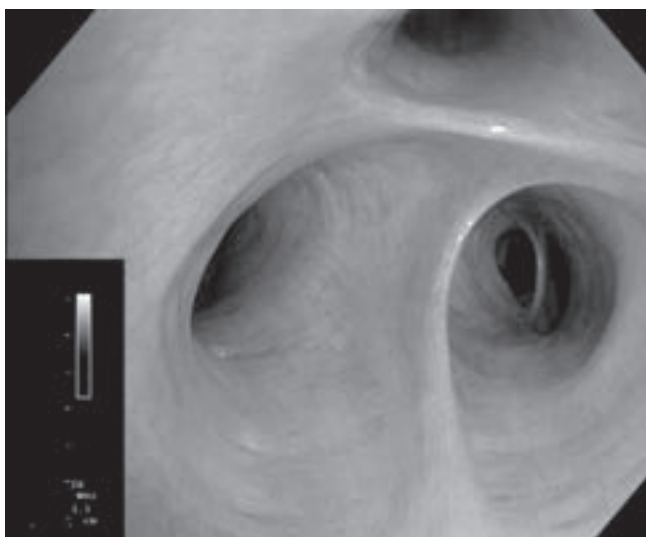
V nouzi nejvyšší lze při ROSE po fixaci přelít preparát koncentrovaným roztokem Giemsa-Romanowski a opláchnout.

Kromě rychlosti je u těchto barvení samozřejmostí, aby dobře zobrazovaly detaily jádra i cytoplazmy.

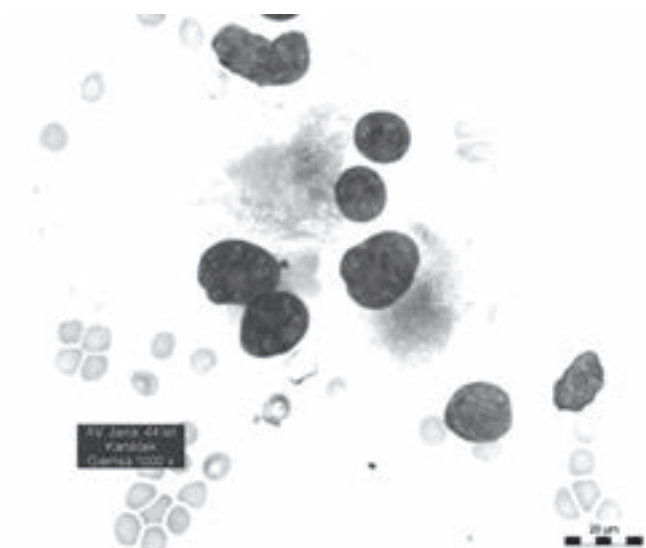
SITUACE UPLATNĚNÍ ROSE

- Urgentní stavy.
- Zpětná vazba.
- Nasměrování dalšího vyšetření, díky předběžné diagnóze z ROSE lze dále nabrat vzorky na doplňující vyšetření.

Obrázek 7: Pohled do bronchů horního laloku vpravo



Obrázek 8: Z kartáčku: buňky adenokarcinomu. Giemsa 1 000x. Pozitivní až 7. odběr



- Zmenšení počtu komplikací (méně vpichů, méně aspirací).
- Zmenšení rizika opakování bronchoskopie.
- Důležité při vyšetření vzorků z LU plicních hilů a mediastina.
- Předoperačně průkaz N 2,3.
- Při zhotovení cytobloku: víme, že patologovi posíláme validní vzorky. Cytoblok je nezbytnou součástí palety vyšetření vzorků z LU plicních hilů a mediastina [6,7].
- Podle předběžného výsledku lze nabrat další vzorky pro imunohistochemii a vyšetření příslušných prediktivních markerů.
- ROSE lze použít pro jakoukoliv metodu odběru, popsány jsou u odběru pod rtg, CT, při elektromagneticky navigované bronchoskopii.

1. URGENTNÍ STAVY

Kazuistika 1:

ZK, muž, 61 let.

Den 0: Přeložen z interny. Pacient s mohutně rozvinutým syndromem horní duté žíly (HDŽ), s otokem hlavy, krku, levé horní končetiny, s bolestmi na hrudníku a bolestmi hlavy, s rozostřeným viděním, dušný. Na CT (obr. 2) tumor prorůstá do HDŽ a brachycefalických žil, invazivní radiolog prohlašuje tumor za endovazálně neřešitelný.

Den 1: Bronchoskopie v celkové anestezii: mohutný tumor již v průdušnici, viz obr. 3.

ROSE: cytologicky obraz malobuněčného karcinomu, viz obr. 4.

Ještě ze sálu je objednána chemoterapie. Týž den později odečítáme cytologický preparát v barvení Giemsa-Romanowski, které potvrzuje nález malobuněčného karcinomu.

Den 2: Pacient dostává prvou dávku kurativní chemoterapie karboplatina + vepesid, která bude doplněna radioterapií.

Den 6: Pacient je propuštěn, otok se začíná zmenšovat, potíže začínají ustupovat.

Den 7: Teprve nyní přichází výsledek histologie, potvrzuje nález malobuněčného karcinomu. Pacient je doma, v lepším se stavu.

Za půl roku: Pacient je bez potíží, CT viz obr. 5.

2. ZPĚTNÁ VAZBA

Kazuistika 2:

AV, žena, 44 let. Na CT snímku (obr. 6) obraz plicního nádoru. Bronchoskopický nález je bez patologie (obr. 7). Opakované odběry kartáčkem, kontrola ROSE. Cytologický nález **pozitivní až v 7. odběru (!)**, (obr. 8), při odběru arbitrárních 3–5 aspirací bez ROSE by tak diagnóza nebyla vůbec stanovena.

Přínos ROSE u plicních nálezů, které nebylo možné vidět v bronchoskopu, byl popsán podrobněji v „Pohledech pneumocytologa 1“ [8]. ROSE lze použít i pro kontrolu adekvátnosti excize provedením a okamžitým čtením otiskového preparátu, např. při vyšetření plicního parenchymu nebo periferních plicních nálezů transbronchiální biopsií.

3. ZMENŠENÍ POČTU KOMPLIKACÍ

Tento důvod je uveden prakticky ve všech studiích i metaanalýzách. Sami nemůžeme potvrdit ani údaj o závažnějších komplikacích, tedy ani údaj o zmenšení jejich počtu. Nejčastější komplikací je krvácení, při výkonu v celkové anestezii v naší praxi až dosud vždy dobře zvládnutelné.

4. NASMĚROVÁNÍ DALŠÍHO VYŠETŘENÍ

Toto je velmi důležité zejména u **vyšetření LU plicních hilů a mediastina**. Jde o část bronchologické diagnostiky, kde je ROSE mimořádně významná, ať již při odběru jehlou „naslepo“ = cTBNA nebo pod kontrolou ultrazvuku = EBUS-TBNA či při jiné navigaci. Problematika vyšetření LU plicních hilů a mediastina včetně odkazů na literaturu je podrobněji uvedena v „Pohledech pneumocytologa 3“ [9].

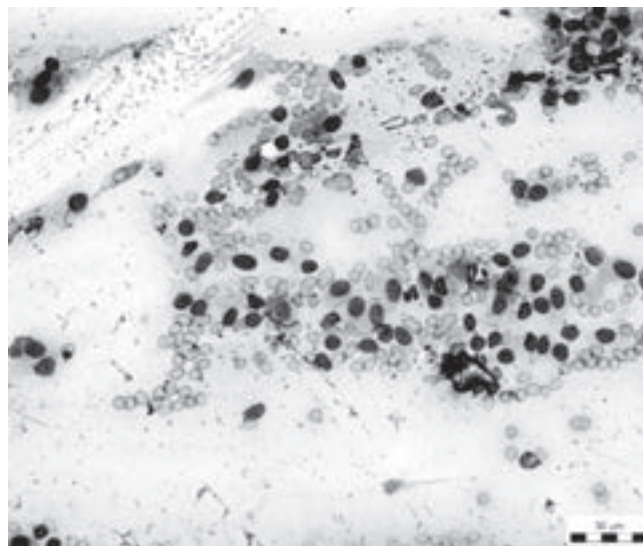
Při podezření na **maligní lymfatické onemocnění** je indikace k odběru dalších vzorků na vyšetření průtokovou cytometrií, Podezření zesílí při nálezů atypických lymfocytů (obr. 9 a 10). Rozdíl v mikroskopickém obrazu je zřetelný, ne vždy je ale nález takto zřejmý. Studii zahrnující 73 pacientů popisuje Medenica a kol. [10].

Při podezření na granulomatózní onemocnění jsou kromě pátrání po jiných granulomatózách odebrány další vzorky k průkazu PCR na *Mycobacterium tuberculosis*, PCR na atypická mykobakteria a kultivaci mykobakterií.

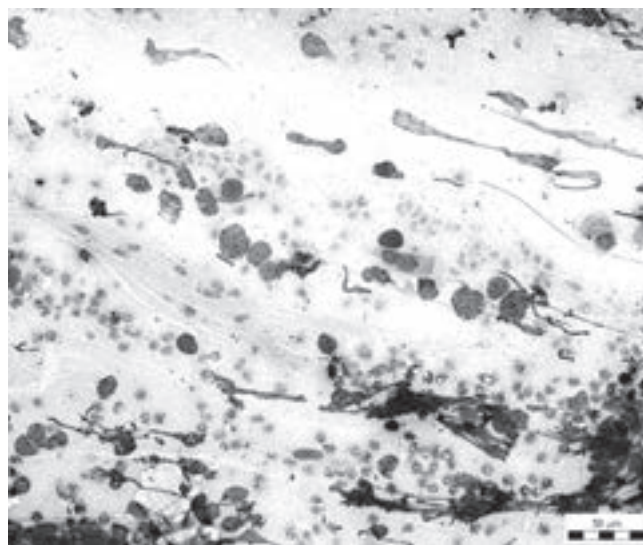
5. NĚKTERÉ STUDIE ZKOUMAJÍ KONKORDANCI MEZI ROSE A KONEČNOU DIAGNÓZOU PŘI VYŠETŘENÍ EBUS-TBNA

Auledas a kol. [11] popisují výsledky zjištěné při vyšetření souboru 64 pacientů, u nich 637 LU, medián 10 (8–12) a medián etáží 5 (4–6). Falešně negativní byla ROSE sedmkrát (1,2 %), falešně pozitivní v jednom případě (0,2 %). Konkordance je vysoká. Khan s kolegy [12] popisují výsledky studie, ve které bylo 112 pacientů a 522 aspirátů z 151 míst. Diskordance 2,64 % (4 případy). Shah a kol. [4] u 320 pacientů a 1 537 vzorků LU zjistili konkordanci 96,68 %.

Obrázek 9: Obvyklý cytologický obraz náběru z lymfatické uzliny. Diff-Quik 400x



Obrázek 10: Obraz aspirace z lymfatické uzliny. Lymfocyty jsou větší, zneokrouhlené, popsané jako „podezření na atypické“. Diff-Quik 400x. Na základě výsledku průtokové cytometrie a pak dalšího vyšetření byl nález maligního onemocnění potvrzen.



6. NEGATIVNÍ OVLIVNĚNÍ KONEČNÉHO VÝSLEDKU PŘI VYŠETŘENÍ ROSE

Při falešně pozitivním výsledku ROSE se výkon předčasně ukončí, aniž jsou odebrány vzorky vhodné k diagnostice. Obecně toto riziko není velké [13] a je dáno (ne)zkušeností hodnotícího cytologa. Sami jsme takový případ v průběhu 14 let nezažili (od r. 2007 jsme provedli více než 2 000 vyšetření ROSE).

ZÁVĚR

Naše odborná společnost vyvíjí po dlouhá léta velké úsilí o získání vzorků pro histologické a cytologické vyšetření. Postupně se objevují špičkové technologie, umožňující stále sofistikovanější odběr vzorků. Tyto techniky představují značné finanční náklady, relativně komplikovanou manipulaci a zvýšené nároky na čas bronchologa, ev. i dalších odborníků. Ne vždy ale sledujeme, zda odebrané vzorky jsou validní, často jsou odběry na principu např. „třikrát a stačí“. Na základě řady studií i našich zkušeností je zřejmé, že rychlé mikroskopické vyšetření na sále dokáže výsledky těchto nákladných a čas vyžadujících metod zhodnotit s minimálními náklady na vyškolení cytologa, a to s výjimkou přímo viditelných nádorů prakticky u všech metod odběru vzorku při bronchoskopickém vyšetření, jak jsme popsali v přechozích „Pohledech“.

Výsledky randomizovaných studií provedených renomovanými pracovišti se často diametrálně liší, od „ROSE ano“ přes „ROSE v určitých situacích“ po „ROSE ne“. Protože u mikroskopu jistě seděli zkušeni cytologové, nabízí se jako možné vysvětlení různá úroveň komunikace mezi bronchologem a cytologem.

Pro plné využití přínosu ROSE je efektivní oboustranná spolupráce bronchologa a cytologa zcela zásadní.

SHRNUTÍ „POHLEDŮ PNEUMOCYTOLOGA“

V sérii čtyř článků jsme se snažili probrat cytologickou problematiku bronchoskopického vyšetření. Zařazeny nebyly novější metody vyšetřování, např. metody navigační, protože ještě nemáme dostatečně velké soubory, a bronchoalveolárních laváží, protože ty jsou na stránkách naší společnosti dostatečně probrány. Pokud se nám povedlo čtenáři uvedenou problematiku alespoň nastínit, splnily „Pohledy pneumocytologa“ svůj úkol.

Všechny obrazy UZ a cytologie jsou součástí našeho archivu.

LITERATURA

1. Pak HY, Yokota S, Teplitz RL, et al. Rapid staining techniques employed in fine needle aspiration of the lung. *Acta Cytol* 1981; 25(2):178–184.
2. Davenport RD. Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates. *Chest* 1990; 98:59–61.
3. Cai G, Adeniran AJ. Overview. In: *Rapid On-site Evaluation*, Switzerland, Springer 2019; pp 3–12.
4. Shah U, Shah A, Shah C, Kachchhi U. How rapid can „rapid on-site evaluation (ROSE)“ be – our experience with toluidine blue staining – concordance between ROSE and final cytological diagnosis on EBUS-TBNA samples. *ERJ* 2020; 56(suppl 54):2852.
5. Yang GC, Alvarez II. Ultrafast Papanicolaou stain. An alternative preparation for fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1995; 39(1):55–60.
6. 2019-5_Guideline-plíce-web.pdf (patologie.info)
7. www.pneumologie.cz > novinky > Bronchologie v pneumologické diagnostice – aktuální úskalí a možnosti řešení. 5. 8. 2020.
8. V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšovská, M. Šnorek. Pohledy pneumocytologa 1: Periferní plicní nálezy. *Stud pneumol phthiseol* 2021; 81(5):204–208.
9. V. Šnorek, H. Šuldová, M. Skříšovská: Pohledy pneumocytologa 3: Bronchoskopická diagnostika lymfatických uzlin plicních hilů a mediastina. *Stud pneumol phthiseol* 2022; 82(1):16–23.
10. Medenica M, Bailey S, Elkhalfi S, et al. Utility of conjoined EBUS-TBNA, ROSE (rapid on-site evaluation) and flow cytometry in diagnosis of lymphoma. *ERJ* 2017; 50: PA1584.
11. Audelas CC, Palau MM, Cabo BG, et al. Concordance between rapid on-site evaluation (ROSE) and final diagnosis in patients undergoing endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. *European Respiratory Journal* 2019; 54 (suppl 63)PA3078.
12. Khan K, Bailey S, Holbrook M, et al. Concordance between Rapid on-site cytology evaluation (ROSE) and final diagnosis in patients undergoing endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA). *ERJ* 2020; 56(suppl 64)2851.
13. Morales MP, González MM, Polo JG, et al. Concordance between pulmonologist performed rapid on-site evaluation (ROSE) and pathological diagnosis in EBUS-TBNA samples. *ERJ* 2020; 56(suppl 64):5122.

Došlo: 20. 8. 2021

Adresa:

MUDr. Václav Šnorek
Oddělení plicní a TBC
Nemocnice České Budějovice, a. s.
B. Němcové 54
370 01 České Budějovice
Česká republika
e-mail: snorekv@gmail.com

Stanovení prognózy pacienta s CHOPN – význam pro klinickou praxi a jak na to

K. Brat^{1,2,3}, V. Koblížek^{4,5}

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno;

²International Clinical Research Center, FN u sv. Anny, Brno;

³LF Masarykovy univerzity, Brno;

⁴Plicní klinika, FN Hradec Králové; ⁵LF UK v Hradci Králové

SUMMARY

Predicting the prognosis of COPD patients – the impact for clinical practice and how to do it

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most frequent chronic diseases. At the same time, it is one of the most common causes of death both in the Czech Republic and worldwide. Due to the high prevalence of COPD in the country, it is difficult to identify patients at high risk of rapid disease progression disease and premature death. The authors present a basic overview of the most common causes of death in patients with COPD, the most important mortality risk factors and diagnostic tools for the most effective identification of those at high risk. A separate section is devoted to mortality risk assessment methods and therapeutic options potentially reducing the risk.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, mortality, risk factor, comorbidities, prognosis

SOUHRN

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je jednou z nejčastějších chronických nemocí vůbec. Je zároveň jednou z nejčastějších příčin úmrtí v České republice (ČR) i ve světě. Díky vysoké prevalenci CHOPN v ČR není jednoduché se zorientovat v tom, který pacient je nejvíce ohrožen vysoce rizikovým průběhem nemoci a předčasným úmrtím. Autoři této práce prezentují základní přehled o nejčastějších příčinách úmrtí pacientů s CHOPN, nejvýznamnějších faktorech asociovaných s rizikem úmrtí a hlavně o způsobech, jak tyto rizikové pacienty nejúčinněji identifikovat. Samostatná kapitola je věnována i popisu významu stanovení rizika mortality a výčtu léčebných možností, které mají potenciál toto riziko snížit.

Klíčová slova: chronická obstrukční plicní nemoc, mortalita, rizikový faktor, komorbidita, prognóza

ÚVOD

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je jedna z nejčastějších chronických nemocí vůbec. V absolutních číslech se jedná odhadem o 328 milionů osob ve světě [1]. Prediktivní modely předpokládají pokračující celosvětový trend nárůstu prevalence CHOPN v následujících letech, který bude důsledkem zejména růstu celkového počtu obyvatel naší planety [2]. Trend poklesu prevalence kouření v ekonomicky vyspělých regionech je totiž mírně stárnutím populace [2].

Prevalence CHOPN v České republice byla odhadnuta na přibližně 700 tisíc osob, tedy 6,7 % celkové populace [3]. V pravidelné péči pneumologů je

ale jen kolem 230–250 tisíc pacientů [3]. Časný záchyt/diagnóza CHOPN a protikuřácká intervence jsou přitom jedinou skutečně účinnou intervencí, která má potenciál redukovat riziko mortality pacientů s CHOPN na populační úrovni [4].

Úmrtnost na CHOPN je závažným celosvětovým problémem. Před začátkem pandemie covid-19 byla CHOPN třetí nejčastější příčinou úmrtí na neinfekční nemoci (tzv. non-communicable diseases) hned po ischemické chorobě srdeční a cévním onemocnění mozku [5,6]. Celosvětově roční počet úmrtí na CHOPN převyšuje 3 miliony osob [6]. Kvůli pokračující epidemii kouření v rozvojových regionech a stárnutí populace v rozvinutých zemích světa nelze v nejbližší dekádě očekávat zlepšení trendů

v rámci těchto statistik [4]. Co se týče našeho geografického okruhu, ve státech Evropské unie byl v období let 1994 až 2010 pozorován lineární trend poklesu počtu úmrtí na CHOPN [7], v některých státech ale mortalita na tuto nemoc stoupala [8]. Mortalita na CHOPN v České republice do roku 1996 setrvale klesala (kdy dosáhla nejnižší hodnoty 1 062 úmrtí za rok), poté lineárně stoupala, až mezi lety 2012 a 2013 byl zaznamenán skokový nárůst. Tyto změny v trendech statistik v uplynulých třech dekádách lze do jisté míry vysvětlit i lepší kvalitou vykazování kódů nemocí a příčin úmrtí. V posledních letech již statistika úmrtnosti vykazovala stabilní trend a počet úmrtí na CHOPN v České republice osciluje kolem hodnoty 3 500 zemřelých ročně [8,9].

Vysokému riziku předčasného úmrtí přitom není vystaven každý pacient s CHOPN. Z každodenní klinické praxe je známo, že 50–70 % pacientů s CHOPN má svou nemoc stabilní v čase, zejména (ale ne výhradně) díky užívání adekvátní bronchodilatační (a jiné cílené) léčby [10,11]. Naopak asi třetina pacientů je z dlouhodobého hlediska nestabilních, což je zapříčiněno třemi klíčovými faktory – výskytem exacerbací, rychlou deklinací plicních funkcí v čase a přítomností komorbidit, zejména kardiovaskulárních [12]. Jednotlivé faktory se mohou prolínat a působit ve vzájemné interakci. Včasná identifikace přítomnosti rizikových faktorů je klíčem k zavedení adekvátních protiopatření, kterými se snažíme o redukci rizika a zlepšení kvality života pacienta.

Exacerbace CHOPN jsou epizody s akutním zhoršením respiračních symptomů, ústící v potřebu změ-

ny medikace [13]. Exacerbace vedou k amplifikaci zánětu v dýchacích cestách, zvýšené mukoprodukcii, dynamické hyperinflaci, air trappingu, zhoršení již existující ventilace-perfúzní nerovnováhy a k respiračnímu selhání [14]. Těžké exacerbace s respiračním selháním jsou provázeny vysokým rizikem hospitalizací (cca 20 %) i dlouhodobé mortality (cca 63 % do 3 let od dimise) [15]. U části pacientů už nikdy nedojde k restituci původní úrovně plicních funkcí [16]. Exacerbace se nadto mohou v krátkém čase kumulovat a vytvářet klastry [17] a pacient, který exacerboval jednou, je náchylnější k dalším exacerbacím i v budoucnu [18]. Exacerbace CHOPN je tak potřeba vnímat jako velmi nežádoucí jev, který pacienta ohrožuje na životě aktuálně v danou chvíli, ale i v budoucnu.

Korelátorem rychlého poklesu plicních funkcí v čase je ve většině případů vznik plicního emfyzému [19,20]. V jeho důsledku pacient ztrácí efektivní plochu pro výměnu plynů mezi organismem a vnějším prostředím. Rychlá deklinace plicních funkcí je asociována s vyšší mírou dlouhodobého rizika, zejména kardiovaskulární mortality [21,22]. Emfyzematický fenotyp CHOPN je asociován s vyšším rizikem mortality, obzvláště pokud pacient zažívá exacerbace a/nebo je kombinován s plicní kachexií [23,24].

PŘÍČINY MORTALITY PACIENTŮ S CHOPN

Komorbidity jsou vedle častých exacerbací a deteriorace plicních funkcí v čase třetím zásadním faktorem zapříčiňujícím vysokou míru utilizace

Tabulka 1: Přehled nejčastějších příčin úmrtí pacientů s CHOPN dle různých prací

	Soto-Campos et al. [30]*	Zvezdin et al. [32]*	Česká multicentrická výzkumná databáze CHOPN – rok 2020
Počet úmrtí	n = 283	n = 43	n = 309
Plicní příčiny celkem	35,8 %	42 %	54,7 %
Respirační selhání	25,5 %	14 %	32 %
Pneumonie	10,3 %	28 %	5,8 %
Karcinom plic	14,5 %	–	12,3 %
Jiná nádorová nemoc	12,1 %	–	6,1 %
Kardiovaskulární příčiny	14,9 %	37 %	20,4 %
Cévní onemocnění mozku	6,7 %	–	4,9 %
Trombembolická nemoc	–	21 %	3,6 %
Demence	–	–	0,3 %
Deprese	–	–	0,6 %
Jiné a neznámé příčiny	16 %	–	13,3 %

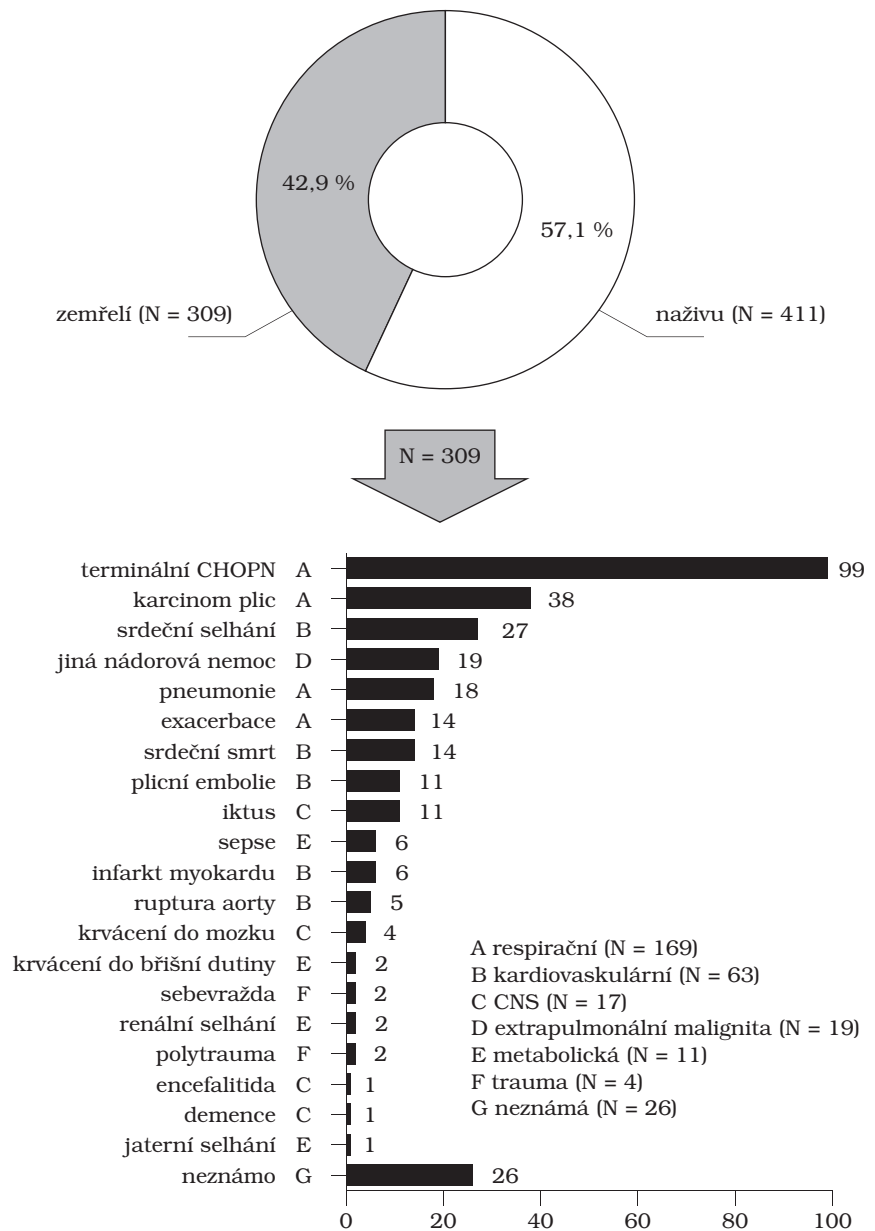
Legenda:

* retrospektivní práce

zdravotní péče, ekonomické zá-
těže a rizika předčasného úmrtí
pacientů s CHOPN [25]. Nejčas-
tější se u pacientů s CHOPN vy-
skytují nádorová onemocnění
(včetně karcinomu plic), kardi-
ovaskulární komorbidity, osteo-
poróza, malnutrice, sarkopenie,
obezita, metabolický syndrom
a diabetes, anxiózně-depresivní
syndrom, polyglobulie nebo ané-
mie, poruchy spánku, bronchiek-
tázie a souběžná nemoc plicního
intersticia [26]. Některé z těchto
komorbidit (např. plicní hyper-
tenze, bronchiektázie nebo nu-
triční poruchy) jsou vnímány více
jako důsledek CHOPN samotné,
jiné komorbidity s CHOPN sdílejí
některé patofyziologické dráhy –
např. mechanismy systémového
zánětu, dysfunkce cévního en-
dotelu, aktivace koagulačního
systému a poruchy výměny ply-
nů a acidobazické rovnováhy [26].
Tento okruh komorbidit pak
CHOPN provází spíše na prin-
cipu zvýšené pravděpodobnosti
a má tendenci k výskytu v kla-
strech [26,27]. Platí vzájemný
vztah, že komorbidity mohou
zhoršit průběh exacerbací CHOPN,
a naopak exacerbace CHOPN
obvykle zhorší stav komorbidit
[26]. Prevalence komorbidit v po-
pulacích pacientů stoupá s po-
kročilejším stadiem CHOPN dle
GOLD (I–IV), s výjimkou kardi-
ovaskulárních komorbidit, kde
jejich prevalence může být ve
stadiu IV paradoxně nižší, prav-
děpodobně důsledkem vysoké
mortality v tomto stadiu nemoci
[28]. Výskyt komorbidit se liší
i v závislosti na pohlaví. U žen je
častější chronické srdeční se-
lhání a depresivní syndrom,
u mužů pak arytmie, cor pulmo-
nale a kognitivně-degenerativní
poruchy mozku [28]. Souběh
CHOPN s asociovanými komor-
biditami bývá některými autory
nazýván komorbidní fenotyp
[29].

Vědeckých důkazů pro to, že komorbidity mají
zásadní vliv na mortalitu pacientů s CHOPN, je do-
statek. Dle různých prací se liší pouze pořadí nej-
častějších příčin úmrtí pacientů s CHOPN, nicméně
tři nejčastější příčiny (byť v různém pořadí) jsou
konstantní. Jsou to kardiovaskulární příčiny, ma-
lignity a plicní příčiny, z nich nejčastěji respirační

**Obrázek 1: Klinické příčiny úmrtí pacientů z České multicentrické
výzkumné databáze CHOPN. Analýza dat z roku 2020. (N = 720)**



Legenda:

CHOPN = chronická obstrukční plicní nemoc;
CNS = centrální nervový systém.

selhání [30,31]. I jiné práce poukazují na kardio-
vaskulární události a respirační selhání jako na hlav-
ní příčiny úmrtnosti pacientů s CHOPN [32,33].
Přehled nejčastějších příčin úmrtí pacientů s CHOPN
dle různých prací je prezentován v tabulce 1.

Výše uvedené skutečnosti potvrzují i dosud ne-
publikovaná data z České multicentrické výzkum-
né databáze CHOPN. Data export z druhé poloviny

roku 2020 ukazují, že velká část pacientů (cca 42 %) v naší prospektivně sledované kohortě (celkem 784 pacientů) zemřela z respiračních příčin (respirační selhání, pneumonie, exacerbace CHOPN), ale za podstatnou část úmrtí jsou zodpovědné komorbiditity (kardiovaskulární příčiny 20 %, karcinom plic 12 %, extrapulmonální malignity 6 %, cévní mozkové příhody cca 5 %) (obrázek 1).

INDIVIDUÁLNÍ FAKTORY SE VZTAHEM K RIZIKU MORTALITY PACIENTŮ S CHOPN

Prognózu pacientů s CHOPN lze stanovit na základě přítomnosti (či absence) různých znaků nebo hodnot některých parametrů [34]. Tradičně používaným parametrem odhadu prognózy je procento náležité hodnoty postbronchodilatačního FEV₁ (FEV₁ % nh); je používán v rámci klasifikace CHOPN do stadií GOLD I–IV [34,35]. Riziko mortality u pacientů s CHOPN stoupá přímo úměrně poklesu FEV₁ v čase [35].

Dalšími známými faktory asociovanými se zvýšeným rizikem mortality pacientů s CHOPN jsou chronická hypoxemie [36], kratší vzdálenost ušlá během 6-MWT [37], nízký body mass index (BMI) [38] a vysoká úroveň symptomů (dušnosti) [39]. O něco složitější jsou vztahy mezi dlouhodobým rizikem mortality a hyperkapnií. Některé práce prokazují jasný vztah mezi chronickou hyperkapnií a rizikem mortality [40], jiné jejich vzájemnou asociaci vylučují [41].

Novější verze klasifikace GOLD (skupiny A–D) nepřinesly zlepšení prognostických vlastností oproti klasifikaci GOLD, založené na hodnotě postbronchodilatačního FEV₁ [42,43]. Ve dvou našich pracích jsme zjistili, že se zvýšeným rizikem mortality jsou nezávisle asociovány také příslušnost pacienta ke skupině D dle GOLD nebo přítomnost hypoxemie (PaO₂ < 7,3 kPa) u pacienta s CHOPN skupiny B dle GOLD [44]; dále fenotypy emfyzema-

tický, kachektický, frekventní exacerbace a překryv CHOPN s bronchiektáziemi [24].

KOMPOZITNÍ NÁSTROJE – MODERNĚJŠÍ METODY PREDIKCE RIZIKA MORTALITY

Problémem samostatných/izolovaných parametrů je, že z prognostického hlediska neposkytují dostatečně široký pohled na komplexnost CHOPN, variabilitu jejích klinických projevů a výskytu komorbidit u jednotlivých pacientů.

Pro účinnější možnost určení míry rizika u pacientů s CHOPN byly proto zkonstruovány kompozitní prognostické nástroje. Tyto nástroje zahrnují indexy BODE, ADO, BODEX, CODEX, BODEXS90, BODE + COTE a český CADOT a budeme se jim věnovat v následujících odstavcích.

Ve světě je k odhadu dlouhodobého rizika mortality v klinické praxi nejčastěji používán prognostický index BODE [45]. Nástroj má čtyři komponenty: index tělesné hmotnosti (BMI), procento náležité hodnoty postbronchodilatačního FEV₁, míru dušnosti měřenou pomocí škály dušnosti mMRC a výsledek 6-minutového testu chůze (6-MWT). Tento nástroj tak zahrnuje důležité faktory a charakteristiky s prokázaným vztahem k riziku mortality pacientů s CHOPN. Slabším místem tohoto nástroje je parametr 6-MWT. Vzdálenost ušlá během 6-MWT může být ovlivněna celou řadou faktorů, které mohou výsledek testu zkreslovat. Zejména problematické jsou artróza kolenních či kyčelních kloubů, polyneuropatie dolních končetin a samozřejmě stavy po amputaci dolní končetiny nebo imobilita jiného původu. I drobný rozdíl v ušlé vzdálenosti může vést k horšímu bodovému skóre (např. 150 vs 149 metrů) [45]. Problémem (spíše logistickým) u 6-MWT může být i potřeba adekvátních prostor k jeho provedení (chodba délky 20 až 30 metrů) v blízkosti lékařské ordinace a také časové hledisko.

Tabulka 2: Přiřazení bodů za jednotlivé komponenty indexu CADOT

	0 bodů	1 bod	2 body	3 body	4 body	5 bodů
CHSS	ne			ano		
Věk	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	≥ 90
mMRC	0–1	2	3	4	–	–
postBD FEV ₁ (% nh)	≥ 65	36–64	≤ 35	–	–	–
TLCO (% nh)	≥ 45	30–44	< 30	–	–	–

Legenda:

CHSS = chronické srdeční selhání; postBD FEV₁ = postbronchodilatační usilovně vydechnutý objem za první sekundu; mMRC = škála dušnosti modified Medical Research Council; TL_{CO} = difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý (transferfaktor); % nh = procento náležité hodnoty.

Tabulka 3: Predikce rizika 2leté mortality (95% CI) na základě CADOT skóre

Kategorie	Skóre	Derivační (česká) kohorta	Validační (nizozemská) kohorta
CADOT 1	0–2	0 %	0 %
CADOT 2	3–5	7,9 % (3,2 %–12,5 %)	4,3 % (0,2 %–8,5 %)
CADOT 3	6–9	15,2 % (9,0 %–21,5 %)	20,5 % (6,9 %–34,1 %)
CADOT 4	10–15	45,4 % (21 %–69,9 %)	–

Legenda:

CI = interval spolehlivosti

V roce 2009 byla provedena reevaluace a následná rekalkulace BODE indexu, v jejímž rámci autoři zjistili jeho subideální funkčnost na dvou nezávislých patientských kohortách [46]. Autoři práce navrhli úpravu BODE indexu s rozšířením jeho bodové škály na 15 bodů [46]. Tato úprava však jen dále zvyšuje potenciální dopad problému s výsledkem 6-MWT (např. při ušlých vzdálenostech 350 vs 349 metrů má pacient přiřazeno 0 vs 4 body) [46]. Přes tato úskalí je index BODE celosvětově nejlepším nástrojem k odhadu rizika.

Pro potřeby zhodnocení efektu přítomnosti komorbidit na riziko mortality byl zkonstruován index COTE, který je specifický pro pacienty s CHOPN a který pracuje s deseti nejfrekventnějšími komorbiditami [45]. Zajímavé výsledky ve vztahu k predikci rizika mortality pacientů s CHOPN publikoval kolektiv kolem de Torrese, který zkombinoval použití indexů BODE a COTE. Tímto se zvýšil prognostický potenciál obou těchto indexů a finální hodnota plochy pod křivkou (AUC), vyjadřující jejich společnou diskriminační sílu, byla až 0,81 [47]. Zjevnou nevýhodou takového přístupu je potřeba počítat skóre dvou indexů zároveň.

Dalším ve světě často používaným nástrojem k odhadu rizika je index ADO (akronym pro Age – věk, Dyspnoea – dušnost, měřená opět pomocí mMRC škály a Obstruction – míra obstrukce, hodnocená procentem náležité hodnoty postbronchodilatačního FEV₁). Index ADO je spíše určen k používání mimo pneumologické ordinace (např. pro ordinace praktických lékařů) [46]. Nevýhodou indexu ADO je zejména příliš vysoká (až 50 %) alokace bodové hodnoty faktoru věku z celkového skóre. Věk není specifickým faktorem ve vztahu k CHOPN, ale má vlastní a velmi úzký vztah k riziku úmrtí, vyjádřený pomocí tzv. Gompertz-Makehamova zákona mortality [48]. Ani další komponenta (mMRC skóre) není zcela specifická pro CHOPN; výsledek škály mMRC může být ovlivněn řadou extrapulmonálních příčin dušnosti.

Z původního indexu BODE byly v poslední dekádě vyvinuty jeho další modifikace/odnože. Index BODEx zahrnuje prvky BODE indexu kromě 6-MWT, který

je nahrazen počtem těžkých exacerbací [49]. Index BODEXS90 zahrnuje prvky indexu BODEX navíc doplněné o hodnotu měření saturace hemoglobinu kyslíkem v periferní krvi [50]. Pro úplnost ještě uvedeme index CODEX, který je určen k predikci rizika rehospitalizace, ale také 12měsíčního rizika mortality [51]. Nutno podotknout, že tyto novější nástroje buď nedosáhly většího rozšíření mezi kliniky, nebo mají své specifické nedostatky. Zároveň neexistuje jediná práce, kde by byly srovnány prediktivní hodnoty všech těchto indexů v přímém srovnání.

Výsledkem naší vlastní práce, provedené na základě prospektivních dat z České multicentrické výzkumné databáze CHOPN, byla konstrukce indexu s názvem CADOT. Tento kompozitní nástroj pro odhad dlouhodobého rizika se skládá z pěti prvků, které zahrnují: chronické srdeční selhání (CHSS), věk, míru dušnosti, vyjádřenou pomocí mMRC skóre, hodnotu FEV₁ (% náležité hodnoty) a hodnotu difuzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (% náležité hodnoty) [52]. Kalkulace celkového skóre CADOT je prezentována v tabulce 2, kalkulovaný odhad 2-letého rizika mortality je prezentován v tabulce 3.

Nástroj CADOT vhodným způsobem předchází některým nevýhodným vlastnostem indexů ADO a BODE (viz výše) a inkorporuje závažnou komorbiditu (CHSS) jako integrální součást skórovacího systému. Další výhodou je jeho vyšší prognostická rozlišovací schopnost ve srovnání s indexy ADO a BODE. Funkčnost nástroje byla ověřena na nezávislé kohortě pacientů s CHOPN z Nizozemí [52]. Grafické znázornění kalkulovaného přežití dle tříd CADOT 1–4 je prezentováno v obrázku 2.

Index CADOT byl záměrně konstruován tak, aby byl vedle co nejlepších prognostických vlastností dobře uzpůsoben k použití v podmínkách zdravotnického systému České republiky. V České republice má dle našich znalostí přístup k provedení vyšetření difuzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (TL_{CO}) přibližně 80 % pneumologů. Zároveň je většina pacientů (cca 95 %) léčených v ČR pro CHOPN v trvalé péči pneumologů [53]. Tento fakt umožňuje

preciznější přístup k diagnostice i léčbě pacientů s CHOPN v České republice. CADOT index byl zpracován i do Pozičního dokumentu ČPFS – Diagnostika a management stabilní fáze CHOPN, publikovaného v roce 2020, kde vedle indexu BODE figuruje jako doporučený nástroj k odhadu rizika dlouhodobé mortality pacientů s CHOPN [53].

VÝZNAM STANOVENÍ RIZIKA MORTALITY V REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXI

Jak jsme uváděli výše, v pravidelné péči pneumologů v ČR je asi 250 tisíc pacientů [3]. Nestabilní nemoc (na bázi výskytu exacerbací nebo rychlé deteriorace plicních funkcí v čase) má 30 až 40 % z nich. Jak mezi tímto obrovským počtem identifikovat ty nejvíce rizikové pacienty a k čemu to má sloužit?

Klíčem k pochopení významu identifikace rizikových pacientů je fakt, že u těchto pacientů je potřeba zvažovat (i opakovaně v průběhu času), zda nesplňují indikace k léčbě CHOPN s potenciálem redukovat vysoké riziko předčasného úmrtí. V zásadě existuje pouze pět druhů léčby, které u pacientů s CHOPN mají prokázáný efekt na redukcii rizika mortality. Tyto zahrnují: 1.) substituci alfa1-antitrypsinu u pacientů s jeho těžkým deficitem, 2.) dlouhodobou domácí oxygenoterapii (DDOT) u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou

hypoxemií, 3.) chirurgickou volumredukcí u pacientů s emfyzémem dominujícím v horních lalocích, 4.) transplantací plic a 5.) odvykání kouření u pacientů v časném stadiu CHOPN. Co se týče medikamentózní léčby CHOPN, efekt některých léků (zejména inhalačních kortikosteroidů a bronchodilatancí) na snížení mortality je diskutován, nicméně dosud žádná práce neprokázala jejich jednoznačný a neoddiskutovatelný efekt [54].

Co se týče odvykání kouření, platí, že jakákoli protikuřácká intervence snižující tabákovou expozici se projeví snížením dlouhodobého rizika úmrtí [55]. Čím dříve je kouření zanecháno, tím vyššího benefitu pro přežití pacient dosáhne [56,57]. Největší význam takové intervence je tedy v raných stádiích CHOPN, i proto mají programy na časně vyhledávání CHOPN mimořádnou důležitost.

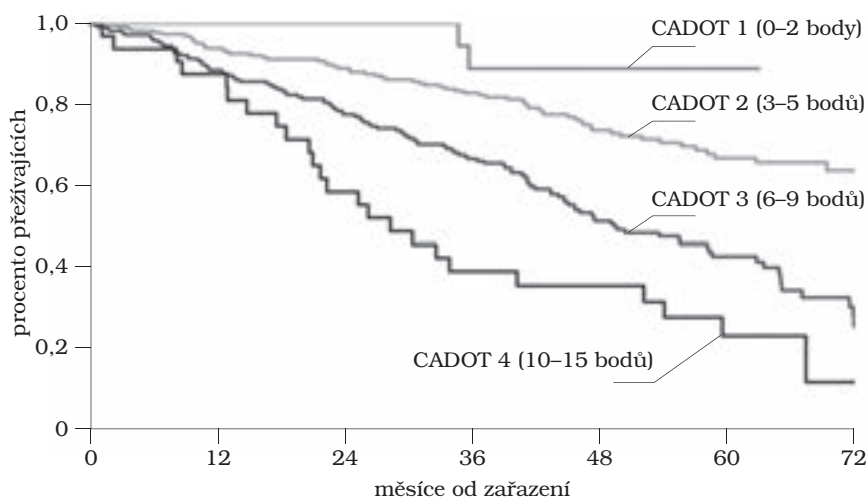
Další (ale velmi malou) skupinou pacientů, u kterých lze léčbou dosáhnout snížení rizika mortality/prodloužení přežití, jsou pacienti s plicním emfyzémem na podkladě deficitu alfa1-antitrypsinu (A1AT). Do procesu rapidního poklesu plicních funkcí v čase u těchto pacientů lze aktivně vstoupit zahájením substituční léčby A1AT. Z analýzy dat z velkého amerického registru pacientů s deficitem A1AT jasně vyplývá, že pacienti podstupující substituční léčbu A1AT mají signifikantně nižší riziko mortality [58].

U pacientů s velmi těžkým stadiem CHOPN (s hodnotami FEV₁ blízkými letálními hodnotám = cca 15 % predikovaných hodnot) [59] je pravděpodobné, že na jejich přežití bude mít pozitivní efekt transplantace plic [60]. Při vyšších hodnotách FEV₁ se tento benefit vytrácí, což je jasným imperativem do budoucna ke zpřesnění indikačních kritérií pro transplantaci plic u pacientů s CHOPN [60].

Další chirurgickou metodou, která může snížit riziko mortality, je chirurgická volumredukcce (lung volume reduction surgery – LVRS). LVRS je ale účinná pouze u pacientů s emfyzémem dominujícím v horních lalocích a musí být současně přítomna snížená perfuze v těchto partiích plic (dle perfuzní scintigrafie plic) [61].

Posledním typem léčby, u které byl prokázán vliv na redukcii rizika mortality pacientů s CHOPN, je dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT). Efekt DDOT na snížení rizika mortality byl prokázán u pacientů s těžkou CHOPN a těžkou chronickou hypoxemickou respirační insuficiencí dvěma studii ze začátku osmdesátých let minulého století [62].

Obrázek 2: Dlouhodobé přežití pacientů s CHOPN dle kategorií CADOT 1-4 – analýza z roku 2020



Legenda:

CADOT = akronym pro Chronic heart failure (chronické srdeční selhání), Age (věk), Dyspnoea (míra dušnosti vyjádřená pomocí mMRC skóre), Obstruction (hodnota FEV₁ vyjádřená v % náležité hodnoty) a Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (TLCO – difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý v % náležité hodnoty); CHOPN = chronická obstrukční plicní nemoc.

sátých let 20. století [36,62]. Naproti tomu u pacientů s mírnou hypoxemií efekt DDOT na snížení mortality prokázán nebyl [63].

Souhrnem lze o významu identifikace vysoce rizikových pacientů s CHOPN konstatovat, že:

- V časných stádiích CHOPN lze zavést komplex opatření, na jejichž základě lze nemoc nejvíc zpomalit a pacient může virtuálně získat několik let života navíc. Nejdůležitější je odvykání kouření; kromě toho má význam i edukace pacienta, eliminace ostatních inhalačních rizik, zahájení případné bronchodilatační (a doplňkové farmakologické) léčby (je-li indikována), pečlivý management případných komorbidit, cílená fyzioterapie, očkování proti závažným respiračním patogenům, pravidelné monitorování vývoje plicních funkcí v čase a pravidelná reevaluace stavu pacienta.
- U pacientů se středně závažnými stadii CHOPN (GOLD II–III nebo GOLD B) je potřeba maximalizovat léčebnou a preventivní snahu celého ošetřujícího týmu a účinně zamezit exacerbacím a rychlé deterioraci plicních funkcí, která je nejrychlejší především ve stádiích II a III dle GOLD [64].
- Pacienti v pokročilých stádiích CHOPN (GOLD III–IV a GOLD D) jsou a priori ohroženi vysokým rizikem mortality. Zde aktivně pátráme po možnosti zahájit DDOT (u indikovaných jedinců), případně pacienta indikujeme k transplantaci plic (při splnění transplantačních kritérií) [60].

DOPORUČENÍ PRO KAŽDODENNÍ KLINICKOU PRAXI

Jak je uvedeno v Pozičním dokumentu ČPFS – Diagnóza a management stabilní fáze CHOPN [53], ke stanovení míry dlouhodobého rizika mortality pacientů s CHOPN doporučujeme použití indexů BODE [45] nebo českého CADOT [52]. Oba tyto nástroje jsou multikomponentní, a umožňují tak získat náhled na komplexnost CHOPN u daného pacienta, i na samotné riziko. Ideálním postupem je stanovení rizika při iniciační diagnóze CHOPN a následně periodicky ve dvou až tříletých cyklech – CHOPN je dynamická nemoc a v čase se vyvíjí. U pacientů s vysokým rizikem je potřeba maximalizovat léčebnou snahu a zapojit všechny dostupné komplementární léčebné modalit (respirační fyzioterapie, optimalizace medikamentózní léčby, kompenzace komorbidit, očkování, zvážení DDOT nebo LVRS, spánková diagnostika, případně domácí NIV, příprava k transplantaci plic).

PERSPEKTIVY DO BUDOUCNA

Budoucnost léčby a managementu CHOPN jednoznačně spočívá v ještě hlubším poznání této nemoci. Je známo, že jen menší procento pacientů s CHOPN je ohroženo rychlou deteriorací plicních

funkcí, exacerbacemi a rizikem velmi předčasného úmrtí. Je také známo, že některé fenotypy CHOPN jsou asociovány s vysokým rizikem mortality (emfyzém, kachexie, frekventní exacerbace) [24], v časném stadiu CHOPN ale tyto fenotypy ani tendence k rychlému poklesu plicních funkcí nemusí být dobře vyjádřeny.

Úkolem budoucích výzkumů tak bude nalezení vhodných biomarkerů, které by mohly již od začátku naznačovat vysoce rizikový scénář průběhu nemoci v čase. Dalším důležitým úkolem zůstává nalezení svatého grálu léčby CHOPN – tedy léku, který by zásadně vstoupil do patogeneze nemoci a zásadním způsobem i snížil riziko úmrtí.

ZÁVĚR

Snaha o snížení rizika mortality patří mezi základní úkoly pneumologa v rámci péče o pacienta s CHOPN, byť jsou možnosti takových intervencí omezené jen na některé úzce definované podskupiny pacientů a za pomoci velmi specifických léčebných opatření. Jen důsledná identifikace rizikových pacientů umožní optimalizovat veškeré léčebné, diagnostické i preventivní kroky a případně zavést protipatření za účelem snížení dlouhodobého rizika.

PODĚKOVÁNÍ

Autoři práce děkují všem kolegům, kteří se podíleli na sběru dat v rámci České multicentrické výzkumné databáze CHOPN, jmenovitě: Marek Plutinský (FN Brno), Patrice Popelková (FN Ostrava), Jaromír Zatloukal a Eva Voláková (FN Olomouc), Ondřej Kudela, Eva Kočová, Libor Nevoránek (FN Hradec Králové), Tomáš Dvořák (Klaudiánova nemocnice Mladá Boleslav), Milada Šípková (Nemocnice Liberec), Petr Šafránek (FN Plzeň, EUC Plzeň), Lucie Heribanová (Thomayerova FN), Rostislav Šimek (Nemocnice Zlín), Ondřej Sobotík, Dmitry Rakita (FN Motol), Jaroslav Lněnička (Masarykova nemocnice Ústí nad Labem), Barbora Novotná (FN Bulovka), Zuzana Liptáková (Nemocnice České Budějovice), Kateřina Neumannová (Univerzita Palackého Olomouc), Michal Svoboda (IBA, s. r. o.).

LITERATURA

1. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology* 2016; 21:14–23.
2. Khakban A, Sin DD, FitzGerald JM, et al. The Projected Epidemic of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations over the Next 15 Years. A Population-based Perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:287–291.
3. Koblizek V, Jarkovsky J, Dusek L, et al. The Czechia COPD mortality rate declining, but total deaths increasing. *Eur Respir J* 2020; 56:434.

4. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017; 389:1931–1940.
5. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385:117–171.
6. The top ten causes of death. WHO. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
7. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994–2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2:54–62.
8. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, López-Campos JL, et al. International trends in COPD mortality, 1995–2017. *Eur Respir J* 2019; 54:1901791.
9. Vondra V, Malý M. Výrazný vzestup úmrtnosti na chronickou obstrukční plicní nemoc v České republice v letech 2013–2017. *Stud Pneumol Phthiseol* 2019; 79:43–50.
10. Paly VF, Naya I, Gunsoy NB, et al. Long-term cost and utility consequences of short-term clinically important deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14:939–951.
11. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur Respir J* 2017; 49:1601446.
12. Lawrence PJ, Kolsum U, Gupta V, et al. Characteristics and longitudinal progression of chronic obstructive pulmonary disease in GOLD B patients. *BMC Pulm Med* 2017; 17:42.
13. Li MH, Fan LC, Mao B, et al. Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2016; 149:447–458.
14. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Dostupné z: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf.
15. Breen D, Churches T, Hawker F, Torzillo PJ. Acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease treated in the intensive care unit: a long term follow up study. *Thorax* 2002; 57:29–33.
16. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1608–1613.
17. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, et al. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:369–374.
18. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1128–1138.
19. Cerveri I, Corsico AG, Grosso A, et al. The rapid FEV₁ decline in chronic obstructive pulmonary disease is associated with predominant emphysema: a longitudinal study. *COPD* 2013; 10:55–61.
20. Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al. Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:44–52.
21. Silvestre OM, Nadruz W Jr, Querejeta Roca G, et al. Declining Lung Function and Cardiovascular Risk: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:1109–1122.
22. Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJ, et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118:656–664.
23. Golpe R, Suárez-Valor M, Martín-Robles I, et al. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13:1433–1439.
24. Brat K, Svoboda M, Zatloukal J, et al. The Relation Between Clinical Phenotypes, GOLD Groups/Stages and Mortality in COPD Patients – A Prospective Multicenter Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; 16:1171–1182.
25. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36:575–591.
26. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22:454–475.
27. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:728–735.
28. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidiscip Respir Med* 2015; 10:24.
29. Mirza S, Benzo R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. *Mayo Clin Proc* 2017; 92:1104–1112.
30. Soto-Campos JG, Plaza V, Soriano JB, et al. Grupo Emergente de Asma (GEA) del Área de Asma de la SEPAR. „Causes of death in asthma, COPD and non-respiratory hospitalized patients: a multicentric study“. *BMC Pulm Med* 2013; 13:73.
31. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:962–969.
32. Zvezdin B, Milutinov S, Kojic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest* 2009; 136:376–380.
33. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107:1376–1384.
34. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:155–161.
35. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JA, et al. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 2005; 6:98.
36. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93:391–398.
37. Dajczman E, Wardini R, Kasymjanova G, et al. Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Can Respir J* 2015; 22:225–229.
38. Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1856–1861.
39. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121:1434–1440.
40. Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Franklin KA, et al. Hypo- and hypercapnia predict mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease: a population-based prospective study. *Respir Res* 2014; 15:30.
41. Aida A, Miyamoto K, Nishimura M, et al. Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:188–193.
42. Plutinsky M, Brat K, Svoboda M, et al. Prognostic Accuracy of Three COPD Classification Systems in Relation to Long-Term Mortality of COPD Patients: A Prospective Multicenter Study. *Lung* 2019; 197:173–179.
43. Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, et al. Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic

- Obstructive Lung Disease grading classification. *Chest* 2013; 143:694–702.
44. Brat K, Plutinsky M, Hejduk K, et al. Respiratory parameters predict poor outcome in COPD patients, category GOLD 2017 B. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13:1037–1052.
 45. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005–1012.
 46. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374:704–771.
 47. de Torres JP, Casanova C, Marín JM, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax* 2014; 69: 799–804.
 48. Milevsky M. The Gompertz-Makeham Law of Mortality. In: King William's Tontine: Why the Retirement Annuity of the Future Should Resemble its Past. Cambridge, Cambridge University Press, 2015; pp 226–229.
 49. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009; 103:692–699.
 50. Golpe R, Esteban C, Figueira-Gonçaves JM, et al. Development and validation of a prognostic index (BODEXS90) for mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology* 2020; S2531-0437(20)30225-7.
 51. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest* 2014; 145: 972–980.
 52. Brat K, Svoboda M, Hejduk K, et al. Introducing a new prognostic instrument for long-term mortality prediction in COPD patients: the CADOT index. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2021; 165:139–145.
 53. Zatloukal J, Brat K, Neumannova K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease – diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020; 164:325–356.
 54. Ellingsen J, Johansson G, Larsson K, et al. Impact of Comorbidities and Commonly Used Drugs on Mortality in COPD – Real-World Data from a Primary Care Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15:235–245.
 55. Tashkin DP, Murray RP. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009; 103: 963–974.
 56. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:675–679.
 57. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:233–239.
 58. Survival and FEV₁ decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:49–59.
 59. Kohansal R, Martinez-Cambolor P, Agustí A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:3–10.
 60. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1156–1163.
 61. Chandra D, Lipson DA, Hoffman EA, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Perfusion scintigraphy and patient selection for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:937–946.
 62. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1:681–686.
 63. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, et al. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52:674–679.
 64. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7:95–99.

Došlo: 23. 1. 2022

Adresa:
 doc. MUDr. Kristián Brat, Ph. D.
 Klinika nemocí plicních a TBC FN Brno
 Jihlavská 20
 625 00 Brno
 Česká republika
 e-mail: Brat.Kristian@fnbrno.cz

Infekce SARS-CoV-2 a kožní projevy

Naše zkušenosti z post-covid ambulance

M. Salavec

Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK, Hradec Králové

SUMMARY

SARS-CoV-2 infection and skin manifestations. Our experiences with post-COVID-19 monitoring

The article reviews published data on skin manifestations of COVID-19 infection, summarizing experiences of the Department of Dermatovenereology, University Hospital Hradec Králové with monitoring skin involvement in SARS-CoV-2 in January–July 2021.

Suspected association between COVID-19 and skin involvement was found in 41 out of 50 examined patients. Clinical follow-up was performed at 2-month intervals. The most frequent post-COVID-19 skin complication was telogen effluvium in 33 cases, the vast majority of them (32 patients) being females.

The association of skin symptoms in COVID-19 patients with direct effect of SARS-CoV-2 is also discussed. Assigning all types of skin exanthems to direct cytopathic effects of the virus is not appropriate. Histopathological correlations should be crucial in lesion differentiation and in understanding the pathogenic mechanisms associated with COVID-19 infection.

The differential diagnosis of skin exanthems also includes drug sensitivity reactions. In the literature, there have been reports of increasing heterogeneity of skin lesions associated with SARS-CoV-2 infection.

Therefore, categorization will be necessary to distinguish pathognomonic symptoms from non-specific consequences of systemic involvement in COVID-19 infection and from drug side effects used in its management. Correlation of clinical presentations and pathology will be critical to differentiate coincidence and causative correlation with COVID-19 infection. Tools used for such causative correlation consist of improved immunohistochemical methods, detection of SARS-CoV-2 RNA with RT-PCR assays and the use of electron microscopy.

Keywords: COVID-19 infection, skin symptoms, post-COVID monitoring

SOUHRN

Článek podává přehled publikovaných dat o kožních manifestacích infekce covidu-19, shrnuje zkušenosti Kliniky nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK v Hradci Králové se sledováním kožních manifestací infekce SARS-CoV-2 v roce 2021 (leden až červenec).

Z 50 vyšetřených jedinců byla velmi suspektní spojitost s proběhlou SARS-Cov-2 infekcí u 41 jedinců. Klinické kožní kontroly byly realizovány ve dvouměsíčních intervalech. Nejčastějším typem kožních změn vyšetřených v souvislosti s touto infekcí bylo telogenní efluvium s naprostou převahou postižení žen.

Prezentace se zabývá i problematikou asociace kožních výsevů u infekce covid-19 s přímým efektem SARS-CoV-2. Přisoudit všechny typy kožních výsevů u pacientů s covid-19 přímým cytopatickým efektům SARS-CoV-2 není vhodné. Histopatologická korelace by měla být rozhodující v diferenciaci lézí a porozumění patogenetickým mechanismům spojeným s covid-19 infekcí.

Diferenciální diagnostika kožních exantémů zahrnuje i nežádoucí polékové reakce. V odborné literatuře je trendem stále rostoucí heterogenita kožních projevů spojených se SARS-CoV-2 infekcí.

Nezbytná tedy bude kategorizace k odlišení patognomických symptomů od nespecifických důsledků systémového postižení covid-19 a nežádoucích účinků léčiv užitých v terapii. Korelace kliniky a patologie se zdá být rozhodující v rozlišení koincidence a kauzální korelace s covid-19 infektem. Nástroje této zásadní korelace spočívají ve vylepšení imunohistochemických metod, detekce RNA SARS-CoV-2 esejemi RT-PCT a užití elektronmikroskopického vyšetření.

Klíčová slova: covid-19 infekce, kožní změny, post-covid monitoring

ÚVOD DO PROBLEMATIKY POSTIŽENÍ KŮŽE, SLIZNIC A KOŽNÍCH ADNEX U SARS-CoV-2 INFEKCE, KOŽNÍ ZMĚNY V SOUVISLOSTI S VAKCINACÍ

Mezinárodní registr kožních projevů SARS-CoV-2 byl založen v březnu 2020 ve spolupráci s AAD a ILDS (International League of Dermatological Societies). V prosinci 2020 došlo k rozšíření registru o data o kožních reakcích na vakcíny. Již velmi záhy poukázaly záznamy na vyšší počet nemocných s kožními a slizničními nálezy, kteří vykazovali potřebu mechanické ventilace (61 % vs. 30 %), užití vasopresorů (77 % vs. 33 %), zahájení dialýzy (31 % vs. 9 %), zjištění trombóz (17 % vs. 11 %) a mortalitu za hospitalizace (34 % vs. 12 %) [1].

Během pandemie covid-19 byly hlášeny různé klinické změny. Postižení kůže v průběhu onemocnění shrnul Gisoni a spol. [2] i v asociaci s trváním nemoci, závažností a prognózou infekce covid-19. Klasifikace kožních změn u infekce, podaná autory, je následující:

- **Exantémové výsevy zahrnující varicella-like erupce a morbilliformní výsevy.** Přibližně 9 % nemocných vykazovalo varicella-like typ změn, který byl častěji zjišťován u pacientů středního věku, se středně závažným až závažným průběhem virové infekce covid-19. Svědicí morbilliformní výsevy byly pozorovány u starších jedinců se závažným průběhem infekce. Oba typy změn se vyskytovaly přibližně tři dny po nástupu virových příznaků a přetrvávaly do osmi dnů.
- **Vaskulární změny čítaly chilblain-like léze, zvláště v dětské populaci („covidové prsty“),**

livedoidní léze nebo změny typu purpura v oblasti akrální. Všechny tyto změny se vyskytovaly spíše u mladších jedinců. Dle autorů mohou v různých orgánových systémech vzniknout také skutečné trombotické projevy či mikrovaskulární dysfunkce. Léze mohou být asymetrické, edematózní nebo s tvorbou puchýřů a subjektivně jsou provázeny pruritem, nebo mohou bolet. Livedoidní léze se objevují u mírnějších případů a u mladších osob, ale mohou vznikat i u starších jedinců se závažným průběhem onemocnění.

- **Kawasaki-like nemoc (PIMS – paediatric inflammatory multisystem syndrom; MIS-C – multisystem inflammatory syndrome in children, MIS – multisystem inflammatory syndrome)** se manifestuje u mladších jedinců a je spojována se závažným průběhem a se špatnou prognózou. Tento multisystémový zánětlivý syndrom se objevil ovšem i u dospělých a je považován za známku horší prognózy onemocnění. Zprávy popisující multisystémové zánětlivé postižení s charakteristikami toxického šokového syndromu a atypického Kawasakiho onemocnění u dětí se poprvé objevily ve Spojeném království, Francii a USA (u populační skupiny, která byla vnímána jako nejvíce imunní vůči závažným komplikacím infekce covidu-19). Příznaky tohoto se SARS-CoV-2 asociovaného zánětlivého syndromu zahrnovaly: erytematózní výsev, konjunktivitidu a glositidu, vysokou horečku, bolesti břicha, gastrointestinální příznaky a přítomnost kardiálního zánětu. U dospělých je klinický obraz variabilní (polymorfní výsev s urtikariálními či terčikovými erytematózními papulami a plaky a s postižením

Tabulka 1: Souhrn kožních změn, lokalizace a symptomy dle Gisoni a spol. [2]

Typ změny	Subtyp	Lokalizace	Počátek	Věk	Symptomy
Exantémy	Varicella-like, papulo-vesikulózní	trup ± končetiny	časný	většinou dospělí	Pruritus
	Morbiliformní výsev trvání cca 1 týden	trup ± končetiny	časný	dospělí	Pruritus
Vaskulární	Chilblain-like (pernio-like) léze	prsty	pozdní	většinou děti	Pruritus
	Purpura/petechiální léze	trup, hýždě, končetiny	pozdní	dospělí	pálení
	Livedoidní léze	končetiny	pozdní	dospělí	žádné
Urticaria	Urtiky – trvání cca 4 dny	obličej, horní trup	pozdní	dospělí	Pruritus, horečka
Akro papulózní	Erytematózní papule	končetiny	pozdní	dospělí	Pruritus
Kožní adnexa: Výpady vlasů Nehty	Telogenní effluvium Beauovy linie, cca 3–4 měsíce	kštice	pozdní	dospělí	

sliznic, erytematózní a morbiliformní výsevy, deskvamace dlaní a konjunktivitida, lymfadenopatie).

Histologicky se zjišťuje perivaskulární dermatitis, průkaz spike proteinu SARS-CoV-2 vyšetřením hybridizací in situ je negativní [3].

Obrázek 1: Papulózní výsevy na akrech (Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN Hradec Králové)



Obrázek 2: Covidové prsty (Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové)



- Akrálně lokalizované papulózní erupce jsou běžně zjišťovány u řady virových infekcí včetně covid-19.

Urtikariální typ změn byl pozorován u dospělých se závažnějším průběhem onemocnění. Výskyt se objevil téměř ve stejnou dobu jako symptomy virového infektu. Projevy svědí a jsou poměrně často přítomny (19 %) [2].

V postupujícím čase se objevila heterogenita hlášených dermatologických nálezů v morfologii u covid-19 infekce geograficky (rozdíly v praktických systémech hlášení?, odráží tyto hlášené kožní změny skutečné rozdíly?). U hlášených případů byly zjištěny četné odchylky [4].

Chand a spol. [5] publikovali v roce 2021 článek na téma **purpurových lézí u infekce covid-19. Léze mohou reprezentovat koagulopatii a mikrovaskulární trauma u covid-19.** Patofyziologie zůstává neznámá. Purpurové tlakové ulcerace tak mohou představovat nový kožní nález tlakového traumatu se sekundární hemoragií u covid-19.

Singh a spol. [6] popsali **výskyt papulo-purpurického syndromu rukavic a ponožek u pacienta s infekcí covid-19.** Tento syndrom je běžně etiologicky podmíněn parvovirem B19 a jinými viry. **Dochází k postižení dorzálních partií rukou a nohou.** U pacienta došlo k výsevu lividních papul, splývajících v plaky, petechiálních makul na bříšcích prstů. **Sliznice, dlaně a plošky nebyly postiženy.** Histologicky se zjišťuje fokální spongióza epidermis, papilární edém s extravazáty erytrocytů a perivaskulární lymfocytární infiltrát v superficiální dermis.

V rámci infekce SARS-CoV-2 byl dále Kalnerem a spol. [7] popsán i periorbitální erytém s dyschromií.

Tzv. covidové prsty (chillblain-like, pseudo chillblain, pernio-like změny, viz obr. 2, 3 a 4) **představují symptom zánětlivého procesu, vznikající spíše v pozdější fázi infekce [8]. Chillblain-like akrální léze signifikantně jsou spojovány s mladším věkem a s méně závažným průběhem covid-19 [9].** V lézích tohoto typu byly prokázány virové partikule příčinného viru v kožních buňkách. Trvání je průměrně 15 dnů u pravděpodobné SARS-CoV-2 infekce, 10 dnů u laboratorně potvrzených infekcí. **Klinicky je pacient většinou bez subjektivních obtíží, někdy se udává bolest či svědění po dobu asi 1 týdne.** Jako postinfekční covid komplikace trvá cca 60 dnů, popsány byly výjimečné případy trvající až 130 dnů. Tito pacienti vykazují mírné horečky, věkově se jedná především o mladší jedince. Kollivas a spol. [8] vyslovili hypotézu, že „covidové“ prsty představují antivirovou imunitní odpověď imunitního systému mladších jedinců, ústící v mikro-angiopatické změny s hromaděním imunokompetentních buněk. Další hypotézy se zmiňují o anomáliích v koagulaci, uvolnění interferonů a působení zevních faktorů. Známky Raynaudova fenoménu nejsou přítomny. **Přesná příčina ale ne-**

ní známa. Tento typ změn byl pozorován i u vakcinace covid-19 [10]. **V terapii je doporučeno nasazení paracetamolu, antibiotik, antihistaminik, kortikoidů lokálně** (AAD doporučuje užití hydrocortisonu v krému k redukci svědění a bolesti). Histopatologie prokazuje mírný až středně závažný dermální infiltrát, lokalizovaný perivaskulárně a periekrinně, minimální či žádné postižení epidermis, endoteliální změny dermálního plexu bez známek leukocytoklastické vaskulitidy, někdy ojediněle nekrotické keratinocyty či drobné intravaskulární tromby [11].

Zda jsou všechny popsané změny skutečně asociované s infekcí SARS-CoV-2, není zcela jasné.

Barrera-Godinez a spol. [12] vyšetřili 28 pacientů s potvrzenou infekcí covid-19 a provedenými histologickými vyšetřeními kožních lézí. **Přiradit všechny typy kožních výsevů u pacientů s covid-19 přímým efektům SARS-CoV-2 není vhodné!** Exantémové výsevy jsou popsány u mnoha virových infekcí (EBV, HHV6 a 7, CMV, HSV). Biopsie kožní je vhodná k diferenciaci urticaria-like virových exantémů od akutní urtikárie u covid-19 infekce. **Autory byla vyslovena domněnka, že morbiliformní kožní erupce nejsou důsledkem přímého cytopatického efektu virů, spíše odpovídají paravirovému fenoménu** (zejm. při absenci nálezu SARS-CoV-2). **U 28 pacientů s potvrzenou dg. covid-19 bylo potvrzeno 31 dermatologických diagnóz, z tohoto počtu 22 dermatóz kompatibilních s kožní manifestací covid-19 a 9 klinických jednotek nespojováno s infekcí SARS-CoV-2.** Nejčastější s covid-19 infektem asociovaný kožní projev byl ve formě exantému. U 4 jedinců byl pozorován nový typ kožní změny – diskrétní papule s různými histopatologickými nálezy, včetně případu neutrofilní ekrinní hidradenitidy. Nebyl zjištěn žádný případ pernio-like lézí (**šlo ale o dospělé pacienty, 86 % mužů, věk od 28–62 let, průměrný věk 49 let**). Kožní nálezy bez asociace s covid-19 (29 % diagnóz) představovaly klinické jednotky typu Malassezia folliculitis, tinea, miliaria a kontaktní dermatitis.

Role klinicko-patologických korelací u kožních manifestací covid-19 je zcela zásadní. Na rozdíl od četnosti epidemiologických a klinických hlášení jsou histopatologické charakteristiky limitované (malé počty, individuální pozorování). V počátku hlášených kožních změn existovaly limity v provedení bioptického vyšetření, navíc průběh řady kožních změn byl transientní. **Histopatologie může být rozhodující v diferenciaci lézí a porozumění patogenetickým mechanismům spojovaným s covid-19 infekcí.**

Diferenciální diagnostika kožních exantémů zahrnuje i nežádoucí polékové reakce. Histopatologicky se u polékových reakcí manifestuje celá řada mikroskopických změn – spongióza, perivaskulární smíšené infiltráty, interface dermatitis (svědicí reakce charakterizovaná výsevem drobných vodnatých puchýřků; jde o výsledek imuno-

logického inzultu či alergické reakce v organismu) apod. Nutná je tedy korelace s podávanou medikací (specifické typy léků). Např. generalizovaný pus-

Obrázek 3: Covidové prsty (Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové)



Obrázek 4: Covidové prsty po terapii (Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové)



tulózní exantém je spíše spojován s terapií hydroxychloroquinem či s makrolidy než s virovými infekty. V literatuře se ovšem objevuje stále rostoucí heterogenita kožních projevů spojovaných se SARS-CoV-2 infekcí [4].

Vždy tedy bude nezbytná kategorizace k odlišné patognomonických symptomů od nespecifických důsledků systémového postižení covid-19 a nežádoucích účinků léčiv užitých v terapii. Korelace kliniky a patologie je rozhodující v rozlišení koincidence a kauzální korelace s covid-19 infektem. Nástroje k upřesnění kauzality zahrnují vylepšení imunohistochemických metod, detekci RNA SARS-CoV-2 esejemi RT-PCT a elektronmikroskopická vyšetření [13].

POSTIŽENÍ KOŽNÍCH ADNEX PŘI INFEKCI COVID-19 – VLASY A NEHTY

Výpady vlasů byly hlášeny až u 24,1 % postižených (2, tzv. November Trusted Study). Výpad je nezávisle asociován se závažnějším průběhem infekce covid-19. Průměrná doba od počátku symptomů covid-19 infekce k zaznamenané ztrátě vlasů byla 58,6 dnů (řidnutí vlasů po 2–3 měsících). Klinicky je výpad vlasů konzistentní s nálezem telogenního effluvia (TE); (obr. 5 a 6). Telogenní fáze růstu vlasů je charakterizována následujícím způsobem: výpad trvá cca 3–4 měsíce, nachází se v ní 14 % všech vlasů. Vlasový folikul zpomaluje růst na třetinu fáze růstu. Vlas se dostává do fáze spontánního vypadnutí. Objevuje se zástava růstu vlasů a přechod do klidové, telogenní fáze (vlasové folikuly nejsou permanentně či nevratně poškozeny, v klidové fázi se zkrátka nachází jen více vlasů, než je normálně obvyklé). Výpady

jsou někdy i rozsáhlé, zejména po česání, mytí, ale i spontánně. **Potencionálními spouštěči TE jsou horečka při virové infekci a stres. Lokalizace výpadu je nejčastěji fronto-parietálně. Opětný růst je pozorován po 6–9 měsících. Růst vlasů se vrací k normálnímu stavu u většiny postižených, výjimečně je stav chronický s trváním více než 6 měsíců. V terapii se doporučují aplikace preparátů s minoxidilem (ne vždy s efektem), injekce na trombocyty bohatou plazmu do kštic (platelet-rich plasma PRP, obsahuje růstové faktory, které stimulují růst buněk a napomáhají protizánětlivým mechanismem k regeneraci poškozených buněk) a podpůrně i vitaminoterapie či deriváty zinku. Důležité je poučení pacientů o přirozeném průběhu změn. Návrat do původního stavu může trvat až 18 měsíců (včetně tloušťky vlasů) [2].**

Postižení nehtových plotének se též objevilo v publikacích o možném vlivu virové infekce na kožní adnexa. Popsané změny byly následující:

- Beauovy linie,
- Onychomadesis,
- Diskolorace lunuly a plotének,
- Red half-moon příznak – fenomén sekundárně při vaskulárním zánětu [14].

Beauovy linie se objevily v průběhu dvou až tří týdnů po prodělání nemoci na nehtech rukou (někteří autoři zmiňují 3–4 měsíce), o něco později na nehtech nohou. Jsou zcela neškodné a časem zmizí. Mohou ale vznikat v důsledku poranění nehtů, ekzému, epilepsie, hypertenze, chemoterapie i v důsledku vysoké horečky. Nemusí tedy nutně být znamením prodělané infekce.

Změny nehtů mohou být indikovány i terapií pro covid-19 infekci. Terapie favipiravirem vede

Obrázek 5: Telogenní effluvium



Obrázek 6: Telogenní effluvium



k zelenému zbarvení lunuly a plotének v blízkosti proximálního okraje. Syndrom zelených nehtů byl popsán i u zdravotníků během pandemie covid-19 (terapie ciprofloxacinem). Lokální terapie spočívá v odstranění onycholytické části ploténky a v aplikaci 2% chloridu sodného 2× denně, nejméně po dobu 6 týdnů, dále v podání nadifloxacinu, tobramycinu nebo gentamycinu lokálně.

V souvislosti s infekcí SARS-CoV-2 bylo popsáno i zhoršení klinického stavu preexistujících dermatóz. Náhlé vzplanutí psoriázy u ženy s dlouholetou lokální terapií mírné formy psoriázy po aplikaci AstraZeneca-Oxford AZD1222 vakcíny popsal Sotiriou a spol. [15] ve 14 případech. Nové léze vznikly i v původně nepostížených lokalizacích a objevilo se zhoršení preexistující nehtové psoriázy. Zhoršení psoriázy jsme zaznamenali i u našich pacientů na Klinice nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK v Hradci Králové.

V závěru se nelze nezmínit o kožních reakcích na vakcinaci. Català a spol. [16] vyšetřili a vyhodnotili 405 kožních reakcí po SARS-CoV-2 očkování (Pfizer-BioNTech, Moderna, nebo AstraZeneca). Bylo zjištěno šest morfoloogických reakčních vzorců:

- **Lokální reakce v místě vpichu – tzv. „covid rameno“** jako nejčastější reakční vzor, u žen v 95,4 % případů.
- **Celkové reakce:**
 - Kopřivka
 - Morbilliformní
 - Papulovesikulózní
 - Pityriasis rosea
- Purpurické reakce.

Autoři dále zjistili reaktivaci varicella-zoster virus (n = 41) infekce a herpes virus infekce (n = 15). Léčba kožních reakcí byla nutná v 81 % případů.

První zkušenosti ze sledování pacientů v rámci post-covidové ambulance Kliniky nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové

V roce 2021 byla ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové zřízena tzv. post-covidová centra na jednotlivých klinikách, včetně Kliniky nemocí kožních a pohlavních. Celkem jsme v období od začátku roku 2021 do července 2021 vyšetřili 50 pacientů s kožními obtížemi. U 9 vyšetřených nemocných nebyla potvrzena jednoznačná spojitost s covid-19 infekcí. Ze 41 pacientů, jejichž kožní projevy souvisely s infekcí covid-19, byly pouze 4 muži, zbytek tvořily ženy. U 4 nemocných (rovnoměrně zastoupení pohlaví) byly zjištěny exantémové změny popisované u covid-19 infekce, u 2 jedinců (muž a žena) pak změny typu chillblain-like (covidové prsty). U 33 jedinců bylo diagnostikováno postižení kožních adnex, v signifikantní většině šlo o tzv. telogenní efluvium s výraznou převahou postižení žen (32 z 33 jedinců). **Zhodnocení těchto vyšetření pak podávají tabulka 2 a 3.**

Tabulka 2: Typy a frekvence výskytu dermatologických projevů po covid-19 infekci na naší klinice (leden-červenec 2021)

Typ změny	Subtyp	Latence od SARS-CoV-2	Lokalizace	Věk	Symptomy	Muži	Ženy	Celkem
Exantémy	Varicella-like, papulo-vesikulózní Morbilliformní	3–8 dnů	končetiny	20	papule, vesikuly, eroze	1	0	1
Vaskulární	Purpura/peteche. léze	10 týdnů	DK	48	klinicky vasculitis + TE	0	1	1
	Chillblain-like (pernio-like)	u mladších, 2–7 týdnů! (u 1 ženy)	prsty DK	72 M 30–50 Ž	zarudnutí, subj. bolest pálení	1	2	3
	Livedoidní							0
Urticaria	Urtiky	4 dny–2 týdny	krk, horní hrudní apertura, HK			1	2	3
Akro papul.	Erytem. papule (i EEM-like)	1 týden (u 1 do 8 týdnů ?)	akrálně , horní část trupu	48–57 M 34–41 Ž	výsevy makulopapul	2	2	4

Tabulka 3: Typy a frekvence výskytu dermatologických projevů po covid-19 infekci na naší klinice (leden-červenec 2021)

Typ změny	Subtyp	Latence od SARS-CoV-2	Lokalizace	Věk	Symptomy	Muži	Ženy	Celkem
Mukózní projevy	Cheilitis, glossitis, reaktivní infekční mukokutánní erupce u dětí	dny (6–8)	dutina ústní, rty		fisury rtů, drobné eroze až ulcerace			0
Syndrom papulárních purpurických rukavic a pon.		pozitivní PCR 6 týdnů před výsevem	ruce, nohy – ne dlaně, dorzální aspekty a plosky		lividní papule, plaky, pétéchie na břiších			0
Periorbitální erytém		časný příznak	periorbitálně		bez pruritu, temně červené			0
Kožní adnexa – výpady vlasů	telogenní effluvium	2–17 týdnů (obvykle 8–12 týdnů)	Parieto-okcipitálně, u muže i vousy	33 M 36–78 Ž	difuzní výpad	1	35 6 hosp., závažný průběh infekce	36
	Alopecia areata	10 týdnů 1x, 10 měsíců	parietálně a parieto-okcipitálně			0	2 (1 covid opak.)	2
Kožní adnexa – nehty	Beauovy linie	2–3 týdny po infekci na rukou, později na nehtech DK	nehty	0		0	9	

ZÁVĚR

Kožní projevy infekce SARS-CoV-2 jsou pozorovány u řady jedinců s infekcí covid-19. Od března 2020 je veden Mezinárodní registr kožních projevů. V prosinci 2020 došlo k rozšíření registru o data kožních reakcí na vakcíny. Hlášené případy kožního postižení představují dynamický proces a v čase se objevují stále nové typy hlášených změn s možným vztahem k infekci covid-19. Všechny tyto nálezy jsou heterogenní v morfologii a liší se i geograficky. Není jasné, zda tato heterogenita může mít původ v rozdílných systémech hlášení, či tyto změny mohou odrážet skutečné rozdíly.

Přiřadit všechny typy výsevů kožních u pacientů s covid-19 přímým cytopatickým efektem SARS-CoV-2 není vhodné. Role klinicko-patologických korelací u kožních manifestací covid-19 je zcela zásadní. Histopatologické vyšetření může být tedy rozhodující v diferenciaci lézí a porozumění patogenetickým mechanismům spojovaným s covid-19 infekcí. Kategorizace k odlišení patogenních symptomů od nespecifických důsledků systémového postižení covid-19 a nežádoucích účinků léčiv užitých v terapii bude v dalším čase nezbytná.

Některé časné kožní změny mohou upozornit na možnou infekci patogenním virem. Nejčastějším typem námi pozorovaných dermatologických změn po prodělané infekci bylo telogenní effluvium a maximum postižení bylo zjištěno u žen.

Kožní změny spojené s vakcinací se obdobně jako v řadě jiných zemí objevily v podobě lokální reakce v místě vpichu, tzv. „covid rameno“.

LITERATURA

1. Rekhman S, Tannenbaum R, Strunk A, et al. Eruptions and related clinical course among 296 hospitalized adults with confirmed COVID-19. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84(4):946–952.

2. Gisondi P, Plaseric S, Bordin C, et al. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. Review Article. *JEADV*, doi: 10.1111/jdv.16774 November 2020 study Trusted Source.
3. So AN, So J, Centkowski S, et al. Histopathologic correlation of skin manifestations of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection. *JAAD Case Rep* 2021; 16:108–109. doi: 10.1016/j.jidcr.2021.06.031.
4. Kantor J. May 2021: Heterogeneity in reported skin manifestations of COVID-19 and vaccines. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84:1251.
5. Chand S, Rrapi R, Lo JA, Et al. Purpuric ulcers associated with COVID-19: A case series. *JAAD Case Reports* 2021; 11:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2021.01.019>
6. Singh P, et al. Papular purpuric gloves and socks syndrome in a patient with previous SARS-CoV-2 infection. *JAAD Case Reports* 2021; 16:72–73.
7. Kalner S, Vergilis IJ. Periorbital erythema as a presenting sign of COVID-19. 2020 by the American Academy of Dermatology, Inc. Published by Elsevier, Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). *JAAD Case Reports* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2020.05.001> p. 996.
8. Kolivras A, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep* 2020; 6(6):489–492. doi: 10.1016/j.jidcr.2020.04.011.
9. Marzano AV, et al. The clinical spectrum of COVID-19 associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84(5):1356–1363. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.023>
10. Kelso JM, Coda AB, Keating RM, et al. “COVID Toes” After mRNA COVID-19 Vaccines. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(8):3196–3197.
11. Fattori A, Cribier B, Chenard MP, et al. Cutaneous manifestations in patients with coronavirus disease 2019: clinical and histological findings. *Hum Pathol* 2021; 107: 39–45.
12. Barrera-Godínez A, Méndez-Flores S, Gatica-Torres M, et al. Not all that glitters is COVID-19: a case series demonstrating the need for histopathology when skin findings accompany SARS-CoV-2 infection. *JEADV* 2021; 35:1865–1873.
13. Ringoletti F. The crucial role of clinicopathological correlation in COVID-19-related cutaneous manifestations. *JEADV* 2021; 35:1742–1743.
14. Neri A, Guglielmo A, Viridi V, Gaspari M, Starace BM. Piraccini, The red half-moon nail sign: a novel manifestation of coronavirus infection I. *JEADV* 2020; e 34, Issue 11 p. e663–e665.
15. Sotiriou E, Tsentemidou A, Bakirtzi K, et al. Psoriasis exacerbation after COVID-19 vaccination: a report of 14 cases from a single centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 10.1111/jdv.17582. doi: 10.1111/jdv.17582
16. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, et al. Cutaneous Reactions After SARS-CoV-2 Vaccination. *Br J Dermatol* 2021; 13;10.1111/bjd.20639. doi: 10.1111/bjd.20639.

Došlo: 7. 12. 2021

Adresa:

Doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.
 Klinika nemocí kožních a pohlavních
 FN a LF UK v Hradci Králové
 Sokolská 481
 500 05 Hradec Králové
 Česká republika
 e-mail: miloslav.salavec@fnhk.cz

Problematika tuberkulózy v krajinách Európskej únie a na Slovensku aktuálne

I. Solovič, J. Švecová

NUTPCH a HCH Vyšné Hágy, Národný register tuberkulózy, NCZI

Tuberkulóza (TB) je celosvetovo druhou hlavnou príčinou úmrtí na infekčný agens po covid-19, stále zostáva hlavnou príčinou smrti ľudí s infekciou HIV a hlavnou príčinou smrti v dôsledku infekcií rezistentných na antimikrobiálne látky [1].

Tuberkulóza aj covid-19 postihujú predovšetkým pľúca, hoci tuberkulózu spôsobujú baktérie a covid-19 vírusy. Tuberkulóza sa vyskytuje vo všetkých krajinách na svete a môže postihnúť kohokoľvek, hoci vieme, že existuje skupina krajín s vysokým zafažením tuberkulózu, kde je riziko jej vzniku oveľa vyššie [2]. Tiež by sme mali mať na pamäti, že viac ako štvrtina svetovej populácie je infikovaná mykobaktériami. A keď sme uprostred pandémie covid-19, tieto riziká sa zvyšujú [1].

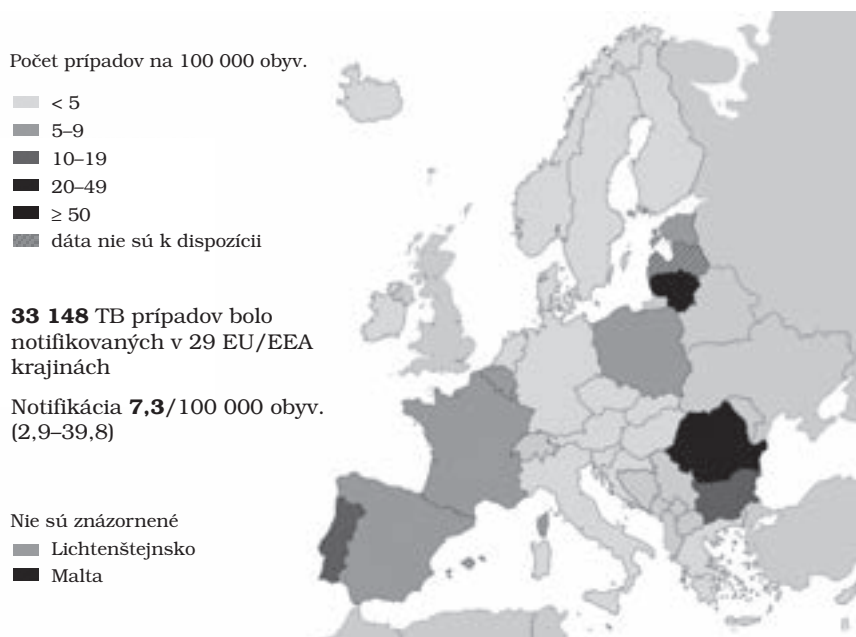
Zbližovanie epidémie tuberkulózy s pandemickou krízou covid-19 je príčinou významných zlyhaní

v poskytovaní služieb a starostlivosti o ľudí s tuberkulózu, ako aj finančných obmedzení. Výsledkom je, že menej ľudí má prístup k diagnostike i liečbe a viac ľudí minulý rok ochorelo a zomrelo na tuberkulózu celosvetovo – nie však na Slovensku. Prvýkrát za viac ako 15 rokov môžeme vidieť nárast úmrtí na tuberkulózu vo svete. V rokoch 2019 až 2020 sa celosvetový počet úmrtí na tuberkulózu (vrátane úmrtí medzi ľuďmi nakazenými HIV) zvýšil z 1,4 milióna na 1,5 milióna, čím sa zvrátil pokrok na úroveň z roku 2017. Ide o prvý ročný nárast počtu ľudí zomierajúcich na tuberkulózu od roku 2005 a pripisuje sa nepriaznivému vplyvu pandémie covid-19. Celkovo namiesto cieľového mílnika 35% zníženia počtu úmrtí na tuberkulózu medzi rokmi 2015 a 2020 došlo len k zníženiu o 9,2 % [1].

Boj proti TB si dnes vyžaduje boj proti HIV, antimikrobiálnej rezistencii, chudobe, podvýžive a covid-19. Prepojenia medzi tuberkulózu a covidom môžu mať pozitívne aj negatívne stránky, odborníci na tuberkulózu sa vďaka svojim znalostiam a zručnostiam v oblasti pľúcnych chorôb výrazne podieľajú v boji s pandemiou. Klinická a imunopatologická interakcia medzi týmito dvoma ochoreniami covid-19/TB ešte nie je úplne pochopená. Prvá pilotná štúdia Global Tuberculosis Network (GTN) na 49 pacientoch koinfikovaných TBC/covid-19 z ôsmich krajín bola publikovaná v roku 2020. Naznačuje, že hoci sú príznaky a symptómy do značnej miery rovnaké, TBC je často diagnostikovaná súbežne, alebo po covid-19 a že duálna infekcia môže byť spojená so zvýšenou mierou úmrtnosti [3].

Kombinácia covid-19 a TB prispieva ku klinickej zložitosti v manažmente pacientov (napr.

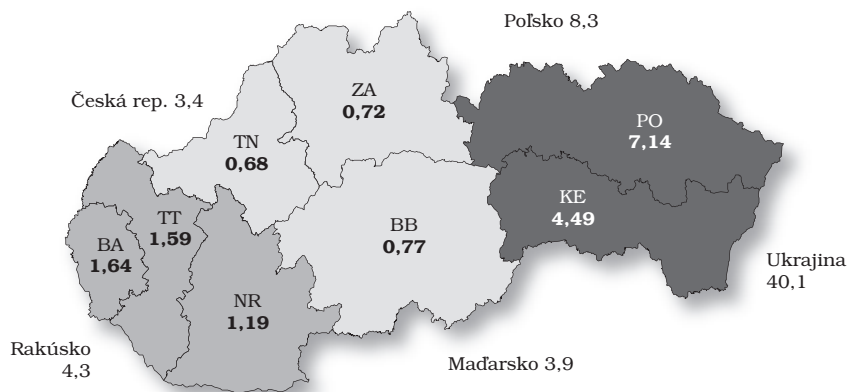
Obrázok 1: Notifikácia tuberkulózy v krajinách Európskej únie a Európskeho hospodárskeho priestoru, 2020 [5]



potreba doplnkového kyslíka, invazívna alebo neinvazívna ventilácia a špecializovaný personál), čo výrazne ovplyvňuje zdravotnícke služby. Vplyv covid-19 na dlhodobé pľúcne následky u pacientov s tuberkulózou, potreba pľúcnej rehabilitácie ešte nie je dostatočne preskúmaný. Keďže pacienti hlásili podobné symptómy, odporúča sa, aby zdravotnícke služby vždy, keď je to možné, vykonali u pacientov testovanie na obe ochorenia – formou rýchleho molekulárneho testovania na TB a covid-19 [4]. Klinicky vhodné je liečiť oba stavy čo najskôr podľa medzinárodných odporúčaní. V neposlednom rade nám skúsenosti získané počas pandémie covid-19 umožnia lepšie využívať telemedicínske intervencie. Vo väčšine prípadov sa liečba tuberkulózy nelíši u ľudí s infekciou covid-19, alebo bez nej. Skúsenosti so spoločnou liečbou infekcie covid-19 a TB sú stále obmedzené. K pozastaveniu liečby tuberkulózy u pacientov s covid-19 by malo dochádzať výnimočne. Preventívna liečba tuberkulózy, liečba tuberkulózy citlivej alebo rezistentnej na lieky by mala pokračovať bez prerušenia, pretože je dôležité chrániť zdravie pacienta. Je treba, aby ľudia, ktorí potrebujú liečbu v nej pokračovali i počas pandémie, aj keď sa infikujú covid-19, aby zvýšili šance na vyliečenie a znížili ďalšie šírenie infekcie tuberkulózy a rozvoj rezistencie na lieky. Riziko úmrtia u pacientov s tuberkulózou sa v prípade vynechania liečby blíži k 50 %, preto je nevyhnutné, aby aj počas pandémie covid-19 nedošlo k narušeniu poskytovania zdravotníckej starostlivosti u pacientov s tuberkulózou [4].

V krajinách Európskej únie bolo notifikovaných 33 148 prípadov tuberkulózy v roku 2020. Notifikácia bola 7,3 na 100 000 obyvateľov (2,9–39,8) (obr. 1). V týchto krajinách sledujeme kontinuálny pokles medzi rokmi 2011–2020 o 49 % prípadov. Muži dominujú vo všetkých vekových skupinách nad 14 rokov. V roku 2020 bolo evidovaných 1 218 TB prípadov u detí pod 15 rokov, čo predstavuje 3,8 % zo všetkých prípadov TB (0–22,9 %). Notifikácia – teda počet novozistených prípadov a recidív spolu je 1,5 na 100 000 detskej populácie (0–10,1). Závažné sú údaje o počte osôb v danej krajine nenarodených, kde sa sleduje nárast medzi rokmi 2011 a 2020 z 20,4 % na 33 % z celkového počtu notifikovaných prípadov. Multirezistentná tuberkulóza v krajinách EU/EEA v roku 2020 – celkovo to bolo 649 prípadov, čo predstavuje 4,6 % zo všetkých prípadov s dostupnými testami citlivosti. V roku 2020 bolo v 19 EU/EEA krajinách notifikovaných 515 HIV-pozitívnych TB prípadov. 71,8 % zo všetkých prípadov za rok 2019

Obrázok 2: Výskyt tuberkulózy na Slovensku podľa regiónov v roku 2021 [6]



malo úspešne ukončenú liečbu po 12 mesiacoch (3,7 – 100 %). Slovensko je po Islande na druhom mieste v úspešnosti liečby v rámci krajín EU/EEA [5].

V dnešnej dobe je situácia na Slovensku stabilizovaná. V roku 2021 bolo do Národného registra TBC vo Vyšných Hágoch nahlásených 137 prípadov, notifikácia bola 2,51/100 000. V 119 prípadoch išlo o pľúcne formy, v 19 prípadoch o mimoplúcne formy tuberkulózy. Najrizikovejšou skupinou bolo rómske etnikum, ktoré sa podieľalo na výskyte tuberkulózy 54 % – celkovo to bolo 77 prípadov. 7 pacientov malo koinfekciu TBC/covid-19 a 3 pacienti TBC/HIV koinfekciu.

Cudzincom s tuberkulózou sme v roku 2021 mali evidovaných 7 prípadov, išlo o 2 osoby z Ukrajiny, 2 osoby z Nepálu, 1 osoba bola z Azerbajdžanu, 1 osoba z Chorvátska a 1 osoba z Rumunska.

2020 bolo do Národného registra TB nahlásených 158 prípadov tuberkulózy, čo bolo 2,92/100 000 obyvateľov, kým v roku 2019 to bolo 214 prípadov, čo bolo 3,93/100 000 obyvateľov.

Podľa geografického rozloženia v Slovenskej republike sú najhoršími oblasťami s najvyšším výskytom tohto ochorenia oblasti východného Slovenska (Prešovský kraj 7,14/100 000 obyv. a Košický kraj – 4,49/100 000 obyv.) (obr. 2). Najnižší výskyt zaznamenávame v Trenčianskom kraji – 0,68/100 000 obyvateľov [6].

Na území Slovenska k 1. 5. 2022 sme mali evidované 4 osoby, ukrajinskí utečenci, ktorí sú v pokračovacej fáze liečby – len jedna osoba však má status dočasného útočiska na Slovensku, ostatné osoby boli v tranzite. Po poskytnutí základnej zdravotnej starostlivosti opustili Slovensko. Zároveň boli vyšetrené 4 deti, ako kontakt od týchto pacientov, ani u jedného nebola tuberkulóza potvrdená.

ZÁVER

Epidemiologická situácia tuberkulózy vo väčšine krajín s nízkym výskytom TB sa vyznačuje nízkou mierou prenosu v celkovej populácii a príležitostnými ohniskami. Väčšina prípadov aktívnej TB je spôsobená reaktiváciou latentnej tuberkulózy. Vysoká koncentrácia choroby je zaznamenaná v určitých rizikových skupinách (chudobní ľudia, bezdomovci, migranti, väzni, etnické menšiny a osoby žijúce s HIV infekciou alebo s inými chorobami, osoby s nadmerným užívaním alkoholu, drogovo závislí a iné marginalizované skupiny). V neposlednom rade veľkú hrozbu predstavuje cezhraničná migrácia. V čase zvyšujúcej sa migrácie obyvateľstva nebude TB natrvalo odstránená v akejkoľvek krajine, pokiaľ nebude eliminovaná v celosvetovom meradle [1,5].

LITERATÚRA

1. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Solovič I, Vašáková M, et al. Tuberkulóza ve faktech a obrazech. Maxdorf Jessenius, Praha 2019; s. 405.
3. Tadolini M, Codecasa LR, García-García J-M, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J* 2020; 56:2001398. doi: 10.1183/13993003.01398-2020.
4. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JW, et al. Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study. *Eur Respir J* 2021; 2101786. doi: 10.1183/13993003.01786-2021
5. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2022-2020-data>
6. <https://www.hagy.sk/narodny-register-tbc/analyza-situacie-tbc-na-slovensku/>
7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32503602/>
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>

Vzpomínka na profesora MUDr. Oldřicha Ošťádal, CSc.

Dne 17. února 2022 nás navždy opustil po krátké a těžké nemoci pan prof. MUDr. Oldřich Ošťádal, CSc., bývalý přednosta Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy Fakultní nemocnice Olomouc a bývalý předseda České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP.

Narodil se 16. května 1935 v Olomouci. Tamtéž v roce 1959 úspěšně ukončil studium všeobecného lékařství na Lékařské fakultě Univerzity Palackého. Po promoci nastoupil jako lékař se zaměřením na respirační nemoci do Okresního ústavu národního zdraví Karviná. V roce 1962 úspěšně složil atestační zkoušku z oboru vnitřního lékařství. V roce 1964 nastoupil na Klinikou tuberkulózy a respiračních nemocí FN sP Olomouc v pozici sekundárního lékaře. O tři roky později získal atestaci v oboru tuberkulóza a respirační nemoci. V témže roce se stal zástupcem přednosta pro léčebnou péči Kliniky TRN FN sP Olomouc. V roce 1985 byl jmenován přednostou této kliniky.

Titul kandidát lékařských věd (CSc.) získal v roce 1987 na téma „Klinicky nepoznaná aktivní tuberkulóza“ a ve stejném roce byl jmenován do funkce předního člena poradního sboru krajského odborníka Severomoravského kraje pro obor TRN. Habilitoval se v roce 1995 a profesorem byl jmenován v roce 1997. Svou pracovní činnost na klinice ukončil o dva roky později. I v důchodovém věku se nepřestal věnovat pneumologii a řadu let pracoval jako velmi oblíbený lékař v ambulantním pneumologickém zařízení.

Bohatá byla i jeho činnost v České pneumologické a ftizeologické společnosti. Spolupodílel se na organizaci řady odborných akcí a mnoha dalších činnostech v rámci společnosti. Od roku 1988 do roku 2002 byl členem redakční rady časopisu *Studia pneumologica et phthiseologica*. V letech 1990

až 1994 byl předsedou České pneumologické a ftizeologické společnosti. V roce 1995 získal čestné členství ČPFS a v roce 2020 obdržel za svou celoživotní činnost a zásluhy o pneumologii Čestnou medaili České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

Byl autorem nebo spoluautorem 57 publikací a přednesl nespočet ústních sdělení na národních a mezinárodních akcích. V popředí jeho profesního zájmu byly respirační infekce, obzvláště tuberkulóza a mykobakteriózy, dále CHOPN, oxygenoterapie a problematika rehabilitační léčby plicních nemocí.

Byl vynikajícím pedagogem, kterého obdivovaly generace mediků. Vychoval také řadu výborných pneumologů. Jako přednosta rozvíjel řadu nových diagnostických a léčebných metod v pneumologii a byl zastáncem multioborové spolupráce. Již ve své době akcentoval velký význam rehabilitace v léčbě respiračních onemocnění a podporoval její zapojení v komplexní léčbě pacientů s plicními chorobami. Jeho velkou vášní byla turistika a cestování, navštívil řadu zemí na několika kontinentech.

Bylo pro něj typické noblesní chování, stejně tak i gentlemanský a uvážlivý přístup při řešení problémů. Svými spolupracovníky byl vždy uznáván a ctěn.

Čest jeho památce!

Se zármutkem za celou Klinikou plicních nemocí a tuberkulózy Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Petr Jakubec, Ph. D.

Odišla významná osobnosť slovenskej pneumológie a ftizeológie

S hlbokým zármutkom oznamujeme celej zdravotníckej a osobitne pneumologicko-ftizeologickej komunite, že nás po ťažkej chorobe dňa 28. 3. 2022 vo veku 76 rokov navždy opustil prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc. – lekár, vysokoškolský pedagóg, prednosta Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky LF SZU v Bratislave, čestný prezident Slovenskej lekárskej spoločnosti.

Prof. Peter Krištúfek sa navždy nezmazateľne zapísal zlatými písmenami do histórie odboru pneumológie a ftizeológie v Československu a neskôr na Slovensku. Významnou mierou sa zaslúžil o jeho budovanie a rozvoj už počas svojho pôsobenia v Národnom ústave tuberkulózy a respiračných chorôb v Podunajských Biskupiciach a neúnavne pokračoval do svojich posledných dní v Univerzitetnej nemocnici Bratislava. Priekopnícku prácu odvieďol ako jeden zo zakladateľov respirologickej funkčnej diagnostiky u nás. Zaradil sa medzi veľikánov slovenskej pneumológie a ftizeológie, ktorí boli od začiatku jeho profesionálnej dráhy jeho učiteľmi, mentormi či kolegami – prof. Virsík, prof. Baján, prof. Chovan a ďalší.

Prof. Peter Krištúfek sa narodil v Pezinku a medicínu vyštudoval na Karlovej univerzite v Prahe, kde promoval v roku 1969. Po štúdiu sa zameril najmä na vnútorné lekárstvo. Postupne získal atestácie so spôsobilosťou na špecializované pracovné činnosti v odbore vnútorné lekárstvo I. a II. stupňa (1973, 1977) a v roku 1985 aj v odbore TBC a pľúcne choroby. Od začiatku svojej profesionálnej dráhy sa zameril na diagnostiku, terapiu a výskum tuberkulózy a pľúcnych chorôb, patofyziológiu a funkčnú diagnostiku kardiorespiračného systému. V rokoch 1969–1990 pôsobil na rôznych postoch v Národnom ústave tuberkulózy a respiračných chorôb v Podunajských Biskupiciach a v rokoch 1990–2003 bol jeho riaditeľom. Viac rokov zastával aj post hlavného odborníka MZ SR pre odbor TBC a respiračné choroby. Ako špičkový

manažér v oblasti zdravotníctva bol laureátom viacerých ocenení (napríklad zlatý Biatec). Od roku 1975 až do smrti pôsobil aj ako vysokoškolský pedagóg. V roku 1992 sa stal docentom a v roku 2010 bol menovaný vysokoškolským profesorom. Angažoval sa tiež v rôznych organizáciách (Slovenská lekárska spoločnosť, Slovenská akreditačná rada pre kontinuálne medicínske vzdelávanie) a pôsobil tiež ako vedúci redaktor časopisu Medicínsky monitor.

Peter Krištúfek bol nielen majstrom medicíny, ale aj majstrom slova a majstrom pera. Náš život obohatil ako talentovaný spisovateľ a vedúci redaktor časopisu Medicínsky monitor.

Profesor Krištúfek bol nielen odbornou, ale aj etickou autoritou, človek pevného charakteru a zásad. Celý svoj život nám bol vzorom v pracovitosti, láskavosti a v životnom eláne. Nezabudnuteľný zostane pre nás jeho obdivuhodný zápal a túžba odovzdať čo najviac svojich vedomostí a skúseností mladým generáciám zdravotníkov.

Odchádza človek, ktorý celý svoj život zasvätil a obetoval druhým – pacientom, kolegom a svojim blízkym. Neodišiel na zaslúžený odpočinok – až ťažká choroba ho v posledných mesiacoch pripútala na lôžko. Skonal tak, ako herec na doskách znamenajúcich svet – na svojej klinike medzi svojimi kolegami. Navždy ostane v našich srdciach.

Na poslednej ceste sme odprevadili profesora Petra Krištúfka dňa 30. marca v jeho rodnom Pezinku.

Češť jeho pamiatke!

MUDr. Štefan Laššán, PhD.
primár Kliniky PaF SZU a UNB v Bratislave
doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
prezident SPFS SLS