

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Trendy v incidenci tuberkulózy a netuberkulózních mykobakterióz u dětí a dorostu v České republice v letech 2001-2020

Trends in incidence of tuberculosis and non-tuberculous mycobacteriosis in children and adolescents in Czech republic in years 2001-2020

MUDr. Karolína Doležalová

Praha, 2021

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Preventivní medicína a epidemiologie na Ústavu epidemiologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a na Pediatrické klinice 1. LF UK Fakultní Thomayerově nemocnici.

Školitel: doc.MUDr. Dana Göpfertová, CSc.

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady

dne v od

hod. Předsedou komise pro

obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:

doc. MUDr. Jan Polák, PhD.

Ústav patofyziologie 3. LF UK

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5 (tel. 224 435 836).

Obsah

1	Úvod.....	7
2	Disertační práce, její hypotézy a cíle	7
2.1	Hypotézy práce:	7
2.2	Cíle.....	7
3	Metodika.....	8
3.1	Registr tuberkulózy	8
3.2	Hlášení nemocí podle mezinárodní klasifikace	8
3.3	Statistická metodika	8
4	Výsledky.....	10
4.1	Hodnocení dat z registru tuberkulózy.	10
4.1.1	Incidence tuberkulózy v České republice.....	10
4.1.2	Hodnocení případů tuberkulózy dle věku.....	11
4.1.3	Hodnocení případů tuberkulózy dle pohlaví	11
4.1.4	Zastoupení jednotlivých diagnóz.....	11
4.1.5	Mimoplicní a plicní tuberkulóza	12
4.1.6	Počty případů TB podle jednotlivých krajů hlášení	13
4.1.7	Zastoupení etnických a národnostních menšin.....	14
4.1.8	Trend vývoje nemocnosti tuberkulózou	14
4.2	Hodnocení dat z registru mykobakterií.....	15
4.2.1	Hodnocení případů mykobakterií dle pohlaví.....	15
4.2.2	Hodnocení případů mykobakterií dle věku.....	15
4.2.3	Hodnocení incidence NTM mykobakterií u dětí v jednotlivých krajích	16
4.2.4	Trend vývoje nemocnosti mykobakterií u všech pacientů v ČR	17
4.2.5	Trend incidence non-tuberkulózní mykobakterií u dětí.....	17
4.3	Porovnání trendu vývoje případů tuberkulózy a mykobakterií v dětském věku.....	18
4.4	Analýza hlášení komplikací po BCG očkování	19
4.5	Srovnání s Trnkovou studií.....	20
5	Diskuse.....	21
6	Možná preventivní doporučení plynoucí z naší práce.....	25
7	Závěr.....	27
8	Literatura	28
9	Seznam publikací	Chyba! Záložka není definována.

- 9.1 Původní vědecké práce *in extenso*, které jsou podkladem disertace..... **Chyba! Záložka není definována.**
- 9.2 Přehledové články a case reports ve vztahu k tématu disertace.....**Chyba! Záložka není definována.**
- 9.3 Knižní publikace vztahující se k tématu disertační práce.....**Chyba! Záložka není definována.**
- 9.4 Další publikační aktivita bez vazby na téma disertace**Chyba! Záložka není definována.**

ABSTRAKT

Trendy v incidenci tuberkulózy a netuberkulózních mykobakterióz u dětí a dorostu v České republice v letech 2001-2020

Očkování proti tuberkulóze, tzv. kalmetizace, bylo v Československu zahájeno před 60 lety za úplně jiné epidemiologické situace, než je v současnosti. Povinné celoplošné očkování novorozenců se od listopadu 2010 změnilo na selektivní očkování dětí s vysokým rizikem tuberkulózní infekce. Ve své práci hodnotím riziko onemocnění tuberkulózou a mykobakteriózou v 10 letech následujících po ukončení kalmetizace a srovnávám je se stejně dlouhým obdobím, ve kterém byla celoplošná kalmetizace novorozenců povinná. Jedná se o deskriptivní studii s porovnáním a statistickou analýzou dat z Registru tuberkulózy v období 2001-2020. Závěrem mé studie je klesající incidence dětské tuberkulózy v obou srovnávaných obdobích ($p < 0,001$). Trend onemocnění non-tuberkulózní mykobakteriózou ve formě krční lymfadenitidy je v prvním období klesající a nesignifikantní ($p=0,561$), zatímco v druhém období je signifikantně vzrůstající ($p < 0,001$) s 8 % meziročním nárůstem. Tyto mé závěry potvrzují, že selektivní kalmetizace rizikových dětí je v našich podmínkách dobrou vakcinační strategií. Nicméně je nutná ostražitost a pečlivé vyhledávání případů non-tuberkulózní lymfadenitidy.

Klíčová slova: incidence, kalmetizace, lymfadenitida, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium complex, mykobakterióza, tuberkulóza

ABSTRACT

Trends in incidence of tuberculosis and non-tuberculous mycobacteriosis in children and adolescents in Czech republic in years 2001-2020

BCG vaccination programs were introduced into Czechoslovakia more than 60 years ago under an entirely different epidemiological situation than that of today. Compulsory mass BCG vaccination was abolished in November 2010 and changed to a selective vaccination program for infants at high risk of contracting tuberculosis. This work wants to ascertain the risk of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infection in 10 years following the change of the vaccination program and a comparison with the same period of mass BCG vaccination. The design of this work is a descriptive study, comparison, and statistical analysis of data for the period 2001–2020 about cases of tuberculosis and mycobacteriosis as reported in the Tuberculosis Register. The conclusions are that the trend of TB incidence in children in both compared periods is identical and statistically significantly decreasing ($p < 0,001$). The trend of incidence of NTM cervical lymphadenitis in children is in the first period degressive and non-significant ($p = 0,561$). However, in the second period, the trend is significantly increasing ($p < 0,001$), in every, compared two subsequent years is an increase of 8 %. These findings indicate that the change from mass BCG vaccination to selective vaccination of high-risk newborns and the abolishment of BCG revaccination is a promising vaccination strategy with careful watchfulness for NTM caused lymphadenitis.

Keywords: BCG vaccination, incidence, lymphadenitis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium complex, mycobacteriosis, tuberculosis

1 Úvod

Tuberkulóza (TB) je stále jedním z nejčastějších infekčních onemocnění na celém světě. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) onemocní tuberkulózou ročně na světě kolem 10 milionů osob a z nich 1,3 miliony zemřou. Pro dětský věk se udává ročně 1,1 miliony nových případů a 450 000 úmrtí. Odhaduje se, že tuberkulózou je infikována asi jedna třetina světové populace. Z infikovaných jedinců onemocní během života jen kolem deseti procent díky přirozené imunitní ochraně, zbylých 90 % má tzv. latentní tuberkulózní infekci (LTBI). (MacNeil *et al.*, 2019)

Onemocnění způsobuje obligátní patogen ze skupiny *Mycobacterium tuberculosis complex*. K hlavním příčinám, které nepříznivě ovlivňují výskyt tuberkulózy ve světě, patří šíření infekce virem lidské imunodeficiency (HIV), který podporuje rozvoj této infekční choroby i v zemích s její původně velmi nízkou incidencí. Dále je to narůstající výskyt multirezistentních a v poslední době i extenzivně rezistentních kmenů *Mycobacterium tuberculosis*.

Nontuberkulózní mykobakterií jsou nákazy netuberkulózními mykobaktérii (NTM), tedy ubikviterními saprofyty, které se vyskytují celosvětově. Rezervoárem těchto mykobaktérií jsou sladkovodní i mořské vodní plochy, půda, zvířata. Rozhoduje expozice v zevním prostředí, interhumánní přenos nebyl popsán. Mykobaktéria typicky napadají jedince s chronickým postižením plic (silikóza, pneumokonióza, cystická fibróza) nebo jedince se sníženou imunitou (AIDS). V dětském věku (nejčastěji kolem 2-3 let) se infekce NTM, nejč. *Mycobacterium avium complex*, projeví jako unilaterální krční lymfadenitida.

Kalmetizace, tedy očkování proti tuberkulóze, byla poprvé použita v roce 1921 a do objevení účinné léčby antituberkulotiky ve 40. a 50. letech minulého století byla jediným účinným nástrojem prevence tuberkulózy. V druhé polovině 20. století se povinné kalmetizační programy rozšířily po celé Evropě. S postupnou klesající incidencí tuberkulózy se ke konci 20. století kalmetizační program v Evropě postupně redukoval. V Československu se částečné přerušování očkování zkušebně spustilo ve třech krajích ve letech 1986-1992. Finální změna očkovacího programu na selektivní vakcinaci rizikových kojenců byla v České republice uvedena v platnost v listopadu 2010. Revakcinace 11letých tuberkulin negativních dětí byla zrušena v roce 2009.

2 Disertační práce, její hypotézy a cíle

Mým cílem bylo udělat deskriptivní retrospektivní studii případů tuberkulózy a mykobakterií v dětském věku v posledních dvaceti letech (2001-2020). Časovým milníkem je přerušování celoplošného kalmetizačního programu v roce 2010. Moje práce je koncipována jako srovnání dvou časových období a porovnání incidence tuberkulózy a mykobakterií u dětí.

2.1 Hypotézy práce:

- Hypotéza č.1: incidence tuberkulózy u dětí se mezi porovnávanými časovými obdobími signifikantně nezmění.
- Hypotéza č.2: incidence non-tuberkulózní mykobakterií u dětí se významně zvýší.

2.2 Cíle

- Vyhodnocení trendů v incidenci TBC a NTM v České republice u dětí a dorostu v posledních dvaceti letech.
- Na základě komplexního vyšetření stavu pacienta (anamnéza, očkovací anamnéza, laboratorní markery imunitního stavu) posouzení dosahu zúžení kalmetizace v ČR na rizikové skupiny jak pro dg. tuberkulóza tak pro dg. netuberkulózní mykobakterií.

- Vypracování doporučených algoritmů pro neonatology, praktické lékaře pro děti a dorost a odborné plicní lékaře s cílem podchytit děti vyhodnocené jako rizikové dle Dotazníku k definici rizika tuberkulózy. Návrh systému kontroly dohlížejíci na skutečné provedení kalmetizace.

3 Metodika

3.1 Registr tuberkulózy

Srovnávám dvě stejně dlouhá časová období. První období je 10 let od roku 2001 do roku 2010 a druhé od roku 2011 do roku 2020. Mezníkem srovnávaných období je přerušování povinné celoplošné kalmetizace 1.11.2010. Porovnávaná data pochází ze stejného území, tj. celé České republiky. Jedná se o data z identického zdroje, tj. Registru tuberkulózy.

V Registru tuberkulózy jsou sledovány všechny osoby, u kterých byla na území České republiky zjištěna aktivní tuberkulóza nebo jiná mykobakteriíza a osoby dispenzarizované ve skupinách aktivní i inaktivní tuberkulózy nebo jiné mykobakteriízy.

V České republice existuje od padesátých let 20. století zákonná povinnost pro všechny lékaře, kteří diagnostikují u nemocných nové onemocnění nebo recidivu tuberkulózy, jakož i úmrtí na tuberkulózu, hlásit je jako nemocné s infekčním onemocněním. Údaje o všech oznámených výskytech se monitorují v centrálním registru TB. Registr tuberkulózy (RTBC) nahrazuje lokální zpracování části zabývající se shromažďováním dat z formulářů, a tím napomáhá při tvorbě a údržbě kvalitní, aktuální a proti zneužití osobních dat zabezpečené datové základny v oblasti výskytu onemocnění TB v rámci ČR.

Od roku 2003 je RTBC součástí Informačního systému orgánů ochrany veřejného zdraví a je provozován jako webová aplikace s centrální databází. Krajské hygienické stanice vkládají data do registru prostřednictvím internetového připojení přes zabezpečený protokol https. Přístup do registru a přidělení uživatelské role schvaluje správce.

3.2 Hlášení nemocí podle mezinárodní klasifikace

Pro účely této práce jsem vyhledala v Registru tuberkulózy a mykobakteriízy diagnózy podle MKN10 klasifikace nemocí pod následujícími kódy:

- A15.0 - A15.9 tuberkulóza dýchacího ústrojí bakteriologicky a histologicky ověřená
- A16.0 - A16.9 tuberkulóza dýchacího ústrojí bakteriologicky a histologicky neověřená.
- A17.0 - A17.9 tuberkulóza nervové soustavy
- A18.0 - A18.8 mimoplicní tuberkulóza
- A19.0 - A19.9 akutní miliární tuberkulóza
- A31.0 - A31.9 nemoci způsobené mykobakteriemi.

3.3 Statistická metodika

Pro výpočet incidence byly použity údaje o počtech obyvatel získané z podkladů Českého statistického úřadu.

Hodnocení trendů bylo založeno na Poissonově regresi. Pro jejich grafické znázornění bylo použito vyhlazení pomocí lokálně vážené regrese (lowess). Porovnání procentuálního zastoupení v jednotlivých kategoriích bylo provedeno χ^2 testem, pro analýzu spojitých veličin

byl použit Mannův-Whitneyův test. Výsledky statistických testů s p-hodnotami menšími než hladina významnosti 0,05 byly považovány za statisticky významné.

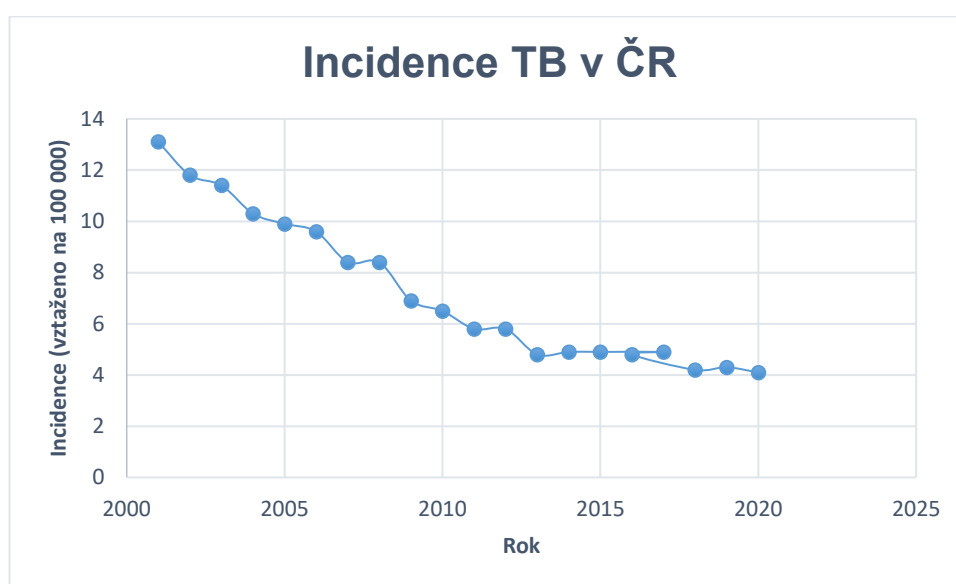
Modelování vývoje incidence tuberkulózy v čase bylo provedeno za použití lineární regrese s odezvou ve formě incidence v daném roce transformované pomocí funkce $f(inc) = \ln(1 + inc)$. I v tomto případě regresory tvořily údaje o příslušném roce a indikátorem pro rozdělení dvou sledovaných období 2001–2010 a 2011–2020. Jelikož rozdíl mezi trendy v těchto obdobích není statisticky významný ($p=0,990$), je možno přikročit ke zjednodušení modelu na model s jediným regresorem, a to údajem o daném roce. Jinými slovy, trend je v obou sledovaných obdobích stejný a statisticky významně klesající ($p < 0,001$). Příslušný odhadnutý regresní koeficient udává, že pro rok r ve druhém sledovaném období platí vztah $inc_{r+1} = -0,020 + 0,980inc_r$, neboli při porovnání dvou následujících let dochází k poklesu o přibližně 2 % oproti incidenci v předchozím roce a dále k poklesu o přibližně 0,02 nezávisle na incidenci v předchozím roce.

4 Výsledky

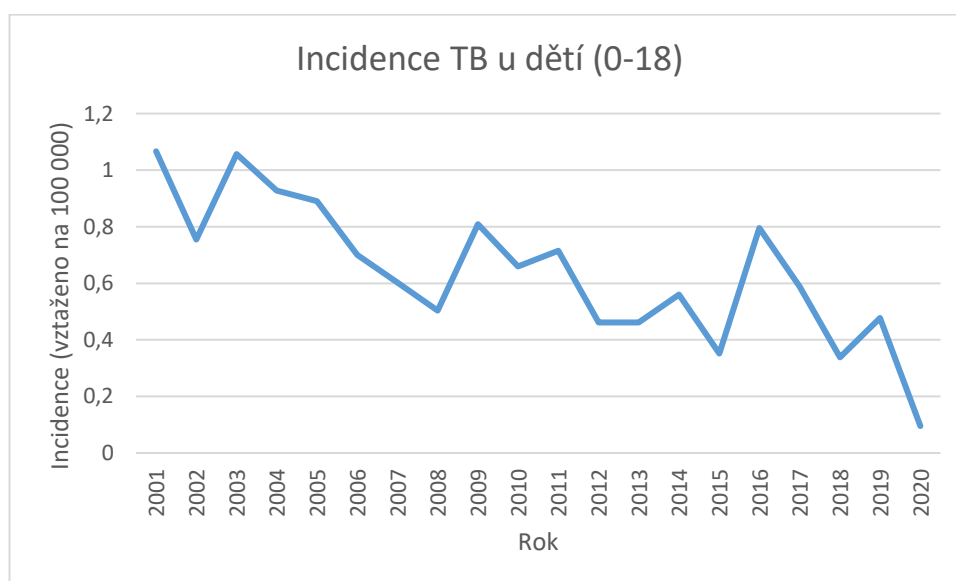
4.1 Hodnocení dat z registru tuberkulózy.

4.1.1 Incidence tuberkulózy v České republice

Počet případů tuberkulózy a incidence případů tuberkulózy v České republice má trvale klesající trend. Na začátku 21. století se incidence tuberkulózy pohybovala kolem 13/100 000 obyvatel. Od roku 2013 se daří incidenci udržet pod 5/100 000 obyvatel. S klesajícím výskytem tuberkulózy dospělých klesal též výskyt případů tuberkulózy u dětí. Na začátku 21. století se počet dětských a dorostových pacientů pohyboval do 20 případů ročně.



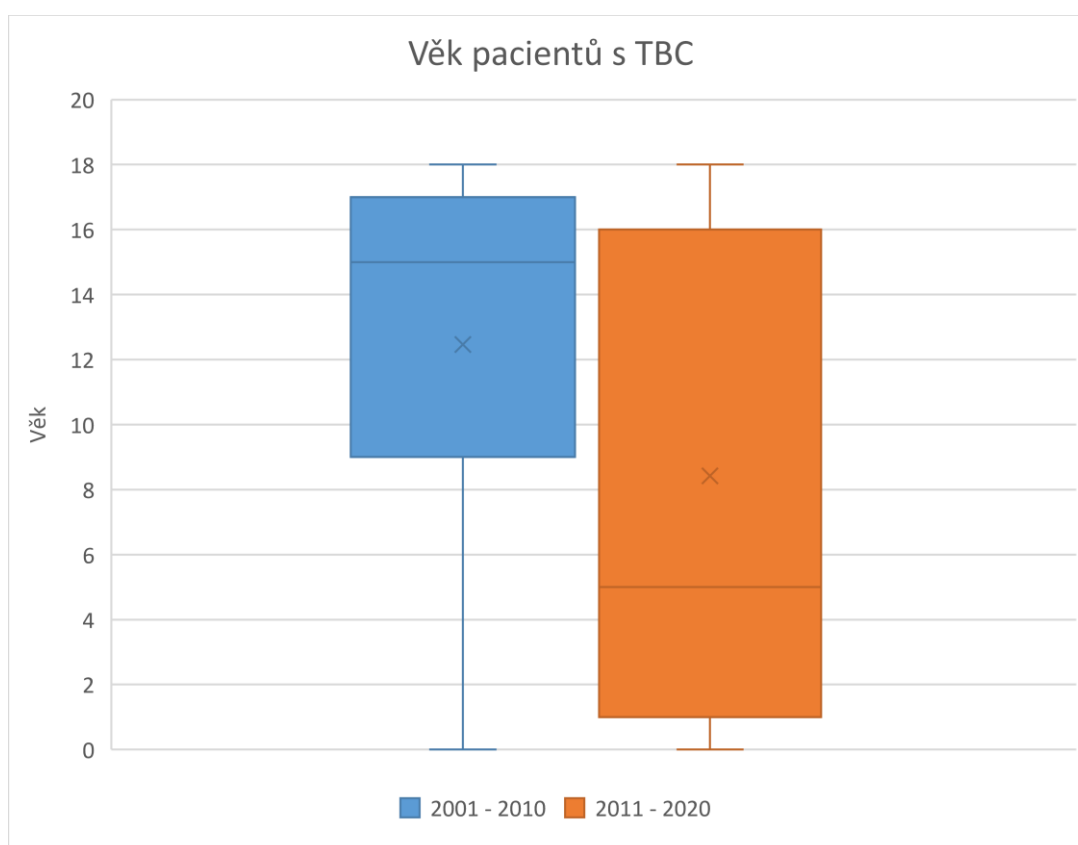
Graf 1 Incidence TB v ČR



Graf 2 Incidence dětské tuberkulózy v ČR

4.1.2 Hodnocení případů tuberkulózy dle věku

Mezi lety 2001 a 2010 byl průměrný věk pacienta 12,5 let (medián 15 let), v následujícím období mezi lety 2011 a 2020 byl již průměrný věk pouze 8,4 let (medián 5 let). Wilcoxonův dvouvýběrový test (také znám jako Mann-Whitneyův) prokazuje, že věk pacientů je ve druhém sledovaném období statisticky významně nižší ($p < 0,001$) než v prvním období. Zastoupení starších dětí a dorostu je v obou srovnávaných časových obdobích stejné. V druhé skupině, kdy už se 11leté tuberkulin negativní děti nepřeočkovávaly, nedošlo k nárůstu případů tuberkulózy v této věkové skupině. Podíl 18letých na celkovém počtu dětí starších 11 let zůstává nejvyšší ve všech sledovaných letech. Naopak došlo k nárůstu podílu dětí ve věkové skupině (0-5 let) na celkovém počtu pediatrických pacientů.



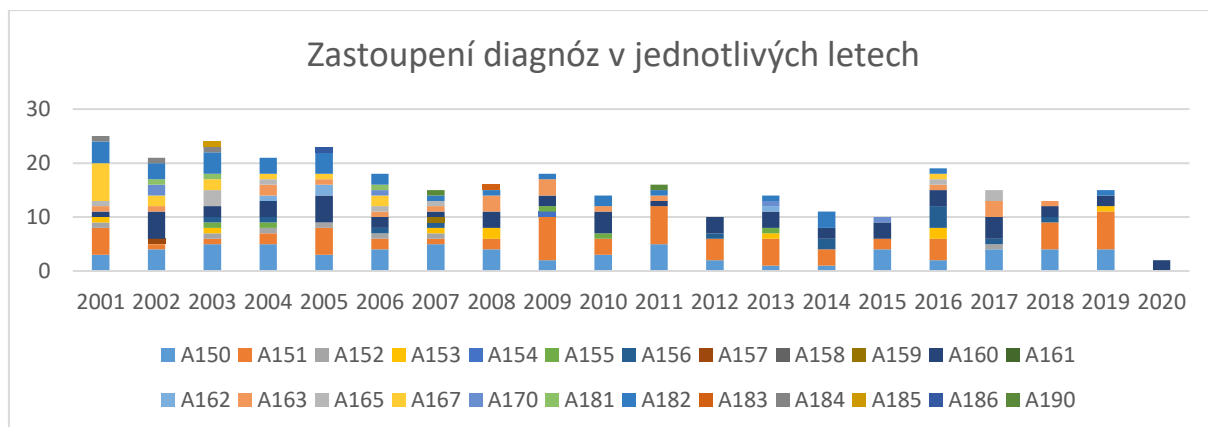
Graf 3 Porovnání výskytu TB dle věkových skupin

4.1.3 Hodnocení případů tuberkulózy dle pohlaví

Zatímco v prvním sledovaném období tvořily dívky těsnou většinu pacientů, konkrétně 51 %, v druhém sledovaném období již pouze 47 %. Rozdíl v zastoupení pohlaví však nebyl statisticky významný ($p=0,674$). Pro analýzu tohoto poměrného zastoupení byl použit dvouvýběrový test o rovnosti parametrů binomického rozdělení.

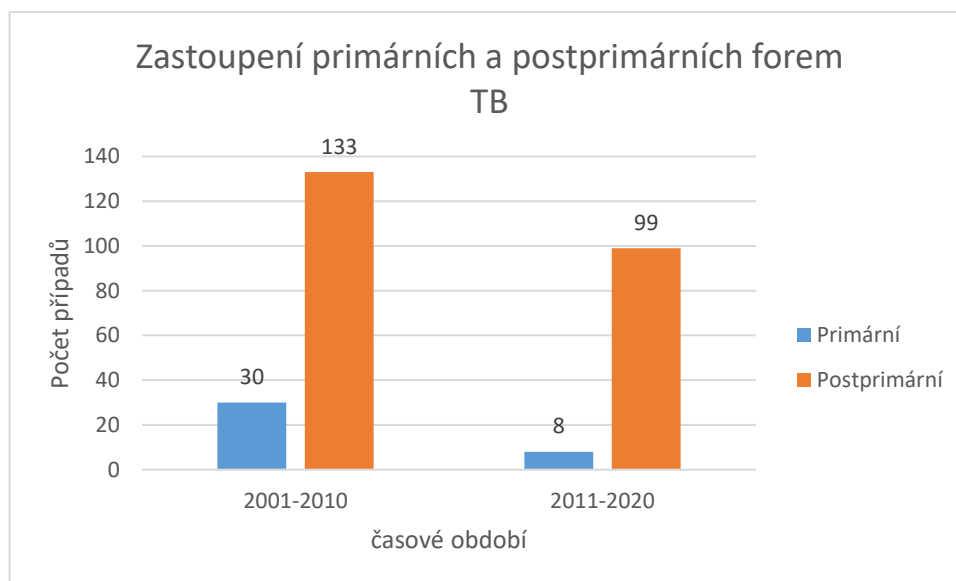
4.1.4 Zastoupení jednotlivých diagnóz

Zastoupení jednotlivých diagnóz v obou sledovaných obdobích nevykazuje žádný výraznější rozdíl. V obou skupinách dominuje tuberkulóza plic, ověřená mikroskopicky ze sputa (A15.0) a na druhém místě tuberkulóza plic, ověřená kultivací (A15.1). Zastoupení ostatních diagnóz v obou skupinách je rovnoměrné, bez signifikantních změn v porovnávaných skupinách.



Graf 4 Zastoupení diagnóz v jednotlivých letech

Další pohled na rozdělení podle diagnóz je optikou primární a postprimární formy onemocnění. Primární formou onemocnění (A15.4, A15.7 TB nitrohručních uzlin bakteriologicky ověřená, primární TB bakteriologicky ověřená a A16.3, A16.7 TB nitrohručních uzlin bakteriologicky neověřená, primární TB bakteriologicky neověřená) onemocnělo v první skupině 30 dětí, což představuje 18 % ze všech forem. V druhém sledovaném období mělo primární formu onemocnění 8 dětí (7,5 %).



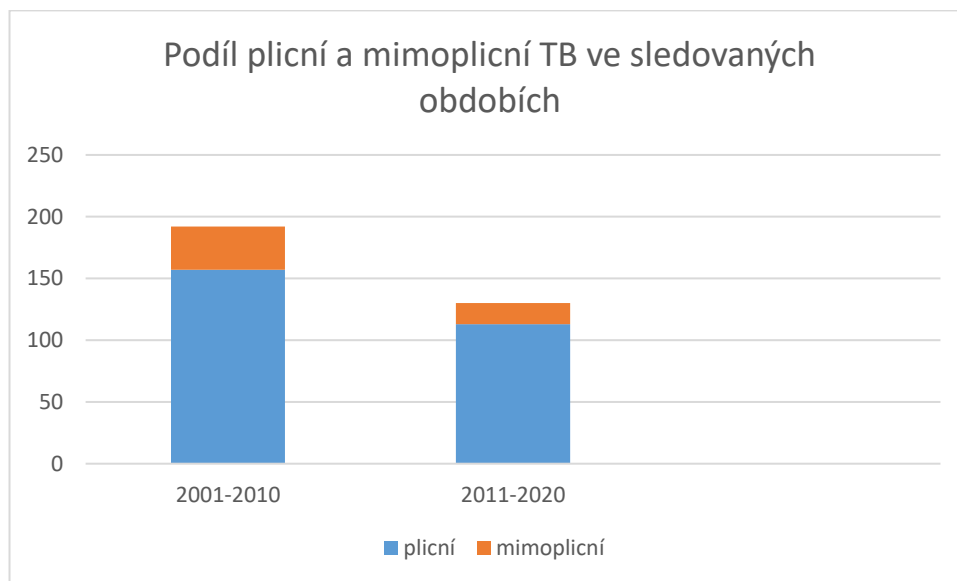
Graf 5 Zastoupení primárních a postprimárních forem tuberkulózy

4.1.5 Mimoplicní a plicní tuberkulóza

V obecné rovině se uvádí podíl plicní a mimoplicní tuberkulózy 80 %: 20 %. Toto rozložení zhruba odpovídá našemu souboru. V první dekádě 21. století bylo u pediatrických pacientů nahlášeno 157 případů plicní tuberkulózy a 35 případů mimoplicní tuberkulózy, tj. 82 %:18 %. Mezi projevy mimoplicní tuberkulózy byla nejčastější tuberkulóza periferních lymfatických uzlin. Ostatní jednotky – tuberkulóza kostí, uropoetického traktu, střev, oka byly zastoupeny raritně. Mezi vzácné diagnózy patřila též tuberkulóza mezenteria u dívky ze Somálska. Bazilární tuberkulóza byla zaznamenána 1krát u 13 ti leté dívky z Jihomoravského kraje v roce 2006.

V druhé skupině bylo hlášeno 113 případů plicní a 17 případů mimoplicní tuberkulózy. To odpovídá 85 %:15 %. Poměr je tedy lehce vyšší pro plicní formy tuberkulózy, ale může se jednat o chyby malých čísel. Z mimoplicních forem zde dominovala také tuberkulóza periferních

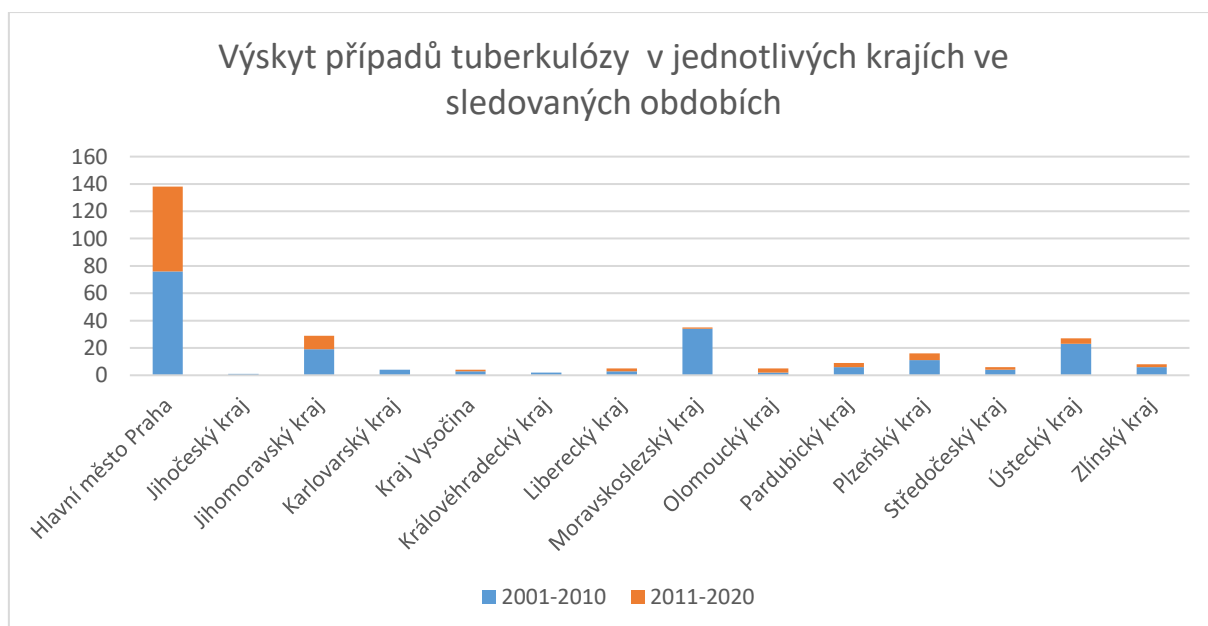
lymfatických uzlin. Krátce po zrušení kalmetizace byly zaznamenány tři případy bazilární meningitidy u malých dětí. (v roce 2013 roční dívka z Prahy, v roce 2013 pětiletý chlapec původem z Mexika dlouhodobě žijící v Praze a v roce 2015 roční dívka z Prahy). (Čábelová T et al., 2016)



Graf 6 Podíl plicní a mimoplicní TB ve sledovaných obdobích

4.1.6 Počty případů TB podle jednotlivých krajů hlášení

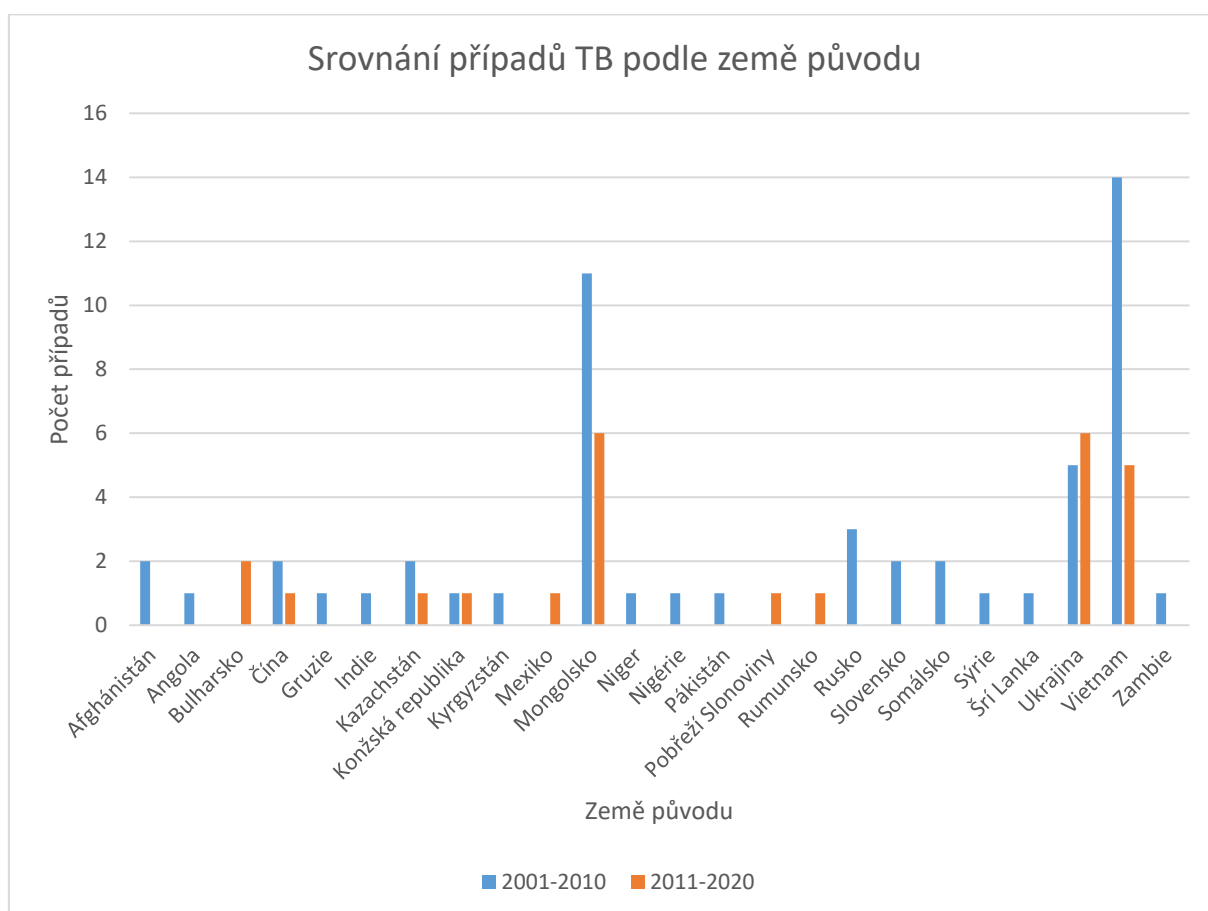
V obou srovnávaných obdobích dominuje Hlavní město Praha jako kraj, ze kterého bylo hlášeno největší množství případů. V prvním sledovaném období to bylo 70 případů, v druhém sledovaném období 66. Velký rozdíl byl v hlášení z Jihočeského kraje, z kterého byl v prvním sledovaném období nahlášen 1 případ a z druhého období 10 případů. V Karlovarském kraji byly v prvním sledovaném období hlášeny 4 případy a v druhém žádný. V Moravskoslezském kraji bylo v prvním sledovaném období hlášeno 21 případů, což je druhý nejvyšší počet případů po Hlavním městě Praze. V druhém sledovaném období to byl jen jeden případ. Hlášení z ostatních krajů v obou sledovaných obdobích byla v řádu jednotek a nelze z nich vyčíst žádný přesvědčivý trend.



4.1.7 Zastoupení etnických a národnostních menšin

Počet lidí hlásících se k romskému etniku v české populaci není přesně demograficky stanoven. Vycházíme ze statistických údajů z Úřadu vlády ČR, která odhaduje současný počet romské menšiny na 240 300, což odpovídá 2,2 % zastoupení této menšiny v České republice. V prvním hodnoceném období je průměrný podíl romských dětí na celkovém počtu dětí, které onemocněly tuberkulózou, 12,7 %. V druhém sledovaném období pak 26,7 %. Z tohoto úhlu pohledu lze říct, že příslušnost k romskému etniku představuje rizikový faktor pro onemocnění tuberkulózou, nejvíce pak v dětském věku.

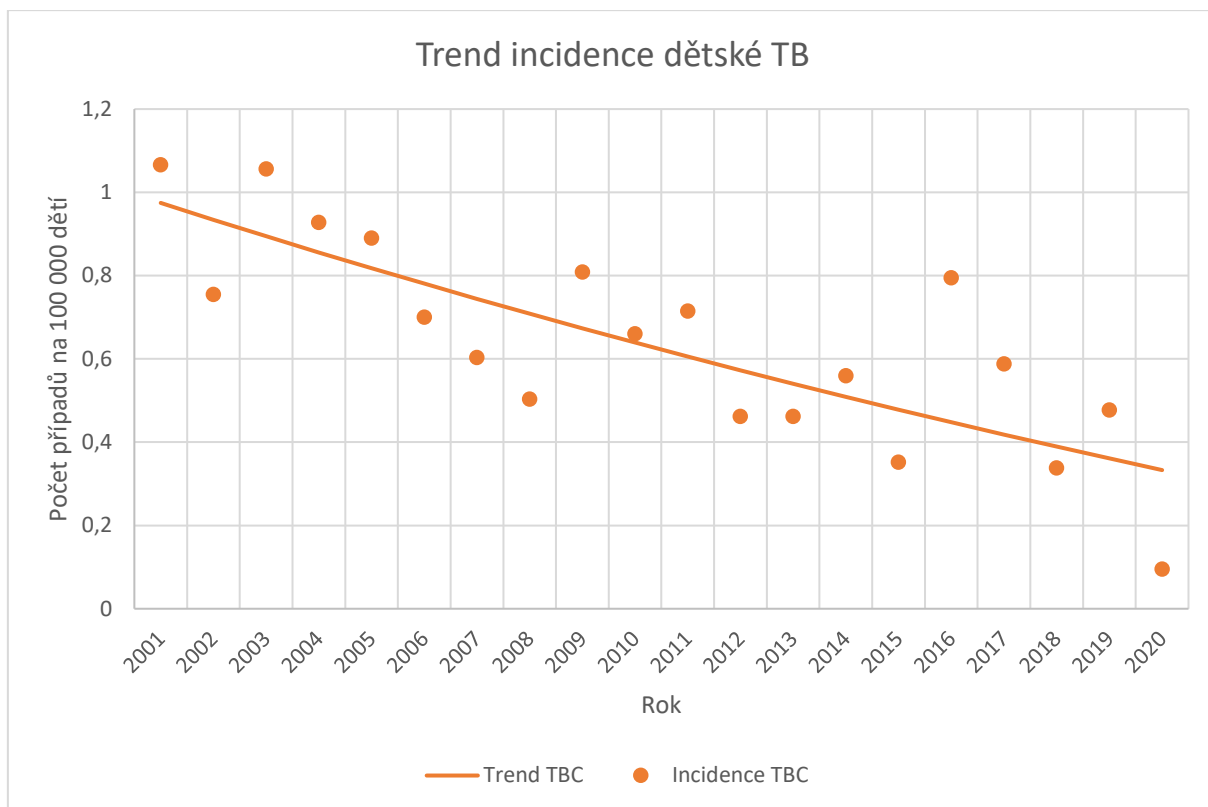
V České republice žije dlouhodobě 6 % cizinců. Podíl cizinců na celkovém množství případů je však výrazně vyšší. V prvním sledovaném období bylo 33 % cizinců, 12 % pacientů ze zemí původního SSSR a 8,5 % z Vietnamu, ve druhém sledovaném období 26 % cizinců, 13 % ze zemí původního SSSR (nejvíce z Ukrajiny) a 5 % z Vietnamu.



Graf 8 Srovnání případů tuberkulózy dle země původu

4.1.8 Trend vývoje nemoci tuberkulózou

Trend je v obou sledovaných obdobích stejný a statisticky významně klesající ($p < 0,001$). Příslušný odhadnutý regresní koeficient udává, že pro rok r ve druhém sledovaném období platí vztah $inc_{r+1} = -0,020 + 0,980inc_r$, neboli při porovnání dvou následujících let dochází k poklesu o přibližně 2 % oproti incidenci v předchozím roce a dále k poklesu o přibližně 0,02 nezávisle na incidenci v předchozím roce.



Graf 9 Trend incidence dětské TB

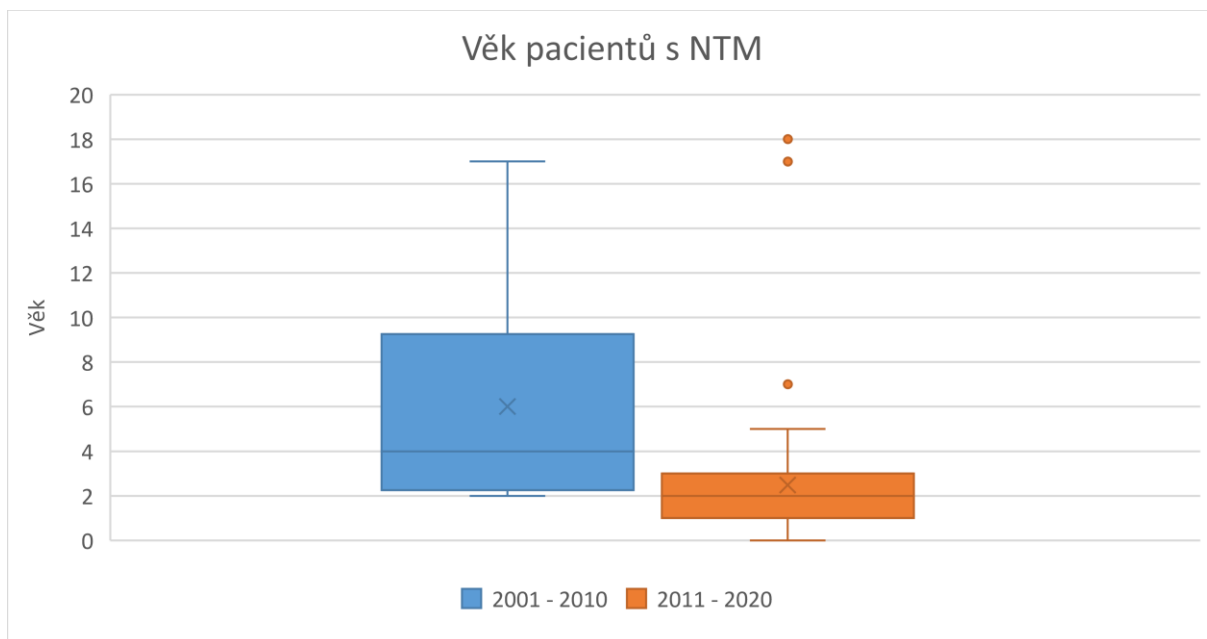
4.2 Hodnocení dat z registru mykobakteriózy

4.2.1 Hodnocení případů mykobakteriózy dle pohlaví

V prvním sledovaném období tvořily dívky přibližně 58 % diagnostikovaných případů, v druhém období pak necelých 61 %. Mezi sledovanými obdobími nebyl v tomto zastoupení statisticky významný rozdíl ($p > 0,999$).

4.2.2 Hodnocení případů mykobakteriózy dle věku

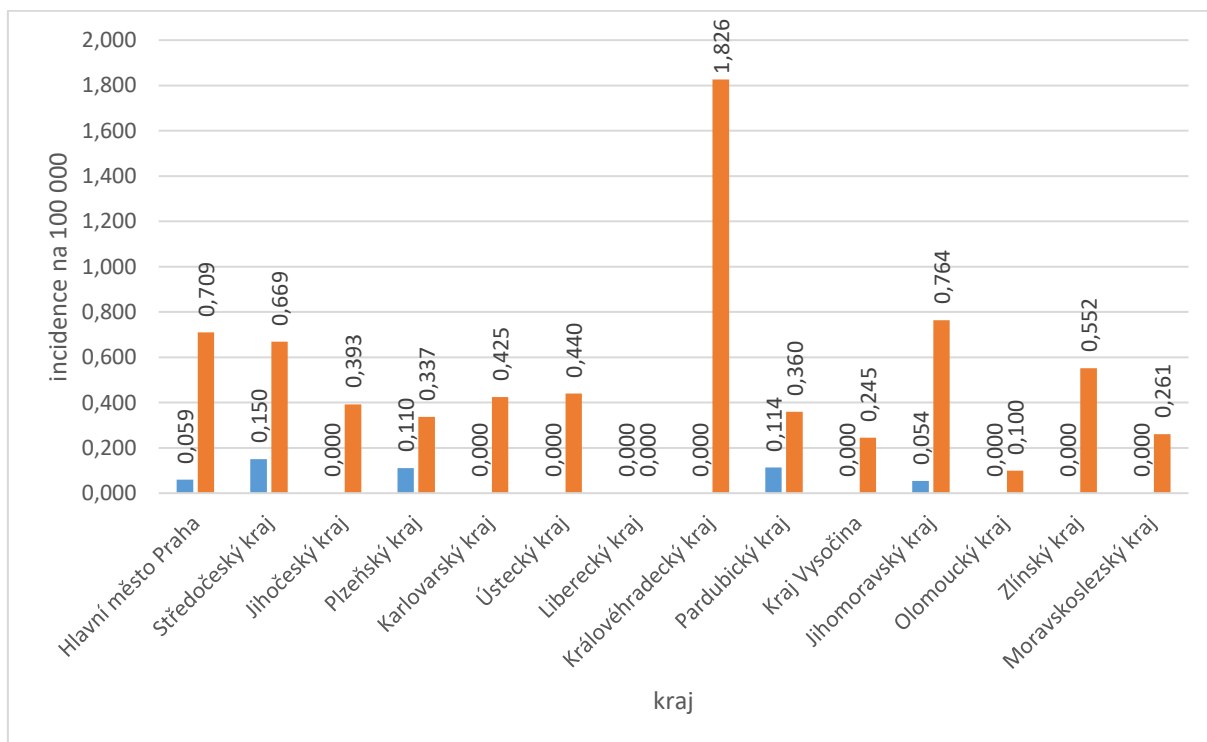
Mezi sledovanými obdobími docházelo k významné změně věkové struktury pacientů. Zatímco mezi lety 2001 a 2010 byl průměrný věk pacienta 6,0 let (medián 4 roky), mezi lety 2011 a 2020 byl již průměrný věk pouze 2,5 let (medián 2 roky). Wilcoxonův dvouvýběrový test (také znám jako Mann-Whitneyův) prokazuje, že věk pacientů je ve druhém sledovaném období statisticky významně nižší ($p < 0,001$) než v prvním období.



Graf 10 Srovnání věku dětských pacientů s mykobakteriózou dle sledovaného období

4.2.3 Hodnocení incidence NTM mykobakterií u dětí v jednotlivých krajích

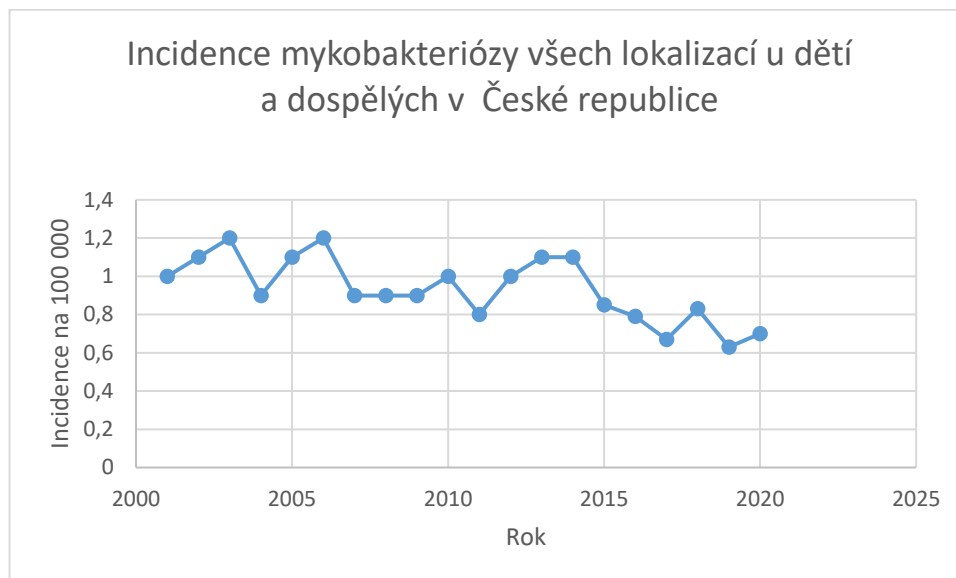
V prvním sledovaném období bylo non-tuberkulózních mykobakterií hlášeno minimálně, nejvíce ze Středočeského kraje. V druhém sledovaném období bylo nejvíce non-tuberkulózních mykobakterií u dětí hlášeno z Královéhradeckého kraje, dále pak z Jihomoravského kraje a Hlavního města Prahy. Nejméně bylo hlášeno z Olomouckého kraje.



Graf 11 Rozdělení výskytu non-tuberkulózních mykobakterií u dětí v jednotlivých krajích v obou sledovaných obdobích

4.2.4 Trend vývoje nemocnosti mykobakteriózou u všech pacientů v ČR

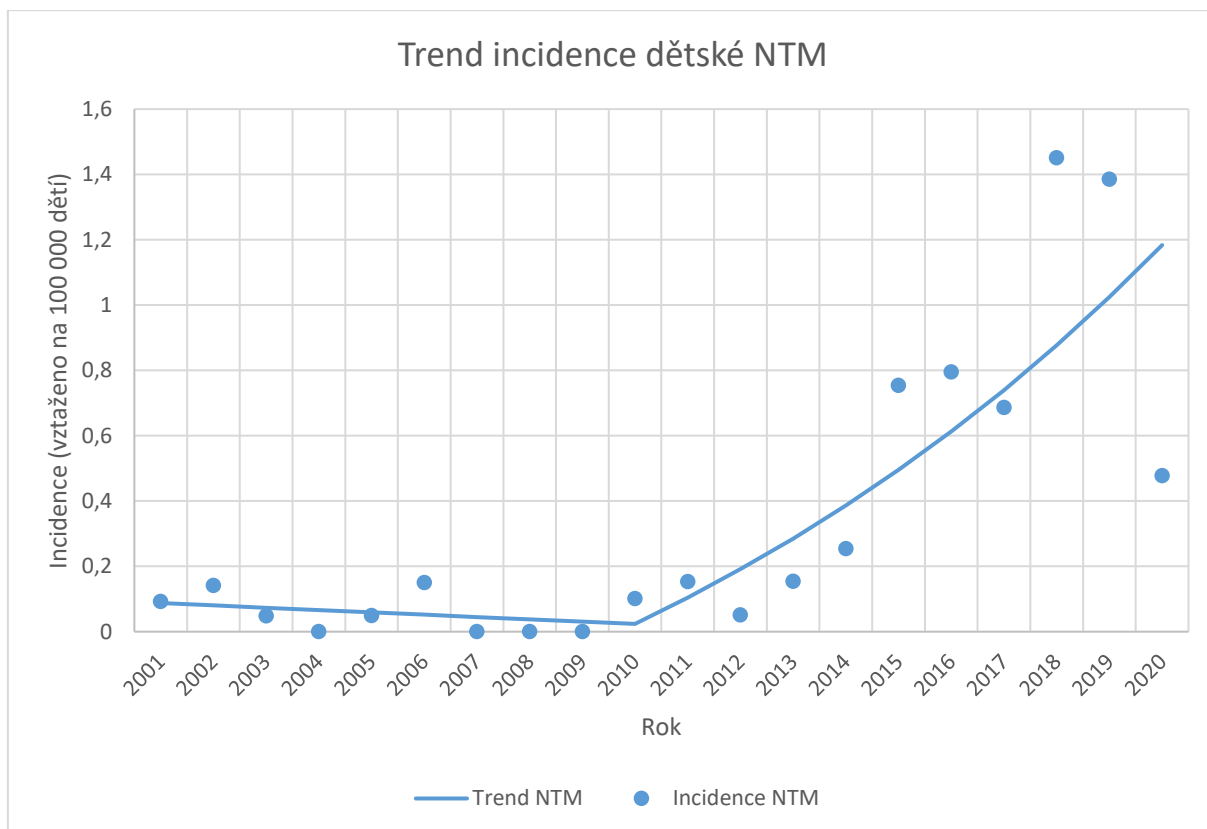
Celkový trend vývoje incidence plicní a mimoplicní mykobakteriózou u všech pacientů v ČR má mírně klesající tendenci. Rozdílný trend je v hodnocení nemocnosti non-tuberkulózní mykobakteriózou u pediatrických pacientů.



Graf 12 Incidence mykobakteriózy plicní a mimoplicní u dětí a dospělých v České republice

4.2.5 Trend incidence non-tuberkulózní mykobakteriózy u dětí

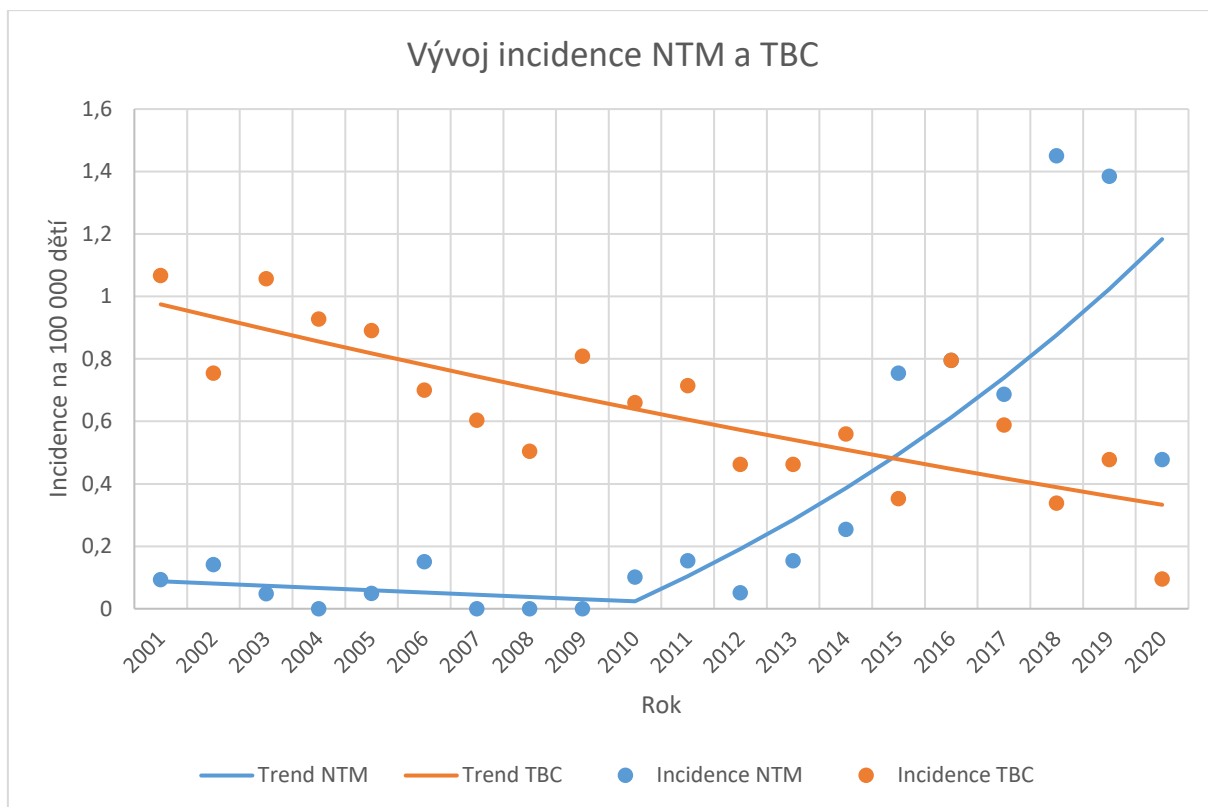
Zatímco v prvním sledovaném období je trend vývoje incidence mykobakterióz u dětí záporný a nesignifikantní ($p=0,561$), ve druhém sledovaném období dochází k prudkému nárůstu sledovaných případů ($p < 0,001$). Při porovnání dvou následujících let dochází k nárůstu o přibližně 8 % oproti incidenci v předchozím roce a dále k nárůstu o přibližně 0,08 nezávisle na incidenci v předchozím roce.



Graf 13 Incidence a trend incidence NTM u dětí

4.3 Porovnání trendu vývoje případů tuberkulózy a mykobakterióz v dětském věku

Kromě studia vývoje incidence v čase zvláště pro mykobakteriózy a tuberkulózu je možno zaměřit se na porovnání těchto trendů. V případě prvního desetiletí (2001–2010) není vývoj incidence mykobakterióz statisticky významně odlišný od vývoje incidence tuberkulózy ($p=0,266$). V případě druhého desetiletí (2011–2020) však dochází, vzhledem k nárůstu počtu případů mykobakterióz, k prohlubování rozdílů mezi těmito dvěma trendy. V tomto období narůstá incidence mykobakterióz statisticky významně rychleji ($p < 0,001$) než je tomu u tuberkulózy, kde naopak dlouhodobě dochází k mírnému poklesu.



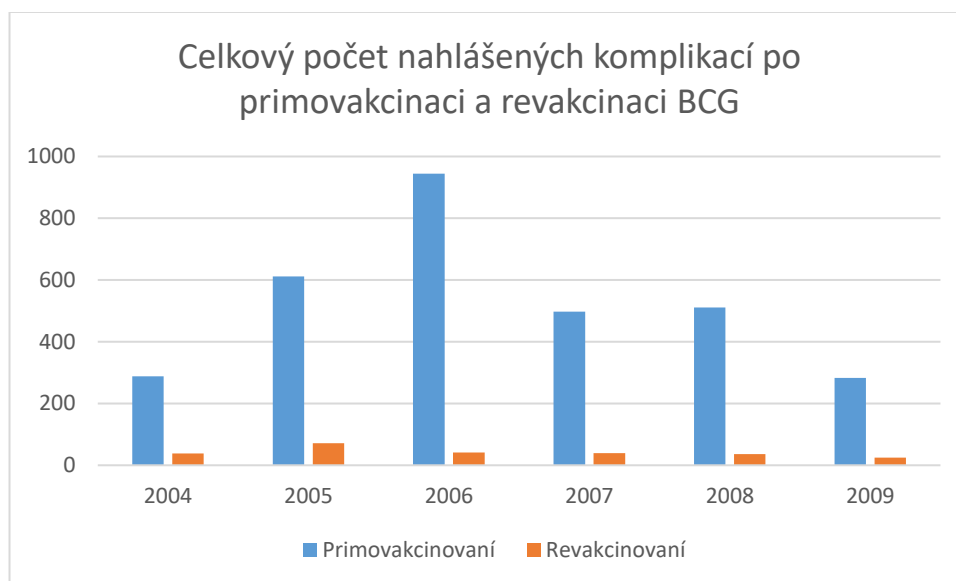
Graf 14 Trendy v incidenci mykobakterií a tuberkulózy v dětském věku mezi roky 2001-2020 v České republice.

4.4 Analýza hlášení komplikací po BCG očkování

Hlášení komplikací po BCG vakcinaci sleduje Oddělení farmakovigilance Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Lékař, který zjistí nadměrnou reakci po očkování vyplní formulář „Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku“ a odešle je do SÚKL. Celkový počet případů je od roku 2004 dostupný v elektronické podobě, starší data nejsou k dispozici. Logicky došlo k výraznému poklesu nahlášených komplikací po zrušení povinné kalmetizace. Ty byly v prvním sledovaném období v řádu stovek (maximum v roce 2006 hlášeno 985 komplikací po BCG vakcinaci) a v druhém sledovaném období v řádu jednotek či maximálně desítek (v roce 2020 hlášeno 6 komplikací po BCG vakcinaci).



Graf 15 Celkový počet nahlášených komplikací po BCG očkování v letech 2004-2020



Graf 16 Celkový počet nahlášených komplikací po primovakcinaci a revakcinaci BCG

V případech hlášených komplikací byly zastoupeny jak komplikace po primovakcinaci, tak po revakcinaci. Mezi nejobvyklejší komplikace po primovakcinaci patří absces v místě po očkování větší než 10 mm nebo ve spádové lymfatické uzlině. Mezi komplikace po revakcinaci patří nejčastěji vznik keloidní jizvy v místě po očkování.

4.5 Srovnání s Trnkovou studií

Česká republika již zkušenost s přerušením kalmetizace měla z let 1986 až 1992, kdy se ve třech krajích (Jihočeském, Královohradeckém a Vysočina) očkovali pouze novorozenci ve velkém riziku infekce tuberkulózou a 30 000 novorozenců ročně naočkováno nebylo. Na závěr pozorování byly vyhotoveny 4 velmi podrobné zprávy (dále „Trnkova studie“) popisující výsledky tohoto pokusu jednak z pohledu incidence tuberkulózy, socioekonomických rizik, finančních nákladů očkování a v neposlední řadě incidence mykobakterióz. Ty vyšly v roce 1993 v časopise Tuberculose and lung disease (Trnka, Daňková and Švandová, 1993a).

Považuji za logické se na práci svých předchůdců odvolávat a své pozorování s ní srovnávat. Zjednodušené lze říct, že jsme dospěli k podobnému závěru. V námi prezentované práci také nedošlo k signifikantnímu nárůstu incidence tuberkulózy, a naopak došlo k nárůstu případů non-tuberkulózních mykobakterióz.

Moje práce sleduje delší časové období a větší oblast celého území České republiky. Na rozdíl od výše citované práce, ve které byly děti nejprve po roce, následně po dvou letech vyšetřovány tuberkulinovým testem, nejsou současné neočkované děti nijak pravidelně sledované a není jim rutinně prováděn tuberkulinový test.

V práci našich předchůdců děti, které onemocněly, měly jen v 11,5 % známý kontakt s tuberkulózou, jinak se jednalo o náhodnou nákazu. Pouze 5 dětí (2,5 %) bylo vyšetřeno pro obtíže (většinou se jednalo o zvětšení krčních uzlin), zbylé děti byly asymptomatické. Zde dochází k velkému rozporu s naším pozorováním, v němž naprostá většina dětí byla diagnostikována v rámci aktivní depistáže kontaktů s dospělou osobou, která onemocněla bakteriologicky ověřenou tuberkulózou. Stejně je však pozorování, že děti do 6 let byly asymptomatické s výjimkou nálezu krční lymfadenitidy při tuberkulózní nebo aviární lymfadenitidě. Pouze u tuberkulózy dorostu, která nebyla hodnocena v předchozím období, byly typické tuberkulózní symptomy.

Data, s kterými pracujeme my, vychází z Povinného hlášení tuberkulózy a mykobakterií. Tedy od dětí, které onemocněly tuberkulózou nebo mykobakterií. V rámci hlášení existuje systém dvojí kontroly, kdy onemocnění hlásí nejen lékař, který onemocnění diagnostikoval, ale též laborator, která měla pozitivní kultivační nález mykobakterií. I zde však mohou být naše data zatížena reporting bias, kdy jedna či druhá strana hlášení neprovede.

V práci našich předchůdců nemělo 77 % z dětí, u kterých došlo ke konverzi tuberkulinového testu z negativního na pozitivní, radiologický ani bakteriologický nález. Jednalo se tedy o latentní tuberkulózní infekci. V souboru pacientů, který hodnotíme my, není evidence LTBI k dispozici. V České republice zatím není registr pro latentní tuberkulózní infekci dostupný. Data z takového registru by velmi pravděpodobně přinesla velmi zajímavou informaci, zda se po přerušení očkovaní zvedl výskyt LTBI u dětí. I tak bychom ale hodnotili jen část té dětské populace, která byla aktivně vyšetřena po kontaktu s osobou s bakteriologicky ověřenou TB, nikoli LTBI u všech neočkovaných dětí, takže by naše pozorování bylo zatíženo selekčním bias. Podobným způsobem bychom při plošném testování všech neočkovaných dětí velmi pravděpodobně detekovali pozitivní test s aviačním senzitivem odpovídající pouze latentní infekce bez přechodu do lymfadenitidy.

Další selekční bias, který se nabízí při porovnání obou prací, je definice rizikových skupin. Od roku 2010 jsou jako rizikové považovány děti, které byly vybrány na základě Dotazníku k definici rizika tuberkulózy. Jsou to děti, v jejichž rodině se vyskytla tuberkulóza, děti, jejich rodiče pochází nebo pravidelně navštěvují země s vysokou incidencí tuberkulózy a děti, které byly v kontaktu s tuberkulózou. Socioekonomické prostředí nebo příslušnost k etnické minoritě není jako riziko definována. Z našeho pozorování plyne, že příslušnost k romskému etniku signifikantně zvyšuje šanci onemocnět. Toto pozorování lze demonstrovat např. na roce 2017, kdy 95 % dětských pacientů s TB bylo romských.

5 Diskuse

Česká republika aktuálně patří mezi země s nízkou incidencí tuberkulózy, avšak v minulosti tomu tak nebylo. Mezi lety 1900-1918 zemřelo na TB v českých zemích 641 000 osob. Za první polovinu 20. století zemřelo na TB celkem přes 1.100.000 osob. Např. v roce r. 1957 bylo hlášeno úmrtí na TB u cca 5000 osob, skutečný počet zřejmě vyšší. Ve stejném roce se evidovalo 137.990 aktivních případů TB (prevalence 1029/100.000), z čehož bylo z toho 9 762 dětí do 14 let. (Zdravotnická statistika ČSR 1959) V boji proti tuberkulóze měla svůj nezastupitelný vliv vakcína proti tuberkulóze, objev antituberkulotik, řešení sociální otázky a stavu výživy a pečlivá surveillance, která spočívá v prevenci onemocnění u rizikových skupin, v časně diagnostice, důsledné léčbě latentní a aktivní formy onemocnění, povinném hlášení, izolaci zdrojů a depistážních akcích při vyhledávání kontaktů. Tato velmi dobrá epidemiologická situace však není stejná ve zbytku světa. V zemích třetího světa zaujímá tuberkulóza v koincidenci s HIV první místo mortality z infekčních příčin. (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>, last update 14.3.2021) Ukončení pandemie tuberkulózy do roku 2035 patří mezi hlavní cíle WHO podle programu End TB. Konkrétními cíli jsou snížení mortality na TB o 95 %, snížení incidence nových případů o 90 % a úplná kontrola nad dostupností bezplatné terapie antituberkulotiky pro všechny (World Health Organization, 2015) Ke splnění tohoto závazku by určitě přispěla nová vakcína, jež by pomohla dostat pod kontrolu šíření tuberkulózy mezi dospívajícími a dospělými, kteří představují hlavní rezervoár této infekce.

Ve své práci srovnávám 20 let incidence tuberkulózy a mykobakterií u dětí a dorostu v České republice. Období posledních dvaceti let bylo pro Českou republiku stabilních bez prudších socioekonomickopolitických změn. Vstup ČR do EU v roce 2004 a otevření Schengenského prostoru v roce 2007 představuje větší prostor pro migraci a zavlečení nákazy tuberkulózou

z východních zemí. Nicméně žádný z těchto dějů neměl větší dopad na incidenci tuberkulózy u dětí a dospívajících. V posledním roce hodnoceném v mé práci, tj. 2020, svět postihla pandemie nového koronaviru, COVID-19. V tomto roce byl zaznamenán rekordně malý počet dětských pacientů s TB. Důvodem je patrně velký strach navštěvovat zdravotnická zařízení. Mnoho pacientů s kašlem zůstávalo z epidemiologických důvodů doma a nebylo řádně vyšetřeno. Signifikantně nižší počet případů tuberkulózy v posledním hodnoceném roce je z tohoto důvodu nutné brát s rezervou.

Z pohledu dětské tuberkulózy a mykobakterióz je zásadní zrušení revakcinace 11letých v roce 2009 a změna celoplošného vakcinačního programu proti tuberkulóze na selektivní v roce 2010. Z tohoto důvodu jsou data srovnávána v období před zrušením, při čemž poslední dva měsíce roku 2010 jsou ještě vyhodnocovány ve skupině kalmetizovaných, a po zrušení celoplošné kalmetizace. Pacienti, kteří se dostali do naší statistiky, jsou děti od narození do 19. narozenin (tj. v hlášení figurující jako věk 18).

Hlavní závěr vyplývající z dat analyzovaných z Registru tuberkulózy ukazuje, že zrušení kalmetizace nevedlo k nárůstu případů tuberkulózy u dětí. Naopak trend onemocnění tuberkulózy v České republice je sestupný a zrušení celoplošné kalmetizace jej nijak nenarušilo. I zde platí paradigma ze starých učebnic: „Kdyby nebylo tuberkulózy dospělých, nebylo by tuberkulózy dětí.“ (Vojtek, 1954). Počet dětských pacientů s TB je tedy přímo úměrný počtu nemocných dospělých. Dobrá epidemiologická situace TB v dětském věku je odrazem klesající celkové incidence TB.

Další důležité zjištění je v signifikantním snížení mediánu věku onemocnění tuberkulózy. Narostl poměr počtu dětí ve věku 0-5 let na celkovém množství pediatrických pacientů. Toto zjištění odráží dominantní funkci BCG vakcíny, tj. ochranu kojenců a batolat před hematogenními formami TB. (Colditz *et al.*, 1994) (Trunz, Fine and Dye, 2006) (Rodrigues, Diwan and Wheeler, 1993) V druhém hodnoceném období byly v naprosté většině do RTBC hlášeny případy kojenců a batolat (0-3 roky) a dorostu (15+). Toto rozdělení na dvě rizikové věkové periody s téměř úplnou absencí dětí předškolních a školních popsal v roce 2019 Seddon *et al.* ve *Frontiers in Immunology*. Období mezi 5-10 lety nazval „wonder years“, tj. zázračná léta. Děti v tomto období mají převahu lymfocytů a příklon k Th1 odpovědi, což je optimální kombinace v imunitní ochraně proti TB. Naopak mladší děti mají ještě nezralé imunitní funkce s nedostatečným zastoupením zárodečným buněk a příklon k Th2 odpovědi. V pubertě převažuje dominantní imunitní odpověď neutrofilů a CD4+ T-lymfocytů, která se ještě dále liší v závislosti na pohlaví. (Seddon *et al.*, 2018) Tento pohled na imunitu proti TB ze strany hostitele je inovativní a je snaha jej uplatnit i ve vývoji nových vakcín.

Porovnání případů onemocnění dětí starších 11 let s ohledem na zrušení revakcinace nezjistilo signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami. Počet případů tuberkulózy dorostu je v obou sledovaných obdobích velmi podobný bez ohledu na zrušení revakcinace. Toto zjištění je ve shodě s doporučením WHO, které považuje revakcinaci za neúčinnou. (Barreto, Pereira and Ferreira, 2006) (Rodrigues *et al.*, 2005) Nicméně podle nejnovějších prací na hodnocení účinnosti očkování se ukazuje, že jistý protektivní vliv by BCG vakcinace měla mít i v ochraně před vznikem LTBI a TB dospívajících. (Roy *et al.*, 2014) (Katelaris *et al.*, 2020) Adolescence je z hlediska tuberkulózy zlomovým obdobím. Tuberkulóza zde obvykle probíhá v postprimární formě s rychlou progresí a tvorbou kavit, velmi častou s vysokou infekciozitou. Z globálního pohledu jsou adolescenti spolu s dospělými hlavním rezervoárem tuberkulózní infekce, celosvětově se tuberkulózy ročně infikuje 1,8 miliónu adolescentů. (Snow *et al.*, 2020) Z tohoto pohledu je nutná ostražitost i v našich podmínkách. První neočkované ročníky jsou nyní děti desetileté a do období adolescence vstupují. Avšak vzhledem k velmi příznivým trendům celkové incidence TB v ČR žádný signifikantní nárůst nepředpokládám.

Mezi další závěry mé studie patří téměř 30 % zastoupení dětí romského etnika mezi dětskými pacienty s tuberkulózou v druhém sledovaném období. Z tohoto úhlu pohledu je nutné brát romské etnikum jako rizikový faktor pro onemocnění tuberkulózou, což dokladují i autoři ze sousedního Slovenska, kde mají více než 90 % zastoupení romského etnika mezi dětmi s tuberkulózou. (Samohyl *et al.*, 2017). V původním doporučení Společnosti pro dětskou pneumologii JEP bylo zahrnutí dětí romských rodičů do systému selektivní vakcinace. Tento návrh byl zamítnut s ohledem na lidská práva, kdy by označení jedné skupiny obyvatel jako rizikové, mohlo být bráno jako diskriminační.

Dalším sledovaným parametrem bylo hodnocení podle jednotlivých diagnóz, které se v obou obdobích výrazněji nelišilo. V obou obdobích byly nejčastěji zastoupeny dg. A15.0 tuberkulóza plic, ověřená mikroskopicky a tuberkulóza plic, ověřená kultivací A15.1. Nelišilo se ani porovnání výskytu plicní a mimoplicní tuberkulózy, kde ve sledovaných obdobích nebyl signifikantní rozdíl. Zajímavým úhlem pohledu je hodnocení obou období podle výskytu primárních a postprimárních forem. V prvním sledovaném období mělo primární formu onemocnění 22 % pacientů, v druhém 8 %. Je otázkou, zda se dá určitý stupeň ochrany před progresí primární do postprimární formy přičíst efektu kalmetizace? Progresi z primární do postprimární formy onemocnění se věnují výzkumníci, kteří vyvíjí novou vakcínu. Např. v práci Huntera a Astora z roku 2019 se spekuluje, že přidání adjuvans (laktoferrin) k *Mycobacterium bovis BCG* vede na myších modelech k zabránění tvorby granulomů, a tedy progresi do postprimární formy. (Hunter and Actor, 2019)

Rozdíly v počtu případů z jednotlivých krajů se ve sledovaných obdobích značně liší. Dokladem toho je např. Jihočeský kraj, kde v prvním sledovaném období byl hlášen 1 případ tuberkulózy a v druhém deset. Nicméně si nemyslím, že by se z takto malých čísel dal vyvozovat nějaký závěr. Jedná se o statistiku malých čísel. Nárůst případů v daném období může zapříčinit jedna dospělá osoba s mikroskopicky pozitivní tuberkulózou, která při nerozpoznaném onemocnění může nakazit velké množství dalších lidí. (Eriksen *et al.*, 2010)

Jednoznačné hodnotitelný trend, který jsem ve své práci prokázala, se týká incidence mykobakterióz ve formě krční lymfadenitidy u dětí. Toto pozorování odpovídá studii se zvířaty (Orme and Roberts, 1999) a předchozím klinickým zkušenostem a publikacím. Trnka *et al.* (Trnka, Daňková and Švandová, 1993b) publikoval data mezi lety 1986-1992, kdy se ve třech krajích v Československu neočkovalo, a došlo k nárůstu netuberkulózních mykobakterióz. Vaníček *et al.* (Vaníček, 2001) v roce 2001 publikoval práci, kde srovnával dvě kohorty dětí ve Východních Čechách. V 1. kohortě bylo 104 881 nekalmetizovaných dětí a v 2. kohortě bylo 14 356 kalmetizovaných dětí. Závěrem této práce bylo, že riziko onemocnění netuberkulózní mykobakteriózou je na 95 % hladině statisticky významně vyšší v kohortě nekalmetizovaných dětí. Švédští autoři (Romanus *et al.*, 1995) rovněž předpokládali ochranný vliv kalmetizace proti lokalizovaným infekcím způsobenými atypickými mykobakteriemi. Mezi roky 1969-1974, kdy se ve Švédsku kalmetizovali celoplošně všichni novorozenci, byla incidence atypických mykobakterióz u dětí pod 5 let věku 0,06/100 000. Mezi lety 1975-1985 vzrostla incidence v této skupině na 26,8/100 000. Nejčastěji izolovaným patogenem bylo *Mycobacterium avium*. Naopak ve stejné době v sousedním Finsku, kde se plošně kalmetizovalo do roku 2006, byla krční mykobakterióza téměř neznámou nemocí s incidencí 0,3 /100 000 dětí (Katila, Brander and Backman, 1987). Z tohoto pozorování autoři rovněž přisuzují ochranný vliv kalmetizace před onemocněním NTM u dětí. Stejný závěr uvádí francouzští autoři (Lacroix *et al.*, 2018), kteří popisují nárůst incidence aviární mykobakteriózy v dětské populaci ve Francii z 0,57 na 3,7 na 100 000 dětí do 5 let v období 6 let po zrušení celoplošného vakcinačního programu v roce 2007. Holandští autoři (Haverkamp *et al.*, 2004) publikovali práci, v níž hodnotí výsledky z dva roky trvající celonárodní studie, jejíž výsledky se též shodují s naším pozorováním. Z jejich studie vyšla tato data: Incidence 77 na 100 000 dětí, medián věku 31 měsíců, převaha dívek, 98,3 % dětí nebylo kalmetizováno. BCG vakcínou navozená ochrana před vznikem krční lymfadenitidy

způsobené non-tuberkulózními mykobakteriemi se dosud jevila na základě epidemiologických ukazatelů a výše citovaných prací jako vysoce pravděpodobná, až recentní práce Abate et al. z roku 2019 prokázala jasný efekt BCG vakcinace průkazem aktivace subsetu specifických CD4, CD8 buněk po stimulaci BCG vakcínou (Abate *et al.*, 2019)

Je nutné si klást otázku, zda ukončení celoplošné kalmetizace je jediným faktorem, který vedl k popisovanému nárůstu onemocnění netuberkulózními mykobakteriemi. Jako další možný faktor lze zvažovat i dlouhodobě nízkou incidenci tuberkulózy ve vyspělých státech, z kterých pochází výše uvedené studie. Práce na myších modelech (Orme and Collins, 1985; Orme and Roberts, 1999) prokázala, že prodělaná infekce *Mycobacterium tuberculosis* vede díky specifickým paměťovým T-lymfocytům k následně účinnější imunitní reakci proti netuberkulózním mykobakteriím. Je tedy pravděpodobné, že v době, kdy byla promořenost tuberkulózou vyšší, byla též lepší imunitní obrana proti non-tuberkulózním mykobakteriím. Diskutujeme též poruchu imunity jako další faktor zvyšujícího se počtu onemocnění NTM. Např. vrozená vnímavost k mykobakteriálním onemocněním (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases) je skupina monogenně podmíněných primárních imunodeficitů způsobených defekty v jednotlivých komponentech signalizační kaskády IL12-IL23/IFN γ zajišťující komunikaci mezi fagocyty a Th1 lymfocyty. Onemocnění se projevují selektivně sníženou obranyschopností proti mykobakteriím (především proti oportunně patogenním kmenům) a netyfoidním salmonelám, přičemž ostatní antimikrobiální imunita zůstává intaktní. Závažnost onemocnění se pohybuje od lokálních komplikací v místě inokulace BCG vakcíny až po fatální diseminované infekce. (Bloomfield *et al.*, 2016) Nicméně tato skupina onemocnění je velmi vzácná a v současné době je v České republice diagnostikováno 5 pacientů s touto diagnózou. Navíc naprostá většina dětí z našeho souboru byla imunokompetentní. Jednalo se o dosud zdravé děti, které byly minimálně nemocné před infekcí netuberkulózními mykobakteriemi a poté i po operaci. Mezi další faktory, které mohly přispět, k nárůstu případů NTM lymfadenitidy, patří též vylepšení diagnostiky. Pro správné určení vyvolávajícího etiologického agens se v posledních letech využívají genetické metody – PCR NTM. Tyto metody mají dle Kim et al. 52,9 % senzitivitu a 95 % specifitu (Kim *et al.*, 2015) a přináší mnohem rychlejší odpověď než klasická kultivace, na jejíž výsledek se čeká až 9 týdnů.

Zabýváme-li se dilematem, zda kalmetizovat či nekalmetizovat, je potřeba se na BCG vakcínu podívat i z jiné strany, než je onemocnění tuberkulózou a mykobakteriemi. Mezi další účinky očkování BCG vakcínou v novorozeneckém věku patří dopad na snížení celkové novorozenecké a kojenecké mortality. Důvodem se zdá být imunostimulační efekt vakcíny podaný do imunitně zcela nepopsaného terénu. BCG vakcína zde v krátkodobě působí jako jakýsi imunitní trénink. Dlouhodobý efekt může být způsoben heterogenní Th1/Th17 imunitou. (Roy *et al.*, 2019) Efekt zrušení kalmetizace z hlediska imunologie kojence nebyl předmětem naší studie, ale jistě si zaslouží do budoucna podrobný rozbor. Další otázka, která se nabízela v současné době v rámci celosvětové pandemie COVID-19, byla, jestli BCG vakcinace nepřináší též ochranu před tímto onemocněním. V první vlně onemocnění na jaře 2020 bylo ze zemí, kde byla/ je povinná celoplošná BCG vakcinace, hlášeno menší množství případů COVID-19, méně závažný průběh onemocnění a nižší mortalita. Do konce roku 2020 proběhlo na toto téma několik studií. Jejich snahou bylo eliminovat hlavní confoundery, zejména demografickou a genetickou strukturu populace, odlišné typy nefarmakologické intervence (karanténa, nošení roušek, uzavření škol, sociální izolace), odlišnou frekvenci a typ testování, hlášení COVID-19 a měnlivý vývoj epidemie v čase v jednotlivých státech. Při eliminaci těchto bias se nepodařilo prokázat kauzalitu mezi BCG vakcinací a efektivní ochranou proti COVID-19. Různé práce přichází s různými vysvětleními: v práci holandské autorky Hensel et al. se zdá jako vysvětlení spíše asociace mezi menším množstvím provedených testů na COVID-19 ve státech s nedávnou historií kalmetizace, tudíž se jedná jen o confounding. (Hensel *et al.*, 2020) V práci irského autora O’Neilla et al. se zase nabízí, že BCG očkovávané děti díky “trénované” imunitě mají menší šanci onemocnět

COVID-19 a nepřenesou onemocnění na starší občany. (O'Neill and Netea, 2020). Očkování proti tuberkulóze má částečný efekt proti lepre a vředu buluri, avšak tyto choroby se u nás nevyskytují. Imunostimulačního účinku BCG vakcinace se používá při léčbě carcinoma in situ močového měchýře. (Chou *et al.*, 2017), ale zde se vakcína aplikuje lokálně, což představuje zcela jinou problematiku.

Na závěr bych zmínila možné bias, kterými může být moje práce zatížena. Na prvním místě to je reporting bias při žádném nebo špatném vyplnění formuláře Povinné hlášení tuberkulózy a mykobakterióz. Onemocnění hlásí jednak lékař, který diagnózu stanovil, a pak laboratoř, která zachytila pozitivní kulturační nález. I přes tento dvojí systém kontroly jsou jistě případy, které unikly korektnímu nahlášení. Nedostatky ve správně prováděném povinném hlášení by mohly být jedním z faktorů velké variability mezi jednotlivými kraji.

Na druhém místě zmiňuji bias pozorovací. V situaci, kdy není diagnóza správně stanovena, nemůže být ani dobře nahlášena. Tento bias bych předpokládala spíše v případech aviární mykobakteriózy, která se v době celoplošné kalmetizace vyskytovala minimálně a může uniknout v diferenciální diagnostice uzlinového procesu. Skutečná incidence aviární mykobakteriózy u dětí může být vyšší, než vyplývá z RTBC.

6 Možná preventivní doporučení plynoucí z naší práce

Z hlediska možných preventivních opatření, která vyplývají jak z analýzy našich pacientů, tak z prostudovaných odborných materiálů, se jeví několik možných doporučení.

Prvním z nich je důslednost při vyplňování Dotazníku k definici rizika tuberkulózy ze strany rodiče, ale také ze strany praktického lékaře pro děti a dorost, který dítě přebírá. Ten by měl při kontrole dotazníku a vysvětlení jeho významu rodiči strávit dostatečné množství času. Pokud je dítě na základě dotazníku vyhodnoceno jako rizikové, měl by PLDD převzít kontrolu nad tím, že se rodiče s dítětem ke kalmetizaci reálně dostaví a očkování se provede. PLDD ve spolupráci s místní hygienickou stanicí by měl do roku věku dohlédnout, že rizikové děti byly naočkovány. Pokud naočkovány nebyly, předat jejich dokumentaci k dořešení Hygienické stanici. Odmítnou-li rodiče dítěte vyhodnoceného jako rizikové toto očkování, měl by s nimi PLDD podepsat informovaný souhlas, kde bude explicitně řečeno, že jsou si vědomi svého rozhodnutí, které u jejich dítěte zvyšuje možnost onemocnění tuberkulózou a mykobakteriózou.

Vzhledem k 26,7 % zastoupení dětí romského etnika mezi pacienty s TB v druhém sledovaném období lze romské etnikum z hlediska infekce tuberkulózou jako rizikové. Na úrovni pediatrické a vakcinologické společnosti je možné zvážit diskusi, zda nenabízet možnost bezplatné vakcinace na přání romských rodičů.

Jednoznačným nástrojem kontroly nad tuberkulózou je aktivní depistáž kontaktů. Ta má v České republice dobrou tradici. Nutné je mít dostatečnou síť správně erudovaných odborníků, kteří se budou o dětské kontakty s TB. V tomto ohledu je v současné době výrazný nedostatek dětských pneumologů zvláště mimo velká města. Složitější dostupnost specializované pneumologické péče a kalmetizačních stanic mimo velké aglomerace může být jedním z důvodů opožděného nasazení chemoprophylaktické léčby či indikované kalmetizace. Pro pneumology, kteří se ve specializovaných ambulancích starají o dětské pacienty, kteří byli v kontaktu s TB, vyšel nový doporučený postup. (Doležalová *et al.*, 2021)

Nejen vyhledávání kontaktů, ale také důsledná léčba latentní tuberkulózní infekce jsou dle WHO účinné nástroje na eradikaci TB. V České republice, která má propracovaný systém povinného hlášení tuberkulózy a mykobakterióz, vzniká nově registr latentní tuberkulózy. Jeho dokončení a uvedení do praxe je v současné době jednou z priorit Dohledové jednotky nad tuberkulózou při Fakultní nemocnici na Bulovce.

Mezi další preventivní opatření by se mohl zařadit též aktivní boj proti kouření. Jsou studie, které prokazují větší riziko nákazy tuberkulózou v uzavřeném zakouřeném prostředí. Drtivá většina rodičů našich tuberkulózních pacientů a bohužel i pacienti dorostového věku jsou aktivní kuřáci. Je vhodné podporovat důslednou osvětovou činnost, poradny pro odvykání kouření atd., protože aktivní a pasivní kouření patří mezi jasné rizikové faktory. (Patra *et al.*, 2015)

V otázce mykobakterií si odborníci kladli otázku, zda zpětně neindikovat kalmetizaci u dětských pacientů s chronickými plicními chorobami, hlavně cystickou fibrózou a syndromem nepohyblivých řasinek. Kalmetizace má totiž deklarovaný efekt v ochraně před krční lymfadenitidou způsobenou *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium abscessum*. (Abate *et al.*, 2019) Jednoznačný efekt, že by očkování chránilo před osídlením zánětlivě změněných plic non-tuberkulózními mykobakteriemi, nebyl prokázán. Po konzultaci jednotlivých CF center dochází nyní k mírnému nárůstu diseminované plicní mykobakterií. Vzniká tak multidisciplinární výzva se touto otázkou v čase dále zabývat, evidovat dětské pacienty s NTM plicní nemocí při CF nebo syndromu primární ciliární dyskineze a zvážit kalmetizaci u dětí s pozitivním CF screeningem a u dětí s PCD.

Onemocnění non-tuberkulózními mykobakteriemi kromě kalmetizace nelze účinně předcházet, neboť se jedná o environmentálního nákazu z vody, půdy, vzduchu atd. Pro zlepšení diagnostiky NTM lymfadenitidy je nutné toto relativně nové onemocnění, které se více vyskytuje po přerušení celoplošné kalmetizace, opakovaně uvádět do povědomí praktických a nemocničního pediatrů, ORL lékařů, sonografistů atd. K tomu slouží pregraduální a postgraduální výuka, kazuistické semináře, konference, odborné publikace.

7 Závěr

Tuberkulózou celosvětově onemocní kolem 10 miliónů lidí ročně. Z pohledu WHO se jedná o onemocnění ze seznamu „top killers“, které obzvlášť v koinfekci s HIV představuje jednu z nejčastějších příčin úmrtí na infekční chorobu. Česká republika má stran tuberkulózy mnohem příznivější epidemiologickou situaci. Klesající incidence tuberkulózy, relativně vysoká reaktogenita vakcíny a její pouze částečný protektivní efekt vyústily v roce 2010 k ukončení celoplošného vakcinačního programu po téměř šedesáti letech od jeho zahájení. V listopadu 2020 uplynulo deset let od doby, kdy se z celoplošného vakcinačního programu stal program selektivní, v němž se očkují pouze děti v riziku stanoveném dle Dotazníku k definici rizika tuberkulózy.

Ve své práci srovnávám 20 let incidence tuberkulózy a mykobakterióz u dětí a dorostu v České republice. Ve světle prezentovaných dat se zrušení BCG revakcinace v roce 2009 a BCG vakcinace v roce 2010, které bylo ve shodě s doporučeními WHO a Evropského centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Infuso and Falzon, 2006), neprojevalo signifikantním nárůstem případů TB u dětí do 18 let včetně. Tento závěr je ve shodě s hypotézou mé práce, že nedojde k nárůstu incidence tuberkulózy. Signifikantní je pouze nárůst případů u dětí do 5 let, čemuž odpovídá posun mediánu věku z 15 ti let na 5 let.

Mezi další zjištění patří nárůst podílu romských pacientů mezi případy dětské tuberkulózy. Děti romského etnika představují téměř třetinu (26,7 %) dětských pacientů s tuberkulózou.

Nontuberkulózní mykobakterií jsou onemocnění způsobená nontuberkulózními mykobakteriemi. Díky zkřížené imunitní reakci přinášela kalmetizace též ochranu před tzv. aviární lymfadenitidou, což je infekce *Mycobacterium avium complex* způsobující u malých imunokompetentních dětí jednostranné zánětlivé zduření krčních uzlin. Nárůst incidence tohoto onemocnění po přerušení kalmetizace byl referován v mnoha zahraničních publikacích. Stejnou zkušenost přinesla i tzv. Trnkova studie (Trnka, Daňková and Švandová, 1993b) hodnotící období přerušení kalmetizace ve třech krajích České republiky. Na základě těchto prací jsem vyslovila hypotézu, že v mnou hodnoceném časovém období následujícím ukončení povinné vakcinace dojde k nárůstu incidence aviární mykobakterií u dětí. Tato hypotéza byla také prokázána. Aviární mykobakterií u dětí má v posledních deseti letech signifikantně stoupající trend.

8 Literatura

- 1) Abate, G. *et al.* (2019) “BCG vaccination induces M. Avium and M. Abscessus cross-protective immunity,” *Frontiers in Immunology*, 10(FEB). doi: 10.3389/fimmu.2019.00234.
- 2) Barreto, M. L., Pereira, S. M. and Ferreira, A. A. (2006) “BCG vaccine: Efficacy and indications for vaccination and revaccination,” *Jornal de Pediatria*. doi: 10.2223/JPED.1499.
- 3) Bloomfield, M. *et al.* (2016) “Vrozená vnímavost k mykobakteriálním onemocněním,” *Cesko-Slovenska Pediatrie*.
- 4) Čábelová T *et al.* (2016) “Tuberkulózní meningitidy v České republice-konfrontace s diagnózou po 20 letech,” *česko-slovenská Pediatrie*, 345(2016), pp. 7–8.
- 5) Chou, R. *et al.* (2017) “Intravesical Therapy for the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Journal of Urology*. doi: 10.1016/j.juro.2016.12.090.
- 6) Colditz, G. A. *et al.* (1994) “Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of Tuberculosis: Meta-analysis of the Published Literature,” *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.1994.03510330076038.
- 7) Čr, Ú. (no date) Zdravotnická statistika ČSR 1959.
- 8) Doležalová, K. *et al.* (2021) “Doporučený postup pro vyšetření a léčbu dětských kontaků s tuberkulózou,” *Studia pneumologica et phtiseologica*, 81, pp. 5–9.
- 9) Eriksen, J. *et al.* (2010) “Protective effect of BCG vaccination in a nursery outbreak in 2009: Time to reconsider the vaccination threshold?,” *Thorax*. doi: 10.1136/thx.2010.140186.
- 10) Haverkamp, M. H. *et al.* (2004) “Nontuberculous mycobacterial infection in children: A 2-year prospective surveillance study in the Netherlands,” *Clinical Infectious Diseases*, 39(4), pp. 450–456. doi: 10.1086/422319.
- 11) Hensel, J. *et al.* (2020) “Protection against SARS-CoV-2 by BCG vaccination is not supported by epidemiological analyses,” *Scientific Reports*. doi: 10.1038/s41598-020-75491-x.
- 12) <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020> (no date).
- 13) Hunter, R. and Actor, J. (2019) “The pathogenesis of post-primary tuberculosis. A game changer for vaccine development,” *Tuberculosis*. Churchill Livingstone, pp. S114–S117. doi: 10.1016/j.tube.2019.04.018.

- 14) Infuso, A. and Falzon, D. (2006) “European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005.” *Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. doi: 10.2807/esm.11.03.00604-en.
- 15) Katelaris, A. L. *et al.* (2020) “Effectiveness of BCG Vaccination Against Mycobacterium tuberculosis Infection in Adults: A Cross-sectional Analysis of a UK-Based Cohort,” *The Journal of infectious diseases*. doi: 10.1093/infdis/jiz430.
- 16) Katila, M. L., Brander, E. and Backman, A. (1987) “Neonatal bcg vaccination and mycobacterial cervical adenitis in childhood,” *Tubercle*, 68(4), pp. 291–296. doi: 10.1016/0041-3879(87)90070-5.
- 17) Kim, Y. N. *et al.* (2015) “Clinical usefulness of PCR for differential diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infection in paraffin-embedded lung tissues,” *Journal of Molecular Diagnostics*. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.04.005.
- 18) Lacroix, A. *et al.* (2018) “Emergence of Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis in Children After the Discontinuation of Mandatory Bacillus Calmette and GuÉrin Immunization in France,” *The Pediatric infectious disease journal*, 37(10), pp. e257–e260. doi: 10.1097/INF.0000000000001977.
- 19) MacNeil, A. *et al.* (2019) “Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Achieving Global Targets — 2017,” *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. doi: 10.15585/mmwr.mm6811a3.
- 20) O’Neill, L. A. J. and Netea, M. G. (2020) “BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19?,” *Nature Reviews Immunology*. Nature Research, pp. 335–337. doi: 10.1038/s41577-020-0337-y.
- 21) Orme, I. M. and Collins, F. M. (1985) “Prophylactic effect in mice of BCG vaccination against non-tuberculous mycobacterial infections,” *Tubercle*, 66(2), pp. 117–120. doi: 10.1016/0041-3879(85)90076-5.
- 22) Orme, I. M. and Roberts, A. D. (1999) “Animal Models of Mycobacteria Infection,” *Current Protocols in Immunology*, 30(1). doi: 10.1002/0471142735.im1905s30.
- 23) Patra, J. *et al.* (2015) “Exposure to Second-Hand Smoke and the Risk of Tuberculosis in Children and Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Observational Studies,” *PLOS Medicine*, 12(6), p. e1001835. doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1001835.
- 24) Rodrigues, L. C. *et al.* (2005) “Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial,” *The Lancet*, 366(9493), pp. 1290–1295. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67145-0.

- 25) Rodrigues, L. C., Diwan, V. K. and Wheeler, J. G. (1993) "Protective effect of bcg against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: A meta-analysis," *International Journal of Epidemiology*. doi: 10.1093/ije/22.6.1154.
- 26) Romanus, V. *et al.* (1995) "Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage," *Tubercle and Lung Disease*, 76(4), pp. 300–310. doi: 10.1016/S0962-8479(05)80028-0.
- 27) Roy, A. *et al.* (2014) "Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: Systematic review and meta-analysis," *BMJ (Online)*. doi: 10.1136/bmj.g4643.
- 28) Roy, P. *et al.* (2019) "Potential effect of age of BCG vaccination on global paediatric tuberculosis mortality: a modelling study," *The Lancet Global Health*, 7(12), pp. e1655–e1663. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30444-9.
- 29) Samohyl, M. *et al.* (2017) "Tuberculosis as public health problem in the slovak republic," *Iranian Journal of Public Health*.
- 30) Seddon, J. A. *et al.* (2018) "The wonder years: What can primary school children teach us about immunity to mycobacterium tuberculosis?," *Frontiers in Immunology*. doi: 10.3389/fimmu.2018.02946.
- 31) Snow, K. J. *et al.* (2020) "Adolescent tuberculosis," *The Lancet Child and Adolescent Health*. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30337-2.
- 32) Trnka, L., Daňková, D. and Švandová, E. (1993a) "Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination," *Tubercle and Lung Disease*. doi: 10.1016/0962-8479(93)90056-4.
- 33) Trnka, L., Daňková, D. and Švandová, E. (1993b) "Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 1. Risk of tuberculosis infection and disease," *Tubercle and Lung Disease*, 74(3), pp. 167–172. doi: 10.1016/0962-8479(93)90006-J.
- 34) Trunz, B. B., Fine, P. and Dye, C. (2006) "Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness," *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68507-3.
- 35) Vaníček, H. (2001) Výskyt mykobakteriálních onemocnění u nekalmetizovaných dětí : disertační práce v doktorském studijním programu pediatrie.
- 36) Vojtek, V. (1954) *Dětská tuberkulóza*.
- 37) World Health Organization (2015) "WHO | WHO End TB Strategy," *World Health Organization*.

9 Seznam publikací

9.1 Původní vědecké práce *in extenso*, které jsou podkladem disertace.

Zahraniční publikace

Dolezalova K, Maly M, Wallenfels J, Gopfertova D. Nontuberculous mycobacterial infections in children in the Czech Republic in the period 2003-2018. Biomedical Papers Palacký University Olomouc, Czech Republic. 2020 Jul 7. DOI: 10.5507/bp.2020.025. PMID: 32675804. IF 2021 1,245 IF/5 years 1,488

Dolezalova K, Goepfertova D. Ten Years' Experience with the Discontinuation of the Bacillus Calmette–Guérin Vaccination in the Czech Republic. International Journal of Mycobacteriosis. 2021;10:193-8 DOI 0.4103/ijmy.ijmy_85_21

Dolezalova K, Strachan T, Matej R, Ricna D and Bloomfield M. Manifestations of cutaneous mycobacterial infections in inborn errors of IL12/IL23-IFN γ immunity, European Journal of Dermatology, IF 3,32

Přehledové články a case reports ve vztahu k tématu disertace

Zahraniční publikace

Dolezalova K, Bloomfield M, Magner M. A unique association of diaphragmatic hernia and pulmonary tuberculosis in an infant. Journal of Clinical Images and Medical Case Reports

Tuzemské publikace

Doležalová Karolína, Koblížek Vratislav, Pohunek Petr et Vašáková, Martina. “Doporučený postup pro vyšetření a léčbu dětských kontaků s tuberkulózou”. Stud. Pneumol. Pthiseol. 81, 2021, č.1, 5-9

Doležalová, Karolína, Karel Křepela, and Hana Houšťková. 2016. “Výskyt tuberkulózy a mykobakterií v České republice u dětí v letech 2000–2015.” *Česko-slovenská pediatrie* 71 (7-8): 324-329.

Doležalová, Karolína. 2019. “Aktuální problémy dětské tuberkulózy.” *Pediatrie pro praxi* 20 (3): 152-156.

Doležalová, Karolína. 2020. “Tři neobvyklé případy tuberkulózy z poslední doby – kazuistiky.” *Česko-slovenská pediatrie* 75 (6): 374-379.

Doležalová, Karolína, and Karel Křepela. 2018. “Tuberkulóza není vymýcené onemocnění.” *Vox paediatricae* 18 (3): 14-17.

Doležalová, Karolína, and Karel Křepela. 2017. "Taková normální rodinka aneb TBC v dětském věku." *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 14 (3): 20-22.

Doležalová, Karolína, Karel Křepela, Jindřich Pohl, Petr Kořátko, Tamara Svobodová, and Hana Houšťková. 2009. "Akutní miliární tuberkulóza u kojence." *Pediatric pro praxi* 10 (6): 397-400

Křepela, Karel, and Karolína Doležalová. 2011. "Tuberkulóza pobřišnice u čtrnáctileté dívky." *Pediatric pro praxi* 12 (1): 39-41.

Křepela, Karel, Karolína Doležalová, and Jindřich Pohl. 2010. "Tuberkulóza pobřišnice u 14leté dívky." *Československá pediatrie* 65 (7-8): 481.

9.2 Knižní publikace vztahující se k tématu disertační práce

Tuberkulóza ve faktech i obrazech, kolektivní monografie, editoři Vašáková M., Solovič I., Maxdorf, 2019 (kazuistické kapitoly: Doležalová, Karolína, and Karel Křepela. 2019.

"Tuberkulóza pobřišnice u čtrnáctileté dívky." In *Tuberkulóza ve faktech i obrazech*, 341-342. Doležalová, Karolína, and Karel Křepela. 2019. "Plicní tuberkulóza ve třech generacích jedné rodiny." In *Tuberkulóza ve faktech i obrazech*, 338-340. Doležalová, Karolína, and Karel Křepela. 2019. "Akutní miliární tuberkulóza u kojence." In *Tuberkulóza ve faktech i obrazech*, 323-327.)

Dětská pneumologie, kolektivní monografie, editoři Kořátko P., Pohunek P., Tuková J. Mladá fronta 2019. Doležalová K., Křepela K. Kapitola "Tuberkulóza a mykobakteriomy v dětském věku".

Doležalová K., Skalická V. a Vančíková Z. **Kapitoly z dětské pneumologie**, Vydavatel IPVZ, 2021, Kapitola "Tuberkulóza a mykobakteriomy v dětském věku"

9.3 Další publikační aktivita bez vazby na téma disertace

Zahraniční publikace s IF

Doležalová K, Tuková J, Pohunek P. The respiratory consequences of COVID-19 lasted for a median of 4 months in a cohort of children aged 2-18 years of age. *Acta Paediatrica*. 2022 Feb 17. doi: 10.1111/apa.16297. PMID: 35175667. IF 2,29/5 let 2,439

Zahraniční publikace bez IF

Doležalová, K., Tamara, C., Hecht, T., & Heinige, P. (2021). Critical COVID-19 Pneumonia with Acute Respiratory Failure in a Healthy 12-year-old Girl. *International Annals of Science*, 11(1), 3–9. <https://doi.org/10.21467>

Tuzemské publikace

Doležalová, Karolína. 2015. "Rýma, kašel, rýma, kašel aneb první rok ve školce." *Pediatric pro praxi* 16 (6): 411-414.

- Doležalová, Karolína, Alexander Kolský, Hanuš Rozsypal, Jindřich Pohl, V. Zábrodská, Stanislava Šimková, and Hana Houšťková. 2008. "Problematika HIV/AIDS v pediatrii." *Československá pediatrie* 63 (12): 683-688
- Doležalová, Karolína, Alexander Kolský, D. Pelclová, and Z. Šenholdová. 2007. "Otrava 4,5letého chlapce nitrobenzenem." *Československá pediatrie* 62 (6): 388-392.
- Doležalová, Karolína, and Eva Matějčková. 2004. "Transfúze ozářené krve." *Pediatrie po promoci*, no. uk.č.: 46-47.
- Kolský, Alexander, Šárka Doležalová, Sylva Skálová, Karolína Doležalová, Eliška Běbrová, and Monika Kolská. 2010. "Terapie infekcí močových cest u dívek v adolescentním věku." *Československá pediatrie* 65 (1): 25-28..
- Křepela, Karel, Karolína Doležalová, and Jindřich Pohl. 2010. "Tuberkulóza pobřišnice u čtrnáctileté dívky." *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 7 (2): 8-12.
- Kolský, Alexander, Jan H. Peregrin, Vladislav Smrčka, Josef Korda, Karolína Doležalová, Jozef Kováč, Hana Houšťková, and Monika Kolská. 2009. "Renovascular hypertension and mid-aortic syndrome in a 12-year-old girl: a case report." In *Actual problems of the pediatric nephrology and urology*, 106.
- Kolský, Alexander, S. Najmanová, Silvie Netvalová, Tomáš Rada, Ingrid Šilhánková, Karolína Doležalová, Johana Kučerová, et al. 2009. "Acute pyelonephritis - analysis of patients admitted in the years 1997 and 2007." In *Actual problems of the pediatric nephrology and urology*, 38-39.
- Kolský, Alexander, Monika Kolská, Eliška Běbrová, Karolína Doležalová, and Pavla Urbášková. 2008. "Terapie infekcí močových cest u dětí." *Urologie pro praxi* 9 (4): 171-176.
- Kolský, Alexander, Jan H. Peregrin, Vladislav Smrčka, Josef Korda, Karolína Doležalová, Jozef Kováč, Hana Houšťková, and Monika Kolská. 2008. "Renovaskulární hypertenze a MID-aortic syndrom u dvanáctileté dívky." *Cor et vasa. Kardio* 50 (9).
- Kolský, Alexander, Monika Kolská, Eliška Běbrová, Pavla Urbášková, and Karolína Doležalová. 2007. "Terapie infekcí močových cest u dětí." *Pediatrie pro praxi* 8 (6): 358-362.