

Diplomová práce

**Téma: TBC, vybrané rizikové
faktory a jejich analýza**

Pracovala: Zuzana Kosová, 6.ročník, 2.kruh

Školitel: MUDr. Vladimír Příkazský, CSc.

OBSAH:

Úvod	3
Metodika.....	3
Etiologie.....	4
TBC, zdroj nákazy.....	4
Průběh infekce.....	5-7
Klinický průběh TBC.....	7-10
Diagnóza.....	10-12
Terapie.....	12-14
Prevence.....	15-17
Epidemiologie.....	18
Rizikové faktory.....	19-26
Závěr.....	27
Obrazová příloha	28-31
Literatura.....	32-33
Zvláštní příloha: Povinné hlášení tuberkulózy a ostatních mykobakterióz	

Úvod:

Historie tuberkulózy je velmi dlouhá a můžeme se v ní dočíst ledacos zajímavého. Podle Jedličky je nejstarším dokladem choroby nález tuberkulózních obratlů z mladší doby kamenné v Heidelbergu. Jsou důkazy o tom, že tuberkulóza postihovala nejstarší kulturní národy světa. Indické védy a perská Zend-Avesta z období 1 000 let před naším letopočtem obsahují zmínky o chorobě shodné s dnešní tuberkulózou. Staroegyptští lékaři měli velké znalosti o tuberkulóze, jak ukazuje Eberův papyrus ze 16. století před. n. l. Z egyptské medicíny čerpalo potom řecké lékařství, které po staletí usměrňovalo evropské lékařské myšlení. Poznatky byly shrnuty ve známém Corpus Hippocraticum z období 400 let před. n.l. Již Aristoteles vyslovoval domněnky o nakažlivosti tuberkulózy. Píše, že tuberkulózní nemocný vydechuje zkažený vzduch, který pak vdechují lidé, kteří se přibližují a tak se nakazí. Poznatky obsažené v Corpus Hippocraticum sjednotil dále římský lékař řeckého původu Galenos ve 2. stol.n.l. Středověk nepřinesl mnoho nových objevů. Teprve v 17. století přinesla první patologickoanatomická bádání důležitý objev. Sylvius de la Boe podal popis tuberkulózního uzlíku. 18. a 19. století přineslo objev poklepu a poslechu. V roce 1882 učinil Robert Koch objev mykobaktéria tuberkulózy a v roce 1885 objevil Roentgen paprsky nazývané nyní jeho jménem. Od té doby se začaly poznatky o tuberkulóze rychle rozvíjet. BCG vakcína byla poprvé použita ve Francii roku 1921. Objev antituberkulotik (STM-1944, INH-1951) pak pronikavě zasáhl do dalšího vývoje onemocnění. 7

Metodika:

Údaje potřebné pro analýzu rizikových faktorů TBC byly získány z literárních pramenů- odborné publikace, články z odborných časopisů, medline, databáze UZIS Praha. V rámci své práce jsem se zaměřila na analýzu a vyhodnocení vstupů s cílem zmapovat rizikové faktory TBC a prevalenci choroby u věkových skupin, v závislosti na pohlaví, migraci a přidružených chorobách.

1.Etiologie

Mycobacterium tuberculosis, původce TBC, řadíme mezi acidorezistentní tyčky.

Acidorezistence značí obtížnou barvitelnost organickými barvivy a následnou odolnost k odbarvení kyselinami, alkaliemi a alkoholem, tedy nemožnost barvení dle Grama v mikroskopickém preparátu. Je to dáno vysokým obsahem lipidů v buněčné stěně. Další důležitou vlastností je neobyčejně dlouhá generační doba, která zavinuje pomalý růst v kultuře. Při průkazu *M. tuberculosis* je třeba očekávat růst ve viditelných makrokoloniích nejdříve po 12-14 dnech. Pro průkaz *M. tuberculosis* bylo významné rozpoznání skupinově nebo druhově specifických sekvencí DNA, které umožnilo konstrukci genetických sond. Při PCR se při amplifikaci fragmentů chromozomální DNA používá jako primerů oligonuklidů, jejichž složení se určuje sekvenováním DNA. V mykobakteriální DNA se vyskytují charakteristické repetitivní elementy, které hybridizují s cílovými fragmenty DNA a využívají se proto jako genetické sondy. Stanovení počtu a polohy těchto repetitivních elementů je využíváno při sledování přenosu a cirkulaci kmenů v populaci a představuje novou metodu tzv.molekulární epidemiologie.

Antigeny mykobaktérií jsou vysoce komplexní makromolekulární bioprodukty, které se odvozují od buněčné stěny, z cytoplasmy a částečně se vylučují také extracelulárně,.

V buněčné stěně jsou zastoupeny vedle rozpustných proteinů polysacharidů nerozpustné antigeny, arabinogalaktan a peptidoglykan a komplexní glykolipidy. Tuberkulin je nejznámější antigen připravený již Kochem, neúspěšně používaný při léčbě TBC. Původní preparát označovaný jako starý tuberkulin se získával zahuštěním tekuté půdy po oddělení bakteriální masy. 1

2.TBC–zdroj nákazy

Nejčastější (80-90%) cestou přenosu je cesta **inhalační kapénkovou infekci**. Uskutečňuje se buď suchou nebo vlhkou cestou. Při přenosu suchou cestou jde o inhalaci zvířeného infikovaného prachu. Přichází v úvahu v bytech tuberkulózních osob nebo v nevětraných místnostech, kde se shromažďuje velké množství lidí, nedodržujících základní hygienu. Přenos vlhkou cestou se děje šířením kapének nosního nebo průduškového sekretu při mluvení, smrkání, kašli. Při kýchání se mohou kapénky šířit do vzdálenosti 3 metry i dále.

Mykobaktéria mohou pronikat do organismu také **zaživacím ústrojím** (dříve mlékem infikovaných krav), **perkutánní cestou** (nesterilní injekční jehlou, pracovníci na pitevnách), výjimečná je infekce **transplacentární**. 7

3. Průběh infekce

Mycobaktérium v plicích vytváří primární (*Ghonovo*) ložisko. Tkáň zde reaguje převážně tím, že je zánětlivě prosáklá a mykobaktérie jsou pohlcovány alveolárními makrofágy a histiocyty. Tuberkulóza může probíhat buď jako *exsudativní* nebo jako *proliferativní* forma. Základním morfoloickým projevem proliferativní formy je tuberkulózní uzlík. Skládá se z epiteloidních buněk, což jsou aktivované histiocyty. Některé z nich splývají v mnohojaderné buňky Langhansovy, jejichž jádra jsou uspořádané při periferii buňky do podkovy kolem centrálního homogenního úseku cytoplasmy. V uzlíkách s centrální nekrózou často obrovské buňky leží těsně při okraji nekrotické tkáně, a to tak, že podkova jader bývá otevřena směrem do nekrózy. Exsudativní forma se podobá nespecifickému, serózně fibrinóznímu zánětu, kde převažují velké histiocytární elementy, tzv. Ortovy buňky.

Ve fázi primárního množení se snadno dostávají do krve a regionálních mízních uzlin, kde dochází k nespecifické reakci. Hematogenní rozsev mykobaktérií je obvykle tak malý, že je likvidován nespecifickou tkáňovou reakcí při přirozené vrozené rezistenci. Nejdůležitější roli v obraně hrají Th_1 CD_4^+ lymfocyty, které uvolňují cytokiny IL2 a IFN_γ , které pomáhají makrofágům fagocytovat bakterie a ničit je a produkovat cytokiny IL6 a TNF, které aktivují akutní zánětlivou odpověď. TNF usnadňuje vznik epiteloidních buněk. Je také odpovědný za buněčnou smrt, která se objevuje v centru uzlíků. Granulomy jsou formací poskytující anaerobní prostředí, kde mykobaktéria nemohou žít a růst, a je to tedy ochrana před rozšiřováním. Uvnitř makrofágů jsou mykobaktérie zabíjeny kyslíkovými radikály. Role CD_8^+ lymfocytů je rozpoznávání a zabíjení infikovaných makrofágů. Mykobaktéria jsou tedy zničena lýzou hostitelské buňky nebo uvolněna do extracelulárního prostředí a pozřena jinými aktivovanými makrofágy.

Vlivem postupující imunizace a alergizace tkáně silněji prostoupené mykobaktériemi po určité době propadají kaseifikaci (mykobaktérie totiž obsahují ve svém těle faktory, zvláště lipidy, které inaktivují proteázy histiocytů, takže nekróza dlouho nekolivuje a nemění se. Proto též dlouho přetrvávají fragmenty jader v nekróze a vyvolávají dojem modravého poprášení kaseifikační nekrózy.) Kaseifikuje jednak ložisko, ve kterém se mykobaktérie primárně pomnožily – primární infekt, jednak regionální lymfatická uzlina druhotně napadená

mykobaktériemi. V plicích se infekt nachází obvykle v dolním laloku a příslušná uzlina v hilu plic. Při vytváření umělého primárního infektu kožní inokulací BCG na paži bývá změněna regionální axilární uzlina. Je-li primární infekt ve střevě, je příslušná kaseifikovaná uzlina v mezenteriu. 2

Další vývoj primárního komplexu je velmi nestejný.

a/U člověka se primární komplex ve velké většině případů vyhojí nebo alespoň dočasně stabilizuje. Zhojení se děje vazivovým opouzdrněním a **zvápenatěním** sýrových ložisek. 2

b/Může ale dojít také ke **kolikvaci** ložiska, což je změknutí nekrózy a druhotný příliv leukocytů. Změknutím a vyprázdněním plicního ložiska do bronchu vzniká akutní kaverna. Zkapalnělé sýrovité nekrózy hrají významnou roli v porogenním šíření TBC po těle. 2

c/Na primární komplex může navázat **dětský typ tuberkulózy**, která představuje primární tuberkulózu. Podobným způsobem reagují dospělí, kteří se v dětství s primoinfekcí nesetkali, zvláště ti, kteří postrádají jinak obvyklou, i když mírnou, vrozenou rezistenci. Preimunní typ TBC tedy charakterizuje nízká odolnost a sklon ke generalizaci, převážně lymfogenní a hematogenní cestou, nejčastěji po narušení přirozených bariér při dosud nerozvinuté rezistenci. 2

d/ Progrese

Porogenní šíření je vzácné, vyskytuje nejspíše v případech, kde plicní infekt byl získán teprve v dospělém věku, kdežto u dětí je tento vývoj zpravidla přerušen generalizací infekce.

Lymfogenní propagace obvykle navazuje na kaseifikační proces v lymfatické uzlině primokomplexu. Kaseifikace postihuje stále další uzliny, které vzájemně splývají v bramborovité pakety. Mohou hlavně v krční lokalizaci zkapalnit a provalit se na povrch (tzv. skrofulóza).

Hematogenní diseminace může být různého rozsahu a tuberkuly takto vzniklé jsou různé velikosti i složení. Někdy je hematogenní diseminace jen zcela diskrétní, popřípadě vznikají izolované metastázy. Např. z primárního komplexu vzniká tuberkulózní leptomeningitis.

Někdy tyto metastázy mají sklon k okamžité progresi a vzniká tak např. tuberkul mozečku, kaseózní epinefritis nebo i tzv. vnitřní reinfekt- Simonovo ložisko v horním laloku plic.

Zřídka jsou též izolovaně postiženy kosti nebo ledvina, prostata, salpinx, aj. Tato ložiska se mohou po uklidnění základního procesu stabilizovat, popř. zhojit, zůstávají však nebezpečím, že budou základem izolované orgánové tuberkulózy v dospělosti. 2

e/ **Orgánová TBC v dospělosti** se vyznačuje převážně porogenním šířením, lymfogenní a hematogenní jsou potlačeny vysokou získanou rezistencí na minimum. Může vzniknout přímým přechodem z primární tuberkulózy, endogenní exacerbací (z dosud neléčeného staršího ložiska, které obsahuje živé mykobaktérie. Vzniká při celkovém oslabení organismu- př. chřipka, pneumonie, diabetes, těhotenství, hladovění, stáří, stresové situace, nepříznivé sociální podmínky, léčba imunosupresivy, cytostatiky), exogenní superinfekcí (nová infekce zvenčí při starém zhojeném tuberkulózním procesu, kdy nová infekce se odehrává na jiném místě plic). 2

4. Klinický průběh TBC

Plicní TBC

Klinický obraz je velmi variabilní. Někteří nemocní jsou bez obtíží a tuberkulózní proces je náhodným nálezem při rentgenologických vyšetřeních z jiných důvodů. U některých je dramatický začátek někdy s masivní hemoptýzou. Pokud jsou přítomné symptomy, pak častou jsou nenápadné s projevy zvýšené únavnosti, pocení, úbytku tělesné hmotnosti (pravděpodobně vlivem TNF=kachektin) a subfebrilií. Zvýšená teplota je zapříčiněna uvolněním pyrogenů, zejména IL1, IL6, TNF. Typicky se objevuje v noci. Postupně se objevuje kašel s progredujícím průběhem a expektorací hlenového či hlenohnisavého sputa, hemoptýza dnes u nás není nálezem obvyklým. To platí i pro dechové obtíže, které se objevují až při rozsáhlém plicním postižení nebo přítomnosti výpotku. Na TBC je nutno pomyslet, pokud flu-like onemocnění trvá déle než 2 týdny. U rozvinuté miliární TBC je akutní febrilní začátek s dechovými obtížemi, přičemž na začátku onemocnění může chybět tomu odpovídající RTG nález. Probíhá netypicky, je provázeno únavou, hubnutím a subfebriliemi. Často zůstává nepoznané. 3

Klasifikace: 7

PO- primární komplex TBC

P1- TBC nitrohručních mízních uzlin

P2- akutní miliární TBC

P3- subakutní a chronická diseminovaná TBC

P4- ložisková TBC

P5- infiltrativní TBC

P6- TBC pneumonie

P7- chronická fibrokavernózní TBC

P8- cirhotická TBC

P9a- pleuritis TBC

P9b- TBC laryngu, TBC bronchu

adP2 – jedna z nejtěžších forem. Vzniká provalením tuberkulózního ložiska do cévního systému a roznesením po celém těle. V současné době je oproti minulosti výhradně nemocí dospělých a u dětí se vyskytuje zvláště v očkované populaci jen velmi vzácně. Na RTG lze v typických případech pozorovat hustý rozsev drobných ložiskových stínů velikosti špendlíkové hlavičky, uložených zejména v hrotových oblastech plic.

adP3- subakutní a chronická diseminovaná TBC- zpravidla oboustranná, v hrotech. Šíření probíhá nejčastěji hematogenně. Mnohdy se klinicky neprojevuje, nezpůsobuje větší potíže.

adP4- procesy ohraničené na malém úseku plic, většinou jednostranné. Průběh je obvykle příznivý. Proces probíhá velmi často latentně, často se spontánně hojí. Může ovšem vést k chronické progredientní plicní TBC. Řadíme sem Simonovo hrotové ložisko, které vzniká v úzké časové souvislosti s primárním komplexem, bývá zpravidla uloženo v hrotovém poli a hojí se obvykle kalcifikací. Dále sem patří ložiska Aschoffova-Puhlova, která vznikají v pozdějším období než Simonova. Nejčastěji bývají uložena v horních lalocích a je jich obvykle více. Mechanismus vzniku je pravděpodobně ranná superinfekce v době ještě oslabeného organismu.

adP5- význačným rysem je infiltrát se sklonem k zesýrovatění (kaseifikaci) a rozpadu. Na RTG je charakterizovaná souvislým, takřka homogenním stínem různé sytosti většího rozsahu než 2cm v průměru. Řadíme sem tuberkulomy, což jsou kulovitá nebo vejčítá sýrovitá ložiska tuberkulózní etiologie, které mají rozměry od 1-5 cm.

ad P6- patří k nejzávažnějším formám TBC onemocnění. Většinou se vyskytuje u alkoholiků nebo osob s nízkou životní úrovní. Mívá akutní, horečnatý začátek, větší rozsah a malignější průběh než ostatní formy. Převažuje exsudativní složka. Na RTG připomíná klasickou pneumonii. V dalším průběhu, kdy dochází ke kolikvaci kaseózních ložisek se objevuje v RTG zastření jedno nebo více projasnění.

ad P7- Objevuje se pouze vzácně. Výchozí forma může být ložisková, chronická diseminovaná nebo infiltrativní tbc plic, kdy po jednom roce trvání dutiny nedošlo k jejímu uzavření. Klinicky bývá rozmanitá.

ad P8- jedná se o výslednou formaci patogeneticky různých stavů, končících transformací ve fibrózu. Je projevem rozsáhlého jizevnatého hojení.

ad P9a- veškeré tuberkulózní procesy postihující pleuru, především pleuritis exsudativa a stavy po ní

ad P9b- samostatně velmi vzácné

Mimoplicní TBC₇

MO- mimoplicní primární komplex TBC

M1- TBC kostí a kloubů

M2- TBC mimohrudních uzlin s výjimkou podkožních

M3- TBC kůže, podkožního vaziva a podkožních mízních uzlin

M4- TBC serózních blan (pericarditis, peritonitis, polyserositis)

M5- TBC mozkomíšních plen a CNS

M6- TBC střev

M7- TBC urologická

M8- TBC genitální

M9- TBC jiných orgánů

AdM1- nejčastěji bývá TBC postižena páteř a klouby dolní končetiny, zejména kloub kolení. Oproti minulosti jsou v převaze formy synoviální. Často se objevuje pomalu narůstající lokální bolestivost a pozvolná porucha hybnosti.

Ad M3- nejčastěji bývají postiženy podkožní uzliny, a to především krční. Může docházet ke kolikvaci a vytvářet se píštěle. Další formou je lupózní TBC, kde se na kůži objevují typické hnědočervené papule.

Ad M5- nejzávažnější formou je bazilární TBC. Její incidence v dětském věku po povinné BCG vakcinaci prudce poklesla, avšak u dospělých zůstává závažným problémem. Prodromálními příznaky jsou malátnost, unavitelnost, nechutenství, hubnutí, rozmrzelost, bolesti hlavy, v kloubech, bříše či hrudníku. Dále noční poty, neklidný spánek. Později se přidávají příznaky z postižení CNS- častější bolesti hlavy, zvracení, rostoucí teplota a amentně delirantní stavy, přecitlivělost na světlo a zvuk. Dále diplopie, dysartrie, aj. Objektivními známkami jsou meningeální příznaky a možná obrna některého z hlavových nervů. Důležité je vyšetření moku (pokles hladiny glukózy a chloridů) a vyšetření CT, kterým lze prokázat rozsah exsudace v bazálních cisternách mozkových.

Ad M7-M8- v diagnostice je rozhodující průkaz *M. tuberculosis* z moče nebo ejakulátu. *Tuberkulóza ledvin*- ze subjektivních potíží se vyskytuje polakisurie a nykturie. Často bývá prvním příznakem bolestivý zánět močového měchýře, u mužů popř. nadvarlete. Tuberkulózní zánět močového měchýře je vždy druhotný. Výsledkem je srašťelý močový měchýř, projevující se močením ve 20-30minutových intervalech a později inkontinencí. *Tuberkulóza genitálu*- u mužů to bývá nejčastěji TBC nadvarlete a prostaty (objevuje se časté nucení na močení a tlaková bolestivost v krajině hráze. Při palpačním vyšetření jsou hmatné tvrdší infiltráty. Při zkapalnění sýrových ložisek vznikají abscesy a píštěle do uretry nebo do krajiny hráze. Gynekologická TBC vzniká dnes výhradně cestou hematogenní. Může se objevovat pyosalpings (ampulární část vejcovodů) nebo nodózní salpingitis (narušení stěny vejcovodů TBC uzlíky). Velmi obtížně se poznává TBC endometritida (při postižení endometria lze téměř vždy počítat s adnexální TBC)

5. Diagnóza v ČR

a/ Jednoznačnou diagnózou TBC je **izolace mykobaktérií v získaných materiálech**. Při plicní TBC je to především sputum nebo přesnější bronchiální sekret, které se vyšetřují mikroskopicky po speciálním barvení podle Ziehla-Neelsena nebo za použití fluorescence. Kultivace sputa je, jak už bylo řečeno výše, časově náročnější (hodnocení se provádí po 3, 6 a 9týdnech), a proto se k urychlení v současné době používají genetické sondy umožňující průkaz mykobakteriálních fragmentů DNA za použití PCR během několika hodin. BACTEC

system je rychlá radiometrická kultivační technika, kdy růst mykobaktérií může být zachycen během 2 týdnů.

Moč se odebírá ze středního proudu při ranním močení v množství 50-100 ml do sterilní silnostěnné láhve nebo se získává cévkováním.

Mozkomíšni mok, pleurální výpotky a punktáty. Při punkcích z aseptických podmínek v množství 2-5 ml.

Menstruační krev se odebírá 3 dny po sobě na začátku menstruace na sterilní tampon z gázy po dobu 3 hodin. Tampony se dodávají do laboratoře v Petriho misce nebo silnostěnné sterilní zkumavce.

Biotický a sekční materiál- získává se oddělením části tkáně, která se paralelně vyšetřuje histologicky. 3

b/ **RTG nález-** zejména infiltráty v horním plicním laloku a tím spíše, pokud jsou známky rozpadu (kaverna). Méně často se objevuje pod obrazem solitárních nebo mnohočetných uzlů (tzv. tuberkulomy). S obrazem miliární plicní TBC se díky vakcinaci setkáváme zřídka, nyní je spíše chorobou pokročilého věku s nenápadnou průvodní symptomatologií. 3

c/ **Tuberkulinový kožní test**

Tuberkulin označovaný jako P.P.D. (*Purified Protein Derivative*) se získává vysrážením proteinového komplexu z filtrátu mykobakteriální kultury zdokonalenou technikou. Používá se ke kožnímu testování buněčné hypersensitivity opožděného typu, kdy se nejčastěji aplikuje intradermálně (*Mantouxův test*). U zdravých neinfikovaných jedinců nevyvolává reakci, u infikovaných nebo vakcinovaných osob dochází po 24-48 hodinách v místě vpichu ke vzniku zánětlivého infiltrátu. Odpověď začíná nespecifickým způsobem, dermální a vcestované makrofágy pohltní a zpracovávají cizí antigeny. Pokud se testovaný pacient předtím setkal s antigenem, specifické T lymfocyty jsou schopné tyto antigeny rozpoznat a prezentovat. Toto rozpoznání vede k proliferaci T lymfocytů a produkci cytokinů, které mimo jiné dilatují cévy a to umožňuje průnik velkého množství lymfocytů a monocytů do tkání. Reakce obvykle po několika dnech zmizí. Výjimkou jsou pacienti s aktivní TBC, u kterých lokální reakce může progredovat až do lokální nekrózy. Jako *negativní reakci hodnotíme induraci 0-5mm, průměrná postvakcinační reakce je 6-12mm, nad 12mm hovoříme o postinfekční reakci.*

V patogenním účinku mykobaktérií je největší význam přisuzován složkám buněčné stěny, a to především lipidům. Blochem označený cord-factor je toxický glykolipid, který je izolován především z virulentních kmenů. Je prvním popsáním faktorem virulence u mykobaktérií.

Strukturální změnou membrán mitochondrií inhibuje respiraci a fosforylaci. Je ale i významným imunomodulátorem. Jako většina intracelulárních parazitů vyvolávají mykobakteria chronickou infekci. Její rozvoj je závislý nejen na množství infikujících zárodků a jejich perzistenci a množení v infikovaném organismu, ale i na rychlosti nástupu buněčné imunity, přičemž imunoglobuliny nemají v antiinfekční imunitě TBC podstatný význam.

Tuberkulinový kožní test je v našich podmínkách pro diagnózu TBC málo přínosný. V situaci dosud povinného očkování a promoření dospělé populace TBC lze očekávat, že většina testovaných bude na intradermální aplikaci tuberkulinu reagovat pozitivně, tj. indurací v místě vpichu větší než 6mm. Diagnosticky přínosnější je reakce negativní, nebo pokud nemocný reaguje nadměrně, tj. indurací větší než 15mm.

Silná reakce ale nemusí být vždy projevem tuberkulózy a je jen výrazem současně probíhající superinfekce v rodině nebo na pracovišti. Negativní reakce může být také výrazem imunodeficiency. ¹

6. Terapie

Chemoterapie dosáhla velký rozvoj po Kochově objevu *Mycobacteria tuberculosis*. První úspěch zaznamenal *streptomycin (STM)*. Postupně se na něj ale rozvíjela velká rezistence. Proto vznikl nápad kombinované terapie. V r. 1952 byl objeven *isoniazid (INH)*. Jako optimální doba léčby byly stanoveny 2 roky. Důležitou součástí byla hospitalizace a klid na lůžku. K dalším důležitým objevům patřilo, že terapii stačí podávat několikrát týdně a nemusí být tedy podávána denně. Významným přínosem byla i tzv. krátkodobá terapie zhrnující pouze 9 měsíců léčby, kterou bylo možno zavést po objevení *Rifampicinu (RFP)* a dále šestiměsíční terapie zavedená po objevení *Pyrazinamidu (PZA)*. Pyrazinamid byl prvně představen v r. 1952, ale kvůli hepatotoxicitě nebyl příliš široce využíván. Bylo ale zjištěno, že pokud se sníží dávky a podává se pouze omezenou dobu, může být užíván. Dalším často užívaným antituberkulotikem, je *etambutol (EMB)*. Základním problémem v terapii TBC je v současné době narůstající rezistence a multirezistence kmenů *Mycobacteria tuberculosis*. A dále nedostatek finančních prostředků na esenciální léky v některých zemích. ⁴

Existují 3 základní režimy podávání antituberkulotik. ¹ Každý se skládá ze základní iniciální fáze, kdy je léčba uskutečňována v rámci hospitalizace a fáze pokračovací, která je ambulantní.

a/ Krátkodobý- užívá po celou dobu RFP.

V iniciální fázi se podává kombinace INH/RFP/PZA/EMB třikrát týdně nebo denně po dobu dvou měsíců. EMB je možno nahradit STM.

Ve fázi pokračovací se podává INH+RFP dvakrát týdně.

Pokud je pacient BK (Kochův bacil) pozitivní, celková léčba je 6 měsíců. Pokud je aktivní BK negativní TBC je celková léčba 4 měsíce. (Aktivní BK negativní TBC znamená, že podle klinických a RTG nebo histologických kritérií jde o TBC, případně byly zjištěny acidorezistentní tyčky při mikroskopickém vyšetření, ale kultivační vyšetření je negativní)

Jako prevenci neurotoxicity užíváme po celou dobu léčby pyridoxin. 1

b/ Zkrácený- pokud nemůžeme po celou dobu užít RFP.

V iniciální fázi se užívá kombinace INH/RFP/EMB denně, nebo INH/RFP/EMB/PZA nebo INH/EMB/PZA/STM.

V pokračovací fázi je podávána kombinace INH/STM dvakrát týdně.

Celková doba léčby je 9 měsíců, u BK negativních 7 měsíců. Opět je nutné užívat pyridoxin. 1

c/ Dlouhodobý- u kontraindikace RFP (např. přecitlivělost, porfyrie)

V iniciální fázi je možné kombinovat INH/PZA/EMB/STM nebo INH/PZA/EMB nebo IH/PZA/STM nebo INH/EMB/STM a tyto kombinace se užívají denně.

V pokračovací fázi je potom podáván INH/STM dvakrát týdně nebo INH/EMB denně (u velmi starých pacientů, u pacientů s jaterní lézí nebo neurologickou afekcí).

Celková doba léčby je 12 měsíců, po celou dobu se podává pyridoxin. 1

Terapie v těhotenství:

Existuje mnoho mýtů okolo těhotenství a TBC. Tato prospektivní studie byla vedena v letech 1986-2001, aby bylo určeno, zda má vliv TBC a její řádné léčení na těhotenství. Do studie bylo zahrnuto 111 těhotných žen diagnostikovaných s plicní nebo žlázovou TBC. Byly rozděleny podle věku, socioekonomického stavu a srovnávány s 51 těhotnými ženami bez TBC (1.kontrolní skupina) a 51 těhotnými ženami s TBC, které nebyly těhotné (2. kontrolní skupina). Ženy ve studijní skupině byly sledovány stejně jako TBC negativní těhotné ženy, kromě toho dostávaly krátké cykly chemoterapie EMB a INH nebo RFP a PZA, které byly po 2 měsících vystřídány užíváním RFP a INH po dobu 7 měsíců.

Výsledkem bylo, že nebyly statistické rozdíly v trvání gestace, množství předčasných porodů

a nevyskytovaly se ani další komplikace těhotenství, porodu a šestinedělí mezi skupinami těhotných. Zároveň se v těchto skupinách nevyskytly ani žádné vrozené anomálie.

Těhotenství nemělo žádný efekt na průběh TBC a výsledky sputa, stabilizaci choroby a do 2-5 let se neobjevil žádný relaps a další komplikace. Závěrem tedy zbývá dodat, že jestliže je podávána těhotným ženám s TBC řádná a adekvátní chemoterapie, nemají vyšší riziko oproti netěhotným s TBC. Ani chorob, ani chemoterapie neohrožují významně matku a novorozence. To ovšem neplatí při koinfekci TBC s HIV. 9

B/ pneumonectomie

Pneumonectomie zůstává často nutnou léčbou v některých zemích světa, kde prevalence TBC je stále vysoká. Byly prováděny studie, které sledovali morbiditu, mortalitu a dlouhodobé výhody a následky pneumonectomie. Mezi rokem 1981 a 2001 podstoupilo pneumonectomii nebo pleuropneumonectomii jako léčbu TBC 94 pacientů, přitom 50 bylo žen a průměrný věk byl 40 let. U 80 byly zničené plíce, stenóza hlavního bronchu u 10 a obě léze u 4 pacientů.

Pneumonectomie byla provedena u 47, pleuropneumonectomie u 43 a kompletní pneumonectomie u 4. Výsledkem bylo, že jeden pacient zemřel hned po operaci na empyém, u dalších pacientů se objevily tyto komplikace, u 15 empyém, 7 bronchopleurálních píštělí, různé infekce u 5, jiné komplikace u 3. Jako rizikové faktory postpneumonického empyému byly uváděny vyšší věk pacientů, prolongovaná doba operace a kontaminace v průběhu operace. Rizikovými faktory bronchopleurální píštěle jsou nízký předoperační FEV₁ a postoperační perzistence pozitivního sputa.

Pozdních úmrtí se objevilo 12. Pěti a desetileté přežití bylo 94+/-3% a 87+/-4%.

Závěrem zbývá dodat, že pneumonectomie by mohla být prováděna s akceptabilní morálitou a morbiditou a mohla by dosáhnout dlouhodobého přežití v léčbě TBC. U pacientů s rizikovými faktory je důležitá pooperační péče pro prevenci empyému a pleurální píštěle. 10

Hodnocení úspěšnosti terapie v ČR: 24

Hodnocení účinnosti AT léčby se provádí metodou doporučenou SZO (mezinárodně dohodnutými definicemi u čtvrtletních kohort nemocných s bakteriologicky ověřenou plicní TBC hlášených do Registru TBC před 12-15 měsíci). V ČR se začalo s tímto hodnocením v roce 1998. Výsledky spolu s analýzou jsou Národní jednotkou dohledu nad TBC (NJDT) průběžně předávány MZ ČR. V roce 2003 byly hodnoceny 17.-20. kohorta. Šlo o nemocné s definitivní PTB hlášených do Registru TB v průběhu roku 2002. Léčba je u nás prováděna tak, že procento léčebných neúspěchů je velmi nízké. Přesto však nebylo dosaženo cíle

stanoveného SZO (tj. alespoň 85% trvale negativizovaných TBC zdrojů). Příčinou nejsou léčebné neúspěchy, ale vyšší podíl úmrtí u léčených TBC nemocných z příčin TBC nebo jiných. Jde prakticky o neodstranitelnou příčinu. V současné době je u nás zjišťován výskyt TBC hlavně u osob starších 65 let, u kterých pak není výjimkou úmrtí z jiné příčiny než TBC.

Stav rezistence v ČR:²⁴

U nás zatím nedochází k vzestupu rezistence proti jednomu nebo více antituberkulotikům. V roce 2003 byly zjištěny dva případy multirezistentního kmene *Mycobacteria tub.* Lze tudíž soudit, že léčba tak, jak se u nás prováděla v posledních letech byla dostatečně účinná k zábraně vzniku vyššího počtu rezistentních kmenů.

7. Prevence:

a/ Jako prevence slouží **vakcinace**, pro kterou se používá *Mycobacterium bovis*.

Mycobacterium bovis, nebo také BCG (*Bacillus Calmette Guérin*) byl cíleně připraven z původně virulentního kmene dlouhodobým pasážováním na půdách se žlučí, a tak zbaven virulence. Používá se v očkování proti TBC a v imunomodulační terapii. Jednotlivé produkční kmeny se liší stupněm tzv. zbytkové virulence, která však nikdy nedosahuje stupně divokých bovinních kmenů. Při výrobě vakcíny se pomnožuje v povrchových kulturách na tekutých půdách. V primokulturách z očkovacích lézí roste pomalu při 37°C na pevných půdách. S výjimkou pyrazinamidu je citlivý na antituberkulotika. Vakcinace začala být podávána dětem v roce 1921, nejprve perorálně, poté intradermálně. V roce 1930 zemřelo v Lübecku 72 dětí pro kontaminaci vakcíny virulentním kmenem. Dnes jsou vakcíny přísně kontrolovány, ale zůstávají bezpečné pouze pro imunokompetentní jedince. Má protekci 0-80% a více chrání před extrapulmonálními formami TBC. ⁴

Ochranný mechanismus BCG vakcíny

Experimentální studie o účinnosti kalmetizace již dříve prokázaly, že BCG vakcinace nesnižuje riziko onemocnění TBC, ale její ochranný mechanismus spočívá ve snížení hematogenního rozsevu mykobaktérií z místa primoinfekce. Pravděpodobně zabraňuje především vzniku závažných forem dětské TBC. ⁷

Komplikace po BCG vakcinaci-

V řadě zemí se v současné době řeší otázka, zda je nutno pokračovat v systematickém očkování proti TBC. Problém komplikací se stal aktuální vzhledem ke zvýšenému výskytu bakteriologicky nebo histologicky ověřených BCG osteitid ve Švédsku a Finsku. Na základě toho bylo ve Švédsku v roce 1976 zastaveno očkování novorozenců a primovakcinace byla přesunuta do věku 14 let. Ve Finsku, kde je dosud incidence TBC vysoká, očkují novorozence dále, avšak pouze jedince se zvýšeným rizikem. V severských zemích se očkovalo do stehna, a tak se usoudilo, že kostní komplikace by mohly souviset s místem aplikace vakcíny. Proto nyní i tam se přešlo na očkování do ramene. Pro výskyt komplikací má tedy význam i místo aplikace vakcíny. Další možnou komplikací je lymfadenitida.

Doporučení WHO týkající se vakcinace BCG-

- dále pokračovat v programech BCG vakcinace
- pro rozdílnost problematiky v různých zemích není možno stanovit jednotný postup. Program BCG vakcinace se musí opírat o epidemiologickou situaci dané země. (př. V Chicagu a Velké Británii bylo po vakcinaci chráněno před TBC 75-78%, zatímco v Portoriku a Indii pouze 31%. V Indii byla prováděna studie během let 1971-1968, zahrnující 260 000 osob. Vakcinované osoby onemocněly TBC častěji než skupina neočkovaná. Ale očkování ovlivňovalo příznivě výskyt forem kostní TBC a TBC meningitidy. K tomuto výsledku pravděpodobně vedlo vysoké množství mykobaktérií ze zevního prostředí ve vodě, které se mohou podílet jako imunizační faktor a vést tak ke snížení účinků vakcinace. Dalším faktorem je hlad v Indii, který vede ke snižování imunity dětí.)
- v zemích s vysokou prevalencí TBC se má BCG vakcinace aplikovat u nejmladších dětí k zábraně generalizovaných forem (miliární TBC a meningitida)
- BCG vakcinace má být součástí celkových opatření, která zahrnují vyhledávání zdrojů a šíření nákazy
- trvale je třeba věnovat pozornost kvalitě BCG vakcíny, manipulaci s ní, technice aplikace a výcviku pracovníků pověřených očkováním
- hromadné vakcinace je možno zanechat, až se dosáhne stadia, kdy nežádoucí účinky a rizika přesáhnou výhody vyplývající z vakcinace. Pak by se očkovaly jen vybrané rizikové skupiny nebo jednotlivci.

b/ Další možností prevence je chemoprophylaxe. Podává se zejména HIV pozitivním pacientům, dětem z domácností, kde se vyskytovali nemocní TBC, lidem, kteří přišli do úzkého kontaktu s nemocnými s TBC. Pro chemoprophylaxi se nejčastěji užívá izoniazid.

Byly prováděny studie srovnávající rizika podávání 2 měsíční terapie RFP+PZA nebo 6 měsíční terapie INH. Ve dvojitě slepém pokusu bylo zkoumáno 40 pacientů ve věku kolem 60 let a 36 pacientů stejného věku. První skupina užívala dva měsíce RFP+PZA, druhá 6 měsíců INH. ALT 1.5x vyšší mělo 19 pacientů užívajících 2m RFP+PZA a pouze 5 pacientů užívajících 6m INH. ALT 5x vyšší než je horní hranice normy mělo pak 14 pacientů užívajících 2m RFP+PZA a pouze 1 pacient užívající 6m INH. Po vysazení léčby se jaterní testy upravily u všech. Jiné nežádoucí účinky byly obecně mírné a srovnatelné mezi oběma skupinami. Proto by se měl v chemoprophylaxi TBC užívat izoniazid. 11

c/ Velmi důležitá je i metoda vyhledávání neznámých zdrojů TBC, která je založena na identifikaci nemocných se symptomatickými formami onemocnění, jejich izolaci, léčbě a dispenzarizaci. Despitáž je dále cílena na rizikové skupiny nemocných (diabetes, silikóza, imunosupresivní léčba, HIV pozitivita) a na populační skupiny imigrantů, bezdomovců, drogově závislých. Aktivní vyhledávání TBC např. hromadným snímkováním zdravé populace se neprovádí pro vysokou ekonomickou náročnost a nízkou výtěžnost. 6

d/ Mezi represivní opatření patří hlášení onemocnění, izolace a léčení, šetření v ohnisku, vyhledávání zdrojů a ohrožených kontaktů. Dále v rodině, okolí a na pracovišti nemocného se vyšetření kontaktů provádí tuberkulinovým testem. U reaktorů s hodnotami indurační reakce nad 10mm se provádí RTG hrudníku. Osoby v kontaktu s nemocným se dispenzarizují a vyšetření se opakují po 3-6 měsících. V indikovaných případech (např. u HIV pozitivních osob nebo dětí v kontaktu s nově zjištěným rozsáhlým bacilárním nálezem) je možno indikovat k chemoprophylaxi izoniazidem. 6

8. Epidemiologie v ČR databáze dps

Incidence tuberkulózy- tab.č.1

Rok	1970	1975	1980	1985	1990	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Inc.	79.4	60.3	48.2	30.1	18.7	17.8	18.77	17.8	17.54	15.9	14.04	13.15	11.76

K roku 2002 byl zaznamenán nejvyšší výskyt TBC v Moravskoslezském (15.11) a Pražském kraji (16.14). Nejnižší incidence byla zaznamenána v kraji Vysočina (7.72) a kraji Zlínském (6.91).

V roce 2003 bylo v ČR hlášeno do Registru TBC celkem 1 162 případů TBC (všech forem a lokalizací), což je 11, 4/100 000 obyvatel. Z celkového počtu 1 162 případů TBC bylo v roce 2003 celkem 1 011 TBC dýchacího ústrojí a 151 TBC jiných lokalizací. Byly zjištěny dvě generalizované diseminace TBC ve více orgánech, pouze jediná TBC meningitida, jako závažná forma TBC onemocnění. Z ostatních mimoplicních lokalizací šlo zejména o postižení periferních lymfatických uzlin, TBC kloubů a kostí a TBC urogenitálního ústrojí. Rovněž poměr mužů a žen (2:1) zůstává zachován. Výskyt TBC u mužů a žen popisuje graf na str. 31.

24

Smrtnost

Riziko smrti na TBC pravděpodobně zvyšuje vyšší věk pacientů, forma plicní nebo diseminovaná, koexistující malnutrice, ledvinné nebo jaterní onemocnění a zejména koinfekce HIV. Smrtnost také zvyšuje infekce kmeny rezistentními na antituberkulotika. Samozřejmě záleží na další komorbiditě a dále i sociální nebo geografická izolovanost. 8

Počet zemřelých na TBC byl v roce 2003 nízký 0.5/100 000. Těch, kteří zemřeli z jiných příčin bylo 2/100 000. Ve věku mladším 24 let u nás nezemřela ani jedna osob na TBC nebo z jiné příčiny při současné TBC, většina jich byla starších 65 let. To odpovídá věkovému rozdělení notifikovaných. 24

9. Rizikové faktory

Rizikové faktory TBC můžeme rozdělit do několika skupin:

1. Rizika vycházející z pacienta:

a/ věk

b/ pohlaví

c/ rasa

d/ životaspráva – alkohol, kouření, užívání drog, stravování

e/ stav imunitního systému

f/ další přidružené choroby a jejich léčba

g/ socioekonomický status

2. Rizika vycházející z okolí pacienta:

a/ imigranti

b/ bezdomovci

c/ celková situace výskytu TBC ve státě, ve kterém žije

d/ profese

e/ vězení

f/ cestování ^{4,medline}

Ad 1- Rizika vycházející z pacienta:

Ad a/ věk

Riziko projevu primární infekce brzy po nakažení je úměrné věku. Vysoké je u dětí do 5 let, menší než 5% mezi 5-12 lety a znovu stoupá u mladých dospělých na 10-20%. Postprimární infekce se většinou objevuje až několik let po primární nákaze. S věkem riziko reaktivace nebo reinfekce stoupá. U dospělých nad 50 let klesá také tuberkulinová reakce jednak pro úmrtnost a jednak pro sníženou funkci imunitního systému. Zároveň se mění forma TBC. U dětí to bývají nejčastěji meningitidy, u dospělých genitourinární typ. Výskyt pulmonární formy roste s věkem. ⁴

**Věkové rozdělení TBC dýchacího ústrojí (mužů a žen) hlášených do Registru TBC v ČR
v roce 2003** ²⁴ - tab.č.2

0-4	5-9	10- 14	15- 19	20- 24	25- 29	30- 34	35- 39	40- 44	45- 49	50- 54	55- 59	60- 64	65- 69	70- 74	75+
1	1	1	2	5	6	7	9	10	14	16	14	15	13	17	32

Ad b/ pohlaví ⁴

Až do dospělosti je stejná prevalence, avšak v některých populacích je větší riziko u malých děvčátek. Pak roste výskyt u mužů, je to dáno pravděpodobně např. vyšší expozicí. Dalším důvodem může být reprodukční aktivita. ²³

Ad c/ rasa ⁴

Nedá se říci, že by některá rasa výrazně převažovala ve výskytu TBC, spíše se liší klinické typy TBC u různých ras. Zatímco Evropani trpí z mimoplicních forem nejčastěji genitourinární formou, Asiaté nejčastěji formou žlázovou a Eskymáci těžkou plicní formou. Mezi černochy je vyšší výskyt TBC než mezi rasou bílou. ¹⁹

Ad d/ životopráva

Alkohol a kouření:

Bylo studováno 346 sob (173 případů a 173 kontrol). Všechny tyto případy měly aktivní TBC od března 1996 do března 1998. Kontroly byly vybírány podle věku, pohlaví a oblasti bydlení. Tyto subjekty potom vyplňovaly dotazníky, aby mohl být odhadnut vztah mezi kouřením a pitím alkoholu a vznikem TBC. Ze závěru analýzy vyplývá, že aktivní i pasivní kouření, typ cigaret a konzumace alkoholu je signifikantně asociovaná s TBC.

Byla zkoumána závislost přenosu TBC kouřením marihuanové dýmky. Vedl k tomu fakt, že byly zaznamenány nové případy plicní TBC u mladých lidí, příslušníků bílé rasy. Tato etnická skupina totiž nebyla obvyklá pro výskyt TBC v Queenslandu v Austrálii. Zjistilo se, že tito lidé nebo jejich blízcí běžně kouřili vodní dýmku. Úkolem bylo popsat tento vzorek a vyzkoumat, jestli užívání marihuanové vodní dýmky bylo asociované s transmisí TBC.

Všechny kontakty byly identifikované a vyšetřované. Klinicky a podle kultivace sputa bylo identifikováno 5 případů otevřené plicní TBC. Ze 149 objevených kontaktů bylo 114 kompletně vyšetřeno a 57 mělo signifikantní tuberkulinový test. Ze 45 kontaktů, které sdílely dýmku s pacienty ze vzorku mělo 29 signifikantní tuberkulinovou reakci. Z tohoto tedy vyplývá, že sdílení vodní dýmky s pacienty s plicní TBC je asociované s přenosem TBC, ačkoli významnějším faktorem přenosu TBC v tomto vzorku byl kontakt s pacientem v uzavřené domácnosti. 15

Ad e/ stav imunitního systému

Asociace TBC a HIV

HIV je prokazatelným rizikovým faktorem TBC. Studie prováděné v Abidjanu a Cote d'Ivoire prokázaly, že TBC je jednou z nejčastějších příčin smrti u HIV pacientů (35%). V USA do roku 1984 výskyt TBC zaznamenával pokles, potom začal stagnovat, objevovala se více u černochů, Asiatů, ostrovanů z Pacifiku spíše než u rodilých Američanů. Mezi nimi byla i vyšší prevalence HIV. Zároveň se objevoval nejvyšší výskyt TBC v místech s vyšším výskytem HIV. Tato koincidence byla zaznamenána i jinde ve světě. Prospektivní studie potvrdily, že u HIV nemocných pomáhá chemoprophylaxe. (Asi 4,3x nižší pravděpodobnost.) Riziko rozvoje TBC stoupá relativně časně o HIV infekci (4-6let) a také později (9let) s relativně tichou periodou mezi. 7, 22

Prevalence:

Podle průzkumů je asi 1/3 světové populace infikována TBC. Z toho asi 1/2 žije Číně, JV Asii, zemích západního Pacifiku. Pacienti v jižní Evropě mají vyšší riziko nákazy TBC než pacienti ve střední a severní Evropě, kde výjimku tvoří Amsterdam. ^{szu18} Africká populace je malá, i když v subsaharská Afrika je místem s nejvyšším rizikem výskytu TBC. (V roce 1990 zemřelo v souvislosti s TBC 120-150 000 lidí, z toho 100 000 v Africe.) Každý rok se nově nakazí TBC 8 milionů lidí a 3 miliony v souvislosti s TBC zemřou. HIV pandemie se rozšiřuje a způsobuje riziko reaktivace TBC, které roste z 5 na 15% u HIV/TBC koinfekce.¹² Výskyt TBC asociované s HIV popisuje graf na str. 30.

Cesta infekce:

TBC v souvislosti s HIV může vzniknout buď cestou reaktivace, která je nejčastější v rozvojových zemích, kde je vysoké procento infikovaných TBC. Další možností je progresse infekce, protože HIV pozitivní jsou vystaveni vyššímu riziku infekce a následné progresse nemoci, pokud jsou exponováni TBC. Poslední cestou je reinfekce. Imunokompetentní pacienti se po prodělané infekci TBC stávají TBC rezistentní. Toto ovšem neplatí u HIV pozitivních, což je zejména důležité pro riziko nozokomiálního přenosu.

V souvislosti s TBC umírají pacienti nejen na samotnou nemoc, ale i na to, že TBC aktivuje imunitu a zvyšuje expresi viru HIV a urychluje rozvoj AIDS. 4

Klinická prezentace TBC u HIV pozitivních:

U HIV pozitivních v časném stadiu probíhá stejně jako u zdravých pacientů. Po poklesu CD_4^+ lymfocytů se TBC stává atypickou a diseminovanou. Málo obvyklé jsou typické uzlíky s epiteloidními buňkami. Reakce makrofágů je snižena, granulomy jsou vzácné, naproti tomu mykobaktéria jsou hojná. V časném stadiu HIV bývá nejčastější plicní forma. V pozdějších stádiích se objevuje diseminovaná forma s multiorgánovým postižením. Daleko častější než u HIV negativních jsou extrapulmonální formy. Dalším rozpoznávacím znakem je zvýšený výskyt generalizované lymfadenopatie, orální kandidóza, multibakteriální onemocnění, wasting syndrom.4

Diagnóza u HIV pozitivních:

Je mnohem obtížnější než u HIV negativních pro falešně negativní kožní tuberkulinové testy, negativní sputum a atypickou RTG manifestaci. Hodnota tuberkulinového testu závisí na imunitní odpovědi jedince. Pro HIV pozitivní je indurace 5mm brána jako hraniční hodnota pro tuberkulinový test. Existují rozpory v hodnocení senzitivity sputa u HIV pozitivních s plicní formou TBC. V některých studiích je senzitivita nižší, někdy vychází stejná jako u HIV negativních. Jisté je, že se vzestupující frekvencí mimoplicních a diseminovaných forem TBC senzitivita testu klesá.

Ve srovnání s HIV negativními, jsou HIV pozitivní méně náchylní k rozvoji kavernózních lézí, daleko častěji mají plíce postižené jinde než v horních lalocích a mají vyšší frekvenci pleurálních výpotků a nitrohruďní adenopatie. Jak klesají CD_4^+ lymfocyty, snižuje se výskyt kavern. Hlavním problémem je tedy diagnostikovat pacienty s negativním sputem a odlišným RTG snímkem. Zůstává aspirace uzlin a průkaz mykobaktérií barvených Ziehl-Neelsenem. Další možností diagnostiky je také PCR, ale ta je v rozvojových zemích těžce uplatnitelná. 4

Terapie u HIV pozitivních:

U pacientů léčených moderní terapií s rifampicinem je téměř obdobná odpověď jako u HIV negativních. Přesto ale vzrůstá u HIV pozitivních riziko úmrtí v rozvojových i vyspělých státech. HIV pozitivní také mohou mít vyšší výskyt nežádoucích účinků antituberkulotik. Vyskytují se reakce jako: vyrážky, hepatitida, GIT obtíže, anafylaxe. Nejčastěji se vyskytují reakce na rifampicin, nejméně na etambutol. V rozvojových zemích, kde užívají tiacetazon, je tento lék lékem s nejčastějšími nežádoucími účinky. Vyskytují se asi u 1/2 HIV pozitivních, nejčastěji jako kožní projevy, často ale končící fatálně. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují nejčastěji u silně imunokompromitovaných pacientů v začátcích léčby. Tam, kde se neužívá Rifampicin, jsou častější relapsy. Některé relapsy přitom nemusí být zaznamenány díky vyšší smrtnosti. 4,21

Multirezistentní kmeny TBC u HIV+:

Centrum pro kontrolu a prevenci TBC zkoumalo rezistenci u HIV pozitivních hospitalizovaných pacientů. Pozdní diagnóza infekce umožňuje diseminaci infekce. Rezistence se vyskytovala především na isoniazid a rifampicin. Na multirezistentní TBC umírá 80% pacientů. Problém s léčbou byl řešen přidáním dalších léků u pacientů s více rezistentními kmeny. Důležité je zabránit nozokomiálnímu přenosu, určovat vzory lékové citlivosti, rozšířit kapacitu rychlého testování citlivosti. 4

Ad f/ TBC a léčba imunosupresivy:

Byla prováděna studie vlivu užívání léčiv inhibujících TNF, která se používají např. pro léčbu revmatoidní artritidy, na zvyšování rizika TBC. Pro stanovení rizika TBC byla srovnávána každoroční incidence TBC u pacientů léčených s těmito přípravky s předchozími daty a daty pacientů s revmatoidní artritidou léčených před érou anti-TNF léčby. Data poslalo 71 zúčastněných center a zahrnovala 1578 pacientů léčených infliximabem (86%) a etanerceptem (14%). U pacientů užívajících infliximab bylo nalezeno 17 případů. Odhadovaná incidence TBC asociované s infliximabem u pacientů s revmatoidní artritidou byla 1 893 na 100 000 v roce 2000 a 1 113 na 100 000 v roce 2001. Tyto nálezy popisují signifikantní zvýšení výskytu TBC ve srovnání s předchozími roky. V prvních pěti měsících roku 2002 byla zřízena TBC prevence u pacientů léčených anti-TNF a byl zaznamenán pouze 1 nový případ.¹³

Ad g/ socioekonomické faktory

- nižší sociální postavení

Podle japonské studie existují jasné socioekonomické rizikové faktory pro přenos TBC a je možné zkoumat poměr mezi mírou změn každého socioekonomického faktoru efektivně. Prováděla se retrospektivní analýza, která porovnávala data získaná ze sčítání lidu v r. 1992 a množství TBC od roku 1988 do r. 1997. Studie se zajímala o domácnosti sociálně slabší s podporou na živobytí, domácnosti, které měly nižší než standardní plochu na jednoho člena, dále hustota obyvatel v určitých okrscích. Tyto proměnné byly stanovené jako rizikové faktory pro přenos TBC.¹⁶

Ad 2/ Rizika vycházející z okolí pacienta

Ad a/ imigrace

Ve vyspělých zemích dále zůstávají velkým rizikem přenosu imigranti, což bylo dokázáno mnoha studii. V ČR představuje podíl cizinců ze všech nemocných TBC za rok 2003 11%. Je to méně než v roce 2002 a v letech předcházejících, kdy podíl dosáhl již 14% a měl stoupající tendenci. Vesměs jde o osoby narozené v zemích východně od nás.^{17,24} Výskyt TBC v zemích EU a procento nových případů popisují grafy na str. 28 a 29.

Ad b/ bezdomovci

V minulých letech bylo prokázáno, že jednou z nejvýznamnějších skupin obyvatelstva se zvýšeným rizikem onemocnět TBC jsou bezdomovci. V roce 2003 jich u nás bylo hlášeno 38, což vztaženo na 100 000 bezdomovců představuje incidenci 38/ 100 000. Jde o výrazně vyšší údaje než u stabilní části populace (11/100 000). Odhadovaný počet bezdomovců u nás je okolo 10 000. Nejvyšší počet notifikovaných TBC bezdomovců v Praze je pochopitelný důsledek probíhajícího projektu aktivního motivovaného vyhledávání. Pozoruhodný je však i podíl ostatních krajů (viz tab.) s výjimkou kraje Ústeckého, Královehradeckého a kraje Vysočina, kde nebyl nalezen ani jeden případ TBC u bezdomovců.²⁴

Tabulka výskytu m TBC mezi bezdomovci v jednotlivých krajích ČR.- tab.č. 3

Praha	14
Jihomoravský kraj	6
Moravskoslezský kraj	3
Jihočeský a Liberecký kraj	2
Ostatní kraje	1

Ad c/ vyspělost jednotlivých států a riziko TBC

WHO rozdělilo země do 4 skupin –

1. Industrializované země- zde výskyt TBC rapidně klesá, přesto ale zůstává jednou z nejčastějších nemocí podléhajících hlášení. V některých zemích se začíná pokles zpomalovat. Rizikem jsou imigranti ze zemí s vyšším výskytem TBC. Věkové maximum je nad 50 lety věku. Do této skupiny je řazena i ČR.
2. Středně rozvinuté země- výskyt poměrně klesá
3. Jiné středně rozvinuté země- pokles výskytu se zpomalil a TBC zůstává problémem
4. rozvojové země- pokles nebyl zaznamenán, naopak výskyt TBC roste, zejména s růstem populace a koinfekcí HIV. Nejvíce případů se vyskytuje v Africe 1 400 000/1990, dále v JV Asii 2 480 000/ 1990 a v západním Pacifiku 2 560 000, přičemž výjimku tvoří Austrálie a Japonsko. Věkové maximum je pod 50 let. Riziko TBC infekce ve vysoce endemických zemích roste s věkem, mužským pohlavím, intenzitou expozice, těžkostí nemoci zdroje.^{4, 19}

Ad d/ profese- práce ve zdravotnictví

Pracovníci ve zdravotnictví jsou vystavováni vyššímu riziku infekce TBC. Mohou taky přispívat k nozokomiálnímu šíření infekce. Tomuto by se mohlo zabránit každoročním screeningem pomocí Mantoux testu, důslednou prevencí a znalostí rizika. mezi těmito pracovníky ²⁰

Ad e/ vězení

V Pákistánu bylo vybráno 425 vězňů z 6 607 od 18 do 60 let z 5 centrálních věznic. Vybraní jedinci prošli předtestovým dotazníkem, mezi vstupní data patřil i Mantoux test. Latentní mykobaktériová infekce byla určena podle velikosti indurace a presence nebo absence předchozího BCG očkování. Výsledkem bylo, že prevalence latentní TBC mezi vězni byla 48%. Zpětnou analýzou byla popsána jako rizika latentní infekce věk vězňů, úroveň vzdělání, kuřáctví, trvání uvěznění a průměr ubytovacího prostoru 60 stop a méně.

Závěrem je, že vězňům by se měly provádět vstupní prohlídky, TBC pozitivní by měli být léčeni a izolováni, zároveň by měla být prováděna osvěta kouření, monitoring dlouho uvězněných a cely by neměly být přeplněné. ¹⁸

Ad f / cestování

Skrznaskrz dějinami se TBC šířila s pohybem lidské populace. Moderní cestování svádí ke vztahu s TBC infekcí a onemocněním. Přenos TBC byl dokumentován v letadlech, z personálu nebo pasažérů na jiné pasažéry nebo personál, ale riziko přenosu je nízké. Jako v jiných případech riziko přenosu stoupá s trváním a blízkostí kontaktu. Cestující ze zemí nízké incidence do zemí vysoké incidence mají patrné riziko získání TBC infekce podobné, jako většina populace zemí, které navštěvují. Ale riziko se zvyšuje, pokud pracují ve zdravotnictví. Od takových cestovatelů je vyžadován tuberkulinový test před odjezdem následován dalším testem po návratu. Pro cestující ze zemí vyšší do zemí nižší incidence je nízké riziko získání infekce. Tuberkulinový screening není přínosný a vyžadovaný RTG screening hrudníku je drahý a složitý, ale může být přínosný pro dlouhodobě se stěhující. Pro krátkodobě cestující, jako jsou např. poutníci do Mekky v Saudské Arábii, není intervence detekovat nebo předcházet TBC praktická ani proveditelná. Důraz by měl být kladený na veřejné uvědomění a kampaně ulehčující pasivní diagnózu symptomů nemoci. ²

Závěr:

Hlavní rizikovou skupinu obyvatelstva představují v ČR i v jiných vyspělých zemích bezdomovci a imigranti, kteří představují vysoké procento mezi všemi nemocnými TBC. V současné době roste ve světě riziko TBC zejména v souvislosti s HIV infekcí, kde hrozí mimo jiné i nebezpečí vzniku multirezistence.

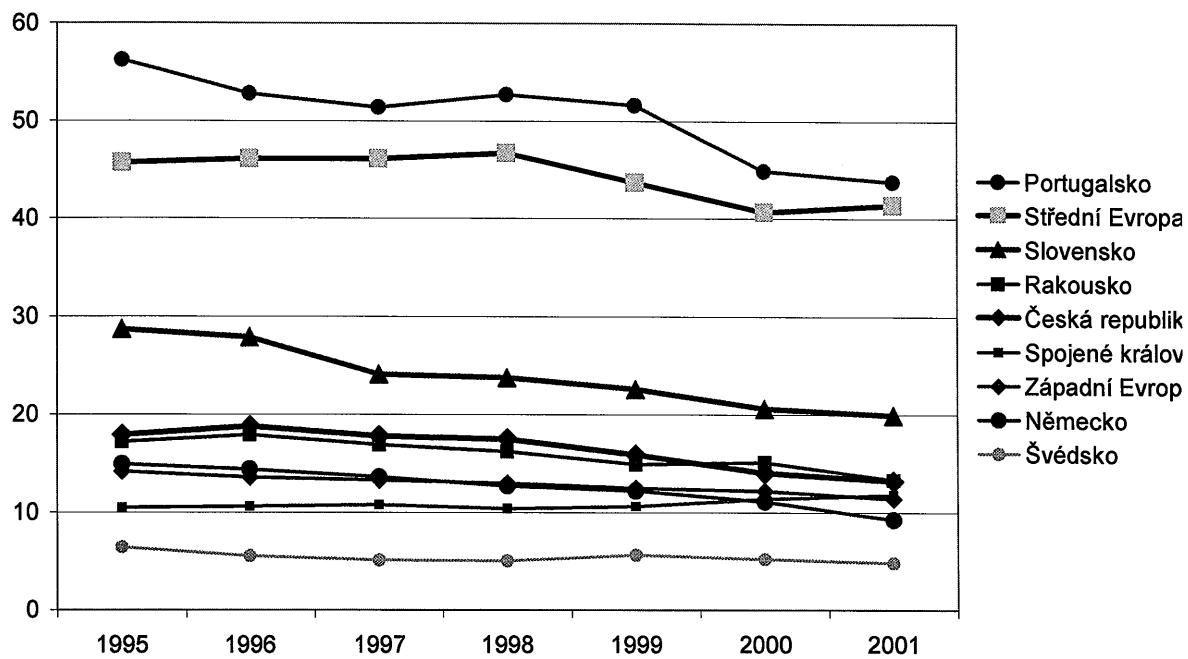
Z ostatních onemocnění, které přispívají zejména k reaktivaci TBC patří Diabetes mellitus. Dalším rizikovým faktorem je snížení imunity jakýmkoli mechanismem, např. po užívání imunosupresiv, kortikoidů, aj.

Co se týče profesí, zůstávají i nadále nejohroženější skupinou pracovníci ve zdravotnictví. Výskyt TBC stoupá s věkem a je vyšší u mužského pohlaví. Kouření a pití alkoholu jsou spíše podpůrnými faktory, než přímými spouštěči TBC.

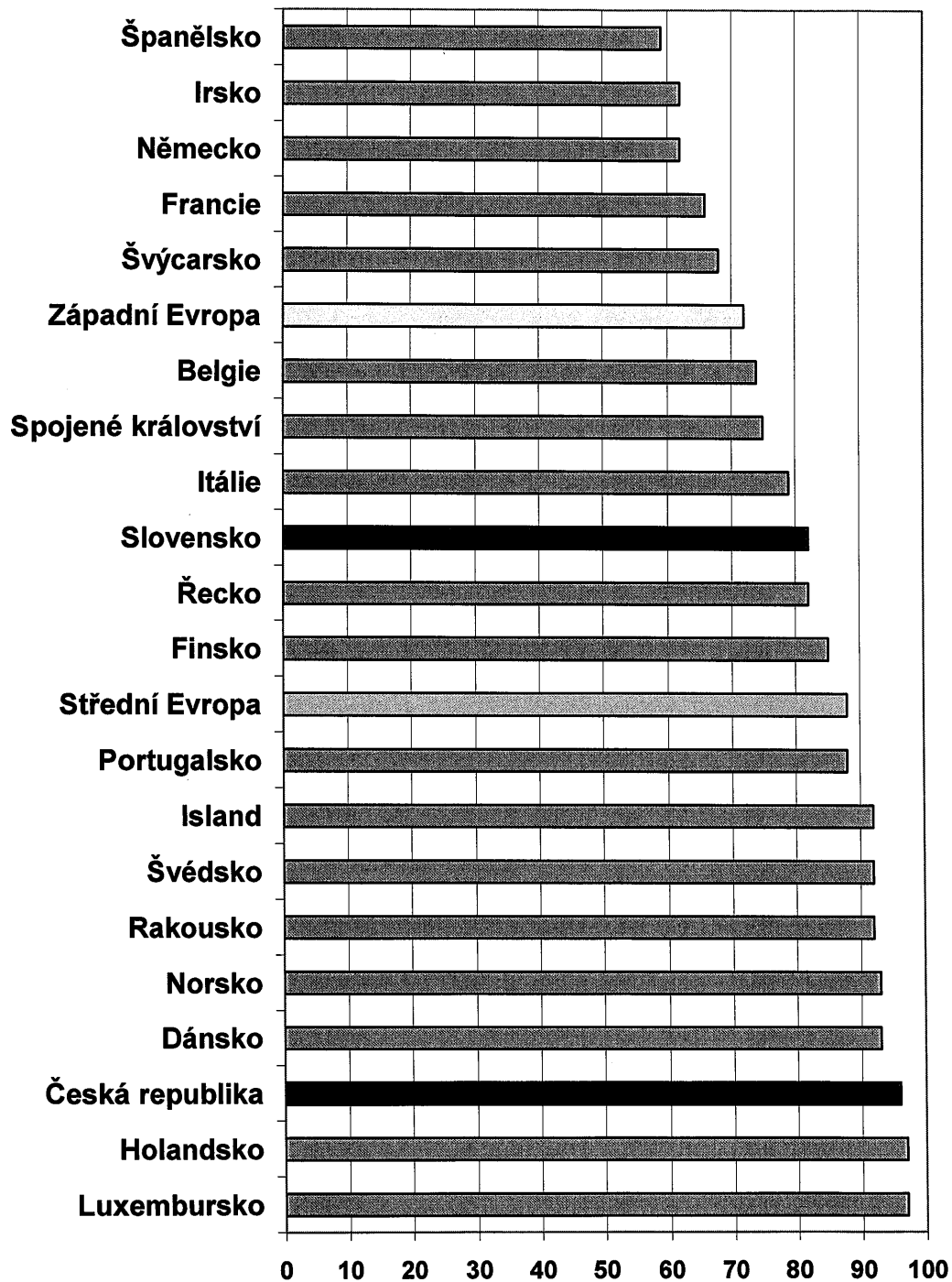
Česká republika je řazena k zemím s nízkým výskytem TBC. Situace TBC v České republice byla v roce 2003 stabilizovaná, s nevýznamným poklesem počtu notifikovaných v porovnání s rokem 2002. Byly zachovány vztahy pokud jde o poměr mužů a žen, podíl TBC dýchacího ústrojí a mimoplicní TBC a věkové struktury pacientů. V notifikaci nadále existují rozdíly mezi kraji, které se týkají i bakteriologického ověřování. Lze soudit, že k výraznému poklesu notifikací u nás již pravděpodobně nebude docházet, dosavadní trend musí být udržen i v následujících letech. Skutečnost, že u nás nedochází k výraznému vzestupu rezistence *Mycobacterium tuberculosis* na antituberkulotika svědčí pro relativně účinné provádění metod kontroly TBC u nás. Výsledky hodnocení účinnosti AT léčby mohou znamenat, že za normálních podmínek by mělo k dalšímu poklesu počtu známých i neznámých zdrojů TBC infekce v populaci a tím i k žádoucímu snížení přenosu tuberkulózních bacilů. To naznačují i satelitní studie výskytu latentní TBC infekce u některých skupin obyvatelstva.

Obrazová příloha:

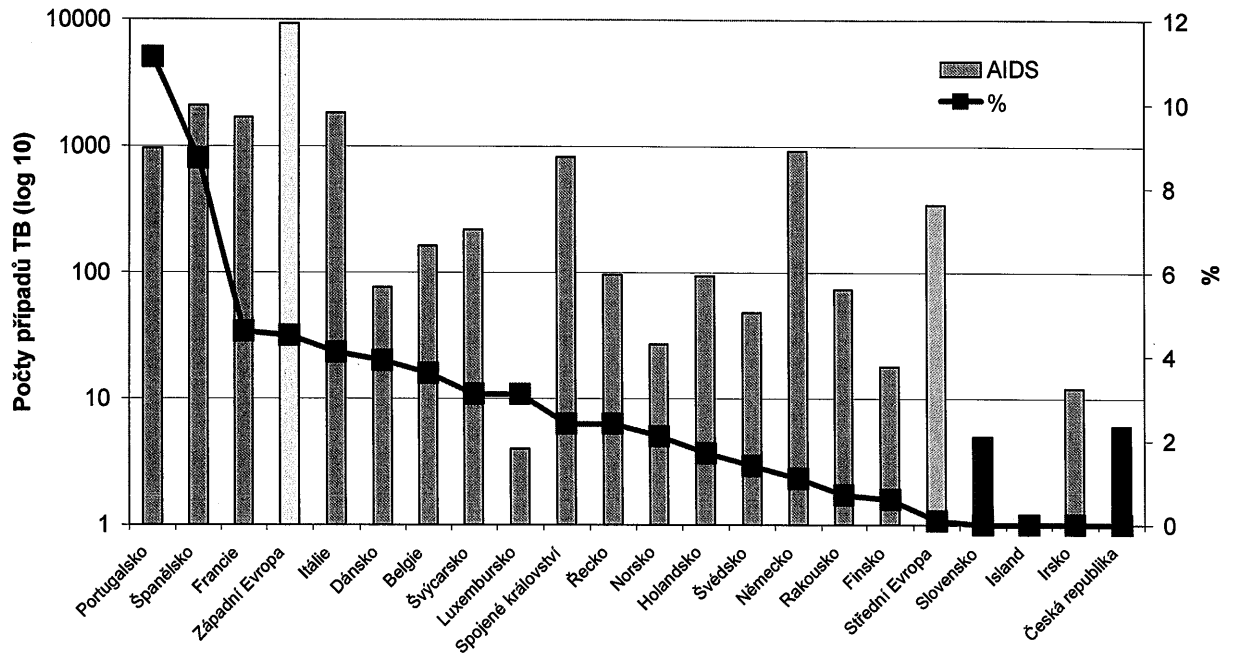
Vývoj incidence tuberkulózy v zemích EU (případů / 100000)



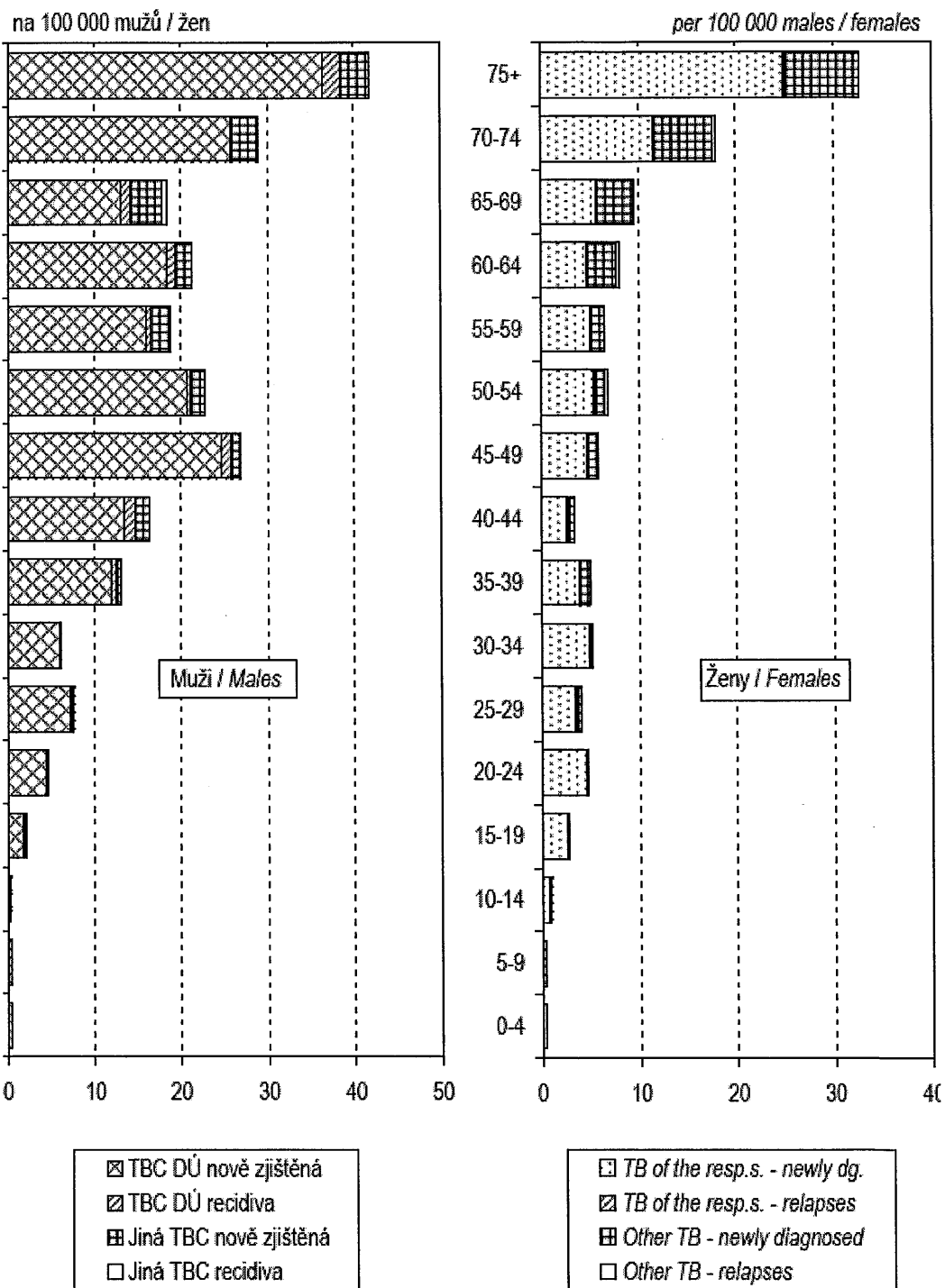
Podíl nových případů TB (%)



TB případy indikativní pro AIDS



Struktura TBC podle věku
Age structure of TB cases



Literatura:

- 1- M. Bednár: Lékařská mikrobiologie. Marvil, Praha 1996, 1. vydání.
- 2-P.Miřejovský, B.Bednár: Obecná patologie. Karolinum, Praha 2001.
- 3- P. Klener: Vnitřní lékařství. Galén, Praha 2001, 2.vydání.
- 4- JDH Potter: TBC-back to the future, Copyright 1994
- 5- J.Suchopár a kol.: Compendium Remedia. Panax Co, Praha 1999, 3.vydání.
- 6- K. Provazník. Manuál prevence v lékařské praxi- IV. Základy prevence infekčních onemocnění. Fortuna, Praha 1996.
- 7- V. Sklenář: Aktuální otázky pneumologie a ftizeologie péče o nemocné na odděleních TRN. IPVZ, Brno 1996.
- 8- Walpola:Tuberculosis – related deaths in Queensland, Australia, 1989-98,
characteristics and risk factor; Int J Tuberc Lung Dis. 2003; 7(8):742-50
- 9- Tripathy SN: Tuberculosis and pragnancy; Int j Gynaecol Obstet. 2003 Mar“
80(3):247-53;
- 10 Kim YT: Long-term utcomes and risk factor analysis after pneumonectomy for
active and sequela forms of pulmonary TBC; Eur J Cardiothorac Surg 2003,
May; 23(5):833-9
- 11- Leung CC, Cheng KC: Adverse effects and treatment with rifampin or isoniazid
- 12- Cahn P, Perez H: Tuberculosis and HIV: a partnership against the most
vulnerable ; J Int Assoc Physicians AIDS Care 2003 Jul-Sep;2(3):106-23
- 13- Gomez- Reino JJ, Carmone LI, Montero MD: Treatment of rheumatois arthritis
with TNF inhibitors may predispose to significant increase in TBC risk:
multicenter active-surveillance report; J Arthritis Rheum. 2003 Aug. ;
48(8):285-91
- 14- Mar. Dong B, Ge N Zhou Y; Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2001
- 15 - Munckhof WJ, Konstantinos A.: A cluster of tuberculosis associated with use of
a marijuana water pipe; . Int J Tuberc Lung Dis 2003 Sep; 7(9) 860-5
- 16- Nishierra H.: Socioeconomic factors for TBC in Tokyo, Japan- unemployment,
overcrowding, poverty and migrants; Kekkaku 2003 Jun; 78(6):419-26
- 17 - Watkins RE, Plant AJ : Predicting tuberculosis among migrant groups;
Epidemiol Infect. 2002 Dec; 129(3):623-8;
- 18- Hussain H, Akhtars:Prevalence of and risk factors associated with
Mycobacterium tuberculosis infection in prisoners ; Int J Epidemiol. 2003 Oct.;

- 19- Yang Z, Kong Y, Wilson F: Identification of risk factors for extrapulmonary TBC ; Clin Infect Dis 2004 Jan 15; 38(2):199-205
- 20- Yanai H, Mastro TD, Mori T: Risk of Mycobacterium tuberculosis infection and disease among health care workers, Chiang Rai, Thailand; Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Jan; 7(1): 36-45
- 21- Cheng VC, Yam WC, Woo PC: Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients; Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003 Oct.; 22(10):597-602
- 22- Van Asten, Langendam M., Zangerle R: Tuberculosis risk varies with the duration of HIV infection: a prospective study of European drug users with known date of HIV seroconversion.; AIDS 2003 May; 17(8):1201-8
- 23- Perez- Guzman C, Vargas MH : Diabetes modifies the male:female ratio in pulmonary tuberculosis; Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2003 Apr.;7 (4)...354-8.
- 24- L.Trnka: Zpráva o situaci TBC v ČR v roce 2003. Praha
- 25- Al- Jahdali H, Memish ZA, Menzies D: Tuberculosis in association with travel; Int J Antimicrob Agents. 2003 Feb. 21(2):125-30



STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV

Šrobárova 48

Praha 10

100 42

Centrum preventivního lékařství
3.LF UK
Ruská 87
100 00 Praha 10

VÁŠ DOPIS ZN.:

ZE DNE:

NAŠE ZN.:

VYŘIZUJE:

TEL./FAX.:

E-MAIL:

DATUM: V Praze 25. ledna 2006

Hodnocení diplomové práce posluchačky 6. ročníku Zuzany Kosové

Diplomová práce „TBC, vybrané rizikové faktory a jejich analýza“ vznikla na základě potřeby CEM SZÚ doplnit naše poznatky o charakteru rizikových faktorů tuberkulózy.

Autorka zpracovala velmi aktuální téma, protože výskyt tuberkulózy v naší republice více než deset let stagnoval a v posledních několika letech má klesající trend. Přesto jsme považovali za potřebné zrevidovat publikované údaje o rizikových faktorech této nemoci.

Práce je přehledně dělena na jednotlivé kapitoly podle obecných zvyklostí. V úvodních částech jsou popsány charakteristiky tuberkulózy z pohledu etiologie, léčby a opatření a dále autorka klasifikovala rizikové faktory tuberkulózy. K jejich dokumentaci použila vybrané ukazatele v grafické podobě. Jsou prezentovány v přehledných tabulkách a přiměřeně komentovány. Závěry odpovídají rozsahu dat a metodám jejich zpracování. Zvolené metody odpovídají charakteru a rozsahu požadované práce.

Autorka zvládla dané téma a základy odborné práce. Doporučuji proto přijetí její práce.

MUDr. Příkazský Vladimír, CSc.

tel.: 267082334

e-mail: prikjr@szu.cz