

Tuberkulóza – je stále aktuální problém 21. století?

MUDr. Ján Dindoš

Plicní a všeobecný praktický lékař, Neratovice

Článek se zabývá aktuální problematikou tuberkulózy, nemoci, která doprovází lidstvo nejméně 40 tisíciletí. Koncem 20. století ftizeologové, experti na tuberkulózu, optimisticky doufali, že bude do konce druhého tisíciletí vymýcena. Přetrvávající nedobré sociální podmínky v chudých zemích tzv. třetího světa s nedostatečnou kalmetizací, špatným screeningem, a také nástup HIV onemocnění, které výrazně oslabuje imunitu, zvrátily situaci tak, že i dnes, ve 21. století, musíme bojovat s touto infekční nemocí, když navíc čelíme nové výzvě, kmenům mykobakterií tuberkulózy, které jsou odolné vůči běžným antituberkulotikám. V neposlední řadě je nutno zmínit, že do popředí se dostává problém migrace.

Klíčová slova: tuberkulóza, historie, prevence, kalmetizace, screening, antituberkulotika.

Tuberculosis – is this still a 21st century issue?

The article deals with the current issue of tuberculosis, a disease that has accompanied mankind for at least 40 millennia. In the late 20th century, phthisiologists, experts on tuberculosis, optimistically hoped that it would be eradicated by the end of the second millennium. The persistence of poor social conditions in the poor countries of the so-called Third World, with inadequate calmetisation, poor screening, and the emergence of HIV disease, which significantly weakens immunity, have reversed the situation so that even today, in the 21st century, we have to fight this infectious disease, when, moreover, we are faced with a new challenge, strains of mycobacterium tuberculosis that are resistant to conventional anti-tuberculosis drugs. Last but not least, the problem of migration is coming to the fore.

Key words: tuberculosis, history, prevention, calmetisation, antituberculous, resistance.

Úvod

Tuberkulóza se u lidí vyskytuje už od pravěku, protože dnes máme důkazy o její existenci 40 tisíc let před naším letopočtem. Tuberkulózu způsobují *M. tuberculosis complex*, kam patří *M. tuberculosis*, dále *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti* a další.

Mycobacterium tuberculosis je bacil, který nejčastěji způsobuje tuberkulózu (dále jen TBC), objevil a popsal ho v r. 1882 Robert Koch, který za tento objev dostal v roce 1905 Nobelovou cenu. Někdy se mu proto říká i dnes „Kochův bacil“. Jedná se o infekční onemocnění přenášející se inhalací. Jde o typickou kapénkovou infekci, kde zdrojem onemocnění je infikovaný jedinec. Zřídka je možná i infekce přímým kontaktem

s infekčními sekrety anebo pozřením infikované stravy.

Akutní plicní onemocnění, které se objeví bezprostředně po infekci, se označuje jako primární plicní tuberkulóza. Onemocnění, které se projeví často i po letech, reaktivací diseminovaných ložisek TBC, se nazývá tzv. postprimární plicní tuberkulóza a mimoplicní tuberkulóza (1). Postprimární tuberkulóza tedy znamená, že vznikne u osob již v minulosti infikovaných. Může vzniknout nejen endogenní reaktivací, ale také i exogenně, tj. reinfekcí (Obr. 1).

Epidemiologie tuberkulózy

Tuberkulóza postihuje dodnes asi jednu třetinu světové populace, hlavně v rozvo-

jových zemích. Předpokládá se, že každou sekundu se tuberkulózou nakazí 1 člověk na světě. Většina infekcí je asymptomatická, latentní, zhruba jedno z deseti onemocnění přejde v aktivní tuberkulózu (1).

Pokud nemoc propukne, projeví se chronickým kašlem, někdy i s příměsí krve ve vykašlaném sputu. Pacient trpí nechutenstvím s následným hubnutím, nočním pocením a horečnatými stavy – ze začátku onemocnění nemusí být horečky nijak výrazné, spíše jen subfebrilie. Odhaduje se, že ve světě onemocní TBC každoročně asi 10 milionů lidí a kolem 1,6 milionu lidí na tuto nemoc každý rok umírá. WHO udává, že od roku 2000 se z TBC nákazy vyléčilo asi 74 milionů lidí (3), ale od r. 2013 se ve světě pozoruje každoroční nárůst TBC (2). Je to smutný fakt,



MUDr. Ján Dindoš
Plicní ordinace Neratovice
mudr.dindos@tiscali.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(5):291-294

Článek přijat redakcí: 17. 7. 2023

Článek přijat k publikaci: 23. 10. 2023

ale díky antituberkulotické léčbě na tom jsme dnes podstatně lépe, než tomu bylo například před 110 lety, kdy v Rakousko-uherské monarchii na TBC umíraly ročně cca 3 miliony lidí (2). Za první republiky československé výrazně pomáhala v boji s touto nemocí tzv. Masarykova liga proti tuberkulóze. Později, ve druhé půlce století, bylo zavedeno povinné každoroční rtg snímkování hrudníku, tzv. abreogramy (malé rtg snímky hrudníku z abreografu, tzn. snímku ze štítu, štítovky), a plošné povinné očkování narozených dětí. Očkování se provádělo oslabeným bacilem Calmett-Guerinovým (BCG), kterému se proto dodnes říká kalmetizace. Díky tomu skutečně došlo k podstatnému ústupu TBC v ČSR. Za tento úspěch dostala Československá pneumologická a ftizeologická společnost v roce 1988 zlatou Foxovu medaili jako ocenění za účinný boj s TBC.

Již v roce 1968 se podařilo v ČSR zlikvidovat poslední skot infikovaný *Mycobacterium bovis*, čímž zmizelo riziko nákazy tímto typem TBC, která se přenášela ze skotu na člověka (2). Poslední dvě desetiletí dominuje v ČR *Mycobacterium tuberculosis*. Jenom ojediněle se vyskytují ještě tzv. atypické mykobakteriomy vyvolané nejčastěji *Mycobacterium avium*, kde jsou zdrojem nákazy ptáci, dále pak *M. Xenopi*, *M. Intracelulare* a *M. Kansasii* – zejména horníci na Karvinsku. TBC může postihnout kterýkoliv orgán, dominantně však postihuje plíce.

V ČR došlo v r. 2007 ke zrušení povinné plošné kalmetizace, jednak kvůli nízkému promoření TBC u nás, jednak z důvodu častých hnisavých komplikací v axilárních lymfatických uzlinách po očkování s následnou nutnou chemoprophylaxi Nidrazidem. Proto se dnes proti TBC očkují jednak ti novorozenci, kteří se narodili již v ČR u matek z ciziny, kde je vysoké riziko existující TBC, nebo dospělí přicházející z těchto krajín.

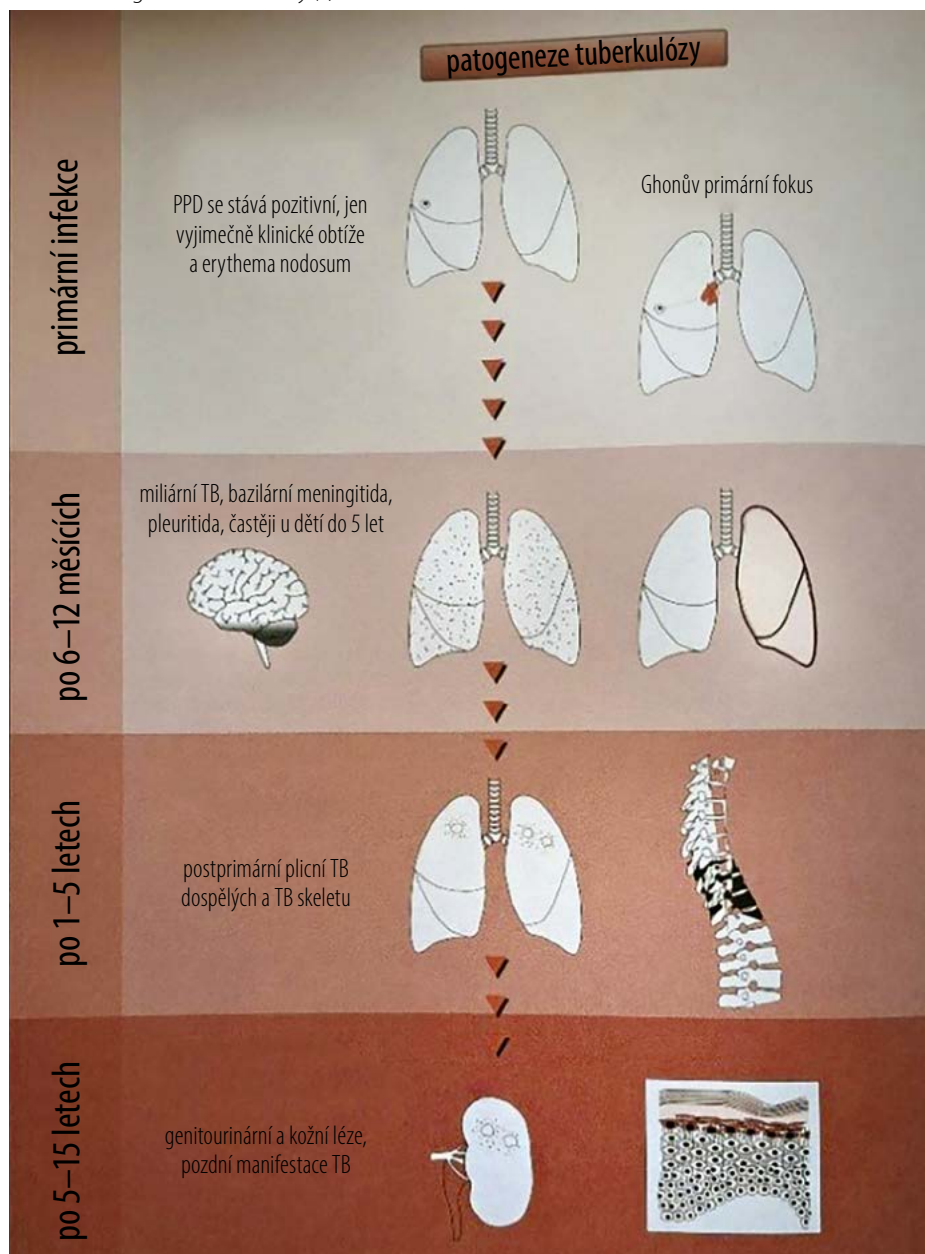
Díky účinné prevenci každoročně v ČR klesá počet nově infikovaných případů TBC. Česká republika dnes proto patří mezi krajiny s nízkou incidencí TBC. Za poslední roky počet nakažených TBC stále klesá, v roce 2021 bylo hlášeno 357 lidí, což je incidence 3,4 na 100 tisíc obyvatel. V nemocnosti převažují muži nad ženami, v roce 2021 to bylo až 70 % mužů ke 30 % žen (2). Oproti zemím od nás na západ v ČR stále platí povinná izolace pacienta v nemocnici nejméně na 2 měsíce, kde jsou

aplikovány antituberkulotika v rámci tzv. iniciační fáze terapie.

V tomto počtu je každý rok také zahrnuto několik desítek cizinců žijících trvale v ČR. V roce 2021 to bylo až 37 % případů TBC nákaz! Jsou to hlavně migranti z Ukrajiny – země s jednou s největší incidencí, Rumunska, Vietnamu a Slovenska (6).

Obavy z imigrace jsou opodstatněné, protože do Česka přicházejí lidé již nakažení TBC, neočkovaní a často nedostatečně léčeni, čímž se zvyšuje riziko rezistence na antituberkulotika. Bohužel České pneumologické a ftizeologické společnosti se nepodařilo doposud prosadit vyhlášku o zavedení povinného skiagrafického vyšetření hrudníku u nově přichozích cizinců do ČR.

Obr. 1. Patogeneze tuberkulózy (2)



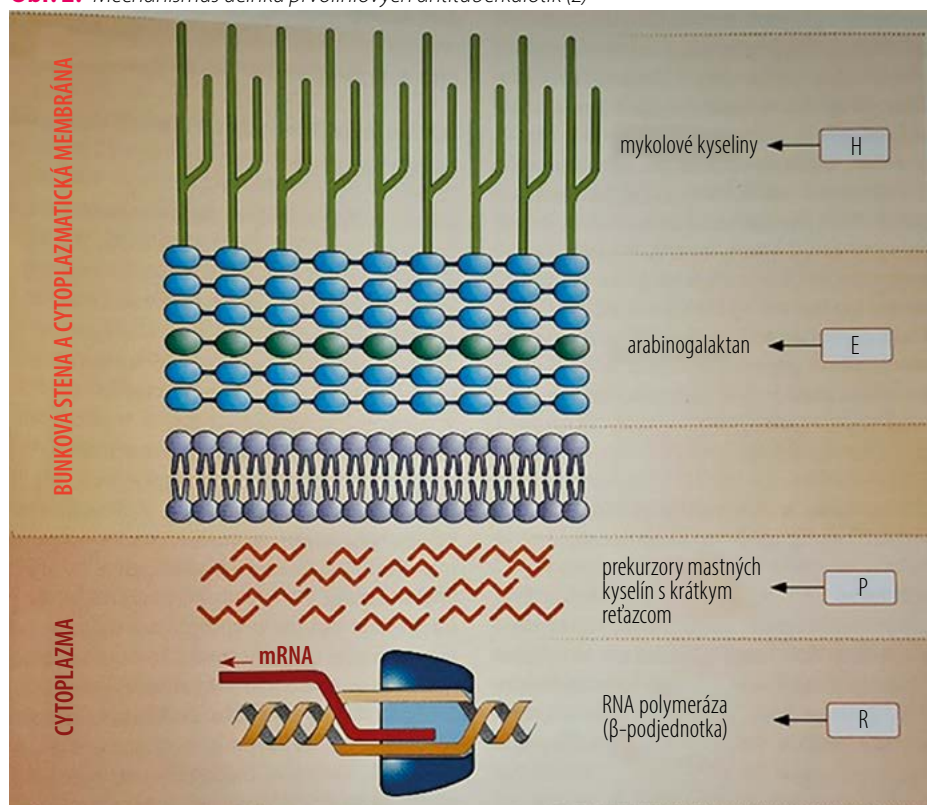
Inkubační doba TBC je 6 až 8 týdnů, ale někdy vypukne nemoc až za několik měsíců. Zvýšené riziko onemocnění je u bezdomovců, chronických alkoholiků, imunokompromitovaných pacientů a diabetiků. Nemocní s HIV pozitivitou mají až 34× vyšší riziko onemocnění tbc, než nemocní s HIV negativitou (5).

Diagnostika TBC

Fyzikální nález u TBC plic bývá normální nebo chudý i při rozsáhlém poškození plic. V diagnostice nám pomůže radiologický nález. Ten je pro TBC charakteristický, ale nikoliv specifický. Skiagram hrudníku zůstává stále základním vyšetřením plicní i mimoplicní tuberkulózy. U miliárního rozsevu TBC (drobné uzlíky velikosti 1 až 2 mm) nám pomůže HRCT hrudníku,

Tab. 1. Dávkování antituberkulotik a schéma léčby (2)

Dávkování základních antituberkulotik		
Lék	Denní aplikace	
	Dávka v mg/kg (rozmezí)	Maximální dávka
hydrazid kyseliny isonikotinové	5 (4–6)	300
rifampicin	10 (8–12)	600
ethambutol	25 (15–25)	
pyrazinamid	25 (20–30)	
streptomycin	15 (12–18)	1 000 (nad 60 let 500–700)
Schéma léčby u dříve neléčených pacientů		
Iniciální fáze	Pokračovací fáze	Celkem
HRZE/2 měsíce	HR/4 měsíce	6 měsíců
Schéma léčby u pacientů nad 80 let, popř. s nežádoucími účinky léků		
Iniciální fáze	Pokračovací fáze	Celkem
HRE/3 měsíce	HR/5 měsíců	8 měsíců
Schéma léčby u pacientů s tuberkulózou vyvolanou kmenem BCG		
Iniciální fáze	Pokračovací fáze	Celkem
HRE/3 měsíce	HR/6 měsíců	9 měsíců
Schéma léčby pacientů v minulosti léčených pro tuberkulózu (recidiva onemocnění)		
Iniciální fáze	Pokračovací fáze	Celkem
HRZES/2 měsíce, HRZE/1 měsíc	HRE/5 měsíců	8 měsíců

Obr. 2. Mechanismus účinku prvoliniových antituberkulotik (2)

kteří detekuje přesnější rozsev drobných lézí v plicním parenchymu. Tuberkulózou jsou postihnuté téměř vždy horní plicní laloky.

Mimoplicní tuberkulóza

Vyskytuje se asi u 15 % nemocných s TBC. Může jít o tuberkulózní pleuritidu – ta dříve patřila mezi plicní TBC, která má chronický charakter, se serózním exudátem s fibrinem, makrofágy a lymfocyty. Tvoří asi 3 % případů.

TBC nitrohručních uzlin je vzácná, vyskytuje se jenom u starších lidí. Je doprovázená kašlem s hemoptýzou a negativním skiagramem hrudníku. U uzlinové formy TBC se v 90 % jedná o postižení krčních lymfatických uzlin. Také postižení skeletu je nejvíce v oblasti páteře, kde vede k destrukci meziobratlových plotének a k zborcení obratlů. V trávicím traktu bývá nejvíce postižena ileocekální oblast, takže někdy imituje akutní apendicitidu. Postižení

ledvin končí pyonefrózou s hematurií a pyurií. Také postižení kůže je vzácné, projevuje se jako skrofuloderma, lupus vulgaris či indurativní erytém (tzv. morbus Bazin) nebo tuberkuloid. Obávaná bazilární meningitida, která vzniká v rámci miliární formy TBC, se díky naší důsledné kalmetizaci poslední roky v ČR nevyskytla.

Laboratorní vyšetření

Průkaz tuberkulózy se opírá o mikrobiologické vyšetření, tj. pozitivní kultivaci *Mycobacterium tuberculosis*, z různých materiálů. Vyšetřuje se opakovaně sputum ráno na lačno nebo po provokaci inhalací se solným roztokem. Mikroskopické vyšetření sputa nebo tkáně ukáže acidorezistentní tyčinky, jež však nemusí být životaschopné mykobakterie. Výsledek je do 24 hodin, pozitivita je spíše u rozsáhlé tuberkulózy, která pak také hrozí vyšším rizikem nákazy.

Kultivační vyšetření sputa na různých médiích (podle Šuly, Lowensteina-Jensena) se hodnotí klasickým způsobem po 3, 6 a 9 týdnech. Při pozitivním nálezů se provádí identifikace mykobakteriálního druhu a jeho citlivost na antituberkulotika (AT). Pozitivita kultivace je jednoznačným průkazem TBC.

Urychlené kultivační vyšetření radiometrickým systémem BACTEC se stalo zlatým standardem všech mykobakteriologických laboratoří. Metody jsou založeny na pečlivé dekontaminaci vzorků od nespecifických mikroorganismů a následném radiometrickém měření metabolismu C-kyseliny palmitové.

IGRA metody (interferon gamma release assay) jsou testy založené na indukcii tvorby interferonu gamma z krve nemocných. Jedná se o tzv. QuantiFERON TB Gold test, který však nerozlišuje, zda jde o aktivní TBC nebo jen o kontakt s mykobakteriózou v minulosti. Jeho pozitivita nám jenom napoví, že jedinec byl v minulosti v kontaktu s TBC. Je to důležité zjištění i při dnešní široce rozšířené biologické léčbě různých nemocí, kde díky této léčbě se u léčených pacientů zvyšuje riziko nákazy TBC. Proto se u nich každoročně sleduje QuantiFERON test. Pokud dojde ke konverzi, je pozitivní, dostanou na 6 měsíců chemoprophylaxi Isoniasidem. WHO ho pro jeho vysokou cenu stále nedoporučila jako standard pro málo rozvinuté země. WHO proto stále upřednostňuje kožní tuberkulinový test, který spočívá v intradermální aplikaci 0,1 ml tuberkulinu, což je směs purifikovaných protei-

nů mykobakterií, na volární stranu předloktí (Mantoux II). Sleduje se indurace, která vznikne po 72 hodinách. Pozitivita testu je průkazem kontaktů s mykobakterií. V očkované populaci se pozitivní hodnota bere jako postvakační. Jako pozitivní se arbitrárně bere indurace nad 5 mm. Hodnota nad 15 mm se posuzuje jako možný projev TBC. Jeho negativita však také nevylučuje přítomnost aktivní TBC, např. u imunokompromitovaných osob a ve stáří. Proto v ČR dnes preferujeme IGRA metody detekce TBC.

Diferenciální diagnostika

Musíme oddiferencovat jiné granulomatózy, které jsou neinfekční: sarkoidóza a jiné granulomatózy, nebo endemické mykózy. U zlinových procesů krevní onemocnění – lymfom. U miliárních forem oddiferencovat pneumokoniózy – choroby z povolání – horníci, intersticiální plicní procesy – IPF atd. U abscedujících procesů oddiferencovat plicní absces, rozpadlý karcinom plic – tzv. Joresová kaverna.

Léčba TBC

Plicní i mimoplicní TBC se léčí antituberkulotiky (AT). Cílem léčby je vyléčit nemocného, a tím debacilizovat, aby nedošlo k dalšímu šíření TBC, nebo k úmrtí na TBC. Dále zabránit relapsu onemocnění a riziku rezistence na antituberkulotika. V neposlední řadě zabránit léčbou přenosu nemoci na jiné osoby.

Minimální doba podávání AT je 6 měsíců. Léčba je kombinovaná, dlouhodobá, a také kontrovaná. Podává se kombinace léku ráno v jedné dávce, pod přímou kontrolou ošetřujícího personálu. Ústavní léčba (iniciální fáze léčby) trvá 2 měsíce. Podává se čtyřkombinace AT. Pak následuje další léčba pokračovací, intermitentní fáze léčby. Ať již ambulantně, kde se podávají denně, nebo 3x týdně v tzv. intermitentním režimu 2 AT po dobu minim. 4 měsíců. Velikou zásluhu na zkrácení doby podávání AT měl MUDr. Karel Stýblo, dlouholetý ředitel

světové Mezinárodní agentury boje proti TBC (IAAT). Na jeho počest dnes uděluje Česká pneumologická a ftizeologická společnost Stýblovu medaili svým zasloužilým členům.

K recidivě TBC po AT léčbě i tak dochází ve 4 % případů. V léčbě se pak používá kombinace až pěti antituberkulotik s ohledem na rezistenci vůči AT. Každý rok také evidujeme v ČR pacienty s rezistencí na AT, i když je zatím jejich počet nízký. Jedná se buď o polyrezistenci, kde jde o stav, kde je zjištěná rezistence na některá AT, ale nikoliv na isoniazid/rifampicin zároveň. Multirezistence (MDR) je pak stav, kdy jsou mykobakterie rezistentní na více AT, minimálně však na isoniazid a rifampicin. Dále se může jednat o rozšířenou multirezistenci (XDR), kde kromě rezistence k nifrazidu, rifampicinu je také rezistence na všechny fluorochinony a na jeden z aminoglykozidů (kanamycin, amikacin a kapreomycin). Pokud je rezistence i na všechny aminoglykozidy, pak se jedná o extrémně rozšířenou rezistenci (XXDR). Ve světě byly nalezeny ještě rezistentnější mykobakterie (XXXDR), kde jejich vyléčení nedosahuje ani 50 % (3)!

Rifampicin (RMP, R) je baktericidní antibiotikum, které je v ČR rezervováno jenom na léčbu TBC. Dávkuje se 10 mg/kg, od 450 mg do 600 mg per os na den.

Isoniazid (hydrazid kyseliny isonikotinové) (INH, H) je také baktericidní lék, má efekt jak na extra-, tak i na intracelulární mykobakterie. Podává se v dávce 5 mg /kg per os, celkem nejvíce 300 mg. Nutné je k němu vždy přidat pyridoxin, vitamin B₆, jako prevenci nežádoucích neurologických potíží.

Streptomycin (STM, S) je také baktericidní lék, podávaný i. m. v maximální dávce 1 gram na den. Výborně proniká do CNS v léčbě TBC meningitidy. Hrozí však riziko ototoxicity a nefrotoxicity, takže v USA ho dnes již v standardní léčbě TBC neužívají.

Ethambutol (EMB, E) je syntetické antituberkulostatikum, které se podává v dávce

15 mg/kg perorálně. Mezi vedlejší nežádoucí projevy patří vznik retrobulbární neuritidy se skotomem a poruchou barvocitu.

Pyrazinamid (PZA) je posledním antituberkulotikem tzv. první linie antituberkulotik. Podává se v dávce 20–25 mg/kg. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří hepatotoxicita, která je závislá na dávce (5).

Při rezistenci nebo nesnášenlivosti těchto základních antituberkulotik se podávají náhradní AT. Jde o aminoglykozidy, cykloserin, fluorochinony, makrolidy, ethionamid, kyselinu paraaminosalicylovou (PAS) a tisgecyklin. Pro neustále se zvyšující rezistenci na AT se vyvíjí další nová, jakými jsou bedakvilin, delamanid, nitromidazol a sutezolid.

Další možností je chirurgická léčba, která se dnes provádí zcela výjimečně. Do doby AT to byla jediná možnost léčení. Šlo o navození léčebného pneumothoraxu, aby tak došlo ke kolapsu laloků plic a následně i kaveren, nebo o tzv. plicní thorakoplastiky, což pak mělo za následek deformity hrudníku a páteře. Dnes se používá jenom u neustupujících jednostranných nebo rezistentních forem TBC.

Tuberkulóza je povinně hlášené onemocnění, kde se kromě ochranných opatření během léčby (izolace nemocných) uplatňuje také systém dozoru a dohled nad TBC, který je navíc specifikován legislativně (2, 4).

Závěr

Stálou hrozbou pro lidstvo i ve 21. století zůstává nejenom každoročně rostoucí rezistence bakterií na klasická antibiotika, ale také rostoucí rezistence mykobakterií na antituberkulotika! Optimistické představy ftizeologů koncem 20. století o vymýcení TBC jako „metly lidstva“ se tedy zdaleka nenaplnily a budeme velice optimističtí, pokud budeme věřit, že k tomu dojde do konce 21. století.

Poznámka autora:

Je také paradoxem, že dnes jsou jedny z neefektivnějších léků zavedených v posledních letech do léčby bronchiálního astmatu tzv. „mikrofin“ částice o stejné velikosti, jakou má již několik desítek tisíc let nespulující tyčinka Kochova bacila.

LITERATURA

1. Siegenthaler W. Diferenciální diagnostika vnitřních chorob, 3. vydání. Praha: Aventinum; 1993.
2. Solovič I, Vašáková M, et al. Tuberkulóza ve faktech i obrazech. Praha: Maxdorf; 2019.
3. [Internet] World day of tuberculosis. [cited 24-3-2023]. Available from: <https://www.who.int/campaigns/world-tb-day>.
4. Tuberculosis. Encyclopedia Britannica. citace 2008-07-10.
5. Kolek V, Kašák V, Vašáková M, et al. Pneumologie, 3. vydání.

ni. Praha: Maxdorf; 2017.

6. [Internet] Výskyt tuberkulózy v České republice v roce 2021. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.