UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH

VYBRANÉ KAPITOLY Z PNEUMOLÓGIE A FTIZEOLÓGIE

Pavol Joppa a kol.

Lekárska fakulta

Košice 2018

VYBRANÉ KAPITOLY Z PNEUMOLÓGIE A FTIZEOLÓGIE

Pavol Joppa a kol.

Autori:

MUDr. Pavol Joppa, PhD.
MUDr. Pavol Pobeha, PhD.
Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Klinika pneumológie a ftizeológie Lekárskej fakulty a UN L. Pasteura v Košiciach

Vybrané kapitoly z pneumológie a ftizeológie

Autori:

MUDr. Pavol Joppa, PhD.
Klinika pneumológie a ftizeológie Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach

MUDr. Pavol Pobeha, PhD.
Klinika pneumológie a ftizeológie Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach

doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
Národný ústav tbc, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie vo Vyšných Hágoch

prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Klinika pneumológie a ftizeológie Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach

Recenzenti:

prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Klinika pneumológie a ftizeológie Jeseniovej lekárskej fakulty UK a UN Martin

MUDr. Štefan Tóth, PhD.
Klinika pneumológie a ftizeológie Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach

Všetky práva vyhradené. Toto dielo ani jeho žiadnu časť nemožno reprodukovať, ukladať do informačných systémov alebo inak rozširovať bez súhlasu majiteľov práv.
Za odbornú a jazykovú stránku tejto publikácie zodpovedajú autori.
Rukopis neprešiel redakčnou ani jazykovou úpravou.

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Dostupné od: marec 2018

ISBN 978-80-8152-592-6

OBSAH

1 Bronchiálna astma *(P. Joppa, R. Tkáčová)* 4

2 Chronická obštrukčná choroba pľúc *(P. Joppa, R. Tkáčová)* 20

3 Pneumónie a pleurálny syndróm *(P. Joppa)* 30

4 Karcinóm pľúc *(P. Pobeha, P. Joppa)* 44

5 Intersticiálne pľúcne ochorenia *(P. Joppa)* 58

6 Syndróm spánkového apnoe *(R. Tkáčová, P. Joppa)* 74

7 Chronické pľúcne srdce *(P. Joppa)* 79

8 Tuberkulóza *(P. Joppa, I. Solovič)* 96

Obrazová príloha 147

1 BRONCHIÁLNA ASTMA

Bronchiálna astma

- je chronické **zápalové** ochorenie dýchacích ciest s ich **hyperreaktivitou** a bronchiálnou **obštrukciou**
- diagnóza sa opiera o anamnézu **rekurentných respiračných symptómov** (epizodické dyspnoe, kašeľ, tieseň na hrudníku) a **funkčné vyšetrenie pľúc** (spirometria, bronchodilatačný test, broncho-konstrikčné testy), dôležité je **alergologické vyšetrenie** s identifikáciou **spúšťačov** záchvatu
- lieky používané v liečbe astmy delíme na lieky dlhodobo **kontrolujúce** astmu, podávané pravidelne a **uvoľňovače**, podávané podľa potreby
- preferovanou cestou podania liekov je **inhalačná**, s výhodou vysokej lokálnej koncentrácie a nižším rizikom vedľajších účinkov
- **inhalačné glukokortikosteroidy** sú v súčasnosti spomedzi všetkých kontrolórov najúčinnejšie, liekmi voľby na uvoľnenie bronchokonstrikcie sú rýchlo účinkujúce **β_2-mimetiká**
- **exacerbáciu** astmy signalizuje zhoršenie symptómov, väčšia variabilita pľúcnych funkcií a zvýšená spotreba uvoľňovačov

DEFINÍCIA A VÝSKYT

Priedušková astma (asthma bronchiale) je podmienená **chronickým zápalom dolných dýchacích ciest** s účasťou rôznych buniek (lymfocytov, eozinofilov, neutrofilov a iných) a ich mediátorov, **ktorý vedie k hyperreaktivite priedušiek a zúženiu dýchacích ciest.** Výsledkom sú klinické prejavy v zmysle **opakujúcich sa epizód dýchavice a piskotov, tiesne na hrudníku a kašľa**, zvlášť v noci a nad ránom. **Symptómy sa zvyčajne združujú s variabilnou bronchiálnou obštrukciou, ktorá je reverzibilná buď spontánne alebo vplyvom liečby,** spočiatku úplne, neskôr s istým stupňom ireverzibility.

Astma patrí medzi civilizačné choroby hromadného výskytu, celosvetovo postihuje viac ako 300 miliónov jedincov. Výskyt medzi jednotlivými krajinami je veľmi rozdielny a napriek významným pokrokom v odhaľovaní príčin (genetické pozadie a vplyvy prostredia, spôsob života) zatiaľ nedokážeme uspokojivo vysvetliť rozptyl prevalencie od 1 do 25% populácie. **V Slovenskej republike je odhadovaný výskyt okolo 5% populácie** celkovo, u detí na 6 – 7%.

ETIOPATOGENÉZA

Rizikovými faktormi pre vznik a manifestáciu ochorenia sú: výskyt astmy u pokrvných príbuzných a s ním súvisiaca genetická predispozícia, atopia (geneticky podmienený výskyt iných IgE-mediovaných ochorení, ako alergická rinitída, atopická dermatitída alebo ekzém), expozícia alergénom a/alebo senzitizujúcim látkam v životnom a osobitne v pracovnom prostredí. Presnú a jedinú príčinu spravidla nie je možné identifikovať a astma predstavuje klasický príklad **multifaktoriálneho, polygénne podmieneného ochorenia**, pri ktorom dochádza ku **interakcii efektu väčšieho počtu génov navzájom** ako aj **s faktormi vonkajšieho prostredia**. U mnohých astmatikov je možné presne identifikovať jeden alebo viacero tzv. **spúšťačov**, ktoré provokujú objavenie sa ťažkostí – astmatický záchvat. Sú nimi napríklad **alergény** (pele, roztoče, plesne, pes, mačka, a iné), **dráždivé chemické látky** (výpary kyslín a lúhov, oxidy síry, ozón), **fyzikálne vplyvy** (chladný a suchý vzduch), **infekcie** (bakteriálne, vírusové), **lieky** (kyselina acetylsalicylová), **fyzická námaha** a niekedy aj výraznejšie **emócie**. Mechanizmus pôsobenia spúšťačov môže byť imunologicky špecifický, a to jednak **alergický** (IgE-mediovaný – alergická, „extrinsic“ astma) ale aj **nealergický** (nealergická „intrinsic“ astma), alebo nešpecifický (u oboch typov astmy).

Podstatou astmy je teda geneticky podmienený sklon k zápalu a hyperreaktivite bronchiálnej sliznice, provokovaný celým radom spúšťačov. **Zápal** pri astme charakterizujú aktivované a zmnožené **bunkové elementy imunitného systému** (T- aj B- lymfocyty, eozinofily, neutrofily, granulocyty, bazofily / mastocyty, bunky prezentujúce antigén), ako aj **aktívna účasť štruktúrnych buniek** – epitélií, buniek bazálnej membrány, fibroblastov a hladkých svalov. Vyznačuje sa niekoľkými odlišnosťami od ďalších typov zápalu bronchiálnej sliznice pri iných ochoreniach – prevahou **druhého typu CD4+ T-helperických lymfocytov**, nápadným zastúpením **eozinofilov** a **zhrubnutím retikulárnej vrstvy bazálnej membrány** epitelu. Zápal sliznice vedie k deskvamácii epitelu, vazodilatácii a zvýšenej cievnej permeabilite, angioneogenéze, zmnoženiu a zvýšenej aktivite sekretorických buniek a žliazok, hypertrofii a hyperplázii hladkých svalov bronchiálnej steny a zvýšenej depozícii kolagénu pod epitelom (zhrubnutie bazálnej membrány) – dochádza k takzvanej **prestavbe (remodelácii) dýchacích ciest**. Klinickým následkom je **bronchiálna obštrukcia** na podklade zhrubnutia steny bronchov, edému a produkcie nadmerného množstva abnormálne väzkého hlienu – čím výraznejšia je prestavba, tým menšiu reverzibilitu obštrukcie možno

očakávať. **Bronchospazmus** – náhle výrazné zúženie priesvitu dýchacích ciest v dôsledku kontrakcie hladkej svaloviny steny bronchov – predstavuje mechanizmus vystupňovania respiračných symptómov v čase záchvatu. Na kontrakcii sa podieľa stimulácia muskarínových receptorov **parasympatikového (cholinergického)** nervového systému a uvoľnenie **histamínu** po degranulácii bazofilov a žírnych buniek, naopak antagonizuje ju (a k rozšíreniu priedušiek vedie) stimulácia β_2-receptorov sympatikového (adrenergického) nervového systému.

DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNA DIAGNÓZA

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie

Pacienti s prejavmi astmy vyhľadávajú lekárske ošetrenie pre respiračné symptómy – **epizodické dyspnoe** (rôznej závažnosti), **kašeľ**, pocit **tiesne na hrudníku**, **pískanie** na hrudníku. Typickou črtou všetkých symptómov astmy je ich **variabilita**, ktorá môže byť veľmi výrazná. Pacienti môžu byť po rôzne dlhé obdobia aj úplne bez ťažkostí. U časti pacientov môže dyspnoe a tieseň na hrudníku chýbať a jedinou udávanou ťažkosťou je chronický kašeľ (kašľový ekvivalent astmy). Kašeľ aj dyspnoe sa môžu vyskytovať počas noci (**nočné symptómy**) a narušať spánok.

Situáciu, kedy sa objaví dýchavica náhle, zdanlivo „z plného zdravia“, alebo sa náhle zhorší dlhodobo prítomná úroveň dýchavice, nazývame **astmatický záchvat**. Dlhšie trvajúce obdobie vzplanutia viacerých príznakov ochorenia, vrátane častejšie sa opakujúcich záchvatov dýchavice, sa nazýva **exacerbácia**. Stav vystupňovanej, veľmi ťažkej dýchavice, nereagujúcej na podanú liečbu a obvykle trvajúcej viac ako 24 hodín, býva v klinickej praxi označovaný ako **status asthmaticus**. Môže byť spojený aj s **cyanózou** a **poruchou vedomia**, teda prejavmi **respiračnej insuficiencie**.

Zaujímame sa aj o okolnosti, spájajúce sa s objavením alebo zhoršením uvedených symptómov, ktoré môžu poslúžiť na identifikáciu spúšťačov. K významným patrí expozícia alergénom, prekonávané infekcie respiračného traktu, ale tiež fyzická námaha či intenzívne prežívané emócie.

V osobnej anamnéze pátrame po údaji o alergickej rinitíde alebo o atopickej dermatitíde/ekzéme. Veľký význam v diferenciálnej diagnóze respiračných symptómov má poznanie všetkých pridružených ochorení (srdcovocievne, anémia apod.) a ich liečby (kyselina acetylsalicylová, ACE-inhibítory – kašeľ!). V rodinnej anamnéze sa okrem

spomínaných atopických prejavov zaujímame aj o výskyt astmy u príbuzných. Podrobná sociálna a pracovná anamnéza sa zameriava na zistenie expozície možným alergénom a senzitizujúcim faktorom v domácom a pracovnom prostredí. Nevyhnutné je zistiť a kvantifikovať údaj o fajčení (aj u bývalých fajčiarov).

Fyzikálne vyšetrenie pacienta s miernym stupňom závažnosti astmy v bezpríznakovom období nemusí zachytiť žiadne odchýlky od normy. V čase záchvatu však zachytáva typickú konštelácíu príznakov pri celkovej inšpekcii a nálezov na hrudníku. Objektivizujeme **dyspnoe**, ktoré môže narúšať aj reč, **tachypnoe**, zapájanie akcesórnych dýchacích svalov, vťahovanie jugula. Distančne môže byť počuteľné pískanie pri dýchaní. Známkou akútne vzniknutej hyperinflácie pľúc je **hypersonórny poklep** hrudníka. Pri auskultácii pľúc je typicky prítomné nápadne **predĺžené expírium** a vezikulárne dýchanie s difúzne prítomnými bronchitickými vedľajšími fenoménmi, **piskotmi a vrzgotmi**. Známkami veľmi ťažkého záchvatu s bezprostredným ohrozením života sú **cyanóza**, **tachy- alebo bradykardia**, **poruchy vedomia** (zmätenosť alebo somnolencia), auskultačne na hrudníku obojstranné vymiznutie dýchacích fenoménov pri veľmi malých dýchacích exkurziách v dôsledku extrémnej hyperinflácie (**„tichý hrudník“**).

Funkčné vyšetrenie pľúc

V dôsledku štrukturálnych zmien v rámci zápalu a remodelácie je porušená funkcia dýchacích ciest a pľúc. Funkčným vyšetrením pľúc testujeme prítomnosť nasledujúcich čŕt porušenej funkcie: bronchiálnu obštrukciu, jej reverzibilitu, variabilitu a bronchiálnu hyperreaktivitu.

S prítomnosťou symptómov koreluje prítomnosť **bronchiálnej obštrukcie** pri spirometrickom vyšetrení. Aj keď intenzita symptómov je daná skôr veľkosťou a rýchlosťou poklesu ventilačných parametrov, než ich absolútnou hodnotou (pacient s neúplne reverzibilnou obštrukciou môže byť adaptovaný na „svoju“ najlepšiu hodnotu, ktorá je stále v pásme obštrukcie), v zásade platí, že **niet symptomatickej astmy bez obštrukcie** (táto však nemusí byť prítomná v bezpríznakovom období). Prítomnosť **obštrukčnej ventilačnej poruchy** testujeme **manévrom úsilného výdychu** pri **spirometrickom vyšetrení**. V dôsledku predĺženého exspíria zaznamenávame pokles jednosekundového objemu úsilného výdychu (forced expiratory volume in one second, FEV_1) pri zachovanej alebo menej výrazne zníženej úsilnej vitálnej kapacite (forced vital capacity, FVC). Výsledkom je **zníženie pomeru FEV_1/FVC**, pričom jeho hodnota pod 0,7 je diagnostickým kritériom obštrukcie

(u mladších pacientov je v praxi potrebné prihliadnuť už na zníženie pomeru FEV_1/FVC pod dolný limit normálu, aj keď je jeho hodnota ešte nad 0,7). Vyšetrenie je nevyhnutné v čase diagnostiky ochorenia a opakovane pri každom prehodnotení stavu (napr. po exacerbácii, alebo pri zmene liečby). Hodnoty pľúcnych objemov a ich vzájomného pomeru môžu byť v čase medzi záchvatmi u pacientov s ľahkým až miernym stupňom závažnosti astmy normálne. U pacientov s významnou prestavbou dýchacích ciest a trvale prítomnou istou mierou obštrukcie je pre porovnanie progresie v čase nevyhnutné brať do úvahy **post-bronchodilatačné hodnoty** týchto parametrov. Hodnoty namerané pri príležitostných vyšetreniach bez ohľadu na aktuálnu bronchodilatačnú liečbu môžu byť veľmi variabilné.

Vyšetrenie **reverzibility obštrukcie** vykonávame po štandardizovanom podaní dvoch vdychov inhalačného bronchodilatancia s rýchlym nástupom účinku (***salbutamol***). Pri opakovaní manévra úsilného výdychu o 20 – 30 minút po podaní lieku zaznamenávame vzostup FEV_1 o minimálne 12% alebo o 200 ml (niekedy aj niekoľkonásobne viac). Takýto dôkaz reverzibility je nevyhnutný pre postavenie diagnózy bronchiálnej astmy! Reverzibilitu obštrukcie nepreukážeme, ak pri bazálnom vyšetrení nie je zaznamenaná obštrukcia (normálne hodnoty v čase stabilného ochorenia). Nemusí byť zachytená ani u astmatika s trvale prítomnou obštrukciou v období, kedy je práve na „svojich“ maximálnych hodnotách. Preto je potrebné reverzibilitu obštrukcie vyšetrovať opakovane. Dochádza tiež ku reverzibilite klinických prejavov – ústupu auskultačného nálezu a úľave od symptómov.

Variabilitu obštrukcie (pozorovateľnú aj pri často opakovaných spirometrických vyšetreniach) je výhodné detegovať pomocou jednoduchého zariadenia **peak-flow metra**. Umožňuje meranie vrcholového výdychového prietoku vzduchu (peak expiratory flow, PEF) technicky nenáročným spôsobom, a preto využiteľným aj na monitorovanie aktivity ochorenia v domácom prostredí. Hodnoty PEF sa každodenne zaznamenávajú, ešte výhodnejšie je mať záznam z dvoch meraní (ráno a večer). Aktuálna hodnota PEF vypovedá o aktuálnej úrovni kontroly astmy, **diurnálna variabilita PEF**, vypočítaná ako $(PEF_{večerná} – PEF_{ranná}) / (PEF_{večerná} + PEF_{ranná}) \times 200$ (v %) svojím vzostupom predpovedá blížiacu sa exacerbáciu. Variabilita jednej hodnoty PEF medzi viacerými po sebe idúcimi dňami, vypočítaná ako $(PEF_{max} – PEF_{min}) / PEF_{min} \times 100$ (v %) väčšia ako 20% je typická pre diagnózu bronchiálnej astmy. Súčasne prítomnú variabilitu symptómov pomáha odhaliť **denník** astmatika.

Objektívnou metódou na dôkaz **bronchiálnej hyperreaktivity**, teda zvýšenej citlivosti dýchacích ciest na inhalačné podnety, sú **bronchokonstrikčné testy**. Priamy bronchokonstrikčný podnet v nich predstavuje metacholín (rovnako ako acetylcholín) alebo histamín, medzi nepriame podnety patrí napríklad fyzická námaha. Testy sú vhodné

u pacientov so symptómami poukazujúcimi na možnú astmu, avšak s normálnymi hodnotami spirometrických parametrov. Po získaní bazálnej spirometrie aplikujeme stúpajúce koncentrácie provokujúceho činidla, ktoré pacient inhaluje po dobu 2 minút (tidal breathing method) alebo jeho stúpajúce dávky pre jednotlivý nádych (dozimetrická metóda) a po každej aplikácii opakujeme spirometrické vyšetrenie. Test je pozitívny pri poklese FEV_1 o 20%, pričom odčítame podľa použitej metódy buď provokujúcu koncentráciu (PC_{20}) alebo provokujúcu dávku (PD_{20}). Negatívny test aj po dosiahnutí maximálnej užívanej koncentrácie, resp. dávky má vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu, teda prakticky vylučuje diagnózu bronchiálnej astmy a je potrebné pátrať po inom vysvetlení príznakov.

Laboratórne a pomocné vyšetrenia

V diferenciálnom krvnom obraze u astmatikov charakteristicky nachádzame zvýšený počet aj percentuálne zastúpenie **eozinofilných leukocytov** (tieto však po ovplyvnení liečbou môžu byť aj normálne). Užitočným ukazovateľom systémovej aktivity astmatického zápalu je stanovenie **eozinofilového kationického proteínu** (ECP). Pomocný význam má stanovenie **celkovej koncentrácie imunoglobulínu E** (IgE), ak existuje predpoklad alergického IgE-mediovaného typu astmy.

Alergologické vyšetrenie má rozhodujúci význam pri identifikácii špecifických spúšťačov – alergénov – u pacientov s alergickým typom astmy. K základným používaným vyšetreniam patria **kožné „prick“ testy** na jednotlivé alergény. V sére je možné stanovenie **špecifických IgE-protilátok** voči konkrétnym alergénom. Niekedy jednoznačnú príčinnú súvislosť medzi potvrdeným alergénom a astmatickými prejavmi potvrdí až expozičný alebo eliminačný test.

Meranie **frakčnej exkrécie oxidu dusnatého** vo vydychovanom vzduchu (FeNO) odráža **aktivitu zápalu v dýchacích cestách**. Pri neliečenej, alebo nedostatočne kontrolovanej astme sú hodnoty, vyjadrené v jednotkách ppb (parts per billion) aj niekoľkonásobne zvýšené. Pre svoju jednoduchosť a možnosť opakovania je vyšetrenie vhodné aj na monitorovanie efektu protizápalovej liečby. Zložitejším nástrojom na posúdenie aktivity zápalu v dýchacích cestách je **cytológia indukovaného spúta**, ktorá môže zachytiť nápadnú eozinofíliu, prípadne neutrofíliu v dýchacích cestách.

Zadopredná röntgenová snímka hrudníka sa vykonáva vždy pri vstupnom pneumologickom vyšetrení, ako aj **pri objavení sa nových, alebo zhoršení existujúcich respiračných symptómov**. Nie je však prínosná pre potvrdenie diagnózy bronchiálnej astmy. Jej význam spočíva v odlíšení chorobných stavov, ktoré môžu akútnym vznikom alebo

zhoršením dyspnoe napodobňovať (alebo u už diagnostikovaných astmatikov komplikovať) bronchiálnu astmu: pneumotorax, pneumónia, kardiogénny pľúcny opuch, či pľúcne tumory, najmä komplikované pleurálnym výpotkom alebo atelektázou.

Otorinolaryngologické vyšetrenie môže odhaliť ďalšie rizikové alebo spúšťacie faktory či charakteristické pridružené ochorenia (chronickú alergickú rinitídu, nosové polypy, adenoidné vegetácie).

Bakteriologické vyšetrenie spúta je prínosné pre cielenú liečbu infekčnej exacerbácie astmy, **sérologické vyšetrenie** na prítomnosť protilátok voči atypickým patogénom pomáha odhaliť infekcie mikroorganizmami s možným podielom na patogenéze astmy (Chlamydophila pneumoniae a Mycoplasma pneumoniae).

Pri exacerbáciách astmy a kumulácii záchvatov má zásadný význam **vyšetrenie krvných plynov a acidobázickej rovnováhy v artériovej krvi**. Pri klinických prejavoch respiračnej insuficiencie (viď vyššie) alebo pri transkutánnej saturácii hemoglobínu kyslíkom pod 90% (s použitím pulzoximetra) je dôkazom akútnej **respiračnej insuficiencie** pokles parciálneho tlaku kyslíka v artériovej krvi ($PaO_2 < 8$ kPa). Parciálny tlak oxidu uhličitého býva spočiatku znížený (hypokapnia) pri hyperventilácii, normokapnia pri ťažkej hypoxémii je už varovnou známkou rozvíjajúceho sa globálneho respiračného zlyhávania, o ktorom hovoríme pri hyperkapnii ($PaCO_2 \geq 6$ kPa). Rozvíja sa acidóza (pokles pH vnútorného prostredia na hodnoty 7,35 a nižšie), z príčin metabolických (hypoxia tkanív s produkciou laktátu) aj respiračných (retencia CO_2).

Diferenciálna diagnóza

Akútne vzniknuté alebo **akútne zhoršené dyspnoe** pri iných ochoreniach musí byť odlíšené od bronchiálnej astmy. Mnohé z nasledujúcich stavov sa môžu vyskytnúť aj u diagnostikovaného astmatika a v tom prípade je potrebné ich odlíšiť od astmatického záchvatu.

Ochorenia pľúc a pohrudnice, pri ktorých je odlišný fyzikálny nález na hrudníku a diagnóza býva zrejmá z röntgenovej snímky hrudníka, predstavujú najmä **pneumotorax, pneumónie, pleurálny výpotok** a **atelektáza**. Dôležité v diferenciálnej diagnostike je tiež odlíšenie bronchiálnej astmy od iných typov zápalových ochorení dýchacích ciest s obštrukciou pri spirometrickom vyšetrení, ako je **chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), bronchiektázie, cystická fibróza**. Porovnanie nálezov pri dvoch najčastejších a najvýznamnejších ochorení s bronchiálnou obštrukciou, astmy a CHOCHP, je uvedené v Tab. 1.1. Vzácnejšími príčinami epizodickej expiračnej dýchavice až **exspiračného**

stridoru sú lokalizované patologické procesy vo veľkých dýchacích cestách, ktoré nemusia byť priekazné na röntgene hrudníka, ako cudzie teleso, endobronchiálny tumor (aj benígny!) alebo dysfunkcia hlasivkových väzov. Je potrebné na nich myslieť vždy pri neočakávane slabom, až chýbajúcom efekte antiastmatickej liečby.

Ochorenia srdca a ciev, ako **ľavokomorové srdcové zlyhávanie** a **pľúcna tromboembólia**, sa môžu manifestovať akútne zhoršenou dýchavicou. Pri zlyhávaní ľavej komory na röntgene hrudníka pozorovať kardiomegáliu a obraz pľúcnej stázy, diagnostika sa opiera o echokardiografické vyšetrenie. Charakteristický obraz vymiznutia cievnej kresby v niektorom z pľúcnych lalokov (Westermarkov príznak) poukazuje na pľúcnu tromboembóliu, tento však môže aj chýbať. Embolizáciu do niektorej z vetiev pľúcnice potvrdí angiografické vyšetrenie pomocou počítačovej tomografie.

Tabuľka 1.1. Diferenciálna diagnóza astmy a CHOCHP

	ASTMA	**CHOCHP**
Začiatok	Často v detstve alebo v mladosti (môže v akomkoľvek veku)	Neskorý stredný až starší vek
Fajčenie	Často (no nie nevyhnutne) nefajčiari	Väčšinou fajčiari
Kašeľ	Dráždivý	Produktívny (spútum)
Dyspnoe pri námahe	Variabilné Ovplyvniteľné liečbou	Trvale prítomné Progreduje napriek liečbe
Nočné symptómy	Časté	Zriedkavé
Reverzibilita obštrukcie	Prítomná	Malá alebo žiadna
Variabilita obštrukcie	Výrazná	Neprítomná
Bronchiálna hyperreaktivita	Prítomná	Obvykle nevyšetrovaná pre prítomnosť obštrukcie
Alergologické testy	Často pozitívne	Často negatívne
FeNO	Zvýšené	Normálne
Cytológia spúta	Eozinofília	Neutrofília
RTG hrudníka	Normálne	Emfyzém

KLASIFIKÁCIA ASTMY

Astmu možno klasifikovať z rôznych pohľadov. **Etiologické triedenie** („extrinsic“ – alergická a „intrinsic“ – nealergická astma) nemožno použiť ako primárne, pretože etiológia a patofyziológia astmy sú komplexné a u väčšiny jedincov s astmou sa uplatňujú viaceré mechanizmy, z ktorých časť nepoznáme. Základné princípy liečby sú však na etiológii nezávislé a sú rovnaké u všetkých pacientov. Klasifikácia astmy je vypracovaná v záväznom dokumente Globálnej iniciatívy pre astmu (Global Initiative for Asthma, GINA) a je pravidelne aktualizovaná panelom odborníkov.

Základná klasifikácia vychádza z klinického stavu **pred začiatkom dlhodobej liečby**. Závažnosť ochorenia sa hodnotí podľa:

- intenzity a frekvencie denných a nočných príznakov (a potreby užívania záchranných liekov)
- intenzity a frekvencie exacerbácií ochorenia
- stupňa postihnutia pľúcnych funkcií
- obmedzenia aktivity (akejkoľvek – osobnej, pracovnej...).

Tab. 1.2 uvádza klasifikáciu astmy podľa stupňa závažnosti, na základe klinických príznakov a funkčného vyšetrenia pľúc pred liečbou.

Ako **intermitentnú astmu** hodnotíme stav, keď denné symptómy sú prítomné menej ako raz za týždeň, nočné symptómy menej ako dvakrát mesačne, exacerbácie sú mierne a krátke a hodnoty FEV_1 alebo PEF sú nad 80% referenčných hodnôt a variabilita PEF alebo FEV_1 je menšia ako 20%. **Sezónna astma** (príznaky súvisia so sezónnym výskytom alergénov, zvyšnú časť roka sú príznaky mierne alebo žiadne) sa často nesprávne klasifikuje ako intermitentná astma. Ak sú ťažkosti častejšie ako je charakteristické pre intermitentnú astmu, treba stav hodnotiť (minimálne počas sezóny) ako perzistujúcu astmu.

Tabuľka 1.2. Klasifikácia astmy podľa stupňa závažnosti

Príznaky a pľúcne funkcie / Typ astmy		**Denné príznaky**	**Nočné príznaky**	**FEV_1 a PEF**
Intermitentná		zriedkavé, ľahké exacerbácie, normálne funkcie pľúc medzi epizódami	≤2-krát mesačne	≥80% RH variabilita < 20%
Perzistujúca	**Ľahká**	> 1-krát týždenne, ale nie denne, normálne funkcie pľúc medzi epizódami	> 2-krát mesačne	≥80% RH variabilita 20-30%
	Stredne ťažká	> 1-krát týždenne	≥1-krát týždenne	60-80% RH variabilita > 30%
	Ťažká	každodenné príznaky, exacerbácie časté, obmedzenie fyzickej aktivity	časté	≤60% RH variabilita > 30%

Perzistujúca ľahká astma má prítomné symptómy častejšie ako raz za týždeň, ale nie denne a nie viackrát denne. Exacerbácie môžu ovplyvňovať aktivitu a spánok pacienta a nočné symptómy sú častejšie ako dvakrát mesačne. Hodnoty FEV_1 alebo PEF sú nad 80% referenčnej hodnoty a variabilita PEF alebo FEV_1 je medzi 20 – 30%.

Perzistujúca stredne ťažká astma má prítomné denné symptómy, nočné symptómy sú častejšie ako raz za týždeň a exacerbácie môžu ovplyvňovať dennú aktivitu a spánok. Pacient má zvýšenú spotrebu uvoľňovačov a funkčné vyšetrenie pľúc (FEV_1, PEF) je v rozmedzí medzi 60 – 80% referenčných hodnôt. Variabilita FEV_1 alebo PEF je väčšia ako 30%.

Perzistujúca ťažká astma je najzávažnejším stupňom; denné symptómy limitujú fyzickú aktivitu chorého a vyskytujú sa časté výrazné zhoršenia – exacerbácie. Hodnoty FEV_1 alebo PEF sú pod 60% referenčných hodnôt a variabilita PEF alebo FEV_1 je väčšia ako 30%.

Táto klasifikácia opisuje **dlhodobý stav** mimo akútneho zhoršenia. Na zaradenie do vyššieho stupňa závažnosti ochorenia stačí, ak je splnené len jedno z kritérií klasifikácie astmy. Pacient klasifikovaný do ktorejkoľvek kategórie (vrátane intermitentnej astmy) môže dostať ťažký, život ohrozujúci záchvat!

Podrobná a presná klasifikácia astmy je východiskom pre správny a efektívny manažment ochorenia. Cieľom liečby a manažmentu astmy je dosiahnuť a udržať klinickú kontrolu nad ochorením, teda minimalizáciu príznakov a obmedzenia aktivity. Astmu je preto možné tiež klasifikovať **podľa stupňa kontroly** (kontrolovaná, čiastočne kontrolovaná, nekontrolovaná).

U niektorých pacientov nedosiahneme potrebnú úroveň kontroly astmy ani pri intenzívnej a dlhodobej liečbe – takýchto pacientov je 5-10 %. V takom prípade hovoríme o **ťažko liečiteľnej astme** (podrobnejšie v kapitole liečba astmy). Ako **labilná** (*brittle asthma*), prípadne **život ohrozujúca astma** (*near-fatal asthma*) sa niekedy nazývajú prípady ťažko liečiteľnej astmy, pri ktorých je priebeh veľmi premenlivý, nestabilný a u pacienta sa vyskytujú opakované ťažké záchvaty a faktory predisponujúce k zlej terapeutickej odpovedi.

LIEČBA ASTMY

Farmakologická liečba

Cieľom liečby astmy je dosiahnuť a udržať klinickú kontrolu ochorenia. Prípravky na liečbu astmy delíme na lieky kontrolujúce astmu (kontrolóry) a na uvoľňovače. U dospelých možno antiastmatickú liečbu podať rôznymi spôsobmi – inhalačne, perorálne alebo parenterálne (subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne). Hlavnou výhodou **inhalačnej liečby** je, že lieky sa dostávajú do dýchacích ciest priamo, čím dochádza k ich vyššej koncentrácii lokálne, pri nižšom riziku systémových vedľajších účinkov.

Kontrolóry sú lieky určené na každodenné dlhodobé užívanie; ich úlohou je udržať astmu klinicky stabilizovanú prostredníctvom **protizápalového pôsobenia**. **Inhalačné glukokortikosteroidy (ICS)** sú v súčasnosti najúčinnejšou protizápalovou liečbou perzistujúcej astmy. Samotné, alebo v kombinácii s inými kontrolórmi ich musí pravidelne užívať každý pacient, klasifikovaný na akomkoľvek stupni závažnosti perzistujúcej astmy! Jednotlivé ICS sa líšia z hľadiska účinnosti a biologickej dostupnosti. Tab. 1.3 ukazuje príklady a ekvipotentné dávky niektorých ICS, používaných v liečbe astmy.

Tabuľka 1.3. Príklady ekvipotentných denných dávok inhalačných glukokortikosteroidov pre dospelých

Liek	Nízka denná dávka (µg)	Stredná denná dávka (µg)	Vysoká denná dávka (µg)
Beklometazón	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budezonid	200-400	>400-800	>800-1600
Ciklezonid	80-160	>160-320	>320-1280
Flutikazón	100-250	>250-500	>500-1000

Poznámky:
- Po dosiahnutí kontroly astmy treba dávku titrovať na **minimálnu** potrebnú na udržanie kontroly, čím sa znižuje možnosť nežiaducich účinkov.
- **Vyššie dávky nemusia byť automaticky efektívnejšie**, ale je vyššia pravdepodobnosť, že sa budú spájať s vyšším rizikom nežiaducich účinkov. U pacientov ktorí potrebujú vysoké dávky dlhšie, treba posúdiť **alternatívu kombinácie kontrolórov**.

Dlhodobá liečba (viac ako 2 týždne) **systémovými** perorálnymi **glukokortikosteroidmi** (napr. ***prednizón***) môže byť nevyhnutná v prípade ťažkej nekontrolovanej astmy, ale jej využitie limitujú významné vedľajšie účinky. Zahŕňajú osteoporózu, artériovú hypertenziu, tzv. cushingoidný vzhľad (mesiačikovitá tvár, centrálna obezita s chudými končatinami, hirzutizmus), diabetes, supresiu osi hypotalamus-hypofýza, kataraktu, glaukóm, atrofiu kože vedúcu k tvorbe podkožných strií, myopatiu, vredovú chorobu gastroduodéna a psychické poruchy. Podávané dlhodobo vo vysokej dávke pôsobia imunosupresívne a zvyšujú riziko aktivácie latentných infekcií (tuberkulóza, herpes zoster). **Vždy, ak je to možné, uprednostňujeme na dosiahnutie kontroly ICS.**

Dlho pôsobiace inhalačné β_2-mimetiká (long-acting beta-agonists, LABA), ku ktorým patria ***formoterol*** a ***salmeterol***, sa nemajú používať ako monoterapia astmy, pretože tieto lieky **samé nedokážu ovplyvniť zápal** prítomný pri astme. **Najúčinnejšie sú v kombinácii s ICS,** a to pri nižšej dávke ICS než ICS samé. **Kombinovaná liečba ICS+LABA je liečbou voľby** u dospelých pacientov s bronchiálnou astmou. Vyššia účinnosť

kombinovanej liečby viedla k vývoju **fixných kombinácií v jednom inhalátore**, ktoré poskytujú súčasne ICS aj LABA (napr. ***budezonid*** + ***formoterol*** alebo ***flutikazón*** + ***salmeterol***). Liečba inhalačnými LABA zapríčiňuje málo systémových vedľajších účinkov, ako sú stimulácia kardiovaskulárneho systému, tras kostrových svalov a hypokaliémia.

K **modifikátorom leukotriénov** zaraďujeme antagonisty receptora pre cysteinylové leukotriény – ***montelukast, zafirlukast*** a inhibítory 5-lipoxygenázy (***zileuton***). Modifikátory leukotriénov sú podávané perorálne, majú malý bronchodilatačný efekt, znižujú však príznaky vrátane kašľa **redukciou zápalu** v dýchacích cestách. Ich účinok je však slabší ako účinok ICS a nemôžu túto liečbu nahradiť. Použité ako **prídavná liečba** môžu napomôcť zníženiu dávky ICS alebo zlepšiť kontrolu astmy u pacientov, ktorých astma nie je kontrolovaná. ***Teofylín*** je bronchodilatačná látka, používaná v perorálnych kapsulách s riadeným uvoľňovaním, ktoré sú určené na dávkovanie jeden alebo dvakrát denne. Môže byť vhodný ako prídavná liečba u pacientov, u ktorých nedošlo ku kontrole astmy pomocou ICS. Vedľajšie účinky teofylínu, najmä pri vysokých dávkach sú časté a zahŕňajú gastroezofágový reflux, hnačky, srdcové arytmie a kŕče. Úloha **kromónov** (***kromoglykát sodný*** a ***nedokromil***) je v dlhodobej liečbe astmy u dospelých limitovaná. Protizápalový účinok týchto látok je obmedzený a sú menej účinné ako nízka dávka ICS. **Anti-IgE liečba** (***omalizumab***) je určená pre pacientov s ťažkou alergickou astmou a vysokou hladinou cirkulujúcich protilátok IgE. Pri liečbe astmy s výraznou alergickou zložkou alebo alergickými komorbiditami (chronická alergická rinokonjunktivitída) majú významné miesto moderné **H_1-antihistaminiká**. Potenciálnym vedľajším účinkom niektorých z týchto prípravkov môže byť sedácia. Poznanie kauzálneho alergénu (je však možné len zriedkavo) umožňuje použitie **špecifickej alergénovej imunoterapie**. K nežiaducim prejavom patrí možnosť anafylaxie až úmrtia pri podaní alergénu.

Uvoľňovače sú lieky používané podľa potreby pri ťažkostiach; účinkujú rýchlo a dokážu zvrátiť bronchokonstrikciu, čím zabezpečia úľavu od príznakov. **Rýchlo účinkujúce inhalačné β_2-mimetiká** (short-acting beta-agonists, SABA) predstavujú najúčinnejšie lieky na zvládnutie akútneho bronchospazmu. Sú liekmi prvej voľby na úľavu od prejavov astmy v stabilnom období, počas akútnych exacerbácií, aj na podanie pred námahou indukovanou bronchokonstrikciou. Patrí sem ***salbutamol***, ***terbutalín***, a ***fenoterol***. SABA by sa mali používať podľa potreby **v najnižšej možnej dávke a frekvencii podávania**. **Zvýšená spotreba** – užívanie častejšie ako 2x v týždni na úľavu príznakov (nie v prevencii námahou provokovaného bronchospazmu) – **je varovaním, že kontrola astmy sa zhoršuje** a znamená

nutnosť zahájiť alebo zintenzívniť protizápalovú liečbu. Pri užívaní SABA sa aj pri štandardnej dávke môžu vyskytnúť vedľajšie účinky – tremor a tachykardia, avšak zvyčajne ich pacienti pozorujú až pri častom a opakovanom podávaní. Pri pravidelnom podávaní hrozí strata účinku v prieduškách, a zároveň riziko kardiálnych nežiaducich účinkov stúpa (potenciálne až fatálna arytmia!). **Anticholínergický** bronchodilatačný liek, inhalačný ***ipratropium bromid***, je pri astme menej účinnou uvoľňovacou liečbou než SABA. Maximálny bronchodilatačný efekt možno dosiahnuť pri súčasnom podaní so SABA.

Záchranné podanie systémových glukokortikosteroidov (krátkodobé – menej ako dva týždne) pri exacerbácii astmy má na rozdiel od dlhodobého podávania zriedkavé nežiaduce účinky. Nemajú okamžitý bronchodilatačný efekt! Maximum účinku systémových glukokortikosteroidov pri akútne zhoršenej astme sa dostaví až za 4-6 hodín. Preferuje sa perorálna liečba (***prednison***, ***metylprednisolon***), ktorá je rovnako efektívna ako intravenózne podanie ***hydrokortizónu***. Na úľavu od príznakov astmy sa môže použiť aj krátkodobo pôsobiaci intravenózny ***teofylín***.

Manažment a prevencia astmy

Astmu je možné efektívne kontrolovať pomocou farmakologických postupov, ktoré potlačia a zvrátia zápal a zároveň liečia bronchokonstrikciu a s ňou spojené príznaky. Okrem toho však zlepšiť kontrolu astmy a znížiť potrebu záchrannej medikácie pomáhajú ďalšie opatrenia, najmä zabránenie expozície spúšťačom a monitorovanie priebehu ochorenia nielen lekárom, ale aj samotným pacientom.

Včasný liečebný zásah, teda navýšenie kontrolnej liečby na základe varovného zhoršenia monitorovaných parametrov (variabilita PEF) ešte pred rozvojom akútneho zhoršenia predstavuje **self-manažment** astmy. Účinný manažment astmy vyžaduje vytvorenie **partnerstva** medzi **pacientom** s astmou a jeho **lekárom**. Vyžaduje dôkladnú **edukáciu** o charaktere diagnózy, rozdiele medzi kontrolujúcimi a záchrannými liekmi, spôsobe použitia inhalačných pomôcok, prevencii príznakov a záchvatov, poznanie signálov zhoršenia a nácvik krokov, ktoré je potrebné podniknúť, i to, ako a kedy vyhľadať lekára. **Liečbu je potrebné postupne kontinuálne upravovať** na základe aktuálnych zmien v kontrole stavu astmy. Ak astma nie je pod kontrolou, je treba liečbu **intenzifikovať** až na úroveň pri ktorej sa choroba dostane pod kontrolu. Ak sa kontrola astmy udrží počas minimálne troch mesiacov, možno **zvážiť postupnú redukciu** liečby. **Uvoľňovač na rýchlu úľavu od príznakov musí mať pacient k dispozícii na každom stupni liečby**. Dlhodobé **monitorovanie** je podmienkou zabezpečenia kontroly nad astmou a nastavenia liečby na najnižší možný stupeň, čím sa

minimalizujú náklady a maximalizuje bezpečnosť liečby. **Nekontrolovaná astma môže viesť k exacerbácii**, preto treba za účelom obnovy kontroly nad ochorením podniknúť okamžité opatrenia.

Zníženie expozície spúšťačom príznakov astmy, napríklad ukončenie fajčenia, zníženie expozície pasívnemu fajčeniu, ukončenie expozície škodlivinám pracovného prostredia a vynechanie potravín a liekov, ktoré sú známe ako spúšťače príznakov, zlepšuje kontrolu astmy a znižuje potrebu medikácie. V prípade alergénov (pele, roztoče, plesne), vírusových infekcií a škodlivín v životnom prostredí je potrebné realizovať opatrenia na redukovanie kontaktu s týmito spúšťačmi. Keďže však úplné vyhýbanie sa týmto spúšťačom často nie je možné, lieky na dosiahnutie kontroly astmy majú svoju nezastupiteľnú úlohu. Niektoré **lieky** môžu exacerbovať astmu. Kyselina acetylsalicylová a ďalšie nesteroidové antiflogistiká môžu spôsobiť ťažké exacerbácie a pacienti s anamnézou reakcie na tieto lieky sa im musia úplne vyhýbať. Betablokátory (perorálne aj očné) môžu vyvolať bronchospazmus a pri ich podávaní pacientom s astmou je nevyhnutný prísny lekársky dohľad. **Emočný stres** môže viesť k exacerbácii astmy primárne preto, že extrémne prejavy emócií (smiech, plač, hnev alebo strach) môžu viesť k hyperventilácii a hypokapnii, ktoré môžu spôsobiť zúženie dýchacích ciest. Je však dôležité si uvedomiť, že astma nie je primárne psychosomatickým ochorením. **Rinitída, sinusitída a polypóza** sa často vyskytujú spolu s astmou a je potrebné ich liečiť. **Gastroezofágový reflux** môže spúšťať astmu, najmä u detí a astma sa niekedy zlepší po úprave refluxu. Veľa žien udáva, že sa ich astma zhorší v čase **menštruácie** a zdokumentovali sa aj predmenštruačné exacerbácie. Podobne sa astma môže zlepšiť, zhoršiť alebo ostať bez zmeny počas **tehotenstva**.

Liečba exacerbácií astmy

Exacerbácie astmy (astmatické záchvaty alebo akútna astma) sa prejavujú ako **epizódy progresívneho zhoršenia dýchavice, kašľa, pískania na hrudníku alebo tiesne na hrudníku** alebo ako ich kombinácia. Častá je **respiračná insuficiencia**. Exacerbácie vznikajú zvyčajne postupne, ale u časti pacientov môže byť nástup veľmi rýchly. Exacerbácie **sú charakterizované poklesmi** expiračného prietoku vzduchu, ktorý možno kvantifikovať meraním pľúcnych funkcií (**PEF** alebo **FEV_1**).

Závažnosť exacerbácie (tab. 1.4) určuje spôsob vedenia liečby – ambulantne, s hospitalizáciou na štandardnom lôžku alebo na pracovisku intenzívnej starostlivosti. Primárna liečba exacerbácií zahŕňa **opakované podanie rýchlo účinkujúcich inhalačných bronchodilatancií**, skoré nasadenie **systémových glukokortikosteroidov** a suplementáciu

kyslíka. V priebehu liečby monitorujeme príznaky závažnosti, najmä frekvenciu pulzu a dýchania, hodnotu PEF a saturáciu hemoglobínu kyslíkom pulzoximetricky. Cieľom liečby je čo najrýchlejšie uvoľniť obštrukciu dýchacích ciest, odstrániť hypoxémiu a zabrániť relapsom. Po prepustení by mal byť pacient počas nasledujúcich týždňov pravidelne kontrolovaný špecialistom až kým nedosiahne nad astmou dostatočnú kontrolu.

V prípade **ľahkej – stredne ťažkej exacerbácie** je najefektívnejším postupom ako dosiahnuť rýchlu reverzibilitu obštrukcie dýchacích ciest **opakované podanie SABA** (2-4 vdychy každých 20 minút počas prvej hodiny). Po prvej hodine závisí dávka β_2-mimetika od závažnosti exacerbácie. Pri liečbe exacerbácie je potrebné podať systémové **perorálne glukokortikosteroidy (záchranné podanie)**.

Ťažké exacerbácie sú potenciálnym rizikom ohrozenia života a vyžadujú prísne sledovanie na pracovisku **intenzívnej medicíny**. Súčasne s rýchlym začatím liečby treba odobrať stručnú anamnézu a realizovať fyzikálne vyšetrenie. Anamnéza má zahŕňať: čas nástupu, závažnosť a trvanie príznakov (vrátane obmedzenia fyzickej námahy a porúch spánku), aktuálne užívané lieky vrátane predpísanej dávky a inhalačnej pomôcky a odpoveď na túto liečbu. Fyzikálne vyšetrenie má za cieľ zhodnotiť závažnosť exacerbácie posúdením schopnosti pacienta dokončiť vetu, pulzovej frekvencie, zapojenia pomocných dýchacích svalov a ďalších signálov uvedených v tabuľke 4. Treba identifikovať všetky faktory komplikujúce stav (napr. pneumónia, atelektáza, pneumotorax). Vždy vyšetríme **saturáciu kyslíka v artériovej krvi** a ak to stav pacienta dovolí, realizujeme **funkčné vyšetrenie** (PEF, FEV_1), optimálne ešte pred začiatkom liečby. Hodnota PaO_2 počas **vyšetrenia krvných plynov** v artériovej krvi pod 8 kPa a normálne alebo zvýšené $PaCO_2$ (nad 6 kPa), indikujú prítomnosť respiračného zlyhania

Nasledujúce lieky sa zvyčajne podávajú súčasne, aby sme dosiahli čo najrýchlejšie ukončenie exacerbácie. **Kyslík** podávame až do dosiahnutia saturácie ≥90%, a to nosovými okuliarmi alebo maskou. U pacientov s ťažkou obštrukciou dýchacích ciest sa hodnota $PaCO_2$ môže zhoršiť pri saturácii kyslíka blížiacej sa 100% ! **Rýchlo účinkujúce inhalačné β_2-mimetiká (SABA)** treba podávať v pravidelných intervaloch inhalačne. Subkutánne alebo intramuskulárne podanie **adrenalínu** môže byť indikované na akútnu liečbu anafylaxie a alergického angioedému, ale nie je rutinne indikované počas exacerbácií astmy. Kombinácia nebulizovaného SABA s anticholínergikom (***ipratrópium bromid***) môže poskytnúť lepšiu bronchodilatáciu než každý z uvedených liekov samostatne. Pre slabší bronchodilatačný účinok a závažnejšie nežiaduce účinky v porovnaní so SABA má ***teofylín*** minimálnu úlohu v manažmente akútnej astmy. **Systémové glukokortikosteroidy** urýchľujú ústup exacerbácie,

možné je perorálne aj intravenózne podanie. Pre hospitalizovaných pacientov je adekvátna denná dávka 40-80 mg ***metylprednizolónu*** v jednej dennej dávke, alebo 200-400 mg ***hydrokortizónu*** v rozdelených dávkach, obvykle nie dlhšie ako 7 dní. Intravenózny ***magnézium sulfát*** sa nepoužíva na rutinnú liečbu exacerbácií astmy, ale môže pomôcť u niektorých pacientov, ktorí nereagovali na úvodnú liečbu.

Tabuľka 1.4. Exacerbácie astmy – klasifikácia podľa závažnosti

	Ľahká	**Stredne ťažká**	**Ťažká**	**Život ohrozujúca**
Dýchavica (prítomná pri)	chôdza pacient si môže ľahnúť	Reč uprednostňuje sedenie	v pokoji sedí zhrbene v predklone	sedí / stojí a opretý o ruky zapája všetky pomocné dýchacie svaly
Rozprávanie	vo vetách	krátke slovné spojenia	Slová	nedokáže hovoriť
Zmena správania	môže byť agitovaný	zvyčajne agitovaný	zvyčajne agitovaný	ospalý alebo zmätený
Frekvencia dýchania	zvýšená	Zvýšená	často>30/min	môže sa spomaľovať, hrozí zástava
Pomocné dýchacie svaly a **vťahovanie jugula**	zvyčajne nie	zvyčajne áno	zvyčajne áno	paradoxné torako-abdominálne pohyby
Piskoty	stredne intenzívne, často len na konci expíria	Hlasné	zvyčajne hlasné	Neprítomné („tichý hrudník“)
Frekvencia srdca	normálna (<100)	Tachykardia	Tachykardia	bradykardia
Pulsus paradoxus	neprítomný	môže byť prítomný	často prítomný	neprítomnosť môže znamenať slabosť respiračných svalov
Úvodné PEF (alebo FEV_1) % náležitej alebo % osobného maxima	≥70%	40-60%	< 40% (nemusí sa dať zmerať)	< 20% (zvyčajne nie je možné zmerať)
PaO_2 (bez kyslíka) a/alebo **$PaCO_2$**	normálne test zvyčajne nie je potrebný <6 kPa	>8 kPa <6 kPa	<8 kPa možná cyanóza > 6 kPa	možné respiračné zlyhanie
Sat O_2% (bez kyslíka)	>95%	91-95%	<90%	<90%

Anafylaxia je život ohrozujúcim stavom, ktorý môže vyvolať prejavy astmy, aj komplikovať priebeh astmy. Pravdepodobnosť anafylaxie treba zvážiť v každej situácii, keď sa podávajú biologické látky, najmä parenterálne. Príklady dokumentovaných príčin anafylaxie zahŕňajú podanie alergénových extraktov pri imunoterapii, potravinovú alergiu (orechy, ryby, mušle, vajcia, mlieko), aplikáciu vakcín, bodnutie hmyzom, hypersenzitivitu na latex a lieky a fyzické cvičenie. K rýchle sa rozvíjajúcim príznakom anafylaxie patria začervenanie, svrbenie, urtikária, angioedém, postihnutie horných a dolných dýchacích ciest (stridor, dýchavica, pískanie, apnoe), nevoľnosť, synkopa, hypotenzia a gastrointestinálne príznaky (nauzea, zvracanie, kŕče, hnačky). V prípade predpokladu, že súčasťou astmatického záchvatu je anafylaxia, **adrenalín** je bronchodilatačnou látkou voľby. Rýchla liečba anafylaxie – kyslík, intramuskulárny adrenalín, intravenózny hydrokortizón, antihistaminikum, zabezpečenie dýchacích ciest a intravenózne podanie tekutín – je vitálna.

Prevencia opakovania anafylaxie spočíva v identifikácii príčiny a v edukácii pacienta, a tiež v predpísaní adrenalínového autoinjektora.

2 CHRONICKÁ OBŠTRUKČNÁ CHOROBA PĽÚC

Chronická obštrukčná choroba pľúc

- je chronické progresívne **zápalové** ochorenie dýchacích ciest a pľúc s málo reverzibilnou bronchiálnou **obštrukciou, deštrukciou pľúcneho parenchýmu** a mimopľúcnymi prejavmi
- diagnóza sa opiera o anamnézu **expozície inhalovaným škodlivým časticiam alebo plynom** (najčastejšie pri fajčení), symptómy progresívnej námahovej **dýchavice** a **kašľa** a **funkčné vyšetrenie pľúc** (spirometria, bronchodilatačný test, bodypletyzmografia)
- v liečbe CHOCHP má dôležitý význam ukončenie expozície inhalovaným škodlivinám (**odvykanie od fajčenia**), **farmakoterapia** (preferované **inhalačné** podanie), **respiračná fyzioterapia**, v štádiu respiračnej insuficiencie dlhodobá **oxygenoterapia**, je možné zvážiť **transplantáciu pľúc**
- k inhalačne podávaným farmakám patria bronchodilatačne (krátko- alebo dlhodobo) pôsobiace **β_2-mimetiká** a **anticholinergiká**, ktoré kombinujeme navzájom, ako aj s protizápalovo pôsobiacimi **glukokortikosteroidmi**, perorálne sú podávané **teofylíny** a protizápalovo pôsobiaci inhibítor fosfodiesterázy ***roflumilast***
- **exacerbáciu CHOCHP** signalizuje **zhoršenie symptómov** (dyspnoe, zvýšenie množstva produkovaného spúta a zmena jeho farby) **nad rámec dennej variability**, pri liečbe exacerbácie je dôležité **krátkodobé podanie systémových kortikosteroidov**, navýšenie **bronchodilatačnej liečby**, zabezpečenie **ventilácie**, zváženie podania **antibiotík** a podporná liečba

DEFINÍCIA A VÝSKYT

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je chronické, pomaly progredujúce ochorenie charakterizované obmedzením prúdenia vzduchu dýchacími cestami (**obštrukčná ventilačná porucha**), ktoré nie je úplne reverzibilné. Má zvyčajne progresívny vývoj a je spojené s abnormálnou **zápalovou odpoveďou dýchacích ciest** na dlhodobé vdychovanie škodlivých častíc, plynov alebo aerosólov, ako aj s **deštrukciou pľúcneho parenchýmu**, pričom podiel oboch procesov je u jednotlivých pacientov rôzny. Na závažnosti klinického obrazu ochorenia sa môžu podieľať aj **extrapulmonálne (mimopľúcne) prejavy**.

Podľa aktuálnych odhadov má diagnózu CHOCHP celosvetovo 600 miliónov osôb. Je **druhou najrozšírenejšou neinfekčnou chronickou chorobou** na ktorú trpí 4 – 10 % obyvateľov Zeme. Prevalencia CHOCHP na Slovensku sa pohybuje u populácie nad 40 rokov veku na úrovni okolo 5 %.

ETIOPATOGENÉZA

Rizikové faktory pre vznik a manifestáciu ochorenia rozdeľujeme na faktory prostredia (exogénne) a faktory podmieňujúce vnímavosť jednotlivca (endogénne). K najvýznamnejším faktorom vonkajšieho prostredia patrí **fajčenie** tabaku a výrobkov z neho (najrozšírenejšie cigariet). Úhrnnú expozíciu počas života jednotlivca môžeme kvantifikovať v tzv. balíčko-rokoch (pack-years) na základe anamnestických údajov ako súčin počtu rokov fajčenia a množstva denne vyfajčených cigariet (v balíčkoch, jeden balíček = 20 cigariet). K expozícii vdychovaným škodlivým časticiam a plynom môže ďalej dochádzať pri znečistenom ovzduší v životnom a pracovnom prostredí (vrátane pasívneho fajčenia) a v rozvojovom svete pri využívaní tuhých palív (dreva) na kúrenie a varenie v zle vetraných jednoduchých obydliach. O individuálnej vnímavosti jednotlivca ku vdychovaným škodlivinám rozhoduje **genetická výbava**, predovšetkým gény pre súčasti metabolických dráh detoxikácie a metabolizmu cudzorodých látok (xenobiotík) či antioxidatívnu obranu. V prevažnej väčšine prípadov ide o interakciu väčšieho počtu génov tzv. malého účinku s faktormi vonkajšieho prostredia, čiže podobne ako v prípade ďalších neinfekčných civilizačných ochorení má aj CHOCHP **multifaktoriálnu etiológiu**. Výnimku predstavuje iba jediná doteraz identifikovaná monogénová porucha, vedúca k rozvoju prejavov kompatibilných s CHOCHP – deficiencia α-1-antitrypsínu, ktorá sa vyskytuje vzácne a zodpovedá iba za zlomok diagnostikovaných prípadov CHOCHP. K ostatným rizikovým faktorom na strane jednotlivca patrí narušený rast a vývin pľúc, recidivujúce infekcie dýchacích ciest, nižší socio-ekonomický status a vnímavejšie na vdychované škodliviny je ženské pohlavie.

Chronická obštrukčná choroba pľúc postihuje výlučne dospelých s anamnézou dlhodobej expozície inhalovaným toxickým tuhým časticiam alebo plynom. Následkom ich pôsobenia sa rozvíja **chronický zápal** dýchacích ciest. Zápalový infiltrát steny dýchacích ciest obsahuje T-lymfocyty s prevahou $CD8^+$ populácie a makrofágy, v lumene a v bronchiálnych žliazkach je prítomné veľké množstvo **neutrofilov**, dochádza ku zvýšenej

expresii zápalových mediátorov ako napr. interleukínu-8, TNF-α a chemotakticky pôsobiaceho leukotriénu B_4. Súčasne so zápalovým procesom v patogenéze CHOCHP pôsobia ďalšie dva mechanizmy: **nerovnováha proteináz a antiproteináz** v pľúcach a **oxidatívny stres**, t. j. nerovnováha oxidantov a antioxidatívnych mechanizmov. Oxidanty – bioreaktívne formy kyslíka a dusíka – sa dostávajú do pľúc z exogénnych zdrojov (cigaretový dym, znečistenie ovzdušia) a sú tiež produkované endogénne zápalovými bunkami. Oxidanty sú spúšťačmi transkripcie pro-zápalových génov, a zároveň znižujú schopnosť antiproteináz chrániť tkanivá pred deštrukčným pôsobením proteolytickej aktivity proteináz. Táto má za následok deštrukciu pľúcneho parenchýmu s rozvojom postihnutia jeho štruktúry – vznik **emfyzému**. Súčasne sa rozvíja ochorenie najmenších dýchacích ciest s prejavmi zápalu a fibrózy, čím dochádza k ich zužovaniu a pri strate elasticity emfyzémom poškodených alveolárnych sept až k narušeniu schopnosti udržať ich priesvit otvorený počas výdychu (**obštruktívna bronchiolitída**). Obe zložky postihnutia štruktúry pľúc a dýchacích ciest bývajú zastúpené v rôznom pomere a odrážajú sa v narušení ich funkcie. To je možné detegovať ako obmedzenie prietoku vzduchu (**obštrukčná ventilačná porucha**) a zvýšenie reziduálneho objemu vzduch v pľúcach na konci výdychu (**pľúcna hyperinflácia**) pri funkčnom vyšetrení pľúc. V dôsledku chronického zápalu dýchacích ciest je prítomná **hypersekrécia hlienu a ciliárna dysfunkcia**. Obštrukčná ventilačná porucha spolu s hyperinfláciou pľúc bezprostredne súvisia s abnormalitami výmeny plynov v pľúcach a porušenou ventilačno-perfúznou rovnováhou. Postupne sa prehlbuje hypoxémia a objavuje sa hypoxemická a neskôr **hypoxemicko-hyperkapnická respiračná insuficiencia**. Hypoxémia je stimulom pre hypoxickú pľúcnu vazokonstrikciu a prestavbu pľúcnych tepien vedúcu k **pľúcnej hypertenzii** a manifestácii zlyhávania pravej srdcovej komory (**cor pulmonale chronicum**).

V priebehu CHOCHP sa objavujú obdobia vystupňovania ťažkostí a závažného zhoršenia funkcie pľúc, označované ako **exacerbácie**. Majú nepriaznivý dopad na funkčný stav a kvalitu života pacienta a sú spojené so zvýšeným rizikom úmrtia. Medzi faktory, vyvolávajúce exacerbácie, patria infekcie respiračného traktu (baktériové, vírusové) – asi v polovici prípadov, ďalej znečistenie ovzdušia, chladné a sychravé počasie, smog, či vynechanie liečby.

Systémové, extrapulmonálne prejavy CHOCHP sa dávajú do súvislosti s tzv. systémovým zápalom, pri ktorom môžeme detegovať zvýšené počty zápalových buniek a zvýšené koncentrácie zápalových mediátorov, ako napr. C-reaktívny proteín, v cirkulujúcej krvi. Priamym dôsledkom je úbytok telesnej hmotnosti (**kachexia**) a dysfunkcia kostrových

svalov. Mechanizmus systémového zápalu sa pravdepodobne podieľa aj na častom výskyte pridružených ochorení – **komorbidít** u pacientov s CHOCHP, ako sú kardiovaskulárne ochorenia, osteoporóza, anémia, metabolický syndróm a diabetes, depresia a kognitívne poruchy a pľúcny karcinóm.

DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNA DIAGNÓZA

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie

Klinický vývoj CHOCHP často prebieha skryto a u mnohých pacientov je choroba rozpoznaná až v pokročilom štádiu. Hlavným príznakom je postupne progredujúca **dýchavica pri námahe**, avšak práve vo včasnejších štádiách pacient (najmä so sedavým spôsobom života) nemusí dosahovať stupeň námahy, potrebný na manifestáciu ťažkostí. V neskorých štádiách je dyspnoe prítomné už pri minimálnej námahe, spojenej s vykonávaním základných každodenných činností. Dýchavica pri námahe, prípadne pocit **tlaku alebo tiesne na hrudníku** a pískanie sú následkom obštrukcie dýchacích ciest a narušenej výmeny plynov.

Intolerancia fyzickej námahy nemusí byť podmienená iba ventilačnou limitáciou, u jednotlivých pacientov sa na nej môže v rozličnej miere podieľať aj kachexia a dysfunkcia kostrového svalstva, alebo manifestácia pravokomorového srdcového zlyhávania.

Produktívny kašeľ je manifestáciou chronického zápalu na úrovni dýchacích ciest. Chronická bronchitída je definovaná ako kašeľ s vykašliavaním spúta najmenej tri mesiace v roku počas dvoch alebo viac po sebe nasledujúcich rokov. Chronická bronchitída a emfyzém, vyvolaný fajčením, sú dva typické klinické stavy, ktoré bývajú v rôznej miere pozorovateľné u pacientov s CHOCHP. Emfyzém je definovaný patologicko-anatomicky ako trvalé rozšírenie vzdušných priestorov v pľúcach distálne od terminálnych bronchiolov, spojené s deštrukciou ich stien.

Exacerbácia CHOCHP je akútnou príhodou, vyskytujúcou sa (aj opakovane) v priebehu chronického ochorenia. Charakterizuje ju náhle zhoršenie chronicky prítomných symptómov (dyspnoe, zvýšenie množstva produkovaného spúta a zmena jeho farby) nad rámec ich dennej variability, trvajúce viac ako dva dni, ktoré si spravidla vyžaduje prechodné zintenzívnenie liečby nad rámec dlhodobej pravidelnej medikácie. Počas exacerbácie sa prechodne môže objaviť aj ďalšia, nová symptomatológia (horúčka, bolesť na hrudníku, hlienová sekrécia z nosa a iné).

Fyzikálne vyšetrenie pacienta s miernym stupňom závažnosti CHOCHP v bezpríznakovom období nemusí zachytiť žiadne odchýlky od normy. V pokročilejších štádiách objektivizujeme pri celkovom vyšetrení **dyspnoe**, zapájanie akcesórnych dýchacích svalov, **cyanózu**, u časti pacientov pokles hmotnosti až **kachektizáciu**, u iných naopak nárast hmotnosti v dôsledku **opuchového stavu** pri zlyhávaní pravej komory. Pri vyšetrení hrudníka si všímame **súdkovitý tvar** pri pokročilom emfyzéme, perkusiou zisťujeme **hypersonórny poklep**. Pri auskultácii pľúc je typicky prítomné nápadne **predĺžené expírium** a vezikulárne dýchanie môže byť difúzne oslabené pri dominantnom emfyzéme, alebo s difúzne prítomnými bronchitickými vedľajšími fenoménmi, **piskotmi a vrzgotmi**.

Funkčné vyšetrenie pľúc

Definícia ochorenia vyžaduje **pre potvrdenie diagnózy dôkaz málo reverzibilnej**, trvale prítomnej **obštrukčnej ventilačnej poruchy** pomocou **funkčného vyšetrenia pľúc**. Prítomnosť **obštrukčnej ventilačnej poruchy** zisťujeme **manévrom úsilného výdychu** pri **spirometrickom vyšetrení**. V dôsledku predĺženého expíria zaznamenávame pokles jednosekundového objemu úsilného výdychu (forced expiratory volume in one second, FEV_1) pri zachovanej alebo menej výrazne zníženej úsilnej vitálnej kapacite (forced vital capacity, FVC). Výsledkom je **zníženie pomeru FEV_1/FVC**, pričom jeho hodnota **pod 0,7 je diagnostickým kritériom prítomnosti bronchiálnej obštrukcie** napĺňajúcej definíciu CHOCHP. Hodnotenie **závažnosti bronchiálnej obštrukcie sa opiera o hodnoty FEV_1** vyjadrené percentom náležitej hodnoty, pričom však kritérium prítomnosti obštrukcie musí byť vždy naplnené (Tab. 2.1). Pri spirometrickom vyšetrení za účelom potvrdenia diagnózy CHOCHP je nevyhnutné brať do úvahy **post-bronchodilatačné hodnoty** týchto parametrov (t.j. najvyššie dosiahnuté hodnoty, ktoré sú však pri CHOCHP vždy v pásme bronchiálnej obštrukcie, nie je možné zlepšenie do normy, na rozdiel od bronchiálnej astmy). Preto u doposiaľ neliečeného pacienta hodnoty FEV_1 a pomeru FEV_1/FVC odčítame po realizácii **bronchodilatačného testu** (bližšie v kapitole Bronchiálna astma). Samotný test je u mnohých pacientov s CHOCHP negatívny (t.j. dochádza len k minimálnej, alebo žiadnej bronchodilatácii), nie je to však podmienkou – u menšej časti pacientov pozorujeme výraznejšiu bronchodilatačnú odpoveď (CHOCHP s črtou bronchiálnej hyperreaktivity, alebo prekryvný syndróm CHOCHP a bronchiálnej astmy). **Bodypletyzmografické vyšetrenie** (metóda funkčného vyšetrenia pľúc, umožňujúca hodnotiť celý objem vzduchu v hrudníku pomocou zmien tlaku pri dýchaní v hermeticky uzatvorenej kabíne) môže v pokročilých štádiách objektivizovať trvalé **zvýšenie reziduálneho objemu** vzduchu v pľúcach – **pľúcnu**

hyperinfláciu, ktorá predstavuje funkčný dôsledok emfyzému. Strata elastického napätia pľúc pri emfyzéme môže vyústiť do kolapsu dýchacích ciest počas expíria, čo vedie k dynamickej hyperinflácii (ďalšiemu, reverzibilnému navýšeniu reziduálneho objemu napr. pri zvýšených ventilačných nárokoch pri námahe) a následne k zvýšeniu práce, vynaloženej na dýchanie.

Funkčné vyšetrenie pľúc je nevyhnutné v čase diagnostiky ochorenia a opakovane pri každom prehodnotení stavu (napr. po exacerbácii, alebo pri zmene liečby). Hodnoty funkčných parametrov (u pacienta s nastavenou bronchodilatačnou liečbou ich považujeme za post-bronchodilatačné) majú pri CHOCHP tendenciu časom sa progresívne zhoršovať. Postupná strata pľúcnych funkcií môže mať za následok rozvoj trvalej, chronickej **respiračnej insuficiencie**, ktorú detekujeme **vyšetrením krvných plynov** (Astrup) v artériovej krvi. Ako skríningovú metódu na detekciu zníženej saturácie hemoglobínu kyslíkom je možné využiť **transkutánne pulzoximetrické vyšetrenie**.

Pomocné vyšetrenia

Zadopredná röntgenová snímka hrudníka sa vykonáva vždy pri vstupnom pneumologickom vyšetrení, ako aj **pri objavení sa nových, alebo zhoršení existujúcich respiračných symptómov**. Nie je potrebná pre potvrdenie diagnózy CHOCHP, avšak zobrazuje **typické rádiologické nálezy**, kompatibilné s diagnózou **emfyzému** (rarefakcia cievnej kresby, prípadne prítomnosť emfyzémových búl, inspiračné postavenie rebier, nižšie uložené bránice so sploštením klenby), prípadne **pľúcnej hypertenzie** (rozšírené, prominujúce pľúcne artérie, vyklenutie pravej srdcovej komory). Jej ďalší význam spočíva v odlíšení chorobných stavov, ktoré môžu akútnym vznikom alebo zhoršením dyspnoe napodobňovať (alebo u už diagnostikovaných pacientov komplikovať) CHOCHP: pneumotorax, pneumónia, kardiogénny pľúcny opuch, či pľúcne tumory, najmä s pleurálnym výpotkom alebo atelektázou. Presnejšiu kvantifikáciu miery postihnutia pľúcneho parenchýmu emfyzémom umožňuje **počítačová tomografia s vysokým rozlíšením (HRCT)**, ktorá je prínosná aj v detekcii možnej prítomnosti bronchiektázií.

Bakteriologické vyšetrenie spúta je prínosné pre cielenú liečbu infekčnej exacerbácie CHOCHP, sérologické vyšetrenie na prítomnosť protilátok voči atypickým patogénom, prípadne virologické vyšetrenie napomáha odhaliť infekcie mikroorganizmami s možným podielom na prejavoch exacerbácie (Chlamydophila pneumoniae a Mycoplasma pneumoniae, respiračné vírusy).

Diferenciálna diagnóza ochorení s prítomnosťou bronchiálnej obštrukcie je uvedená v kapitole Bronchiálna astma.

KLASIFIKÁCIA CHOCHP

Klasifikácia CHOCHP je založená na kombinovanom hodnotení intenzity **symptómov**, častosti výskytu **exacerbácií** a stupňa závažnosti **bronchiálnej obštrukcie** (Tab. 2.1).

Pri hodnotení intenzity symptómov sa alternatívne využíva buď hodnotenie jediného – najzávažnejšieho – symptómu, ktorým je dyspnoe, alebo hodnotenie viacerých prítomných symptómov. Intenzita dyspnoe sa hodnotí podľa stupňa námahy, pri ktorom sa už objavuje dýchavica, na päťstupňovej škále mMRC (modified Medical Research Council; 0 – dyspnoe len pri výraznej námahe, 1 – rýchla chôdza po rovine alebo do kopca, 2 – chôdza po rovine v pomalšom tempe ako ostatní ľudia, alebo s prestávkami, 3 – nutnosť zastaviť po 100-150 m chôdze po rovine, 4 – dyspnoe pri minimálnej námahe, opustení domu). Dotazník CAT (COPD Assessment Test) posudzuje až osem rôznych aspektov kvality života u pacientov s CHOCHP. Intenzita symptómov sa zobrazuje na vodorovnej osi klasifikačnej schémy – vľavo nízka, vpravo vysoká (Tab. 2.2).

Na zvislej osi klasifikačnej schémy sa zobrazuje výška rizika (exacerbácií a mortality) pacientov s CHOCHP, na ktorú vplýva častosť výskytu exacerbácií v predošlom roku (0-1 – nízke riziko, 2 alebo viac – vysoké riziko).

Zohľadnením všetkých uvedených oblastí klasifikujeme pacienta s CHOCHP do jedného zo štyroch štádií ochorenia (A – nízke riziko, málo symptómov, B – nízke riziko, viac symptómov, C – vysoké riziko, málo symptómov, D – vysoké riziko, viac symptómov) a paralelne do jedného zo štyroch stupňov závažnosti bronchiálnej obštrukcie (označované arabskou číslicou 1 až 4).

Tabuľka 2.1. Klasifikácia závažnosti bronchiálnej obštrukcie pri CHOCHP
(na základe post-bronchodilatačných hodnôt; vysvetlenie skratiek v texte)

1. Ľahká obštrukcia	$FEV_1/FVC < 0,7$ $FEV_1 \geq 80\%$ náležitej hodnoty
2. Mierna obštrukcia	$FEV_1/FVC < 0,7$ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ náležitej hodnoty
3. Ťažká obštrukcia	$FEV_1/FVC < 0,7$ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ náležitej hodnoty
4. Veľmi ťažká obštrukcia	$FEV_1/FVC < 0,7$ $FEV_1 < 30\%$ náležitej hodnoty

Tabuľka 2.2. Klasifikácia štádií CHOCHP, založená na kombinovanom hodnotení symptómov a rizika

C	**D**	≥2	Exacerbácie v poslednom roku
A	**B**	0-1	
mMRC 0-1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10		

LIEČBA CHOCHP

Odvykanie od fajčenia

Každému pacientovi s diagnostikovanou CHOCHP, ktorý naďalej fajčí, je potrebné ponúknuť intervenciu, namierenú proti tabakovej závislosti. V prvom kroku ju môže poskytnúť každý lekár, spravidla je to praktický lekár pre dospelých, alebo špecialista pneumológ. Ak pacient vyžaduje dlhodobú starostlivosť, môže byť následne poukázaný do niektorého zo siete poradenských centier pre odvykanie od fajčenia. Odporúčanie pre intervenciu prvého kontaktu je zhrnuté do piatich zásad, nazvaných „**5P“** (v angličtine „5A“), uvedených v Tab. 2.3.

Tabuľka 2.3. „5P“ – jednoduchá intervencia prvého kontaktu pri odvykaní od fajčenia	
Intervencia	Cieľ
1. Pýtaj sa (Ask)	Zistiť, či pacient naďalej fajčí
2. Poraď (Advise)	Zaujať jednoznačné stanovisko o škodlivosti fajčenia
3. Posúď (Assess)	Posúdiť pacientovu motiváciu prestať a ochotu spolupracovať
4. Pomôž (Assist)	Podporiť pacientovo rozhodnutie dostupnými postupmi
5. Plánuj (Arrange)	Pokračovať v sledovaní, plánovať ďalšie kontroly

Asi 5% fajčiarov dokáže prestať fajčiť z vlastného rozhodnutia bez akejkoľvek asistencie. S využitím dostupných intervencií sa však svojho zlozvyku dokáže úspešne zbaviť mnohonásobne vyššie percento fajčiarov. Pritom len asi pätine z nich sa to podarí na prvýkrát,

preto je potrebné intervenovať opakovane. V špecializovaných centrách sa kombinujú postupy **psychoterapie** (napr. kognitívne-behaviorálne techniky) a farmakoterapie. **Farmakologická liečba** využíva **náhrady nikotínu** (náplaste, žuvačky, pastilky) a non-nikotínové psychofarmaká, ktorých predstaviteľom je ***vareniklín***. Ten ovplyvňuje receptory v CNS, zodpovedné za pocity odmeňovania, spojené s navodením príjemného stavu po vyhovení nutkaniu na fajčenie.

Farmakologická liečba

Preferovanou aplikačnou formou farmakologickej liečby u pacientov s CHOCHP je **inhalačné podanie**. Využíva aplikáciu aerosólu („sprej“) alebo práškovej formy lieku priamo do dýchacích ciest. V inhalačnej forme sú prítomné **bronchodilatačne** pôsobiace farmaká a inhalačné **glukokortikosteroidy**, pri ktorých sa využíva ich protizápalové pôsobenie.

Bronchodilatanciá predstavujú **prvý krok** vo farmakologickej liečbe CHOCHP. Dochádza po nich ku subjektívnej úľave od dýchavice, zlepšeniu pľúcnych funkcií a tolerancie fyzickej námahy, a to aj napriek skutočnosti, vyplývajúcej z definície CHOCHP, že aj pri maximálnej bronchodilatácii vždy trvá prítomnosť obštrukčnej ventilačnej poruchy (môže byť miernejšieho stupňa). Nástup účinku môže byť rýchly, spojený spravidla s krátkym trvaním, alebo pomalší u dlhodobo (12 – 24 hodín) pôsobiacich liekov.

Krátko pôsobiace bronchodilatanciá, dávkované podľa potreby, sa využívajú pri ľahkom až miernom stupni bronchiálnej obštrukcie v prípade, ak sa symptómy objavujú len zriedka, a to počas fyzickej námahy väčšej intenzity. K dispozícii sú β_2-sympatikomimetiká, (***salbutamol, fenoterol***), parasympatikolytiká (***ipratrópium***), alebo ich kombinácia.

Ak sa symptómy objavujú často, prípadne už pri námahe, ktorá je bežná v situáciách každodenného života, je omnoho výhodnejšie použitie dlhodobo pôsobiacich bronchodilatancií. Do tejto skupiny patria β_2-sympatikomimetiká (***formoterol, salmeterol, indakaterol, olodaterol, vilanterol***) a parasympatikolytiká (***tiotrópium, aklidínium, umeklidínium, glykopyrónium***). U výrazne symptomatických pacientov je veľmi výhodné súčasné podávanie bronchodilatancia z jednej i druhej skupiny (sú dostupné fixné kombinácie v jednom inhalátore). Pri vystupňovaní symptómov ich dopĺňame podávaním krátko pôsobiacich bronchodilatancií. Alternatívnu možnosť predstavujú perorálne podávané retardované teofylínové preparáty.

U pacientov s vysokým rizikom exacerbácií (štádiá C a D) pridávame k pokračujúcej bronchodilatačnej liečbe inhalačné glukokortikosteroidy (***budesonid, flutikazón***) v samostatnom inhalátore alebo ako súčasť fixnej kombinácie s dlhodobo pôsobiacimi β_2-

sympatikomimetikami. Perorálne podávaný protizápalovo pôsobiaci inhibítor fosfodiesterázy-4, ***roflumilast***, je vhodný u častých exacerbátorov s fenotypom chronickej bronchitídy.

Ďalšie modality dlhodobej liečby

Fyzická aktivita pacientov je limitovaná vo všetkých štádiách CHOCHP, a jej zníženie sa spája s vyššou morbiditou a mortalitou chorých nezávisle od stupňa postihnutia pľúcnych funkcií. **Liečebná rehabilitácia** sa zameriava na udržanie funkčného stavu organizmu s cieľom čo najdlhšieho zachovania sebestačnosti pri základných denných aktivitách. Zahŕňa nielen respiračnú fyzioterapiu a dychovú gymnastiku (techniky zvládania dyspnoe, uľahčenie expektorácie), ale aj kondičné cvičenie (nordická chôdza, stacionárny bicykel), ergoterapiu s nácvikom bežných denných aktivít a adekvátnu výživu.

Chronická respiračná insuficiencia s hypoxémiou v artériovej krvi ($PaO_2 < 8{,}0$ kPa) napriek vyťaženej dlhodobej farmakologickej a nefarmakologickej liečbe predstavuje indikáciu na liečbu kyslíkom v režime **dlhodobej domácej oxygenoterapie**. V prípade súčasnej závažnej hyperkapnie ($PaCO_2 \geq 7{,}3$ kPa) pacient môže profitovať z dlhodobej **neinvazívnej ventilácie**.

V prípade zlyhávania funkcií pľúc aj napriek použitiu všetkých ostatných terapeutických možností je možné zvážiť **transplantáciu pľúc**.

Liečba exacerbácie CHOCHP

Prehĺbenie symptómov a zvýraznenie poruchy pľúcnych funkcií počas exacerbácie CHOCHP si vyžaduje prechodné zintenzívnenie liečby pridaním ďalších modalít navyše ku dlhodobej liečbe. Pridávame **inhalačné krátkodobo pôsobiace bronchodilatanciá**, jednak zo skupiny β_2-sympatikomimetík, ako aj parasympatikolytiká, ktoré možno aplikovať kontinuálne pomocou nebulizátora (odbúrava nároky na správnu inhalačnú techniku, ktorej pacient s vystupňovanou dýchavicou nie je schopný). Veľmi dôležitou pri zvládnutí exacerbácie je krátkodobá aplikácia **systémových glukokortikosteroidov** (perorálny ***prednizón*** alebo ***metylprednizolón***, parenterálny ***hydrokortizón***). Dĺžka ich podávania sa riadi aktuálnym klinickým stavom, obvykle je 5 až 7 dní, neprekračuje však 14 dní. Takéto krátkodobé podávanie nevedie k adrenálnej supresii a nevyžaduje si postupné vysadzovanie glukokortikoidov. Tretím pilierom liečby je **zabezpečenie respirácie**. V prípade akútnej hypoxemickej respiračnej insuficiencie je namieste oxygenoterapia (do zlepšenia výmeny krvných plynov, nejedná sa o dlhodobé podávanie). Preferovanou liečbou akútnej, alebo akútneho zhoršenia chronickej, respiračnej insuficiencie hyperkapnického typu pri CHOCHP

je **neinvazívna ventilácia dvojúrovňovým pozitívnym tlakom** (BiPAP). Pri ťažkých exacerbáciách, ak ani jeden z uvedených spôsobov nevedie ku korekcii respiračnej insuficiencie, je nevyhnutná **umelá pľúcna ventilácia**. Ďalšie modality liečby exacerbácií CHOCHP sú indikované vtedy, ak je to adekvátne klinickému stavu pacientov a nálezom pri pomocných vyšetreniach. **Antibiotiká** podávame, ak sú prítomné nálezy, svedčiace pre baktériovú etiológiu infekčnej exacerbácie (diskolorácia spúta, zvýšené laboratórne markery baktériového zápalu). Spravidla ich nasadzujeme empiricky, čo najskôr však liečbu upravujeme podľa výsledkov kultivačných vyšetrení. Nevyhnutná je korekcia porúch vodnej a elektrolytovej rovnováhy a odchýlok vnútorného prostredia, zabezpečenie výživy a prevencia tromboembolizmu.

3 PNEUMÓNIE A PLEURÁLNY SYNDRÓM

Pneumónia

- je **akútny zápalový proces** v oblasti respiračných bronchiolov, alveolárnych štruktúr a pľúcneho interstícia, vyvolaný najčastejšie **infekčným patogénom**, môže ísť aj o infekciu nadväzujúcu na **aspiráciu** do dolných dýchacích ciest, či **inhaláciu** rôznych substancií
- dominujúcimi príznakmi sú **kašeľ**, väčšinou produktívneho charakteru a **horúčka**, u časti pacientov môže byť prítomné aj **dyspnoe**, **pleuritická bolesť na hrudníku** a hemoptýza. Typickým auskultačným nálezom na pľúcach sú **vlhké prízvučné rachoty** nad miestom zápalovej infiltrácie, pri lobárnej pneumónii **trubicové dýchanie**
- diagnóza sa potvrdí **rtg vyšetrením hrudníka** (nové infiltratívne zatienenie v pľúcnom parenchýme, korešpondujúce s novovzniknutými subjektívnymi príznakmi a objektívnymi nálezmi), na identifikáciu vyvolávajúceho patogéna sú potrebné **mikrobiologické vyšetrenia**
- ťažiskom liečby je **antiinfekčná chemoterapia** (empirická kombinovaná antibiotická liečba komunitnej pneumónie a podľa výsledkov mikrobiologických vyšetrení následne cielená antibiotická, antivirotická, antimykotická alebo antiparazitárna liečba), doplnená o **symptomatickú liečbu** (antipyretiká, mukolytiká, rehydratácia, oxygenoterapia)
- **pleurálny syndróm** je komplex klinických príznakov spojený s prítomnosťou nadmerného množstva tekutiny v pleurálnej dutine, etiologicky pri rôznych stavoch (zápalové, nádorové, systémové príčiny). Diagnosticky musí byť overený **pleurálnou punkciou** s vyšetrením získaného punktátu (biochemickým, cytologickým, kultivačným), liečba závisí od základného vyvolávajúceho ochorenia

DEFINÍCIA A ROZDELENIE

Pneumónia je akútny zápalový proces v oblasti respiračných bronchiolov, alveolárnych štruktúr a pľúcneho interstícia. Príčinou pneumónie je najčastejšie infekčný patogén, avšak môže ísť aj o infekciu nadväzujúcu na aspiráciu do dolných dýchacích ciest, inhaláciu plynných substancií alebo aerosólov, reakciu na radiáciu alebo toxín. Vstup infekcie do pľúcneho parenchýmu je možný inhalačnou cestou, aspiráciou alebo hematogénnou diseminácíou z iného infekčného ložiska. Závažnosť priebehu pneumónie a sklon ku nepriaznivým komplikáciám sú modifikované celým radom rizikových faktorov, ako je vek, kardiovaskulárne a respiračné komorbidity (chronické srdcové zlyhávanie, chronická obštrukčná choroba pľúc, pľúcny karcinóm), fajčenie a imunodeficientné stavy (hematologické malignity, kortikoterapia, diabetes mellitus, malnutrícia, alkoholizmus a iné). Podľa údajov WHO sú pneumónie treťou najčastejšou príčinou úmrtí. Mortalita je vyššia u detí do 4 rokov a potom opäť stúpa s vekom po 60. roku.

Pneumónia nie je z etiopatogenetického hľadiska homogénnou nozologickou jednotkou. Podľa vyvolávajúceho infekčného patogéna je možné pneumónie rozdeliť na vírusové, bakteriálne, mykotické a parazitárne. Pre rozhodovanie o terapeutickom postupe sa však nevyhnutne musí zohľadniť skutočnosť, že až u približne 50% pneumónií sa etiologický agens nepodarí určiť. Pneumónie možno ďalej deliť podľa časového priebehu na akútne, rekurentné (na jednom alebo rôznych miestach) a chronické s rozvojom karnifikácie pľúcneho parenchýmu, či podľa patologicko-anatomického nálezu na lobárnu (krupóznu) pneumóniu, lobulárnu (tzv. bronchopneumóniu) a pneumóniu s prevažne intersticiálnym postihnutím (často pri vírusových). Z **klinicko-epidemiologického hľadiska** sa najčastejšie používa rozdelenie na pneumónie získané v komunite a nozokomiálne pneumónie.

Pneumónia získaná v komunite (community-acquired pneumonia, CAP) je zvyčajná pneumónia, ktorú získa v bežných životných podmienkach mimo nemocničného zariadenia osoba dovtedy zdravá, alebo osoba s komorbiditou. Táto skupina pneumónií je najčastejšia (až do 90% prípadov). **Nozokomiálna pneumónia** je pneumónia získaná v nemocničnom prostredí po uplynutí aspoň 48 hodín od začiatku hospitalizácie, a s jej manifestáciou, ktorá vzhľadom na svoj inkubačný čas, je potrebné počítať ešte 14 dní po prepustení pacienta zo zdravotníckeho zariadenia. Obzvlášť rizikovou skupinou sú pacienti, napojení na umelú pľúcnu ventiláciu, obvykle na oddeleniach intenzívnej medicíny s výskytom rezistentných nozokomiálnych patogénov, kedy hovoríme o tzv. ventilátorovej

pneumónii. Pre každý typ je charakteristické spektrum prevažujúcich patogénov, a tým aj racionálny výber empirickej antiinfekčnej liečby.

DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNA DIAGNÓZA

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie. Charakteristický je náhly vznik príznakov akútnej respiračnej infekcie. Najčastejším príznakom je **kašeľ**, ktorý môže byť spočiatku neproduktívny, neskôr sa často mení na produktívny. Expektorované spútum býva mukopurulentné, niekedy s drobnou hemoptýzou. Častá je **horúčka** s potením, v úvode býva triaška so zimnicou. Pri rozsiahlych pneumóniách alebo u osôb s pridruženými ochoreniami so zníženou funkčnou rezervou sa objavuje **dýchavica**. **Bolesť na hrudníku pleuritického charakteru** vzniká pri súčasnom postihnutí pohrudnice zápalovým procesom. K mimopľúcnym príznakom patria cefalea, artralgie, myalgie, dyspepsia, hepatálne, obličkové alebo myokardiálne postihnutie, splenomegália a pod. Často sa vyskytuje erupcia herpes labialis. Fyzikálne vyšetrenie objektivizuje febrility obvykle nad 38ºC, tachypnoe, facies pneumonica (febrilná tvár s cyanózou pier a našpúlenými ústami so zrýchleným dýchaním). Pri auskultácii pľúc býva dýchanie vezikulárne s počuteľnými vedľajšími dýchacími fenoménmi typicky charakteru **vlhkých prízvučných rachotov** – uvedený nález zodpovedá patomorfologickému obrazu bronchopneumónie. Pri lobárnej (krupóznej) pneumónii s konsolidáciou alveol celého pľúcneho laloka vedľajšie fenomény nepočuť (vzduch do alveol nevniká), je prítomné patologické **trubicové dýchanie**, možno zachytiť lokalizovaný skrátený poklep. Pri prevažujúcom intersticiálnom postihnutí môžu byť prítomné **krepitácie**. Niekedy je auskultačný nález chudobný, nenápadný, dokonca aj napriek rozsiahlym zápalovým infiltrátom.

Najčastejšími **komplikáciami pneumónie** sú pleuritída, parapneumonický pohrudnicový výpotok, ktorý sa ďalej môže komplikovať rozvojom empyému hrudníka, pľúcny absces a gangréna pľúc (charakteristický *foetor ex ore*). Rozsiahle, alebo komplikované pneumónie môžu vyústiť do **akútnej respiračnej insuficiencie**. Medzi celkové komplikácie pneumónie zaraďujeme sepsu a septický šok, obličkové zlyhanie a infarkt myokardu.

Pomocné a laboratórne vyšetrenia. Všetci pacienti s komunitnou pneumóniou by mali mať zrealizovanú **rtg snímku hrudníka** v zadoprednej projekcii, slúžiacu na overenie diagnózy ako aj na záchyt komplikácií (pleurálny výpotok, pľúcny absces, multilobárne

postihnutie). Rozhodnutie o hospitalizácii pacienta alebo o ambulantnej liečbe doposiaľ patrí k „umeniu lekára“ a nie sú preň striktné kritériá. V zásade však zohľadňuje závažnosť pneumónie a eventuálny rozvoj komplikácií, prítomnosť komorbidít a rizikových faktorov (najmä ich kumuláciu), ako aj nemedicínske pohnútky (sociálne pozadie, prianie pacienta).

U hospitalizovaných pacientov sa spravidla vykonáva rutinný hematologický a biochemický skríning, vyšetrenie krvných plynov a acidobázickej rovnováhy (Astrup) a základné vyšetrenie moču (chemicky) a močového sedimentu. Pri uvedených vyšetreniach spravidla nachádzame **laboratórne známky zápalu** (zvýšená sedimentácia erytrocytov, C-reaktívny proteín, prokalcitonín). V krvnom obraze býva leukocytóza s neutrofíliou a zvýšeným výskytom mladých, nesegmentovaných foriem polymorfonukleárov (posun doľava). Pri ťažkých pneumóniách môžeme zaznamenať **hypoxemickú respiračnú nedostatočnosť**, zmeny pH vnútorného prostredia, retenciu dusíkatých metabolitov (urey, kreatinínu), odchýlky mineralogramu, osmolality, glykémie, a iné.

Na dôkaz vyvolávajúceho patogéna sú k dispozícii viaceré **mikrobiologické a sérologické vyšetrovacie metódy**. Kultivačné vyšetrenie spúta je jednoduché, avšak vykašlané spútum je často kontaminované bakteriálnou flórou orofaryngu, takže reprezentatívnu vzorku sa darí získať iba v 20-30% prípadov. Pokiaľ pacient nevykašliava, je možné použiť metódy asistovanej expektorácie (expektoranciá, indukcia kašľa inhaláciou soľného roztoku). Orientačne možno spútum vyšetriť mikroskopicky, ofarbené farbením podľa Grama a farbením na acidorezistentné tyčinky podľa Ziehl-Neelsena. Potrebné je tiež založenie kultivácie na tuberkulózne mykobaktérie. Sérologickými metodikami sa vyšetrujú titre protilátok triedy IgM a IgG v sére, a to proti mykoplazmovým, legionelovým a chlamýdiovým antigénom a proti respiračným vírusom. Dynamiku titrov sledovaných protilátok sledujeme pri opakovanom odbere s odstupom 14 – 21 dní. Závažný priebeh pneumónie alebo chýbanie odpovede na iniciálnu liečbu sú popudom na zintenzívnenie snahy o etiologickú diagnózu s použitím invazívnych postupov. Pre získanie materiálu na určenie pôvodcu pneumónie je v takýchto prípadoch dôležitý odber bronchoalveolárneho výplachu pri **bronchoskopii**, pleurálna punkcia v prípade výpotku, a niekedy aj biopsia pľúcneho tkaniva. Pri predpokladanej bakteriémii alebo pri septických stavoch sa indikuje odber krvi na kultiváciu (hemokultúra). Na potvrdenie závažnej legionelovej infekcie bola vyvinutá metóda umožňujúca detekciu legionelového antigénu v moči.

LIEČBA

U všetkých pacientov s pneumóniou má byť **bezodkladne začatá iniciálna empirická antimikrobiálna liečba**, spektrom účinku pokrývajúca najvýznamnejšie prevažujúce patogény, so zohľadnením jednotlivých rizikových faktorov. Pri pneumóniách, získaných v komunite, ide o *Streptococcus pneumoniae* a o skupinu tzv. atypických patogénov, baktérií bez bunkovej steny, vyznačujúcich sa intracelulárnym parazitizmom (mykoplazmy, chlamýdie, legionely). Len v časti prípadov sa podarí identifikovať vyvolávajúceho agens a následne nasadiť cielenú antibiotickú liečbu podľa citlivosti.

Zároveň je potrebné v čase nasadenia liečby pneumónie rozhodnúť o možnosti ambulantnej liečby v domácom prostredí, alebo o nutnosti hospitalizácie, a to na štandardnom lôžkovom oddelení alebo na jednotke intenzívnej starostlivosti. Uvedené možnosti približne zodpovedajú rozdeleniu klinického priebehu pneumónií na ľahký, stredne závažný a ťažký. Na určenie závažnosti klinického priebehu pneumónie a tzv. **stratifikáciu rizika**, jestvuje viacero skórovacích systémov a škál. Zložitejšia, americká škála PSI (Pneumonia Severity Index) zohľadňuje vek, pohlavie, celý rad pridružených ochorení, klinických aj laboratórnych nálezov a má veľmi vysokú prognostickú prediktívnu hodnotu, jej širšie využitie v praxi však limituje pomerne väčšia časová náročnosť správneho vyhodnotenia. Príkladom na zjednodušenú klasifikačnú schému je nemecká škála CRB-65, ktorá hodnotí štyri výlučne klinické ukazovatele: C – „confusion“, prítomnosť alterácie vedomia; R – „respiratory rate“, tachypnoe s dychovou frekvenciou nad 30/min; B – „blood pressure“, hypotenzia menej ako 90/60 mmHg a 65 – vek nad 65 rokov. Výskyt každého z nich sa hodnotí bodom, pričom skóre 0 – 1 bod znamená nízke riziko s možnosťou ambulantnej liečby a 2 a viac bodov vysoké riziko s potrebou hospitalizácie. Okrem rýchleho zhodnotenia ďalšou výhodou je, že nevyžaduje žiadne laboratórne vyšetrenia, je však zaťažená značnou mierou nepresnosti.

Pneumokoková pneumónia

Najčastejšie dokazovaným patogénom pri pneumónii, získanej v komunite, je *Streptococcus pneumoniae* (označovaný ako pneumokok). Predpokladá sa, že je zodpovedný aj za najväčšiu časť pneumónií bez dôkazu etiologického agens. Na rozdiel od pyogénneho streptokoka – pôvodcu angíny – je pneumokok vo väčšine prípadov rezistentný na penicilín. V liečbe sa preto používajú širokospektrálne **aminopenicilíny** (***ampicilín***, ***amoxycilín***) vo vysokých dávkach, alebo lepšie **aminopenicilíny chránené inhibítormi beta-laktamáz**

(***ampicilín-sulbaktám***, ***amoxycilín-klavulanát***), eventuálne **cefalosporíny III. generácie** (***ceftriaxon***, ***cefotaxím***). Rovnako účinnou alternatívou sú zástupcovia novej generácie tzv. **antipneumokokových (respiračných) fluorochinolónov** (***levofloxacín***, ***moxifloxacín***), ktorých efekt je zvýraznený vlastnosťou dosahovať vyššie koncentrácie v mieste pôsobenia (alveolárna tekutina, makrofágy), než sú ich plazmatické koncentrácie.

Z terapeutického hľadiska je významné, že kmene pneumokokov s vysokým stupňom rezistencie voči základným penicilínovým antibiotikám sú zároveň rezistentné na cefalosporíny nižších generácií, makrolidy, doxycyklín a ko-trimoxazol. Uvedené kmene sa označujú súhrnným názvom *Drug-resistant Streptococcus pneumoniae* (DRSP). Nemalá časť z nich býva rezistentná tiež na fluorochinolóny prvého radu, reprezentované ciprofloxacínom. Aj DRSP sú však zatiaľ citlivé na vyššie uvedené skupiny antibiotík. Ako rezervné antibiotiká slúžia glykopeptid ***vankomycín*** a novovyvinutý oxazolidinón ***linezolid***. Spravidla však po rezervných antibiotikách nie je potrebné siahnuť ani pri pneumokokovej bakteriémii a sepse. Rezervné antibiotiká ostávajú vyhradené na liečbu pneumokokových meningitíd. Rizikovými faktormi, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť, že pôvodcom pneumónie je pneumokok typu DRSP, sú vek nad 65 rokov, antibiotická liečba akejkoľvek infekcie v predošlých troch mesiacoch, imunodeficientné stavy a viacpočetné komorbidity.

Pneumónie spôsobené atypickými patogénmi

Ako „atypické pneumónie“ boli tradične označované tie zápalové ochorenia pľúc, pri ktorých necharakteristický priebeh ochorenia (často prítomný neproduktívny kašeľ, subfebrility a nerespiračné príznaky – bolesti hlavy, artralgie, myalgie) a **nenápadný fyzikálny nález** na pľúcach nekorešpondujú s **rozsiahlym nálezom na rtg** pľúc. Pôvodcami väčšiny z nich sú tzv. atypické patogény – intracelulárne parazity (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila,* vzácne *Coxiella burnetii)* alebo respiračné vírusy. Termín „atypické pneumónie“ sa dnes už považuje za obsolentný, pretože **z klinického priebehu pneumónie nevyplýva jednoznačne jej pôvodca** a dokonca je možná aj koinfekcia typickým aj atypickým patogénom. **Iniciálna empirická liečba každej každej komunitnej pneumónie musí byť účinná voči typickým aj atypickým patogénom**, a to bez ohľadu na aktuálny klinický priebeh. Časť pneumónií, spôsobených atypickými patogénmi, môže mať aj ťažký priebeh perakútneho charakteru s možným rozvojom závažných komplikácií (vrátane syndrómu dychovej tiesne dospelých, ARDS). Infekcie atypickými patogénmi sa vyskytujú často v kolektívoch mladých ľudí (internáty, vojenské

útvary), kde môžu vznikať aj ich epidémie. Podiel výskytu pneumónií, spôsobených atypickými patogénmi, sa odhaduje na asi 40% všetkých pneumónií.

V liečbe pneumónií, vyvolaných atypickými patogénmi, sa odporúča podávanie antibiotík, ktoré penetrujú intracelulárne a interferujú s proteosyntézou mikroorganizmov. Do tejto skupiny antibiotík patria

1. **makrolidy** (základný ***erytromycín***, modernejšie ***spiramycín*** a ***klaritromycín*** s výhodnou farmakokinetikou a podstatne lepšou znášanlivosťou a **azalidový** derivát ***azithromycín***),

2. **tetracyklíny** (v klinickej praxi sa najviac využíva ***doxycyklín***), a

3. **fluorochinolóny** (staršiu generáciu predstavuje ***ofloxacín***, ***pefloxacín***, ***norfloxacín***, ***ciprofloxacín***, k novšej generácii patria už spomínané respiračné fluorochinolóny, účinné aj na pneumokoky).

Pseudomonádové pneumónie

Pri rozhodovaní o nasadení antimikrobiálnej liečby je potrebné osobitne zvážiť možnosť, či je pneumónia vyvolaná (aj s ko-infekciou) *Pseudomonas aeruginosa*. Rizikové faktory pre výskyt pseudomonádovej infekcie sú najmä štrukturálne zmeny dýchacích ciest a pľúc (bronchiektázie, cystická fibróza), systémová liečba glukokortikoidmi, širokospektrálna antibiotická liečba počas posledného mesiaca a malnutrícia. V prípade odôvodneného podozrenia liečebné režimy obsahujú niektoré z **antipseudomonádových beta-laktámových antibiotík** – ***ceftazidím***, ***imipeném-cilastatín***, ***meropeném***, ***piperacilín-tazobaktám***, ktoré sú zároveň výborne účinné aj na pneumokoky. V prípade alergie na beta-laktámy je alternatívou **monobaktám** ***aztreonam***. Liečba niektorým z uvedených beta-laktámových antibiotík je vždy kombinovaná s inou triedou antibiotika s antipseudomonádovým účinkom, obvykle sa pridáva **aminoglykozidové** antibiotikum ***gentamycín***, alebo antipseudomonádový **fluorochinolón** ***ciprofloxacín***.

Stratégia liečby pneumónie získanej v komunite

Pneumónie u pacientov s nízkym rizikom. U pacientov bez rizikových komorbidít v predchorobí, ak počas posledných troch mesiacov neužívali antibiotiká, je liečebným režimom prvej voľby v súlade cieľom pokryť pneumokoky bez predpokladanej antibiotickej rezistencie a atypické patogény **monoterapia** moderným **makrolidovým** preparátom ako ***klaritromycín*** alebo ***azitromycín***. Iba pri kontraindikácii makrolidu (alergia) je liekom druhej voľby ***doxycyklín***, s vyšším rizikom rezistencie u pneumokokov.

Pneumónie u pacientov s vysokým rizikom alebo ťažkým priebehom. Zvlášť máme na mysli riziko pre prítomnosť *pneumokoka typu DRSP* s potrebou adekvátne účinného liečebného režimu (je predpoklad rezistencie na makrolidy), ktorý navyše má obvykle dobrý klinický efekt aj na ďalšie pomerne časté respiračné patogény, ako *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* a iné. Rovnocennými alternatívami prvej voľby u nekomplikovaných rizikových pacientov sú **kombinácia antipneumokokového beta-laktámového antibiotika a makrolidu** alebo **monoterapia antipneumokokovým fluorochinolónom**. Ak je rizikovým faktorom pre rezistenciu pneumokoka predošlé užívanie antibiotík, vyberáme látku, ktorá ešte nebola aplikovaná. Zároveň preferujeme parenterálne podanie, s možnosťou prechodu na perorálnu formu po prvých 3 – 5 dňoch podávania. V prípade nedostupnosti alebo intolerancie makrolidu je prípustná **kombinácia antipneumokokového beta-laktámového antibiotika** a ***doxycyklínu***, ktorého nevýhodou je fotosenzibilizácia.

Pneumónie s ťažkým priebehom a s rizikom výskytu pseudomonádovej infekcie. Nasadzuje sa zásadne kombinovaná terapia obsahujúca **antipseudomonádové beta-laktámové antibiotikum** a **fluorochinolón**, prípadne aj s **aminoglykozidom** ***(gentamycín)***. Odporúčané liečebné režimy účinne pokrývajú aj *pneumokoky typu DRSP* a spektrum atypických patogénov.

Pneumónie vyvolané zriedkavými patogénmi

Po dôkaze etiologického agens a stanovení citlivosti sa antimikrobiálna liečba koriguje podľa výsledkov laboratórnych vyšetrení. Ak sa v prípade zlyhania iniciálnej empirickej liečby podarí dokázať **stafylokoky rezistentné voči prirodzeným penicilínom**, je namieste použitie **protistafylokokového antibiotika** (***meticilín, oxacilín***), v prípade infekcie meticilín-rezistentným kmeňom (MRSE) u rizikových skupín (osoby zo zariadení sociálnej starostlivosti a pod.) aplikovať rezervný glykopeptidový preparát – ***vankomycín*** alebo ***teikoplanín.*** Podobne u iných dokázaných patogénov je namieste nasadenie príslušnej špecifickej liečby, pokiaľ nebola obsiahnutá v empiricky nasadenej iniciálnej monoterapii alebo kombinácii. V prípade klinického podozrenia na **anaeróbnu infekciu**, alebo ak je dokázaná, súčasťou kombinovanej liečby je ***metronidazol***, alebo **linkozamidové antibiotikum *klindamycín***, rovnako aj pri vytvorení pľúcneho abscesu.

Pneumónia vyvolaná *Pneumocystis carinii* je častá u pacientov s HIV *(human immunodeficiency virus)* infekciou. Diagnostikuje sa cytologicky dôkazom cýst parazita

v bronchoalveolárnom výplachu. Špecifickú liečbu predstavuje ***pentamidín***, dostupný aj v podobe aerosolu, účinný je tiež ***ko-trimoxazol*** (*trimetoprim-sulfametoxazol*).

Pôvodcov mykotických pneumónií možno diagnostikovať kultivačným vyšetrením na mykózy alebo vizualizáciou súčastí huby v bioptickej vzorke. Niektoré mykotické infekcie, najmä u imunokompromitovaných pacientov s hematologickými malignitami, majú charakteristický obraz pri vyšetrení pľúc počítačovou tomografiou (CT), ktoré v takom prípade postačí na diagnostiku. Potrebné je nasadenie systémovej **antimykotickej liečby** (***amfotericín B***, ***vorikonazol***, ***kaspofungín***).

Pri vírusových pneumóniách sú z **antivírusovej liečby** k dispozícii staršie prípravky ***amantadín*** a ***rimantadín***, ktoré sú účinné voči vírusu chrípky typu A. Novšie **inhibítory neuraminidázy** ***zanamivir*** a ***oseltamivir*** sú účinné pri infekcii chrípkovým vírusom typu A *H1N1*. Pri preukázanej herpetickej nákaze je indikované podanie ***acykloviru***, cytolmegalovírusová infekcia u imunokompromitovaných chorých (napr. po transplantáciách orgánov) je liečená ***gancyklovirom***. Špecifická terapia však nie je známa proti najčastejším pôvodcom vírusových respiračných nákaz, akými sú *Rhinovirus, respiračný syncytiálny vírus (RS-vírus)* a *Adenovirus*.

Pôvodcom ochorenia prebiehajúceho spočiatku akútne pod obrazom lobárnej pneumónie môže byť aj *Mycobacterium tuberculosis* (kazeózna pneumónia, tzv. rýchla ftíza). Pri preukázanej tbc infekcii je nevyhnutné dlhodobé podávanie **antituberkulotík**.

Nozokomiálne pneumónie sú druhou najčastejšou infekciou ohrozujúcou hospitalizovaných pacientov v nemocničnom zariadení, a najčastejšou infekciou získanou na jednotkách intenzívnej starostlivosti a oddeleniach intenzívnej medicíny. Vo väčšej časti prípadov vznikajú u pacientov s **umelou pľúcnou ventiláciou** (ventilátorová pneumónia). Rozdeľuje sa na **včasnú** (do 5 dní od napojenia na ventilátor) a na **neskorú** infekciu. V prvých dňoch po napojení na umelú ventiláciu zvyčajne u inzultom oslabeného pacienta vzniká pneumónia spôsobená komunitne akvirovanou flórou dýchacích ciest – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Neskorá nákaza u ventilovaného pacienta má podstatne horšiu prognózu, väčšinou ide o typické nemocničné polyrezistentné kmene *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* a fungi. **U neventilovaných pacientov** prevažujú ako etiologické agensy gram-negatívne enterické baktérie, častý je súvis s **aspiráciou do dolných dýchacích ciest**.

Odporúčania pre liečbu nozokomiálnych pneumónií zdôrazňujú v prvom rade znalosť miestnych pomerov o epidemiológii a rezistencii mikroorganizmov. V zásade však najmä u ventilovaných pacientov neváhame s invazívnymi diagnostickými postupmi (získanie bronchoalveolárneho aspirátu bronchoskopicky, hemokultivácia). Empirická i následná špecifická antimikrobiálna liečba je **kombinovaná** a aplikovaná **parenterálne**. Pri včasnej nozokomiálnej pneumónii prichádzajú do úvahy intravenózne **cefalosporíny III.** alebo **IV. generácie**, parenterálny **aminopenicilín chránený inhibítorom beta laktamázy (*ampicilín-sulbaktám*)**, **antipneumokokové fluorochinolóny** alebo ***klindamycín*** a ***aztreonam***. Pri pneumónii s neskorým začiatkom podávame parenterálne **antipseudomonádové betalaktámy (*piperacilín-tazobaktám*)** alebo **karbapenémy (*imipeném-cilastatín*, *meropeném*)** alebo ***ceftazidím*** spolu s ***ciprofloxacínom***, prípadne aj s **aminoglykozidom (*gentamycín*, *amikacín*).** Pri nozokomiálnej pneumónii vyvolanej legionelou podávame parenterálne **makrolid (*azitromycín*** alebo ***klaritromycín*)**, v prípade epidemiologického údaja o meticilín-rezistentných stafylokokoch **glykopeptidy (*vankomycín*, *teikoplanín*)**, alternatívne ***linezolid*** alebo ***synercid***. Podľa klinického stavu a mikrobiologických nálezov zvažujeme aj aplikáciu systémových **antimykotík (*amfotericín B*, *vorikonazol*).**

Symptomatická a podporná liečba pneumónií. Základom liečby pneumónií je antiinfekčná liečba, dominujúce klinické prejavy však možno ovplyvniť symptomatickou liečbou. Febrility zmierňujeme antipyretikami, pri sťaženej expektorácii sú vhodné mukolytiká, menej často pri vysiľujúcom kašli podávame antitusiká. Pleurodýniu je možné tlmiť krátkodobým podávaním analgetík. V indikovaných prípadoch sa aplikuje oxygenoterapia, eventuálne bronchodilatanciá. Pri ťažkých pneumóniách, komplikovaných rozvojom akútnej respiračnej insuficiencie, je v indikovaných prípadoch potrebné prechodné napojenie na riadenú ventiláciu. Samozrejmosťou je adekvátna hydratácia a korekcia prípadných odchýlok v homeostáze vnútorného prostredia. Pri závažných pneumóniách, vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť, je to tiež prevencia tromboembolizmu podávaním frakcionovaného heparínu, antisekrečná liečba inhibítormi protónovej pumpy ako prevencia stresového vredu gastroduodéna a dôsledné udržiavanie euglykémie.

Prevencia pneumónií v dospelom veku

Pneumokokové vakcíny, polysacharidové alebo konjugované, obsahujú zmes purifikovaných kapsulárnych polysacharidových antigénov najčastejšie sa vyskytujúcich sérotypov *Streptococcus pneumoniae*, ktoré sú zodpovedné za 85 – 90 % invazívnych

pneumokokových infekcií. Jej podanie je prínosné, a preto indikované u všetkých osôb vo veku nad 65 rokov, a tiež u mladších pri prítomnosti chronických chorôb (srdcové zlyhanie, CHOCHP, diabetes mellitus, alkoholizmus, cirhóza pečene, asplénia) alebo rizikových okolností (dlhodobý pobyt v ústavoch sociálnej starostlivosti). Postupne klesajúca protilátková odpoveď trvá 5 – 10 rokov po vakcinácii. Revakcinácia je možná u osoby vakcinovanej pred 65 rokom veku po uplynutí viac ako 5 rokov od prvého podania vakcíny. Osoby prvýkrát očkované vo veku nad 65 rokov sa nerevakcinujú.

Chrípková vakcína – vo forme purifikovaného inaktivovaného vírusu, jeho fragmentov (subviriónov) alebo povrchových antigénov. Každoročne je pripravovaná predpokladaná modifikácia prevažujúcich sérotypov pre nasledujúcu sezónu. Aktualizujú sa reťazce povrchových antigénov *H3N2* a *H1N1* vírusu chrípky typu A a reťazec vírusu chrípky typu B. Očkovať je preto potrebné každoročne pred obdobím najvyššieho výskytu ochorenia, a to vždy novou aktualizovanou vakcínou. Účinnosť vakcíny závisí od zhody reťazcov cirkulujúceho vírusu v populácii a reťazcov vakcíny, a pri dobrej zhode je to 70 – 90 %. U starších osôb je účinnosť na zabránenie ochorenia nižšia, avšak aj rozvinutá chrípka má po vakcinácii ľahší priebeh a nezasahuje dolné dýchacie cesty, čím sa znižuje výskyt závažných komplikácií (pneumónie) a mortalita. Vzhľadom na to má význam očkovať osoby vo veku nad 65 rokov, ako aj pacientov s chronickými chorobami a skupiny ľudí vystavených zvýšenému riziku prenosu chrípky (zdravotníci, pracovníci v školských kolektívoch a zariadeniach sociálnej starostlivosti).

PLEURÁLNY SYNDRÓM

Pleurálny syndróm je komplex klinických príznakov, spojený s prítomnosťou nadmerného množstva tekutiny v pleurálnej dutine – pleurálnym výpotkom. Ako **pleurálny (pohrudnicový) výpotok** označujeme nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine v množstve väčšom, než je fyziologické (u dospelej osoby 10 – 20 ml). Za fyziologickej situácie existuje rovnováha medzi neustálou tvorbou tekutiny a jej resorpciou. K nahromadeniu vo všeobecnosti dochádza vtedy, keď jej tvorba prevyšuje resorpciu. Podľa obsahu bielkovín v pleurálnom výpotku, ktorý závisí od patomechanizmu jeho tvorby, rozdeľujeme výpotky na dva základné typy. Tekutina s nízkym obsahom bielkovín sa nazýva **transudát**. Vzniká procesom zvýšenej filtrácie buď pri zvýšení intravaskulárneho hydrostatického tlaku alebo pri zníženom onkotickom tlaku (pri hypoproteinémii). Uvedené mechanizmy sa uplatňujú pri

celkových príčinách (Tabuľka 1) a pleura pri nich nebýva postihnutá patologickým procesom, ostáva normálna. Pleurálny výpotok bohatý na proteíny sa nazýva **exsudát**. Vzniká spravidla pri ochoreniach pleury a pľúc, pri ktorých dochádza k zvýšeniu permeability (priepustnosti) pleury, napríklad pri zápaloch, alebo k poruche resorpcie (napríklad blokádou lymfatickej drenáže). Možné príčiny vzniku oboch typov pleurálneho výpotku sú vymenované v Tab. 3.1.

Tabuľka 3.1. Hlavné príčiny vzniku pleurálnych výpotkov typu transudátu a exsudátu

Transudát	Exsudát
ľavostranné srdcové zlyhávanie	parapneumonický výpotok
konstriktívna perikarditída	tuberkulózny výpotok
nefrotický syndróm	neinfekčné zápalové ochorenia (systémové ochorenia spojiva, vaskulitídy, sarkoidóza)
akútne glomerulonefritídy	amyloidóza
urémia	pankreatitída, subfrenický absces
pečeňové zlyhávanie s portálnou hypertenziou	benígny tumor ovária (Meigsov sy)
Dresslerov syndróm, posttorakotomický syndróm	malígne výpotky (primárne a sekundárne malignity pleury)
hypotyreóza (aj exsudát)	paramalígne výpotky (v súvislosti s malignitou, ale bez dôkazu nádorových buniek vo výpotku – napríklad pri blokáde lymfatických ciev)
	pľúcna embólia / pľúcny infarkt

Väčšina transudátov býva bilaterálnych (okrem výpotku pri cirhóze pečene), naopak exsudáty bývajú častejšie jednostranné. Tekutina v pleurálnej dutine (fluidothorax) môže byť aj iného charakteru ako výpotok (exsudát alebo transudát), v prípade nahromadenia krvi hovoríme o **hemothoraxe**, nahromadenie lymfy sa nazýva **chylothorax**. Najčastejšie vznikajú pri porušení kontinuity cievy (krvnej alebo lymfatickej) napríklad pri úraze, alebo z chorobných príčin (napr. nádorové ochorenia).

Klinický obraz. Najčastejším subjektívnym príznakom prítomnosti pleurálneho výpotku je **dyspnoe**, podmienené kompresiou pľúc na postihnutej strane, v závislosti na rozsahu výpotku. Môže byť prítomná **bolesť na hrudníku pleurálneho charakteru**, súvisiaca s dýchacími exkurziami a zmiernená ležiac na boku na chorej strane, ako aj

neproduktívny kašeľ. Oba posledne uvedené príznaky súvisia s dráždením parietálnej pleury a bývajú výraznejšie vyznačené pri zápalových ochoreniach (pleuritída) a naopak, menej pri nezápalových príčinách, kedy dominuje dýchavica. Extrémne veľké pleurálne výpotky sú spojené s presunom mediastína kontralaterálnym smerom a možným útlakom veľkých žíl so znížením plnenia pravej komory a následným znížením srdcového výdaja **s hypotenziou a cirkulačným kolapsom**. Objektívne nálezy pri celkovom fyzikálnom vyšetrení môžu zachytiť tachydyspnoe, prípadne cyanózu. Na hrudníku je na postihnutej strane auskultačne **dýchanie oslabené až nepočuteľné**, pritlmený až **temný poklep** hrudníka a oslabený fremitus pectoralis. V prípade veľkých výpotkov môže byť viditeľné vyklenutie medzirebrových priestorov – expansio hemithoracis. Popri opísaných prejavoch v rámci pleurálneho syndrómu sú zároveň prítomné príznaky a objektívne nálezy v závislosti od prítomného základného ochorenia, ktoré je príčinou vzniku výpotku (podľa Tab. 3.1).

Diagnostika. Základným vyšetrením spomedzi zobrazovacích metód je **rtg snímka hrudníka** v zadoprednej a bočnej projekcii. Preukáže prítomnosť približne 200 – 300 ml tekutiny v pleurálnej dutine. Tekutina sa v stoji zobrazuje ako homnogénne zatienenie nadbránične, prekrývajúce bránicu na postihnutej strane a vypĺňajúce vonkajší (kostofrenický) bráničný uhol. Pri veľkých výpotkoch je možné pozorovať pretláčanie stredových štruktúr (mediastína, srdcového tieňa) kontralaterálne. Citlivejším vyšetrením na detekciu menšieho množstva tekutiny – už okolo 50 až 100 ml – je **ultrasonografia**, ktorá dokáže zobraziť aj prípadné fibrínové septá a lokulácie. Využívame ju tiež na navigáciu počas pleurálnej punkcie. Vyšetrenie **počítačovou tomografiou** umožňuje presne posúdiť lokalizáciu výpotku (vrátane komplikovaných, opuzdrených výpotkov), podľa denzity usudzovať na charakter tekutého obsahu (hemothorax, empyém) a je nápomocné v diagnostike ochorení pľúc a pleury ako príčin výpotku (zápalové infiltráty, nádory, prejavy systémových ochorení spojiva a vaskulitíd a iné).

Každý pleurálny výpotok by mal byť overený **diagnostickou pleurálnou punkciou**. Získaný punktát po posúdení jeho makroskopického vzhľadu (serózny, hnisavý, sanguinolentný, mliečny vzhľad pri chylothoraxe) vyšetrujeme biochemicky, kultivačne a cytologicky. Základné **biochemické vyšetrenia** umožnia odlíšenie exsudátu od transudátu. Využíva sa na to stanovenie koncentrácie celkových bielkovín a albumínu, ako aj aktivity laktátdehydrogenázy vo výpotku, ako aj pomer k sérovým hodnotám týchto parametrov, a to podľa tzv. **Lightových kritérií**, zhrnutých v Tab. 3.2.

Tabuľka 3.2. Lightove kritériá na odlíšenie exsudátu a transudátu

	Exsudát	Transudát
Celkové bielkoviny	> 30 g/l pomer punktát/sérum > 0,5	≤ 30 g/l pomer punktát/sérum ≤ 0,5
Laktátdehydrogenáza (LDH)	pomer punktát/sérum > 0,6	pomer punktát/sérum ≤ 0,6
Albumín	gradient (rozdiel) sérum-punktát ≤ 12 g/l	gradient (rozdiel) sérum-punktát > 12 g/l

Ďalšími vyšetrovanými biochemickými parametrami v pleurálnom punktáte sú koncentrácia glukózy (klesá pri bakteriálnych infekciách), koncentrácia triacylglycerolov, prípadne cholesterolu (vysoká pri chylóznom punktáte – chylothorax), aktivita amyláz (zvýšená v punktáte pri pleuritíde, indukovanej pankreatitídou). Zvýšenú aktivitu enzýmu **adenozíndeaminázy (ADA)** nachádzame pri tuberkulóznych výpotkoch. Ďalej odosielame vzorku punktátu v sterilnej skúmavke na **kultivačné vyšetrenie** na nešpecifickú flóru a ďalšiu vzorku na kultiváciu *M. tuberculosis*. **Cytologické vyšetrenie** má za cieľ preukázať prítomnosť a typ nádorových buniek v punktáte, ďalej môže zachytiť mezotélie, erytrocyty či zápalové elementy – polymorfonukleáry, lymfocyty.

Na definitívny morfologický dôkaz štrukturálneho ochorenia pleury (sekundárne a primárne malígne nádory, amyloidóza, sarkoidóza) je potrebná **biopsia pleury**. Túto vykonávame optimálne cielene, najčastejšie ako súčasť chirurgického výkonu **videotorakoskopicky**.

Liečba pleurálneho syndrómu sa zameriava na zmiernenie príznakov, liečebné ovplyvnenie základného vyvolávajúceho ochorenia a na prevenciu rekurencie výpotkov. V prípade veľkých výpotkov sa zmiernenie príznakov dosahuje **terapeutickou – odľahčovacou pleurálnou punkciou**, v úvode ktorej je zároveň možné získať vzorky na diagnostické vyšetrenia punktátu. Alternatívne je na niektorých pracoviskách možné zavedenie **hrudníkovej drenáže**. Liečebné ovplyvnenie základného ochorenia je rozhodujúce pri celkových príčinách transudátov (aplikácia diuretík, suplementácia proteínov, podanie albumínu, iné liečebné postupy podľa druhu základného chorenia). Spomedzi príčin exsudátov sú časté parapneumonické výpotky. Nekomplikované parapneumonické výpotky obvykle odpovedajú na antiinfekčnú liečbu pneumónie. Ak sa parapneumonický výpotok komplikuje rozvojom **empyému hrudníka**, je konzervatívny postup neúspešný a je nevyhnutná chirurgická intervencia – hrudníková drenáž, prípadne odstránenie puzdra

empyému – dekortikácia, v clone širokospektrálnej antibiotickej liečby. Pri malígnych pleurálnych výpotkoch kauzálnu liečbu predstavuje systémová protinádorová liečba (chemoterapia, prípadne hormonálna alebo biologická liečba). Vzhľadom na časté recidívy a rýchle dopĺňanie malígnych výpotkov však pri nich veľkú úlohu zohrávajú postupy na zabránenie rekurencie výpotkov. Paliatívny výkon, pri ktorom sa použitím sklerotizujúceho agens docieli vytvorenie zrastov po celej ploche parietálnej a viscerálnej pleury a obliterácia (zánik) pleurálnej dutiny, sa nazýva **pleurodéza**. Pri malígnych ochoreniach pleury sa na to najčastejšie využíva poprášenie povrchu pleury sterilným práškovým talkom počas videotorakoskopického zákroku (tzv. talkáž).

4 KARCINÓM PĽÚC

Karcinóm pľúc

- je **primárny zhubný epitelový novotvar**, vychádzajúci z výstelky bronchov, prípadne aj bronchiolov a alveol. Rizikovými faktormi jeho vzniku sú predovšetkým **fajčenie tabaku**, expozícia **radónu**, **azbestu** a iným chemickým karcinogénom a genetická predispozícia

- diagnóza sa opiera o anamnézu, klinické vyšetrenie, **zobrazovacie vyšetrenia** (rtg, počítačová tomografia), **fibrobronchoskopické vyšetrenie** a získanie materiálu na **histologické** alebo **cytologické vyšetrenie**

- pred rozhodnutím o možnosti **chirurgickej liečby** je potrebné poznať **histologický typ** nádoru, klinické štádium (**staging**) a na posúdenie únosnosti operačného výkonu pre pacienta **funkčné vyšetrenie pľúc**, artériové krvné plyny, prípadne záťažové vyšetrenie a **zohľadnenie pridružených ochorení**

- na základe histologického typu, stagingu a výkonnostného stavu pacienta sa indikujú modality **onkologickej liečby** – **radioterapia**, systémová **chemoterapia** a **biologicky cielená liečba**, so zámerom kuratívnym alebo paliatívnym, v prípade podania po predchádzajúcom kuratívnom chirurgickom výkone hovoríme o adjuvantnej liečbe

- **paliatívna liečba komplikácií** nádorového ochorenia sa zameriava na liečebné ovplyvnenie **syndrómu hornej dutej žily antiedémovou liečbou**, v prípade **malígneho pleurálneho výpotku** je indikovaná **pleurodéza** a pri **nádorovej obštrukcii** veľkých dýchacích ciest možno **rekanalizáciu** dosiahnuť elektrokauterizáciou, laserom alebo kryoterapiou s možnosťou následného založenia stentu

DEFINÍCIA A KLASIFIKÁCIA

Karcinóm pľúc (bronchogénny karcinóm) je ochorenie, pri ktorom dochádza k nekontrolovanému rastu malígne transformovaných epitelových buniek bronchiálneho epitelu v pľúcach. Jedná sa väčšinou o heterogénny nádor priedušiek a pľúcneho parenchýmu obsahujúci malígne bunky v rôznom stupni diferenciácie, prípadne rôzne histologické typy.

Z hľadiska biologických vlastností je najdôležitejšie delenie karcinómu pľúc na dve skupiny – **malobunkový karcinóm** (SCLC – small cell lung carcinoma) tvoriaci asi 20% prípadov a **nemalobunkový karcinóm** (NSCLC – non-small cell lung carcinoma) s asi 80% zastúpením. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) klasifikuje karcinómy pľúc na viacero skupín a všetky histologické typy s výnimkou malobunkového spadajú pod NSCLC (Tab. 4.1). Z týchto má najväčšie zastúpenie adenokarcinóm (40%), skvamocelulárny karcinóm (25 – 30%), nasleduje veľkobunkový karcinóm (3 – 9%) a ostatné typy. V prípade, že nádor obsahuje bunky SCLC a zároveň iného histologického typu označuje sa ako kombinovaný karcinóm. Malobunkový karcinóm tvorí spolu s pľúcnym karcinoidom (druhý najčastejší primárny nádor pľúc, pôvodom z neuroendokrinných buniek bronchiálnej sliznice) vzhľadom k odlišným imunohistochemickým vlastnostiam podskupinu epitelových nádorov s neuroendokrinného pôvodu.

Tabuľka 4.1. Základné histologické typy karcinómu pľúc

Histologický typ
Skvamocelulárny karcinóm
Adenokarcinóm
Veľkobunkový karcinóm
Malobunkový karcinóm
Sarkomatoidný karcinóm
Karcinóm typu slinných žliaz

EPIDEMIOLÓGIA

Rakovina pľúc je celosvetovým problémom, a zatiaľ čo na začiatku 20. storočia bola zriedkavým ochorením, už na jeho konci sa stala hlavným zabijakom – „top killer“.

V súčasnosti **je na prvom mieste v incidencii a mortalite v rámci nádorových ochorení**. Nádory pľúc tvoria viac ako 12% zo všetkých novodiagnostikovaných prípadov rakoviny a sú zodpovedné za 1,3 milióna úmrtí na nádorové ochorenia celosvetovo. Viac ako polovica prípadov sa vyskytuje vo vyspelých krajinách, ale aj v tzv. rozvojových krajinách dochádza k postupnému nárastu incidencie pre narastajúcu epidémiu fajčenia.

Podľa údajov z Národného centra zdravotníckych informácií predstavuje karcinóm pľúc v Slovenskej republike najčastejšiu príčinu úmrtí na onkologické ochorenia u mužov (takmer 25%) a druhú v poradí u žien (bezmála 10%). Ochorenie býva diagnostikované v širokom vekovom rozmedzí 35 – 85 rokov, väčšina prípadov je zachytená medzi 55. a 80. rokom života. Incidencia u mužov vykazuje pomerne vyrovnanú tendenciu (okolo 50 prípadov na 100 tisíc obyvateľov) s miernou tendenciou k poklesu. U žien je v porovnaní s mužmi síce výrazne nižšia, avšak dlhodobo narastá (12 na 100 tisíc obyvateľov) a s ňou ekvivalentne aj mortalita. Vo svete sa za jeden z najdôležitejších faktorov tohto nárastu považuje stúpajúca prevalencia fajčenia u žien v priebehu 20. storočia, ako aj vplyv nedobrovoľného, pasívneho fajčenia. Vysoká mortalita je pri ochorení spôsobená aj tým, že napriek zavádzaniu nových diagnostických metód je väčšina prípadov (približne dve tretiny) zistená až v pokročilých štádiách, u ktorých sú možnosti liečby obmedzené.

ETIOLÓGIA

Na vzniku ochorenia sa podieľa celý rad endogénnych a exogénnych faktorov. Z endogénnych príčin prispievajúcich k individuálnej vnímavosti jedinca je najčastejšie spomínaná zvýšená aktivita cytochrómu P450, ktorá zvyšuje tvorbu kancerogénov z cigaretového dymu. Významným antioxidačným enzýmom je glutatión-S-transferáza, ktorej znížená aktivita je spojená so spomalenou detoxikáciou aromatických uhľovodíkov. Popisované sú aj génové mutácie a chromozómové aberácie, spájané so zvýšeným výskytom rakoviny pľúc, napríklad delécie 3p21 a tiež mutácie tumor supresorového génu p53 a iné.

Fajčenie tabaku a tabakových výrobkov je na celom svete najvýznamnejším rizikovým faktorom karcinómu pľúc. Až 90% prípadov ochorenia je spôsobených týmto faktorom, zo všetkých fajčiarov ochorie asi 10 – 20 %. Na Slovensku fajčí podľa štatistík asi 1,6 milióna ľudí, no vo vekovej skupine mladých ľudí medzi 15. – 29. rokom života až 52% populácie. Z celkového počtu fajčiarov je približne 20 – 30% žien. Na porovnanie, v Spojených štátoch amerických fajčí len približne 20% dospelej populácie nad 18 rokov. Pri

zohľadnení individuálnej vnímavosti jednotlivca sa za rizikovú hranicu pokladá 150 – 200 tisíc vyfajčených cigariet za život, čo zodpovedá 20 tzv. balíčko-rokom. Balíčko-roky sú vypočítané ako počet denne vyfajčených cigariet delených číslom 20 (počet cigariet v jednom balíčku) násobených počtom rokov fajčenia a slúžia na orientačnú kvantifikáciu tabakovej expozície. Ako „ťažký fajčiar“ je definovaný človek s expozíciou 20 alebo viac balíčko-rokov, teda ktorý fajčil 20 cigariet denne aspoň 20 rokov, alebo 40 cigariet denne po dobu 10 rokov a podobne. Ťažký fajčiar má asi 10 – 15% pravdepodobnosť vzniku rakoviny pľúc a riziko vzniku ochorenia je u neho 20-krát vyššie ako u nefajčiarov. Dĺžka expozície sa považuje za významnejší rizikový faktor ako samotný počet cigariet, pri zdvojnásobení denného množstva vyfajčených cigariet sa riziko zdvojnásobí, ak sa však zdvojnásobí počet rokov fajčenia, riziko bude 5-6 násobné. Pasívne fajčenie, tiež označované ako nedobrovoľné, takisto preukázateľne zvyšuje riziko ochorenia, na rozdiel od aktívnych fajčiarov ale nie je možné ho kvantifikovať. V tabakovom dyme sa nachádza viac ako 60 kancerogénov, zodpovedných za vznik rakoviny. Najvýznamnejšie sú polycyklické aromatické uhľovodíky, aromatické nitrozlúčeniny, nitrozamíny, aldehydy a uplatňujú sa tiež kovy ako chróm, nikel, kadmium a mnohé ďalšie škodliviny.

Významným dokázaným rizikovým faktorom ochorenia je **radón.** Radón (^{222}Rn) je inertný plyn vznikajúci ako rozpadový produkt uránu a rádia, jeho polčas rozpadu je 3,8 dňa a jeho ďalším rozpadom vznikajú rádioaktívne prvky, ktoré emisiou ionizujúceho alfa-žiarenia ionizujú genetický materiál a vedú k mutáciám. Najčastejšie do obytných priestorov preniká z nevhodných stavebných materiálov a z geologického podložia. V Spojených štátoch amerických je po fajčení druhou najčastejšou príčinou rakoviny pľúc. Základnou ochranou je vetranie obytných priestorov a dôkladné izolácie základov budov. Expozícia **azbestu** sa najčstejšie spája s rizikom azbestózy alebo malígneho mezoteliómu, ale rovnako je rizikovým faktorom aj karcinómu pľúc. Fajčenie tabaku a súčasné vystavenie azbestu má dokázaný synergický efekt na vznik tohto ochorenia. Dôležitým faktorom je tiež **znečistenie ovzdušia**, čo dokazuje nárast incidencie rakoviny pľúc v urbanizovaných a industrializovaných aglomeráciách so silným znečistením ovzdušia, významnou príčinou je aj nedokonalé spaľovanie biomasy. Nezanedbateľná je aj karcinogénna záťaž v **pracovnom a životnom prostredí**, okrem ionizujúceho žiarenia (vrátane jeho medicínskeho využitia) sa tu uplatňuje široké spektrum látok ako anorganické zlúčeniny arzénu, nikel, kadmium, chróm, dimetyléter a polyvinylchlorid.

KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz ochorenia je rozmanitý a z didaktického hľadiska môžeme symptomatológiu ochorenia rozdeliť na všeobecné symptómy malígneho ochorenia, potom prejavy na hrudníku, ktoré možno rozdeliť na „včasné“ symptómy lokálneho postihnutia pľúc a „neskoré“ symptómy lokálne pokročilého nádora, ďalej symptómy súvisiace s metastatickým postihnutím vzdialených orgánov a paraneoplastické syndrómy. Spoliehať sa na symptomatológiu sa pri včasnej diagnostike karcinómu pľúc nedá, ochorenie sa dlho nemusí prejaviť a aj minimálne symptómy môžu znamenať pokročilé ochorenie.

Všeobecné symptómy malígneho ochorenia

Všeobecné symptómy alebo tiež nešpecifické systémové prejavy malignity sú tiež označované aj ako všeobecné paraneoplastické príznaky, pretože nie sú spôsobené šírením primárneho nádora ani jeho metastáz. Ich príčiny sú multifaktoriálne, najčastejšie ich podmieňuje produkcia biologicky aktívnych látok malígnymi bunkami (cytokíny, rastové faktory, interleukíny). Medzi najčastejšie prejavy patrí nechutenstvo (anorexia), nauzea, úbytok hmotnosti až nádorová kachexia, slabosť, ortostatická hypotenzia, subfebrility až febrility.

Iniciálne symptómy z lokálneho postihnutia pľúc

Kašeľ je najčastejší symptóm, ktorý však vo viac ako 20% prípadov môže chýbať. Novovzniknutý kašeľ u osôb, ktoré nemajú chronickú bronchitídu ani iné predchádzajúce respiračné ťažkosti, sa pri pretrvávaní viac ako 3 – 4 týždne považuje z hľadiska trvania už za subakútny a je indikáciou na diagnostické zhodnotenie jeho príčiny, minimálne s potrebou vykonania rtg vyšetrenia hrudníka. Na druhej strane, mnohí fajčiari majú chronickú bronchitídu, ktorej bežným symptómom je u nich kašeľ, pričom vo väčšine prípadov neznamená prítomnosť nádorového ochorenia. Varovným signálom je však **zmena charakteru kašľa** (zmena frekvencie, intenzity, dráždivosti, časový charakter výskytu, expektorácia) je. Menej častý symptóm, ktorý však pacienta donúti navštíviť lekára je **hemoptýza**. Vzniká väčšinou pri endobronchiálne rastúcich alebo šíriacich sa tumoroch a príčinou je erózia bronchiálnej cievy. V dobe stanovenia diagnózy je prítomná asi u 20% chorých a môže mať charakter menšieho množstva čerstvej alebo zrazenej krvi, prípadne prúžkov krvi v spúte, inokedy môže mať spútum len ružovkastý vzhľad. Signálom

vaskulárnej invázie tumoru je vykašliavanie väčšieho množstva krvi bez spúta (hemoptoe). Karcinóm pľúc sa veľmi často zistí u pacientov, liečených na opakujúce sa **zápaly pľúc (pneumónie)** v rovnakej lokalizácii. Zápaly pľúc s pomalou alebo neúplnou regresiou infiltrátu na rtg snímke hrudníka môžu byť podozrivé z malignity. Tieto sekundárne tzv. post-obštrukčné pneumónie sú spôsobené tlakom nádora zvonku na lumen bronchu, prípadne jeho parciálnou obštrukciou intraluminálne rastúcim nádorom.

Symptómy z lokálne pokročilého karcinómu pľúc

Bolesť na hrudníku sa pre chýbanie nociceptívnych receptorov v pľúcach a viscerálnej pleure objaví až pri prerastaní nádora do parietálnej pleury, hrudníkovej steny, interkostálnych nervov a do mediastína. Môže byť tiež spôsobené osteolýzou rebier či sterna nádorom alebo metastázami. Pleurálna bolesť je relatívne dobre lokalizovaná a chorý človek preferuje polohu v ľahu na chorej strane. Pri nahromadení výpotku je bolesť skôr tlaková a sprevádzaná dýchavicou. Osobitným prípadom je bolesť pri tzv. **Pancoastovom tumore**, kedy sa nádor šíri v oblasti hornej hrudníkovej apertúry a invaduje štruktúry plexus braxialis, proximálne rebrá, nervy a svaly a niekedy aj stavce. Vyskytuje sa v asi 5 % prípadov rakoviny pľúc a symptomatológia z infiltrácie nervových koreňov C8 a Th1 brachiálneho plexu zahŕňa slabosť a atrofiu malých svalov ruky, bolesť a parestézie ulnárnej plochy predlaktia a silné bolesti ramena. Pacienti sú často omylom iniciálne vyšetrení a liečení ortopédom alebo neurológom a až následne pri neúspechu liečby je diagnostikovaný karcinóm pľúc. Pri tomto type nádora je tiež často prítomná nádorová infiltrácia sympatikových paravertebrálnych ganglí, ktorá vedie k rozvoju **Hornerovej triády** očných príznakov – ptóza, mióza, enoftalmus. Pacient udáva aj stratu potenia tváre – homolaterálnu anhidrózu. **Dyspnoe** je ďalším symptómom, ktorý signalizuje pokročilé ochorenie, ale nie je špecifický len pre rakovinu pľúc. Môže byť zapríčinené obštrukciou hlavného bronchu alebo tlakom nádora zvonku na bronchus s následkom atelektázy časti pľúcneho parenchýmu. Dýchavica môže byť tiež dôsledkom postihnutia lymfatických ciev v pľúcnom interstíciu – karcinomatóznou lymfagiopatiou, alebo akumulácie malígneho pleurálneho výpotku v pleurálnej dutine. Z iných príčin dyspnoe možno spomenúť hromadenie výpotku v perikardiálnej dutine, súčasný výskyt CHOCHP, parézu bránice (pri infiltrácii nervus phrenicus) alebo embóliu do pľúcnice (hematologická komplikácia pri rakovine pľúc). V prípade infiltrácie alebo útlaku nervus laryngeus recurrens (vzhľadom na jeho anatomický priebeh častejšie vľavo) dochádza u pacienta k jednostrannej paréze hlasivky a **dysfónii**, ktorá môže byť mylne považované za prejav laryngitídy, chýbajú však príznaky infekcie horných ciest dýchacích a bolesť v krku.

Ďalším nervom, ktorý môže byť postihnutý, je n. phrenicus s následkom parézy bránice na postihnutej strane. Táto môže byť asymptomatická, inokedy pacient môže pociťovať pocit dýchavice a zriedkavo sa pri dráždení nervu objaví **čkanie (singultus)**. **Dysfágia** je zriedkavým príznakom a vzniká pri útlaku pažeráka alebo jeho invázii nádorom. Pri progresii môže vzniknúť tracheoezofageálna fistula, pri ktorej dochádza k zabiehaniu požitej potravy a tekutín do dýchacích ciest. Veľmi závažným prejavom je **syndróm hornej dutej žily**, ktorý vzniká pri nádorovej infiltrácii cievy, extravaskulárnom útlaku a prípadne aj trombóze. Obštrukcia prietoku v žile sa prejaví pletorou až cyanózou a opuchom tváre a krku (označovaný ako Stokesov golier), zvýšenou náplňou jugulárnych žíl a výrazne dilatovanou žilovou kresbou na hornej polovici hrudníka (povrchové žilové kolaterály). Pacient má bolesti hlavy a rozmazané videnie, prítomná je chemóza očných spojoviek.

Extratorakálne metastatické symptómy

Karcinóm pľúc môže zakladať metastázy do rôznych orgánov, najčastejšie je postihnutie mediastinálnych, supraklavikulárnych a iných lymfatických uzlín, pečene, kostí, mozgu, kože, nadobličiek, ale nezriedka aj hematogénne metastázy do pľúc. Veľkosť primárneho nádora nemusí korelovať s rozsahom metastatického postihnutia. Malobunkový karcinóm má tendenciu metastázovať už vo včasných štádiách klinického priebehu a symptómy z metastatického postihnutia sú často prvou manifestáciou ochorenia. Asi u 25% pacientov dochádza k vzniku metastáz v **kostiach**. Najčastejšie je postihnutá chrbtica, rebrá, lebka, panvové a dlhé kosti končatín a typické sú osteolytické ložiská. Ich prvým prejavom býva bolesť a patologická fraktúra. Metastázy v **centrálnej nervovej sústave** bývajú prítomné asi v 40% prípadov a sú najčastejšie pri SCLC a adenokarcinóme. Symptomatológia je často kombináciou ložiskových príznakov a intrakraniálnej hypertenzie, bývajú poruchy hybnosti končatín v zmysle hemiplégie, bolesti hlavy, nauzea, rozmazané videnie, zmeny psychiky a poruchy vedomia. Metastázy v mozočku sa môžu prejaviť ataxiou. Slabosť a parestézie dolných končatín a prípadná dysfunkcia močového mechúra a čriev je suspektná z postihnutia miechy. Metastázy v **lymfatických uzlinách** sa môžu prejaviť náhodne zisteným zdurením uzliny najčastejšie v krčnej oblasti. Relatívne časté, ale dlho asymptomatické je metastatické postihnutie pečene a nadobličiek. Prejavy pečeňových metastáz bývajú prítomné až pri rozsiahlom postihnutí a zahŕňajú stratu hmotnosti, nechutenstvo, bolesť v epigastriu, neskôr ascites a ikterus.

Paraneoplastické syndrómy

Paraneoplastický syndróm (PS) je súbor klinických a metabolických príznakov, nepravidelne pridružených k malígnemu nádoru, ktoré nie sú spôsobené priamym šírením primárneho nádoru alebo jeho metastáz. Okrem už spomínaných všeobecných príznakov zahrňujú celý rad endokrinopatií, hematologických, neurologických, očných, kožných, kĺbnych aj renálnych príznakov. V čase stanovenia diagnózy býva niektorý z nich prítomný u 15 – 20% pacientov a najčastejšie sprevádzajú malobunkový karcinóm. Ich poznanie je dôležité, pretože v mnohých prípadoch tieto PS predchádzajú klinickú manifestáciu nádoru a sú prvým príznakom ochorenia. Z **hematologických PS** býva častá anémia chronických chorôb, vyskytujúca sa asi v 20% prípadov. Naopak, polyglobúlia býva dôsledkom zvýšenia erytropoézy u nádorov, ektopicky produkujúcich erytropoetín. Trombocytóza je pri malígnych ochoreniach pomerne častá u všetkých typov karcinómu pľúc, vyskytnúť sa ale môže aj autoimunitná trombocytopénia. Reaktívna leukocytóza môže dosahovať vysoké hodnoty označované ako tzv. leukemoidná reakcia. Malígne ochorenia sú často sprevádzané hyperkoagulačnými stavmi a až u jednej pätiny pacientov môže vzniknúť diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC). Významným príznakom je aj trombophlebitis migrans (Trousseauovo znamenie), charakterizovaný sťahovavými tromboflebitídami. Častými PS bývajú **paraneoplastické endokrinopatie**. Sú spôsobené ektopickou produkciou hormónov v nádore alebo metastázach. Hyperkorticizmus (Cushingov syndróm) vzniká pri ektopickej produkcii adrenokortikotropného hormónu (ACTH) a prejavuje sa najčastejšie hypertenziou, svalovou slabosťou, hypokaliémiou. Hyperkalciémia vzniká často pri nemalobunkových nádoroch a v prípadoch, keď nie sú prítomné osteolytické metastázy, sa považuje za PS a je najčastejšie spôsobená produkciou parathormónu-príbuzného peptidu (parathormon-related peptid). Syndróm inadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) vedie k hypoosmolarite séra a hyperosmolarite moču a prejavuje sa bolesťami hlavy, slabosťou, nauzeou, vracaním, závratmi, poruchami vedomia, kŕčmi až kómou. Medzi **neurologické PS** môžeme zaradiť rôzne periférne neuropatie, potom neuromuskulárne PS ako Lambert-Eatonov myastenický syndróm, dermatomyozitídu a polymyozitídu, ďalej miechové PS ako nekrotizujúca myelopatia a amyotrofická laterálna skleróza a tiež centrálne PS (encefalopatie) ako subakútna cerebelárna degenerácia, limbická encefalitída a demencia. **Kožné PS** zahrňujú acantosis nigricans, eruptívnu seboroickú keratózu, ichtyosis acqusita, erytrodermiu, pemfigus vulgaris ale aj pruritus. Z **očných PS** možno spomenúť retrobulbárnu neuritídu a paraneoplastickú retinopatiu, ktoré vedú k postupnej strate zraku. Medzi **kĺbne PS** možno zaradiť hypertrofickú pľúcnu osteoartropatiu, charakterizovanú triádou príznakov – paličkové

prsty, periostóza a artritída, ako aj Jaccoudovu artropatiu s ulnárnou deviáciou prstov a subluxáciami v metakarpofalangeálnych kĺboch.

DIAGNOSTIKA

Diagnostika ochorenia je komplexná a pozostáva z anamnézy, klinického vyšetrenia, následných zobrazovacích metód (najmä rtg vyšetrenie hrudníka a počítačová tomografia), ktoré najčastejšie vedú k pracovnej diagnóze pľúcneho tumoru, ale definitívne potvrdenie diagnózy vyžaduje morfologické vyšetrenie (histologické alebo cytologické). Definitívna diagnóza musí obsahovať **histologický typ nádoru**, rozsah postihnutia – klinické **štádium** a **výkonnostný stav** chorého.

Pri odbere **anamnézy** okrem pátrania po vymenovaných príznakoch sa zameriavame na expozíciu rizikovým faktorom – fajčenie, pracovná expozícia chemikáliám, ionizujúcemu žiareniu. V rodinnej anamnéze pátrame po výskyte tohto ochorenia u predkov a pokrvných príbuzných. **Fyzikálne vyšetrenie** môže často preukázať normálny nález na hrudníku, prítomné však môže byť oslabené až vymiznuté dýchanie na postihnutej strane a skrátený poklep pri rozsiahlom pleurálnom výpotku alebo atelektáze, trubicové dýchanie, prípadne prízvučné rachoty pri sekundárnom bronchopneumonickom syndróme za obštrukciou. Ak pľúcna rakovina vznikne u pacienta so známou diagnózou CHOCHP (fajčenie ako spoločný rizikový faktor), môžu byť prítomné prejavy emfyzému alebo bronchitický nález. Je potrebné vyšetriť aj lymfatické uzliny na krku, supraklavikulárne aj v axilách. Vyšetrenie pečene s nálezom hepatomegálie s nerovným okrajom môže svedčiť pre metastatické postihnutie.

Skiagram (rtg snímka) hrudníka je základným zobrazovacím vyšetrením a je potrebné ju realizovať v zadoprednej (posteroanteriórnej, PA) a bočnej projekcii. Rádiologické nálezy pri rakovine pľúc sú veľmi rozmanité a zahŕňajú priame aj nepriame známky nádora. Pľúcne nádory môžu mať charakter periférnej lézie v pľúcnom parenchýme, ktorá môže mať ložiskový charakter a rôznu veľkosť od uzla priemeru mince, tzv. „coin lesion“, až po rozsiahle nádory. Tieto môžu byť ohraničené alebo s nerovnými okrajmi. Centrálne lokalizované tumory sa zobrazujú ako hílové infiltráty, nádory môžu byť sprevádzané aj atelektázami anatomicky ohraničenej časti parenchýmu (pľúcneho laloka aj celého pľúcneho krídla), niekedy aj tzv. post-obštrukčnými pneumóniami, pleurálnym výpotkom, jednostranne elevovanou bránicou a mediastinálnymi masami. V prípade rozpadu

nádora a vytvorení dutiny v jeho centre sa na rtg snímke zobrazí kavitovaná lézia, tzv. Joresova kaverna.

Vyšetrenie pľúc a mediastína počítačovou tomografiou (CT) – je vyšetrenie s vyššou citlivosťou ako skiagram hrudníka (záchyt lézií už od veľkosti 0,5 cm, na rtg snímke len väčšie ako 1 cm). Vyšetrenie sa vykonáva s použitím kontrastnej látky, ktorá vysycuje zápalové a nádorové lézie. Význam CT je v určení veľkosti, štádia (staging) a spolu s inými vyšetreniami na posúdenie resekability a možnosti chirurgickej liečby. Štádium sa hodnotí podľa rozsahu postihnutia, prítomnosti suspektných patologicky zväčšených lymfatických uzlín (>1 cm) a vzdialených metastáz v oblasti hrudníka. Pri realizácii CT hrudníka je spravidla zachytená aj časť horného abdomenu, kde sú eventuálne zachytené vzdialené metastázy v pečeni a nadobličkách. **Magnetická rezonancia hrudníka** (MR) – je menej využívaná, je však vhodná v prípade nemožnosti podania kontrastnej látky pri CT a tiež oproti CT lepšie rozlišuje prerastanie nádora do mediastinálnych orgánov, hrudníkovej steny a infiltráciu nervových štruktúr (napríklad pri Pancoastovom tumore). **Pozitrónová emisná tomografia** (PET) je čoraz viac dostupná metóda, umožňujúca zobraziť nielen nádor ale aj nádorom postihnuté lymfatické uzliny a vzdialené metastázy, nie je však vhodná na detekciu mozgových metastáz. Z ďalších vyšetrení je možné spomenúť **ultrazvukové vyšetrenie brucha** na záchyt metastáz v pečeni a orgánoch retroperitonea, **scintigrafiu (gamagrafiu) skeletu** na diagnostiku kostných metastáz a **CT (alebo MR) mozgu**, ktoré je hlavne pri malobunkovom karcinóme nevyhnutné na zistenie prítomnosti mozgových metastáz.

Fibrobronchoskopické vyšetrenie – predstavuje základnú vyšetrovaciu metódu v diagnostickom algoritme pľúcnej rakoviny. Umožňuje nielen vizualizovať endobronchiálne sa šíriaci nádor (rozsah šírenia je potrebné zhodnotiť ku stagingu), ale predovšetkým realizovať odbery na cytologické alebo histologické vyšetrenie tkaniva. V závislosti od lokálnych podmienok (spôsob rastu nádoru, riziko krvácania) sa volí odber materiálu na histologické vyšetrenie špeciálnymi klieštikmi, alebo na cytologické vyhodnotenie pomocou kefky (brushing) či formou bronchiálneho výplachu. Makroskopicky možno vidieť v endoskopickom obraze zmeny priame (endobronchiálny rast nádoru vo forme exofytu alebo plošnej infiltrácie sliznice a steny priedušky), alebo nepriame, podmienené tlakom masy nádoru alebo zväčšených uzlín na bronchus zvonku (deformácia a zúženie bronchu).

V prípade, ak fibrobronchoskopické vyšetrenie neumožnilo získať reprezentatívny materiál na určenie histologického typu nádoru (napríklad kvôli jeho periférnej lokalizácii), je nevyhnutné zvážiť využitie ďalších metód na odber tkaniva. Do úvahy prichádza cielená **transparietálna biopsia** lézie **pod CT kontrolou** (predovšetkým periférne lokalizované

uzly), **videoasistovaná torakoskopia – VATS** (umožňuje cielenú biopsiu nielen lézie v pľúcnom parenchýme, ale i na pleure a v obmedzenom rozsahu aj mediastinálnych štruktúr), **mediastinoskopia** (vhodná najmä na odber zväčšených mediastinálnych lymfatických uzlín) a v neposlednom rade aj neinvazívne **cytologické vyšetrovanie spúta**, ktoré je potrebné vykonávať opakovane (aj 3 až 5-krát). Ak sa dostupnými metódami nepodarilo určiť, o aký typ postihnutia ide a trvá podozrenie na karcinóm, po zhodnotení operability chorého (uvedené v časti Liečba) je indikovaný **chirurgický zákrok – torakotómia** a pľúcna resekcia, prípadne biopsia.

Laboratórne vyšetrenie umožňuje stanovenie koncentrácií viacerých typov **onkomarkerov**. Pri malobunkovom karcinóme býva zvýšený onkomarker NSE (neurón-špecifická enoláza) alebo pro-GRP (pro-gastrin-releasing peptid), v prípade NSCLC sú to CEA (karcinoembryonálny antigén), CYFRA 21-1, alebo SCCA (squamous cell cancer antigen). Vyšetrenie nádorových markerov nenahrádza histologické overenie nádoru, má však význam pri monitorovaní aktivity (opakované odbery vstupne zvýšeného markera v čase) známeho a riadne diagnostikovaného ochorenia.

LIEČBA

Pri liečbe pľúcnej rakoviny prichádzajú do úvahy nasledujúce možnosti:

- chirurgická liečba
- radioterapia (liečba ionizujúcim žiarením) – predstavuje loko-regionálnu liečbu, môže byť aplikovaná externe, alebo menej často ako brachyradioterapia zavedením zdroja žiarenia do priedušky
- systémovo aplikovaná chemoterapia
- systémovo aplikovaná biologicky cielená liečba

Podľa liečebného zámeru môžu byť vymenované postupy aplikované s cieľom **kuratívnym** (dosiahnuť remisiu ochorenia – stav bez prítomnosti detekovateľného nádoru v organizme) alebo **paliatívnym** (priaznivé ovplyvnenie prejavov ochorenia, zlepšenie kvality života, predĺženie prežívania) v prípade, ak nie je možné dosiahnuť odstránenie nádoru z organizmu – pokročilé štádium primárneho nádoru, prítomnosť vzdialených metastáz.

Na určenie vhodnej liečebnej modality je nevyhnutné poznať histologický typ nádoru a **klinické štádium (staging)**, veľmi dôležité je zohľadniť výkonnostný stav chorého. Klasifikácia klinických štádií – staging – sa líši medzi SCLC a NSCLC.

Pri **malobunkovom karcinóme pľúc – SCLC** – sa využíva zjednodušená klasifikácia na dve klinické štádiá:

1. limitované ochorenie (*limited disease*, LD) – rozsah nádoru je ohraničený na jedno pľúcne krídlo (môžu a nemusia byť postihnuté mediastinálne lymfatické uzliny a pohrudnica – pleurálny výpotok), ktoré môže byť zavzaté do jedného ožarovacieho poľa pri externej radioterapii
2. extenzívne ochorenie (*extensive disease*, ED) – všetky ostatné formy ochorenia

Základným liečebným postupom v liečbe SCLC je systémová protinádorová **chemoterapia** (nosným liekom sú platinové deriváty, kombinované s ďalšími cytostatikami), a to v oboch štádiách ochorenia. Externá **radioterapia** v kombinácii s chemoterapiou je štandardným postupom pri limitovanom ochorení. Môže byť podávaná súbežne s chemoterapiou (**konkomitantná chemoradioterapia**), čo má lepšie liečebné výsledky, avšak s vyšším výskytom nežiaducich účinkov, alebo sa aplikuje až po ukončení chemoterapie. Ak to výkonnostný stav umožňuje, dopĺňa sa **preventívne ožiarenie mozgu** (keďže pri recidíve nádoru sa ako prvý príznak často objavia mozgové metastázy). Pri extenzívnom ochorení má paliatívny význam radioterapia kostných alebo mozgových metastáz.

Pri nemalobunkovom karcinóme pľúc – NSCLC – sa klinické štádium ochorenia v čase diagnózy hodnotí podľa medzinárodne platného systému **TNM** (tumor – nodus lymphaticus – metastasis). **T-staging** (T1-4) hodnotí veľkosť nádoru v cm, vzdialenosť od tracheálnej karíny, inváziu štruktúr ako sú pleura, hrudníková stena, bránica, nervus phrenicus, perikard, šírenie do mediastína, veľkých ciev, srdca, trachey, ezofágu, tiel stavcov či zakladanie satelitných uzlov v pľúcach. **N-staging** rozlišuje, či sú postihnuté iba ipsilaterálne vnútropľúcne a hílové uzliny, alebo aj ipsilaterálne mediastinálne, či dokonca kontralaterálne hilové a mediastinálne uzliny alebo akékoľvek uzliny na krku (skalenové, supraklavikulárne). **M-staging** hodnotí prítomnosť vzdialených metastáz, patrí sem aj prítomnosť malígneho pleurálneho výpotku. Zohľadnením všetkých položiek stagingu sa určí klinické štádium označované od I do IV, v každom štádiu ďalej členené na podštádium A a B.

Prítomnosť vzdialených metastáz – M1 znamená klinické štádium IV, pacienti v štádiách I až III nemajú vzdialené metastázy (M0).

Rozhodujúcou otázkou pri liečebnej úvahe NSCLC je možnosť **kuratívnej chirurgickej liečby**. Zohľadňuje sa možnosť **resekability** – anatomický rozsah výkonu s ohľadom na veľkosť a rozsah šírenia nádoru (najčastejšie lobektómia – odstránenie jedného laloka pľúc, možná je aj pneumonektómia – odstránenie celého pľúcneho krídla na postihnutej strane, v prípade pravých pľúc prichádza do úvahy aj bilobektómia), a otázka operability – či je potrebný rozsah resekčného výkonu pre pacienta únosný. Za resekabilné sa považujú klinické štádiá I až IIIA. O **operabilite** rozhodujú výsledky **funkčného vyšetrenia pľúc**, **artériové krvné plyny (Astrup)**, v prípade hraničných situácií aj záťažové vyšetrenie (napríklad testom 6-minútovej chôdze), prípade gamagrafické vyšetrenie pľúcnej perfúzie, zohľadňuje sa tiež výskyt a závažnosť **pridružených ochorení** (srdcovocievnych, endokrinných, obličkových, pečeňových a iných).

Systémová chemoterapia sa aplikuje s cieľom kuratívnym po úspešnom chirurgickom resekčnom výkone ako tzv. **adjuvantná chemoterapia** (následná). V štádiu IIIA prichádza do úvahy aplikácia **neoadjuvantnej chemoterapie** – pred chirurgickým výkonom, za účelom zmenšenia rozsahu nádoru pred operáciou. U neresekabilných štádií IIIB a IV a u inoperabilných pacientov v nižších klinických štádiách sa aplikuje **paliatívna chemoterapia**. Ak to výkonnostný stav pacienta umožňuje, podávajú sa súčasne dve cytostaticky pôsobiace látky – **kombinovaná chemoterapia** (derivát platiny s ďalším cytostatikom).

Radioterapia sa uplatňuje ako potenciálne kuratívna, alebo paliatívna modalita vo všetkých štádiách NSCLC. Môže sa podávať samotná, alebo spolu s chemoterapiou, a to buď súčasne – **konkomitantná chemoradioterapia**, alebo **sekvenčne** – striedavo.

Biologicky cielená liečba NSCLC pôsobí na nádorové bunky iným mechanizmom než štandardná chemoterapia – selektívne na molekulovej úrovni zasahuje do rôznych intracelulárnych mechanizmov. Tieto ovplyvňujú práve také vlastnosti bunky, ktoré sa spájajú s malígnym charakterom nádorového rastu, ako sú:

- inhibícia apoptózy (u nádorovej bunky nedochádza ku kontrolovanej bunkovej smrti)
- schopnosť novotvorby ciev na zabezpečenie zásobovania nádoru živinami
- nekontrolovaná proliferácia nádorových buniek
- schopnosť metastazovať

Ako príklady na takúto molekulárne cielenú liečbu možno uviesť **inhibítory tyrozín-kináz** (ktoré zabezpečujú vnútrobunkový prenos rastového a proliferačného signálu do jadra bunky) alebo **blokátory receptora pre vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF)**, ktorého stimulácia je zodpovedná za schopnosť novotvorby ciev - neoangiogenézu. Biologicky cielená liečba je v súčasnosti trendom zásadného významu v onkologickej liečbe a vo vývoji je viacero ďalších nádejných liekov.

Paliatívna liečba má za cieľ ovplyvnenie symptómov a zlepšenie kvality života chorých s pľúcnou rakovinou, neovplyvňuje rast samotného nádoru ani prežívanie chorých. Ťažkosti, spojené s rozvinutým **syndrómom hornej dutej žily** ovplyvňujeme u SCLC paliatívnou systémovou chemoterapiou, u NSCLC predovšetkým paliatívnou radioterapiou. Ešte pred jej začatím je možné zmierniť ťažkosti chorého aplikáciou **antiedémovej liečby** vysokými dávkami ***dexametazónu*** a podávaním diuretík. Paliatívna liečba **malígneho pleurálneho výpotku** spočíva v dosiahnutí obliterácie (zániku) pleurálnej dutiny po chemickom zápale, navodenom intrapleurálnou aplikáciou niektorých látok, ako je napríklad sterilný talok (*talcum*). Aplikácia talku sa vykonáva po drenáži pleurálnej dutiny a je potrebné dosiahnuť dobrú distribúciu talkového prášku po celom povrchu pleury („snehová búrka“). V prípade **obštrukcie veľkých dýchacích ciest** (trachea, hlavné bronchy) endobronchiálne rastúcim nádorom možno zlepšiť kvalitu života **rekanalizáciou** postihnutého úseku (pomocou laseru, elektrokauterizáciou, kryoterapiou), prípadne s následným zavedením **stentu**.

5 INTERSTICIÁLNE PĽÚCNE OCHORENIA

Idiopatické intersticiálne pneumónie a difúzne intersticiálne pľúcne choroby

- sú charakterizované prítomnosťou **zápalového procesu v alveoloch (alveolitída)** so súčasne prebiehajúcou **fibrotickou prestavbou interstícia pľúc (fibróza)**
- **difúzne intersticiálne pľúcne choroby** sa rozdeľujú na stavy vyvolané známou príčinou a ochorenia s neznámou etiológiou, pri ktorých môže byť **izolované pľúcne postihnutie** jedinou manifestáciou **(idiopatické intersticiálne pneumónie)** alebo ide o pľúcny prejav multisystémového ochorenia
- hlavným symptómom je progredujúce námahové **dyspnoe**, typickým auskultačným nálezom na pľúcach sú **krepitácie** obojstranne s maximom nad bázami
- v diagnostike sa uplatňujú **zobrazovacie vyšetrenia** – rtg a počítačová tomografia hrudníka (zatienenia typu mliečneho skla, retikulonodulácie, plástové pľúca), **funkčné vyšetrenie pľúc** (reštrikcia a pokles difúznej kapacity), **laboratórne vyšetrenia** (autoprotilátky, precipitíny) a pľúcna **biopsia**
- ťažiskom liečby sú **systémové glukokortikosteroidy** (jedine pri idiopatickej pľúcnej fibróze antifibrotická liečba), pri naplnení kritérií **dlhodobá oxygenoterapia** a **transplantácia pľúc**

KLASIFIKÁCIA

Idiopatické intersticiálne pneumónie (IIP) (idiopatické intersticiálne pľúcne procesy, idiopatické pľúcne fibrózy) predstavujú podskupinu chorôb všeobecne označovaných ako **difúzne intersticiálne pľúcne choroby (DIPCH)**, medzi ktoré patrí viac ako 200 nozologických jednotiek. Pre všetky intersticiálne pľúcne choroby je charakteristická prítomnosť **zápalového procesu v alveoloch (alveolitída)** so súčasne prebiehajúcou **fibrotickou prestavbou interstícia pľúc (fibróza)**. Jednotlivé intersticiálne pľúcne choroby majú však rôzny pomer medzi závažnosťou alveolitídy a fibrózy, ktorý v konečnom dôsledku určuje prognózu daného ochorenia.

Jednotlivé nozologické jednotky patriace k DIPCH sa rozdeľujú na:

I. choroby so známou etiológiou,

II. choroby, pri ktorých etiológia nie je známa.

IIP patria medzi difúzne intersticiálne pľúcne choroby **s neznámou etiológiou,** prejavujúce sa **výlučne postihnutím pľúc**. Ich miesto v klasifikácii celej širokej škály difúznych intersticiálnych pľúcnych chorôb je schematicky znázornené v Tab. 5.1.

Tabuľka 5.1. Klasifikácia difúznych intersticiálnych pľúcnych chorôb podľa etiológie

I. OCHORENIA SO ZNÁMOU ETIOLÓGIOU

A) Inhalačné noxy

1. Anorganický prach (silikóza, azbestóza, pneumokoniózy)
2. Organický prach (hypersenzitívne pneumonitídy)
3. Dráždivé plyny a pary (nitrózne plyny, ozón, bojové plyny)

B) **Neinhalačné noxy** (lieky, jedy – herbicídy, ionizujúce žiarenie)

C) **Infekčné agens** (vírusy, plesne, baktérie, parazity)

D) **Neoplázie** (karcinomatózna lymfangiopatia, leukemické infiltráty)

E) **Cirkulačné poruchy** (ľavokomorové srdcové zlyhávanie, ARDS – šokové pľúca)

II. OCHORENIA S NEZNÁMOU ETIOLÓGIOU

A) Izolované pľúcne ochorenia

1. Idiopatické intersticiálne pneumónie
2. Vzácne ochorenia (lymfangioleiomyomatóza, alveolárna proteinóza, pľúcna histiocytóza z Langerhansových buniek)

B) **Systémové ochorenia** s manifestáciou na viacerých orgánových systémoch (sarkoidóza, Goodpastureov syndróm, systémové choroby spojiva – reumatoidná artritída, systémový lupus erythematodes, progresívna systémová skleróza)

C) **Vaskulitídy** (Wegenerova granulomatóza, Churg-Straussovej syndróm, mikroskopická polyangiitída)

D) **Vrodené ochorenia** (tuberózna skleróza, neurofibromatóza a iné)

E) Eozinofilové pneumónie

V patogenéze DIPCH sa na počiatku rozvoja ochorenia uplatňuje známa alebo neznáma **noxa**, na ktorú odpovedajú pľúca zápalom na úrovni alveol a následne i interstícia. Lymfocytová, neutrofilová alebo zmiešaná alveolitída sú sprevádzané vzostupom príslušných mediátorov **zápalu**, a práve dysregulácia v hladinách cytokínov sa v súčasnosti pokladá za

spúšťací faktor rozvoja **intersticiálnej fibrózy**. Fibrotizujúci proces je iniciovaný a udržiavaný vzostupom cytokínov 2. typu (napr. interleukínu 4 a 5, transformujúceho rastového faktora–β) a súčasným poklesom cytokínov 1. typu (napr. interferónu-γ). Dochádza k dysregulácii funkcie fibroblastov a nadmernému ukladaniu kolagénu a extracelulárnej matrix v interstíciu pľúc.

Prvá zmienka o pľúcnej fibróze neznámej etiológie bola publikovaná Hammanom a Richom v roku 1935. Termín **Hamman-Richov syndróm** bol desaťročia používaný ako synonymum idiopatickej pľúcnej fibrózy, dnes sa používa výlučne ako synonymum na označenie akútnej idiopatickej intersticiálnej pneumónie.

IIP predstavujú heterogénnu skupinu pľúcnych ochorení, ktorých klasifikácia sa v posledných desaťročiach opakovane menila. Prínos počítačovej tomografie s vysokou rozlišovacou schopnosťou (HRCT) v diagnostike týchto ochorení spolu s rozpoznaním závislosti prognózy od histologického nálezu viedli k vytvoreniu novej klasifikácie IIP v roku 2002. V súčasnosti sa na základe **klinicko-rádiologicko-histologického obrazu** rozlišuje sedem nozologických jednotiek, patriacich k IIP:

1) idiopatická pľúcna fibróza (IPF) s histologickým obrazom *usual interstitial pneumonia* (UIP)
2) nešpecifická intersticiálna pneumónia (NSIP)
3) kryptogénna organizujúca sa pneumónia (COP)
4) akútna intersticiálna pneumónia (AIP)
5) respiračná bronchiolitída s intersticiálnou pľúcnou chorobou (RB-ILD)
6) deskvamatívna intersticiálna pneumónia (DIP)
7) lymfocytárna intersticiálna pneumónia (LIP).

DIAGNOSTIKA

Diagnostický postup u pacientov s podozrením na IIP vyžaduje postupné kroky vedúce k stanoveniu typu a stupňa závažnosti chorobného procesu. V súčasnosti sa vyžaduje stanovenie tzv. klinicko-rádiologicko-patologickej diagnózy IIP, ktorá je postavená na využití všetkých dostupných diagnostických metód. Treba si uvedomiť, že nasledujúci prehľad diagnostického postupu pri IIP je analogický s postupmi využívanými pri všetkých DIPCH.

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie

Cieľom podrobnej anamnézy je vylúčiť alebo potvrdiť **expozíciu** škodlivinám, ktoré majú význam pri etiológii ochorenia. Zvláštny dôraz treba klásť na povolanie, pracovné a domáce prostredie, mimopracovné činnosti. Veľmi dôležitá je lieková anamnéza, nakoľko postihnutie pľúc sa môže prejaviť po týždňoch, ale niekedy aj po rokoch od vysadenia lieku. Nefarmakologická liečba ionizujúcim žiarením, zasahujúcim oblasť pľúc, predstavuje takisto možný etiologický faktor. Dôležitá je tiež fajčiarska anamnéza.

Klinický obraz závisí od pokročilosti ochorenia, od priebehu (akútny, subakútny alebo chronický) a vo väčšine prípadov nie je charakteristický pre tú-ktorú etiológiu. K základným symptómom ako IIP tak aj ďalších DIPCH patrí **neproduktívny dráždivý kašeľ** a **dýchavica**, ktorá je v začiatku ochorenia viazaná na fyzickú námahu. **Hemoptýza** je typická pre difúzne alveolárne hemorágie, ktoré môžu byť súčasťou niektorých systémových ochorení, ako napríklad Goodpastureov (pulmorenálny) syndróm, alebo vaskulitíd. Dalšie symptómy (pleurálna bolesť, retrosternálna bolesť, myalgie, artralgie, opuchy kĺbov, úbytok hmotnosti, subfebrility a febrility) sa môžu s rôznou intenzitou vyskytovať pri DIPCH iných ako IIP.

Charakteristickým nálezom pri fyzikálnom vyšetrení sú suché **krepitácie** hlavne nad bázami pľúc. **Cyanóza** je prejavom pokročilosti ochorenia. Pri pokročilom ochorení môže byť prítomná pľúcna hypertenzia, cor pulmonale chronicum a **prejavy zlyhávania pravej srdcovej komory** (hepatomegália, zvýšená náplň jugulárnych žíl, hepatojugulárny reflux a periférne edémy až anasarka).

Laboratórne vyšetrenia

Rutinné laboratórne vyšetrenia sú v diagnostike IIP často málo prínosné. Pri podozrení na DIPCH ako súčasť systémového ochorenia je potrebné rutinný laboratórny skríning doplniť o vyšetrenie **autoprotilátok** – antinukleárny a reumatoidný faktor, protilátok proti cytoplazme neutrofilov, proti bazálnej membráne glomerulov (pri podozrení na systémové ochorenia), protilátok proti organickým antigénom (pri podozrení na exogénne poškodenie inhaláciou organických prachov) a stanovenie plazmatickej aktivity angiotenzín konvertujúceho enzýmu (pri podozrení na sarkoidózu). Vyšetrenie **krvných plynov a acidobázickej rovnováhy** v artériovej krvi informuje o poruchách výmeny plynov v dôsledku fibrotickej prestavby interstícia pľúc. Parciálne tlaky kyslíka (PaO_2) a oxidu uhličitého ($PaCO_2$) sú závislé od stupňa ochorenia a kompenzačných mechanizmov.

V počiatočných štádiach sa stretávame s ľahkou hypoxémiou spojenou s hyperventiláciou, preto sa $PaCO_2$ znižuje. S postupujúcim ochorením zlyhávajú kompenzačné mechanizmy a v konečných štádiach vzniká globálna respiračná insuficiencia s hypoxémiou a hyperkapniou. Pre DIPCH v iniciálnych štádiach ochorenia a pri normálnych hodnotách artériových krvných plynov v pokoji je charakteristický výrazný pokles PaO_2 už po malej záťaži.

Zobrazovacie metódy

Rtg vyšetrenie hrudníka v zadoprednej a bočnej projekcii patrí k základným vyšetreniam pri podozrení na ľubovoľnú DIPCH. Prítomné bývajú **obojstranné**, väčšinou symetricky **diseminované mikronodulárne, retikulárne** alebo **retikulo-nodulárne tiene**. V počiatočných štádiach ako necharakteristický prejav býva niekedy zazávojovanie v podobe **mliečneho skla** (ground-glass opacity), ktoré reprezentuje aktívny zápalový proces (alveolitídu) a väčšinou dobre reaguje na liečbu. Niektoré ochorenia sa môžu prejavovať i malými okrúhlymi pľúcnymi ložiskami, alebo stredne škvrnitými i veľko-škvrnitými ložiskovými obrazmi. Progresívne zmenšovanie pľúcneho objemu sa prejavuje rozšírením mediastína, neostrými, rozmazanými kontúrami srdcového tieňa, bránic a intrapulmonálnych pľúcnych ciev. Charakteristický je obraz **plástových pľúc** (honey-comb lung) ako konečného štádia intersticiálnych pľúcnych procesov.

Zlatým štandardom pre vizualizáciu jemných zmien v pľúcnom parenchýme je vyšetrenie pomocou **počítačovej tomografie s vysokým rozlíšením** (High-resolution computed tomography, **HRCT**) s hrúbkou zobrazovanej vrstvy 2 – 3 mm. HRCT nález by mal byť hodnotený erudovaným rádiológom s dostatkom skúseností s posudzovaním DIPCH. Pri hodnotení HRCT je kľúčovým krokom rozpoznanie charakteristických znakov IPF, ktoré vo viac ako 50% podozrení na IPF umožní postaviť diagnózu, čím sa predíde nutnosti pľúcnej biopsie. Charakteristickými známkami IPF na HRCT je nález prejavov fibrózy (honey-combing) a chýbanie nodulárnych zmien a opacít mliečneho skla.

Funkčné vyšetrenie pľúc

Vyšetrenie pľúcnych funkcií patrí medzi základné vyšetrenia, ktoré sú nevyhnutné nielen pri stanovení diagnózy, ale predovšetkým pri sledovaní priebehu ochorenia, posúdení prognózy a tiež pri sledovaní efektívnosti liečby.

Pri fibróze v pľúcnom interstíciu dochádza nezávisle od etiológie fibrotizujúceho procesu k mohutnému rozmnoženiu kolagénnych vlákien, čo znižuje poddajnosť pľúc. Zníženie statických pľúcnych objemov spôsobuje **reštrikčnú ventilačnú poruchu**, pretože

pľúcne tkanivo ani pri maximálnom inspiračnom úsilí nie je schopné sa plne rozopnúť. Preto pri IIP väčšinou nachádzame **zníženie vitálnej kapacity pľúc (VC)** a celkovej kapacity pľúc pri normálnom alebo ľahko zníženom reziduálnom objeme. Pri výraznejšom poklese FVC býva proporcionálne znížený aj jednosekundový objem pri úsilnom výdychu (FEV_1), avšak **pomer FEV_1/VC nie je znížený** – býva zachovaný alebo dokonca mierne zvýšený. Chorý s tuhými pľúcami v dôsledku ich fibrózy potrebuje na zväčšenie dychového objemu ďaleko väčšiu prácu na prekonanie elastického odporu pľúc, preto zvyšuje frekvenciu dýchania (hyperventilácia) pri normálnom alebo zníženom dychovom objeme.

K veľmi jednoduchým a citlivým testom pri diagnostike DIPCH patrí meranie **difúznej kapacity pľúc** pre oxid uhoľnatý (CO). Meria sa transfer CO cez alveolo-kapilárnu membránu a jeho väzba s hemoglobínom červených krviniek v pľúcnych kapilárach. Zníženie difúznej kapacity pri intersticiálnych procesoch v pľúcach je následkom zmien alveolokapilárnej membrány v dôsledku intersticiálnej fibrózy. Zníženie difúznej kapacity, pľúcnej poddajnosti a hodnôt parciálnych tlakov krvných plynov po záťaži umožňuje vysloviť odôvodnené podozrenie na DIPCH veľmi zavčasu, a to v čase kedy ešte klinické a röntgenologické zmeny nemusia byť prítomné.

Bronchoalveolárna laváž

Vyšetrenie **bronchoalveolárnej laváže (BAL)** pri stanovení diagnózy DIPCH, diferenciálnej diagnostike, ako aj pri stanovení aktivity a prognózy ochorenia prispieva ku klinickej diagnóze. Pri porovnaní nálezov v BAL a histologickými nálezmi možno ukázať, že rozpočet zápalových buniek v BAL veľmi dobre reprodukuje zápalový proces v alveolárnych stenách a pľúcnom interstíciu, hlavne čo sa týka makrofágov, lymfocytov, neutrofilov a eozinofilov. Avšak musíme mať na zreteli, že fibroblasty a pneumocyty II. typu nie sú v BAL zachytené, pričom však tieto bunky tiež hrajú v patológii intersticiálnych procesov významnú úlohu.

Podľa zastúpenia jednotlivých bunkových typov v lavážnej tekutine sa rozdeľujú DIPCH do 4 skupín:

l) procesy charakterizované neutrofíliou (z IIP je to IPF, z ďalších azbestóza, postihnutie pľúc pri systémových ochoreniach spojiva)

2) procesy charakterizované lymfocytózou, pri ktorých lymfocyty v lavážnej tekutine dominujú (presahujú 35%, pričom norma je do 15%) – z IIP je to LIP, z ďalších pri sarkoidóze, berylióze a pri liekmi indukovaných intersticiálnych procesoch

3) procesy charakterizované eozinofíliou, pri ktorých počet eozinofilov v BAL presahuje 4% – pľúcne eozinofílie, pri ktorých je percento eozinofilov často vyššie ako 40%, ako aj niektoré DIPCH vyvolané liekmi

4) procesy so zmiešanou bunečnosťou

V niektorých prípadoch vyšetrenie BAL vedie priamo ku stanoveniu diagnózy (alveolárna proteinóza, malignity, oportúnne infekcie, alveolárna hemorágia s pľúcnou hemosiderózou). BAL má význam aj pri stanovení prognózy ochorenia a terapeutickej odpovede na liečbu. Pri idiopatickej pľúcnej fibróze a ochoreniach spojivového tkaniva je lymfocytóza v BAL spojená s lepšou odpoveďou na liečbu a tým aj lepším prežívaním. Naopak neutrofília býva prejavom horšej prognózy a zlej odpovede na liečbu.

Pľúcna biopsia

Pri podozrení na IIP (a všetky ostatné DIPCH) má podstatný význam **morfologické vyšetrenie pľúcneho tkaniva**. Ustúpiť od neho je možné len pri jasnom klinicko-rádiologickom obraze IPF, a ďalej pri negatívnom prístupe pacienta, v prípadoch ak výkon je kontraindikovaný alebo ak je etiológia ochorenia známa (napr. pri akútnych inhalačných poškodeniach zistených anamnesticky). **Vo všeobecnosti platí, že pri intersticiálnych pľúcnych procesoch treba biopsiu vykonať čo najskôr.** Včas vykonaná biopsia minimalizuje riziko komplikácií, ktoré sú v štádiu fibrózy početnejšie. Navyše, v štádiu výslednej fibrózy a plástových pľúc už morfologický obraz často neumožňuje etiologické zatriedenie. Najreprezentatívnejší materiál na histologické vyšetrenie je možné získať otvorenou pľúcnou biopsiou, menej invazívna torakoskopická pľúcna biopsia si získala obľubu pre menšiu záťaž pre pacienta. V súčastnosti sa používa najviac **video-asistovaná torakoskopická pľúcna biopsia**. Histologická klasifikácia IIP a jej vzťah ku klinicko-rádiologicko-patologickej diagnóze sú prehľadne uvedené v Tab. 5.2. Ten istý histologický obraz môže byť asociovaný ako s IIP (izolované pľúcne postihnutie s neznámou príčinou), tak i s ďalšími klinickými jednotkami (pľúcne postihnutie so známou príčinou, alebo pľúcna manifestácia systémového ochorenia).

Tabuľka 5.2. Histologická a klinická klasifikácia IIP. Asociácia histologického nálezu s inými DIPCH.

Histologický obraz	Klinicko-rádiologicko-patologická diagnóza IIP	Asociácia histologického nálezu s inými DIPCH (príklady)
1. Obvyklá intersticiálna pneumónia (UIP)	**Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) = kryptogénna fibrotizujúca alveolitída (KFA)**	ochorenia spojivového tkaniva, azbestóza, infekcie, chronická radiačná pneumonitída, chronická aspiračná pneumónia, chronické eozinofilné pneumónie, hypersenzitívne pneumonitídy
2. Nešpecifická intersticiálna pneumónia	**Nešpecifická intersticiálna pneumónia (NSIP)**	ochorenia spojivového tkaniva, lieky, hypersenzitívne pneumonitídy, infekcie, AIDS
3. Organizujúca sa pneumónia	**Kryptogénna organizujúca sa pneumónia (COP)**	Difúzne alveolárne poškodenie, difúzna alveolárna hemorágia, lieky, infekcie, ochorenia spojivového tkaniva, hypersenzitívne pneumonitídy, Wegenerova granulomatóza
4. Difúzne alveolárne poškodenie	**Akútna intersticiálna pneumónia (AIP)**	ARDS, lieky (cytotoxické látky, heroín, aspirín, kokaín), inhalácia toxických plynov, kyslíková toxicita, ochorenia spojivového tkaniva, infekcie (legionela, mykoplazma, vírusy)
5. Respiračná bronchiolitída	**Respiračná bronchiolitída s intersticiálnou pľúcnou chorobou (RB-ILD)**	
6. Deskvamatívna intersticiálna pneumónia	**Deskvamatívna intersticiálna pneumónia (DIP)**	ochorenia spojivového tkaniva, pneumokoniózy, lieky (amiodaron, furantoin)
7. Lymfocytárna intersticiálna pneumónia	**Lymfocytárna intersticiálna pneumónia (LIP)**	Hashimotova thyreoitída, SLE, Sjogrenov syndróm, primárna biliárna cirhóza, chronická aktívna hepatitída, myasténia gravis, AIDS

LIEČBA

Základnou podmienkou adekvátnej liečby DIPCH je **presná diagnostika** ochorenia. Pri ochoreniach známej etiológie by mala byť liečba kauzálna. Pri ochoreniach neznámej etiológie kauzálna liečba chýba a býva často iba empirická.

Všeobecné zásady liečby DIPCH zahŕňajú:

a) dôslednú a promptnú **liečbu** každej **respiračnej infekcie**

b) **odstránenie vyvolávajúcej príčiny**, ak je známa (pri chorobách z povolania, hypersenzitívnych pneumonitídach, vynechanie medikamentóznej liečby pri predpokladanej toxicite užívaných liekov)

c) **zanechanie fajčenia**

d) **dychová rehabilitácia**

e) **dlhodobá domáca oxygenoterapia** u pacientov spĺňajúcich kritéria pre jej indikáciu (chronická respiračná insuficiencia)

f) **prevencia a liečba komplikácií** vzniknutých pri liečbe základného ochorenia (liečba osteoporózy pri dlhodobej kortikoterapii, liečba chronického cor pulmonale)

Farmakologická liečba je indikovaná po stanovení konkrétnej diagnózy a jej efektívnosť sa hodnotí v 3 – 6 mesačných intervaloch podľa rtg, HRCT, funkčných parametrov (zlepšenie FVC, difúznej kapacity pľúc), BAL, laboratórnych parametrov ako i klinického stavu. Podľa efektu liečby sa zvažuje pokračovanie v liečbe, vysadenie liečby, alebo zmena liečebného režimu. **Systémové glukokortikosteroidy** – ***prednizón, metylprednizolón*** – sú základným liekom v liečbe väčšiny DIPCH. Niektoré ochorenia reagujú na kortikoterapiu promptne (eozinofilná pneumónia môže regredovať už po niekoľkých dňoch liečby), pri iných je potrebná **kombinovaná liečba s** inými **cytotoxickými a imunosupresívnymi látkami** (***azatioprín, cyklofosfamid***). Liečba kortikoidmi má podstatne lepšiu odpoveď u tzv. kortikosenzitívnych IIP (DIP, NSIP). Dlhodobé podávanie systémových kortikosteroidov sa spája s rozvojom celého radu nežiaducich účinkov (supresia hypotalamo-nadobličkovej osi, osteoporóza, retencia solí a tekutín, hypertenzia, glaukóm, vredová choroba gastroduodéna, zvýšená fragilita kože a sťažené hojenie rán, psychické poruchy). **Pulzná kortikoterapia** podávaná parenterálne vo veľkých dávkach (***metylprednizolón*** v dávke až 1g/deň) je indikovaná u pacientov s fulminantným priebehom ochorenia.

Pri jednoznačne potvrdenej IPF sú v dôsledku prevahy fibrotizujúceho procesu a neprítomnosti zápalovej zložky **kortikosteroidy neúčinné**, a pre ich početné nežiaduce účinky je ich dlhodobé podávanie pri tejto nozologickej jednotke nevhodné! Pre liečbu IPF je schválený nový antifibrotický liek, pôsobiaci ako blokátor účinku transformujúceho rastového faktora–β, nazvaný ***pirfenidón***.

Transplantácia pľúc. Jedinou možnosťou ako predĺžiť život pacientov v terminálnom štádiu pľúcnej fibrózy, ktorých stav sa zhoršuje napriek medikamentóznej liečbe, je v súčasnosti pľúcna transplantácia. Pacienti s IPF tvoria najväčšiu skupinu pacientov s intersticiálnymi pľúcnymi procesmi, indikovanými na transplantáciu pľúc. Pri realizácii jednostrannej pľúcnej transplantácie prežíva 1 rok po liečbe 80% a 3 roky okolo 55% pacientov.

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA JEDNOTLIVÝCH IIP

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) je definovaná ako osobitý typ chronickej fibrotizujúcej intersiciálnej pneumónie neznámej etiológie, ktorá postihuje výlučne pľúca a je asociovaná s histologickým obrazom obvyklej intersticiálnej pneumónie (*usual interstitial pneumonia*, UIP). Prevalencia je celosvetovo odhadovaná na 10 – 20 prípadov na 100 000 obyvateľov. IPF sa vyskytuje **vo vyššom veku**, dve tretiny pacientov sú starší ako 60 rokov. Nástup symptómov je postupný, pričom najvýraznejším prejavom IPF je pomaly progredujúca dýchavica, obvykle je prítomný aj neproduktívny kašeľ. Vo fyzikálnom náleze sú často prítomné **paličkové prsty.** Auskultáciou pľúc sa zistia **krepitácie na báze pľúc na konci inspíria**, pri progresii ochorenia sa nález inspiračných krepitácií až rachotov rozšíri nad celé pľúcne krídla. Funkčné vyšetrenie pľúc odhalí **reštrikčnú ventilačnú poruchu a pokles difúznej kapacity**. V bronchoalveolárnej laváži prevládajú neutrofily. Najcharakteristickejšími zmenami **na rtg snímke hrudníka** sú u pacientov s IPF **retikulárne tiene** lokalizované prevažne periférne a najvýraznejšie na bázach pľúc. V pokročilých štádiách je prítomný **obraz plástových pľúc** spojený so zmenšením objemu dolných pľúcnych lalokov. Na **HRCT** sú prítomné retikulárne tiene, trakčné bronchiektázie, eventuálne obraz **plástových pľúc**. Obraz mliečneho skla nebýva prítomný. Kľúčovou **histologickou známkou UIP** je **deštrukcia** architektúry pľúcneho parenchýmu a **fibróza**. Na klinické potvrdenie diagnózy IPF je pri verifikovanom histologickom obraze UIP potrebné navyše:

a) vylúčiť inú známu príčinu intersticiálneho pľúcneho ochorenia

b) objektivizovať prítomnosť patologického nálezu pri funkčnom vyšetrení pľúc s prejavom reštrikčnej ventilačnej poruchy a/alebo s poruchou prenosu plynov

c) dokumentovať charakteristický nález pri HRCT.

Diagnózu IPF je možné postaviť aj klinicko-rádiologicky, t.j. na základe charakteristického HRCT obrazu (ak je prítomný) bez chirurgickej pľúcnej biopsie. Klinický priebeh IPF charakterizuje bez výnimky **postupné zhoršovanie klinického stavu**. Medián prežívania od stanovenia diagnózy sa pohybuje okolo 3 rokov. U niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť obdobia rapídneho poklesu pľúcnych funkcií a zhoršenia klinického stavu, ktoré môžu súvisieť s interkurentnou vírusovou infekciou (exacerbácia).

Nešpecifická intersticiálna pneumónia pravdepodobne reprezentuje heterogénnu skupinu ochorení, ktorých klinický priebeh môže byť rozdielny. Priemerný vek pacientov v čase stanovenia diagnózy NSIP je o 10 rokov nižší ako pri IPF a na rozdiel od IPF sa môže NSIP vyskytnúť aj u detí. Nie je prítomná závislosť na pohlaví, ani asociácia s fajčením. Charakteristickými príznakmi je dýchavica, kašeľ, celková slabosť ako aj úbytok na hmotnosti. Dominujúcim nálezom na HRCT je obraz **mliečneho skla**, obraz plástových pľúc je len zriedka prítomný. Obraz NSIP zahŕňa široké spektrum histologických nálezov, ktoré nie je možné zatriediť ku inému typu IIP. Klinický priebeh a prognóza NSIP sú variabilnejšie, ako pri IPF a závisia od rozsahu fibrózy. U niektorých pacientov bolo zaznamenané takmer úplné uzdravenie, u väčšiny sa podarí ochorenie stabilizovať prípadne zlepšiť liečbou. U malého počtu pacientov prejde NSIP do progresívneho ochorenia, ktoré vedie k smrti.

Kryptogénna organizujúca sa pneumónia bola najprv popísaná pod názvom **bronchiolitis obliterans s organizujúcou sa pneumóniou (BOOP)**. Pre COP je charakteristické krátke trvanie príznakov pred stanovením diagnózy, býva prítomný produktívny kašeľ s vykašliavaním bezfarebného spúta, potenie, intermitentné zvýšenie telesnej teploty, bolesti svalov a úbytok hmotnosti. Sedimentácia erytrocytov býva výrazne zvýšená, rovnako C-reaktívny proteín a počet neutrofilov. Pre laboratórnu zápalovú aktivitu sú pacienti často liečení opakovane – ale neúspešne – antibiotikami. Histologicky dominujú **fibrotické zmeny v malých dýchacích cestách** – v alveolárnych duktoch a alveoloch. Najcharakteristickejšou rádiologickou známkou COP sú bilaterálne alebo unilaterálne ložiská konsolidácie (opacity). U väčšiny pacientov dochádza počas liečby kortikoidmi k ústupu rádiologického nálezu paralelne s klinickým zlepšením. V niektorých prípadoch je však možné zaznamenať popri ústupe parenchýmových ložísk v jednej lokalite k pribudnutiu tieňov v lokalite inej.

Akútna intersticiálna pneumónia je rapídne progredujúce ochorenie pľúc neznámej etiológie s histologickým obrazom difúzneho alveolárneho poškodenia a s rýchlym rozvojom respiračnej insuficiencie. AIP sa vyskytuje v každom veku, prezentuje sa podobne ako obraz **akútneho syndrómu respiračnej tiesne dospelých (ARDS),** ale bez identifikovateľného predisponujúceho faktora. Nie je prítomná závislosť od pohlavia ani od fajčenia. Mnohí pacienti s AIP majú v predchorobí ochorenie pripomínajúce vírusovú infekciu horných dýchacích ciest spojenú s myalgiami, artralgiami, horúčkou a triaškou. Po krátkom čase (menej ako 3 týždne) sa vyvinie závažná námahová dýchavica. Progresia reštrikčnej ventilačnej poruchy a zníženia DLCO je rýchla, nastupuje respiračná insuficiencia vyžadujúca umelú ventiláciu. Rádiologický nález charakterizuje výskyt obojstranných difúznych zatienení. Histologický nález je charakterizovaný nálezom difúzneho alveolárneho poškodenia s prítomnosťou hyalínnych membrán. Žiadna z liečebných modalít nie je výraznejšie úspešná, mortalita AIP dosahuje viac ako 50%. Väčšina úmrtí sa vyskytne 1 až 2 mesiace od začiatku ochorenia. Pacienti, ktorí sa zotavia z prvej ataky AIP, majú často recidívy a ochorenie progreduje do generalizovanej intersticiálnej fibrózy.

Respiračnú bronchiolitídu s intersticiálnou pľúcnou chorobou charakterizuje prítomnosť pigmentovaných makrofágov v lumene respiračných bronchiolov. Vyskytuje sa - podobne ako DIP - výlučne u fajčiarov cigariet. Nález RB-ILD sa u väčšiny pacientov upraví po zanechaní fajčenia. **Desquamatívna intersticiálna pneumónia** bola pôvodne definovaná spolu s RB-ILD ako závažnejšia forma u silných fajčiarov cigariet. Názov „desquamatívna“ vychádzal z predpokladu, že základnou histologickou známkou DIP sú desquamované epitélie, vo vnútri alveolov pri DIP však ide o akumulované makrofágy. Ochorenie má dobrú prognózu a odpoveď na liečbu kortikoidmi. Nevyhnutnou požiadavkou liečby je vylúčenie fajčenia, inak ani liečba kortikoidmi nemusí byť úspešná.

Lymfocytová intersticiálna pneumónia je popísaná ako ochorenie charakterizované difúznou lymfocytárnou infiltráciou pľúcneho interstícia. Mnohé prípady LIP progredujú do lymfómu, predovšetkým non-Hodgkinovského B lymfómu (MALTómu). Odlíšenie idiopatickej LIP od lymfómu je zložité, dnes sa k tomuto procesu využvajú imunohistochemické analýzy a metódy molekulárnej biológie. Pri imunogenotypizácii lymfocytov je na rozdiel od lymfómov charakteristické pre idiopatickú LIP (bez lymfómu) chýbanie klonality lymfocytov. Idiopatická LIP progreduje do fibrózy asi u jednej tretiny pacientov. Kortikosteroidy zmierňujú symptómy ochorenia u väčšiny pacientov.

SARKOIDÓZA

Sarkoidóza (*morbus Boeck-Besnier-Schaumann*) je **multisystémové granulomatózne ochorenie neznámej etiológie**. Môže postihnúť ktorýkoľvek orgán tela, avšak najčastejšie sa stretávame s postihnutím vnútrohrudníkových lymfatických uzlín (bilaterálna hílová lymfadenopatia) a pľúcneho parenchýmu, pomerne časté je tiež očné postihnutie a kožné lézie.

Klinický obraz je veľmi variabilný. U časti pacientov môže byť nástup akútny pod obrazom tzv. **Löfgrenovho syndrómu**, s horúčkami, **erythema nodosum** (bolestivý výsev červených až livídne sfarbených uzlov na predkoleniach, prípadne predlaktiach), arthralgiami a opuchmi členkov a so zachytením **bilaterálnej hílovej lymfadenopatie** na rtg hrudníka. Chronické formy môžu byť až v tretine prípadov asymptomatické s náhodným rtg nálezom bilaterálnej hílovej lymfadenopatie, alebo je udávaný neproduktívny kašeľ, bolesť za hrudnou kosťou, dýchavica pri postihnutí pľúcneho parenchýmu, hmotnostný úbytok, nočné potenie či orgánové prejavy z postihnutia očí, myokardu, centrálneho nervového systému alebo kože.

Účelom diagnostiky je potvrdiť koreláciu medzi **charakteristickým klinickým a rádiologickým obrazom** na jednej strane, a histologickým nálezom **nekazeifikujúcich granulómov**. Samotná prítomnosť granulómov pri histologickom vyšetrení, bez zodpovedajúcich klinických prejavov, nie je dôkazom sarkoidózy. V diferenciálnej diagnostike je potrebné vylúčiť iné ochorenia s podobnými klinickými prejavmi alebo histologickým obrazom (pneumokoniózy, granulomatózy s vaskulitídou, tuberkulózu). V anamnéze okrem symptómov ochorenia má preto dôležité miesto podrobná pracovná anamnéza a epidemiologická anamnéza. V diagnostickom algoritme využívame nasledovné skupiny pomocných vyšetrení:

1. zobrazovacie vyšetrenia (rtg hrudníka, počítačová tomografia – CT)
2. funkčné vyšetrenie pľúc (spirometria, difúzna kapacita pľúc)
3. laboratórne vyšetrenia – biochémia séra (kalcium celkové a ionizované, hepatálne enzýmy, aktivita angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, acidobázická rovnováha a krvné plyny) a moču (odpad kalcia)
4. bronchoalveolárna laváž (BAL)
5. tuberkulínová skúška
6. očné vyšetrenie
7. elektrokardiografia (EKG), prípadne echokardiografia

8. histologické vyšetrenie – biopsia

Sarkoidóza sa klasifikuje na základe nálezu na **rtg snímke hrudníka**, s ohľadom na prejavy postihnutia vnútrohrudníkových lymfatických uzlín a/alebo pľúc, do nasledovných štádií:

0. dokázané mimopľúcne postihnutie s normálnym nálezom na hrudníku
I. bilaterálna hílová lymfadenopátia (BHL)
II. BHL a súčasne postihnutie pľúcneho parenchýmu (**retikulárne** alebo **retikulo-nodulárne tiene -** „útek do pľúc“)
III. postihnutie pľúcneho parenchýmu bez BHL
IV. „end-stage“ pľúcna fibróza (plástové pľúca)

Zobrazenie **počítačovou tomografiou (CT)** umožňuje presnejšie zobrazenie postihnutia lymfatických uzlín, ako aj rozsahu a pokročilosti postihnutia pľúcneho parenchýmu. Býva rozhodujúce pre určenie miesta a spôsobu **biopsie** (lymfatickej uzliny prístupom mediastinoskopickým alebo torakoskopickým, otvorená pľúcna biopsia v štádiu II a III – obraz plástových pľúc v štádiu IV nie je prínosný pre diagnózu). Na účel **histologického vyšetrenia** je potrebné alternatívne zvážiť prípadnú možnosť biopsie z ľahko dostupných tkanív (kožné lézie – *lupus pernio*, povrchové lymfatické uzliny). Typicky vyjadrený Löfgrenov syndróm nevyžaduje histologické overenie.

Funkčné vyšetrenie pľúc môže byť normálne u pacientov v I štádiu sarkoidózy. V štádiách s postihnutím pľúcneho parenchýmu je typickým nálezom **reštrikčná ventilačná porucha** s poklesom VC. Ešte citlivejším prejavom je **pokles difúznej kapacity**. U pacientov s pokročilou pľúcnou fibrózou môže byť prítomná **hypoxémia** pri vyšetrení artériových krvných plynov.

V **bronchoalveolárnej lavážnej tekutine** vyšetrujeme **pomer** subpopulácií T-helperických **lymfocytov CD_4+ / CD_8+**, ktorý býva charakteristicky **zvýšený** (nad 4). Medzi typické laboratórne biochemické nálezy pri sarkoidóze patrí **hyperkalciémia** s **hyperkalciúriou** a **zvýšená aktivita angiotenzín-konvertujúceho enzýmu** v sére. Pri chronickom priebehu, prítomnosti zatienení v pľúcnom parenchýme a histologickom náleze granulómov býva niekedy veľmi ťažké **odlíšenie od tuberkulóznej infekcie**. Opierame sa o tuberkulínovú skúšku, kultivačné, prípadne molekulárno-genetické vyšetrenie na *M. tuberculosis*, pri sarkoidóze v granulómoch nie je prítomná kazeózna nekróza.

Liečba sarkoidózy závisí na priebehu ochorenia, ktorý môže byť veľmi variabilný, a na prítomnosti orgánového postihnutia. Až u dvoch tretín pacientov dochádza ku

spontánnej remisii. Pri chýbaní orgánového postihnutia (I štádium) preto liečba nie je potrebná, u pacientov s Löfgrenovým syndrómom je liečba symptomatická (nesteroidné antiflogistiká, antipyretiká). Ťažiskom liečby u pacientov, vyžadujúcich liečbu, sú **systémové glukokortikosteroidy** (***prednizón, metylprednizolón***). Ide o nasledovné skupiny pacientov:

1. zhoršenie pľúcnych funkcií alebo rtg/CT progresia nálezu na pľúcach
2. život ohrozujúce orgánové postihnutie (myokard, CNS, hyperkalciúria)
3. zrak ohrozujúce očné postihnutie.

Po docielení remisie prejavov ochorenia kortikosteroidnou liečbou je možné túto postupne znižovať až vysadiť, avšak u časti pacientov môže bez liečby dôjsť ku relapsu a na udržanie remisie je potrebná dlhodobá liečba. U malej skupiny pacientov sa môže ochorenie zhoršovať napriek kortikosteroidnej liečbe, kedy je možné zvážiť pridanie imunosupresív (***azatioprín***), antimalarík alebo ***pentoxyfylínu***. U pacientov v štádiu IV s terminálnou pľúcnou fibrózou prichádza do úvahy **transplantácia pľúc**.

EXOGÉNNA ALERGICKÁ ALVEOLITÍDA

Exogénna alergická alveolitída (EAA) je pomenovanie pre skupinu ochorení pľúcnych alveolov a interstícia, synonymne označovaných ako **hypersenzitívne pneumonitídy** (pozri Tab. 5.1), spôsobených **inhaláciou organických antigénov** vonkajšieho prostredia u disponovaných a následne senzibilizovaných jedincov.

V etiopatogenéze ochorenia zohráva hlavnú úlohu **opakovaná expozícia** organickému antigénu (príklady v Tab. 5.3), počas ktorej dochádza ku senzibilizácii u geneticky predisponovaných osôb. Hypersenzitívna reakcia s akumuláciou aktivovaných T-lymfocytov prebieha v pľúcnom parenchýme a v sére možno dokázať **precipitujúce protilátky** triedy IgG (tzv. precipitíny) voči konkrétnemu antigénu. Názvy jednotlivých chorôb sú väčšinou odvodené z prostredia, činnosti, či povolania, v ktorom typicky ku expozícii dochádza (Tab. 5.3). Ochorenie sa častejšie rozvíja u nefajčiarov, prítomnosť niektorých infekcií (vírusy, mykoplazmy) môže zvyšovať riziko rozvoja hypersenzitívnej odpovede.

Tabuľka 5.3. Hypersenzitívne pneumonitídy – expozícia – antigén (príklady)

Názov	Expozícia	Antigén
Farmárske pľúca	plesnivé seno	*Micropolyspora faeni* *Saccharopolyspora rectivirgula*
Pľúca chovateľov vtákov	vtáčie perie a trus	vtáčie proteíny (holuby, papagáje a i.)
Pľúca pestovateľov šampiňónov	kontaminovaná pôda (spóry húb)	termofilné aktinomycéty
Pľúca sladovníkov	plesnivý jačmeň	*Aspergillus clavatus*
Bagassóza	plesnivá drť cukrovej trstiny	*Thermoactinomyces sacchari*
Pľúca obrábačov kovov	aerosól z emulzií	netuberkulózne mykobaktérie
Pľúca z kúpeľov a víriviek („hot tub lung“)	para z horúcich kúpeľov a aerosól z víriviek	netuberkulózne mykobaktérie

Ochorenie môže prebiehať akútne, ak pri opakovanom styku s antigénom došlo ku masívnej expozícii, alebo subakútne až chronicky pri dlhodobej expozícii antigénu v nižšej koncentrácii. Klinický obraz **akútnej EAA** charakterizuje objavenie sa symptómov asi 4 – 8 hodín po intenzívnej expozícii antigénu (napríklad večer po viachodinovej práci so senom). Rozvíjajú sa **febrility** s triaškou a zimnicou, slabosť, bolesť hlavy, kĺbov a svalov („flu-like“ prejavy), z respiračných syndrómov dominuje výrazné **dyspnoe**, pocit **tlaku na hrudníku** a **neproduktívny kašeľ**. Ak sa expozícia antigénu prerušila, príznaky vymiznú do 24 – 48 hodín, avšak môžu sa znovu objaviť pri ďalšej expozícii. **Pri subakútnom priebehu** prejavy nastupujú pozvoľna, v popredí je pomaly **progredujúce námahové dyspnoe** sprevádzané slabosťou a chudnutím. O **chronickej EAA** hovoríme, ak nepovšimnuté a neliečené subakútne prebiehajúce ochorenie vyústi do ireverzibilných zmien charakteru **pľúcnej fibrózy**. Pri fyzikálnom vyšetrení býva u všetkých foriem prítomné **tachypnoe**, auskultačný nález **krepitácií** obojstranne nad bázami pľúc, pri chronických formách môžeme nájsť paličkovité prsty a prejavy zlyhávania pravej srdcovej komory. Na **rtg hrudníka** sú prítomné difúzne jemné **retikulo-nodulárne zatienenia** obojstranne, predominantne na bázach pľúc.

Diagnostika sa opiera o súčasný výskyt nasledovných abnormalít:

1. **klinické prejavy súvisiace s expozíciou** danému prostrediu (antigénu)
2. prítomnosť **protilátok** proti danému antigénu v sére
3. pri **HRCT** vyšetrení pľúc **zatienenia charakteru mliečneho skla** u akútnych foriem, pre chronickú EAA sú typické retikulonodulácie až plástové pľúca
4. pri **funkčnom vyšetrení pľúc** už vo včasných štádiách zaznamenávame **pokles DLCO**, neskôr sa rozvíja **reštrikčná** ventilačná porucha

5. pri **BAL** dominuje zastúpenie **CD8+ lymfocytov** (znížený pomer CD4+/CD8+)
6. pri subakútnom až chronickom priebehu a vždy pri diagnostickej neistote **pľúcna biopsia** s histologickým nálezom **granulomatózneho zápalu**

Liečba EAA sa zameriava na identifikáciu vyvolávajúceho antigénu a **zabránenie ďalšej expozície**. V akútnej fáze choroby, ako aj pri progredujúcich chronických formách sa podávajú **systémové glukokortikosteroidy**.

6 SYNDRÓM SPÁNKOVÉHO APNOE

Syndróm spánkového apnoe

- spánkové apnoe je charakterizované opakovanými **apnoickými epizódami** (v trvaní aspoň 10 sekúnd) počas spánku, ktoré sú doprevádzané **poklesom saturácie arteriálnej krvi kyslíkom** a **prebúdzacími reakciami**
- v závislosti od patomechanizmu vzniku apnoických epizód rozoznávame **obštrukčné** (zachované dychové úsilie, chýba prietok vzduchu dýchacím cestami), **centrálne** (chýba dychové úsilie aj prietok vzduch dýchacími cestami) a **zmiešané** spánkové apnoe
- na definitívne postavenie diagnózy spánkového apnoe je potrebné **polysomnografické vyšetrenie** (celonočná súčasná registrácia elektroencefalogramu, elektrookulogramu, elektromyogramu, elektrokardiogramu, oronazálneho prietoku, pletyzmografického sledovania pohybov hrudníka a brucha, transkutánnej pulzoximetrie a zvukov chrápania mikrofónom v spánku)
- ťažiskom liečby je **aplikácia pozitívneho tlaku vzduchu do dýchacích ciest** pomocou zariadení na neinvazívnu ventiláciu (externou nosovou alebo tvárovou maskou)

DEFINÍCIA A EPIDEMIOLÓGIA

Epidemiologické štúdie v posledných rokoch ukázali, že viac než tretina populácie trpí poruchami spánku. Podľa súčasnej Medzinárodnej klasifikácie porúch spánku sa **spánkové poruchy dýchania** zaradzujú medzi **dyssomnie**, čo sú poruchy spánku spojené s neschopnosťou zaspať a udržať neprerušovaný spánok (insomnia) a so zvýšenou spavosťou v priebehu dňa (hypersomnia). Medzi najčastejšie zo skupiny spánkových porúch dýchania patrí spánkové apnoe, pričom v závislosti od mechanizmu vzniku apnoických epizód počas spánku rozlišujeme **obštrukčné spánkové apnoe (OSA)** (asi 80% prípadov), v 10% prípadov ide o **centrálne spánkové apnoe (CSA)** a zvyšných 10% tvorí **zmiešané spánkové apnoe**.

Termínom **apnoe** označujeme zastavenie dýchania trvajúce dlhšie ako **10 sekúnd**. **Hypopnoe** je definované ako zníženie dychového objemu na **menej ako 50% počas 10 sekúnd** a viac. Apnoické a hypopnoické epizódy sú sprevádzané **desaturáciami** (poklesom saturácie hemoglobínu kyslíkom (SaO_2) viac ako o 4 %) a **prebúdzacími reakciami** (arousals). **OSA** je definované ako **chýbanie ventilácie** trvajúce aspoň 10 sekúnd, počas ktorého je **zachovaná aktivita dychového centra**, a teda zachované i dychové úsilie. To sa prejaví prítomnosťou paradoxného pohybu hrudníka a bránice počas obštrukčnej apnoickej epizódy (Obr. 1). Pri **CSA** je dočasne **prerušená aktivita dýchacieho centra** s chýbaním dýchacích pohybov hrudníka a bránice v spánku, ktoré trvá aspoň 10 sekúnd (Obr. 2). **Zmiešané spánkové apnoe** začína ako centrálne apnoe, ale v druhej časti dochádza k obnoveniu činnosti dýchacieho centra s následnou aktiváciou dýchacích svalov pri zníženej alebo chýbajúcej aktivite dilatátorov faryngu, a teda pokračuje ako OSA (Obr. 3).

OBŠTRUKČNÉ SPÁNKOVÉ APNOE

OSA patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce spánkové poruchy dýchania vôbec. Prevalencia OSA doprevádzaného klinickou symptomatológiou v dospelej populácii je približne 4% u mužov a 2% u žien. Medzi významné rizikové faktory OSA patrí mužské pohlavie, vyšší vek, obezita, kraniofaciálne deformity a genetické faktory. Zvýšený výskyt OSA je známy u pacientov s hypotyreózou a akromegáliou.

Patogenéza OSA spočíva v kolapse horných dýchacích ciest v dôsledku zníženej aktivity dilatátorov faryngu počas spánku. Predisponujúcimi faktormi úplného uzavretia HDC sú anatomické abnormality v oblasti splanchnokrania (najčastejšie retrognácia, mikrognácia, retropozícia maxily, dorzokaudálna rotácia mandibuly a zmenšenie kosteného faryngeálneho priestoru) a zmeny mäkkých tkanív, spôsobené edémom horných dýchacích ciest, obezitou a odlišnou histologickou stavbou faryngeálnej svaloviny.

Prvým dôležitým krokom v diagnostike OSA je získať od pacienta pohovorom **spánkovú anamnézu**. Symptómy možno rozdeliť na nočné a denné. Z **nočných symptómov** sú to často partnermi spozorované **apnoické pauzy**, **chrápanie**, pričom charakteristické je explozívne alebo intermitentné chrápanie, ďalej **pocit dusenia v spánku**, suchosť v ústach, **prerušovaný spánok**, **nyktúria**, nadmerné nočné potenie, gastroezofageálny reflux, insomnia a parasomnia (abnormálne prejavy počas spánku). Z **denných symptómov** je typická **nadmerná denná spavosť**, ktorú možno v klinickej praxi jednoducho kvantifikovať

subjektívne pomocou škál (najpoužívanejšia je Epworthská škála spavosti), z ďalších je to **kognitívny deficit**, **depresia**, únava, ranná **cefalea**, sexuálne dysfunkcie a pyróza.

Veľmi častým nálezom **pri fyzikálnom vyšetrení** u pacientov s OSA je **obezita**, najmä u pacientov s ťažkým stupňom OSA je prítomný typický Pickwickov habitus a denná ospalosť. Najtypickejším antropometrickým znakom pre OSA je **krátky široký krk**.

Na určenie definitívnej diagnózy spánkového apnoe je nevyhnutné **polysomnografické vyšetrenie (PSG)**. V špecializovaných laboratóriách sa vykonáva celonočná registráciu elektroencefalogramu, elektrookulogramu, elektromyogramu, elektrokardiogramu, oronazálneho prietoku, pletyzmografického sledovania pohybov hrudníka a brucha, transkutánnej pulzoximetrie a zvukov chrápania mikrofónom. Na posúdenie anatomických pomerov v oblasti hlavy a krku sa dopĺňa **otorinolaryngologické vyšetrenie** a **zobrazovacie metódy** ako je cefalometria, počítačová tomografia a magnetická rezonancia. Základným kritériom závažnosti OSA je **index apnoe-hypopnoe (AHI)**, čo je počet apnoických a hypopnoických epizód za hodinu počas spánku. Ďalšími významnými ukazovateľmi závažnosti tohto ochorenia je hĺbka a trvanie **desaturácií** počas spánku, počet **prebúdzacích reakcií** a miera **ospalosti počas dňa**.

Prítomnosť OSA môže **komplikovať** pridružené **respiračné ochorenia**. Pre pacientov s OSA je charakteristický výskyt opakovaných obštrukčných apnoických epizód s výraznými poklesmi SaO_2. Preto pridruženie pľúcneho ochorenia, ako je chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), môže zhoršiť prognózu základného ochorenia. Koexistencia OSA a CHOCHP sa označuje ako **overlap syndróm**. Medzi mechanizmy poruchy výmeny krvných plynov u pacientov s overlap syndrómom patrí **obštrukcia** dýchacích ciest na rôznych úrovniach:

a) dynamická kompresia dolných dýchacích ciest v dôsledku CHOCHP, ktorá limituje prietok vydychovaného vzduchu a sťažuje exspírium,

b) inspiračný kolaps horných dýchacích ciest, ktorý sa vyskytuje počas epizód OSA. Negatívne dôsledky týchto dvoch foriem obštrukcie dýchacích ciest sa sčítavajú, preto u pacientov s koexistenciou CHOCHP a OSA môže byť prítomná závažná hypoxémia takmer počas celého trvania spánku, kým u pacientov so samotným OSA spravidla dochádza k upraveniu SaO_2 medzi epizódami obštrukčného apnoe. Pacienti s overlap syndrómom majú vyššie riziko vzniku **respiračnej insuficiencie** ako pacienti s OSA a normálnymi hodnotami pľúcnych funkcií, ako i zvýšené riziko komplikácií chronickej hypoxémie: chronické pľúcne srdce, polycytémia, poruchy srdcového rytmu, kongestívne zlyhávanie srdca a vysokú mortalitu. Pre tieto závažné respiračné dôsledky pri OSA je potrebné zahrnúť do

diagnostického procesu taktiež **funkčné vyšetrenie pľúc** a u pacientov s pľúcnou komorbiditou i vyšetrenie **krvných plynov** a **krvného obrazu**.

Prítomnosť najmä neliečeného OSA predstavuje významný rizikový faktor pre rozvoj **kardiovaskulárnych ochorení,** ako je artériová hypertenzia, ischemická choroba srdca, cievne mozgové príhody, srdcové zlyhávanie a poruchy srdcového rytmu. Následkom akútnych hemodynamických zmien počas obštrukčných epizód totiž dochádza k opakovanému výraznému zvýšeniu aktivity sympatikového nervového systému, krvného tlaku a afterloadu ľavej komory srdca priemerne niekoľko desaťkrát až stokrát každú noc, pričom postupom času dochádza ku fixácii dysfunkcie autonómneho nervového systému a regulácie tlaku krvi. OSA sa pokladá za najčastejšiu príčinu sekundárnej **artériovej hypertenzie**, preto u všetkých pacientov s hypertenziou neznámeho pôvodu, u ktorých nedochádza počas spánku k poklesu tlaku krvi (tzv. non-dippers) je potrebné realizovať PSG vyšetrenie za účelom vylúčenia OSA. Pre pacientov s OSA je charakteristická prítomnosť tradičných rizikových faktorov **aterosklerózy** (metabolický syndróm), ktorá zohráva kľúčovú úlohu v patogenéze ischemickej choroby srdca a cievnych mozgových príhod. OSA môže prispievať ako k systolickej, tak i k diastolickej **dysfunkcii ľavej komory srdca**, preto sa odporúča zaradiť **echokardiografické vyšetrenie** pri vstupnom hodnotení pacientov s diagnostikovaným spánkovým apnoe. U pacientov s OSA a normálnou funkciou ľavej komory sú častým nálezom **arytmie** benígneho charakteru, avšak u pacientov so srdcovým zlyhávaním prispieva OSA k zvýšenému výskytu komorových extrasystol.

Liečba OSA je zameraná na **udržanie priechodnosti horných dýchacích ciest**, a tým na prevenciu vzniku apnoe a hypopnoe počas spánku. Medzi všeobecné zásady patrí redukcia nadmernej hmotnosti, dodržiavanie spánkovej hygieny, vyhýbanie sa spaniu na chrbte, vylúčenie hypnotík, sedatív a myorelaxancií, abstinencia alkoholu a fajčenia. Zlatým štandardom liečby pacientov s OSA je **neinvazívna ventilácia**, a to metódami CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) a BiPAP (Bi-level Positive Airway Pressure). Pod pojmom CPAP sa rozumie aplikácia ventilačnej podpory formou kontinuálneho pozitívneho tlaku generovaného prístrojom. Princíp účinku CPAP pri OSA spočíva v pneumatickom rozšírení (dlahovaní) dýchacích. Režim aplikácie ventilačnej podpory formou kontinuálneho pozitívneho tlaku na dvoch úrovniach sa označuje BiPAP, využívaný predovšetkým u pacientov s overlap syndrómom, u hyperkapnických s Pickwickovým syndrómom, u pacientov s neuromuskulárnymi ochoreniami, deformitami hrudníka a so zlyhaním srdca. Cestou aplikácie ventilačnej podpory je nosová, nosovo-ústna alebo celotvárová maska. Chirurgická intervencia (tonzilektómia, adenotómia, operácie mäkkého podnebia –

uvulopalatofaryngoplastika) je vhodná pre neobéznych pacientov s habituálnym chrápaním bez prítomnosti spánkovej poruchy dýchania alebo s ľahkým stupňom OSA. Čiastočný efekt majú ústne protézy. U vybraných pacientov, u ktorých nie je symptomatológia OSA dostatočne ovplyvnená štandardnou liečbou neinvazívnou ventiláciou, je možné použiť popri neinvazívnej ventilácii aj farmakologickú liečbu (modafinil).

CENTRÁLNE SPÁNKOVÉ APNOE

Dôležitú úlohu pri vzniku CSA zohráva nedostatočná stimulácia dychového centra prostredníctvom CO_2. K takejto situácii dochádza v dôsledku dvoch protichodných mechanizmov: a) pri poruche funkcie dychového centra, pričom dochádza k alveolárnej hypoventilácii a hyperkapnii počas spánku aj v bdelom stave, b) pri alveolárnej hyperventilácii, pri ktorej dochádza k hypokapnii, kedy je $PaCO_2$ pod úrovňou apnoického prahu a nestačí stimulovať navodenie dychového rytmu. Preto rozlišujeme **hyperkapnické** CSA a **nehyperkapnický** typ CSA, ktorého prevalencia je podstatne vyššia. Príčinou vzniku hyperkapnického CSA sú **centrálne hypoventilačné syndrómy**, čo sú ochorenia centrálnych štruktúr dýchacieho centra s nedostatočnou odpoveďou na stimuláciu CO_2. Rozlišujeme primárny (idiopatický) a sekundárny centrálny hypoventilačný syndróm, ktorý vzniká najčastejšie v dôsledku cievnych mozgových príhod. Pre nehyperkapnické CSA je charakteristická intermitentná nestabilita regulácie dýchania s nadmernou odpoveďou na stimuláciu CO_2. V klinickej praxi sa najčastejšie stretávame s CSA u pacientov so **zlyhávaním ľavej komory srdca**. Častým sprievodným znakom je periodické dýchanie Cheyne-Stokesovho typu (Obr. 4).

U pacientov so syndrómom centrálnej hypoventilácie je často prvou manifestáciou akútne respiračné zlyhanie. Pacienti s nehyperkapnickým CSA, najmä tí s pridruženým Cheyne-Stokesovým dýchaním, často udávajú výraznú **dennú spavosť**, zaspávanie v situáciách s monotónnou aktivitou, limitáciu fyzickej námahy a **paroxyzmálne nočné dyspnoe** ako príznak samotného zlyhávania srdca. U pacientov s Cheyne-Stokesovým dýchaním a zlyhávaním srdca sú často zaznamenané predovšetkým supraventrikulárne poruchy srdcového rytmu, paroxyzmálne supraventrikulárne tachykardie a ojedinele i komorové extrasystoly.

Základnou stratégiou liečby je **zlepšiť funkciu ľavej komory srdca** optimalizáciou farmakoterapie. Liečba použitím **neinvazívnej ventilácie** (najčastejšie CPAP) vedie u väčšiny

pacientov k významnému zníženiu stupňa závažnosti CSA a tiež k zlepšeniu kardiovaskulárnych parametrov. V liečbe syndrómov centrálnej hypoventilácie bez apnoických epizód sa používa dlhodobá oxygenoterapia. Stimulátory dýchacieho centra (teofylíny, acetazolamid) sú indikované len v ojedinelých prípadoch.

7 CHRONICKÉ PĽÚCNE SRDCE

Chronické pľúcne srdce (cor pulmonale chronicum)

- **pľúcne srdce**, *cor pulmonale* (CP), možno definovať ako patologický stav s poruchou štruktúry a funkcie pravej srdcovej komory následkom jej akútneho, intermitentného alebo trvalého preťaženia v dôsledku **prekapilárnej pľúcnej hypertenzie**
- k rozvoju chronického CP vedú ochorenia pľúc, hrudníkového koša alebo kontroly ventilácie **s hypoxémiou**, ako aj ochorenia pľúcneho cievneho riečiska - chronický tromboembolizmus a primárne postihnutie pľúcnych artérií - pľúcna artériová hypertenzia
- hlavným symptómom je progredujúce **dyspnoe** a intolerancia fyzickej námahy, k objektívnym príznakom na srdci patrí **akcentácia pulmonálnej komponenty druhej ozvy**, vzdialené znaky predstavujú **zvýšená náplň jugulárnych žíl**, **hepatosplenomegália**, **ascites**, periférne **opuchy** až **anasarka**
- diagnostické známky chronického CP nachádzame na **elektrokardiograme** a **skiagrame hrudníka**, hodnotenie morfológie a funkcie pravej komory a odhad tlaku v pľúcnici umožňuje **echokardiografia**; najpresnejšou metódou na vyšetrenie hemodynamických pomerov v malom obehu je **pravostranná srdcová katetrizácia**
- ťažiskom liečby je **korekcia hypoxémie** dlhodobou oxygenoterapiou alebo neinvazívnou ventiláciou, farmakoterapia symptomatického pravokomorového zlyhávania je založená na aplikácii **diuretík**, pri tromboembolizme je nevyhnutná dlhodobá **antikoagulácia**

DEFINÍCIA A EPIDEMIOLÓGIA

Termín *cor pulmonale* prvýkrát použil White v opise z roku 1931. V roku 1963 sa panel expertov Svetovej zdravotníckej organizácie uzniesol na patologicko-anatomickej definícii *cor pulmonale*, podľa ktorej ide o hypertrofiu pravej komory následkom ochorení, postihujúcich funkciu alebo štruktúru pľúc, *okrem* pľúcnych prejavov ochorení ľavostranných oddielov srdca a vrodených srdcových chýb. Následne bol pojem „hypertrofia“ nahradený výrazom „porucha štruktúry a funkcie pravej komory“, ktorý zahŕňa aj včaššie zmeny v morfológii a funkcii pravej srdcovej komory, nielen zjavnú hypertrofiu.

Aby došlo k rozvoju uvedených zmien v štruktúre a fungovaní pravej srdcovej komory, musí byť ako patogenetický moment zákonite prítomné zvýšenie tlaku krvi v artériovej časti pľúcneho riečiska, teda **pľúcna hypertenzia** (PH). Najvýstižnejšie preto možno **pľúcne srdce**, ***cor pulmonale*** (CP), definovať ako patologický stav s poruchou štruktúry a funkcie pravej komory následkom jej akútneho, intermitentného alebo trvalého preťaženia v dôsledku prekapilárnej PH. Termín „prekapilárna" znamená, že tlak v pľúcnici je zvýšený pri normálnom (nezvýšenom) tlaku v zaklinení (v pľúcnej kapiláre), zodpovedajúcom tlaku v ľavej predsieni. **Prekapilárna PH** vzniká následkom ochorení, ktoré postihujú funkciu alebo štruktúru samotných pľúc, pľúcnych ciev, alebo ochorení hrudníkového koša. Nepatrí sem teda zlyhávanie ľavej srdcovej komory (či už na podklade ochorení myokardu alebo chlopňových chýb aortálnej a mitrálnej chlopne) ani vrodené srdcové chyby s ľavo-pravým skratom.

V závislosti od časového priebehu ochorenia rozoznávame **CP akútne**, pri ktorom sa zmeny rozvíjajú niekoľko hodín až dní, a **CP chronické,** s rozvojom zmien na pravej srdcovej komore v priebehu mesiacov až rokov. Najčastejšou príčinou náhleho zvýšenia tlaku v pľúcnici sú trombotické a netrombotické embolizácie s oklúziou rôzne veľkej časti pľúcneho artériového riečiska. Známky hypertrofie pravej komory, pokiaľ k nim ešte predtým neviedli iné príčiny, v rozvinutej forme pri akútnom CP nenachádzame. V nasledujúcom texte kapitoly sa pojednáva prevažne o chronickom CP, ktoré je výsledkom dlhšie trvajúceho a obvykle pomaly narastajúceho tlakového preťaženia pravej komory. Pri každej forme CP môže dôjsť k dilatácii a zlyhaniu pravej srdcovej komory.

Najčastejšími príčinami vzniku chronického CP sú chronické respiračné ochorenia, asociované s PH, a z nich na prvom mieste **chronická obštrukčná choroba pľúc** (CHOCHP) s celosvetovo najvyššou prevalenciou. Presné údaje o incidencii a prevalencii PH pri respiračných ochoreniach nie sú známe. Odhaduje sa, že počas jedného roka sa CP vyvinie asi u 6% pacientov s CHOCHP a morfologické známky pravokomorovej hypertrofie sú pri pitve prítomné až u 40% zomrelých s CHOCHP. O výskyte CP pri iných pľúcnych chorobách existuje ešte menej údajov.

ETIOPATOGENÉZA

Pľúcna hypertenzia (PH) je definovaná ako **trvalý vzostup stredného tlaku v pľúcnici nad hodnotu 25 mm ortuťového stĺpca** (mmHg), zistenú v pokoji. Hlavné príčiny PH predstavujú

1. ochorenia pľúcneho parenchýmu alebo stavy s hypoventiláciou alveol, ktorých spoločným znakom je hypoxémia,

2. ochorenia pľúcneho cievneho riečiska, ako je chronická tromboembolická choroba alebo primárne postihnutie pľúcnych artérií – pľúcna artériová hypertenzia a

3. ochorenia myokardu alebo chlopňového aparátu ľavého srdca, ktorých spoločným znakom je zvýšený tlak v ľavej predsieni.

Prvá a druhá skupina chorobných stavov sa spája s **prekapilárnou PH** (ku vzostupu tlaku dochádza na úrovni pľúcnych arteriol a tlak v ľavej predsieni nie je zvýšený). Pri chorobách myokardu a chlopňového aparátu ľavého srdca ide o **postkapilárny** typ PH, ktorý z definície **nie je príčinou chronického pľúcneho srdca** – čiže izolovaného zlyhávania pravej komory – ale vedie k rozvoju obojkomorového srdcového zlyhávania.

U zdravých osôb mladších ako 50 rokov je stredný tlak v pľúcnici v pokoji najčastejšie v rozpätí 10 až 15 mmHg a vo vyššom veku fyziologicky stúpa približne o jeden mmHg za dekádu. Preto už hodnoty „v šedej zóne“ medzi 20 a 25 mmHg možno považovať za nefyziologické a dlhodobé zvýšenie stredného tlaku v pľúcnici na hodnotu vyššiu ako 20 mmHg **pri chronických respiračných ochoreniach** vedie k rozvoju ireverzibilných morfologických a funkčných zmien pravej srdcovej komory. Navyše, u pacientov s chronickými respiračnými ochoreniami pri fyzickej námahe často dochádza k prechodným vzostupom stredného tlaku v pľúcnici až nad 30 mmHg, a to aj pri neveľkej záťaži. Táto hodnota sa niekedy spomína ako hraničná pre „námahovú“ PH a opakované intermitentné vzostupy tlaku môžu prispievať k obrazu preťaženia pravej srdcovej komory. Pri definícii PH ako príčiny dlhodobého preťaženia pravostranných oddielov srdca sa však zásadne opierame o hodnoty stredného tlaku v pľúcnici, namerané v pokoji.

Podrobné rozdelenie ochorení respiračného systému alebo stavov s hypoxémiou, ktoré majú za následok rozvoj chronického CP na podklade hypoxickej formy prekapilárnej PH, uvádza Tab. 7.1. Vedúce postavenie z hľadiska frekvencie výskytu má CHOCHP, medzi relatívne časté príčiny PH patria ďalej idiopatické intersticiálne pľúcne fibrózy,

pneumokoniózy, kyfoskolióza, syndróm spánkového apnoe, syndróm obezity – hypoventilácie a cystická fibróza.

Tabuľka 7.1. Ochorenia respiračného systému a stavy s hypoxémiou, asociované s pľúcnou hypertenziou a rozvojom chronického pľúcneho srdca

Obštrukčné choroby pľúc
▪ Chronická obštrukčná choroba pľúc ▪ Bronchiálna astma s ireverzibilnou bronchiálnou obštrukciou ▪ Cystická fibróza ▪ Bronchiektázie ▪ Obliterujúca bronchiolitída
Reštrikčné choroby pľúc
▪ Neuromuskulárne ochorenia (amyotrofická laterálna skleróza, myopatie, obojstranná paralýza bránice) ▪ Kyfoskolióza ▪ Torakoplastiky ▪ Neskoré následky pľúcnej tuberkulózy ▪ Sarkoidóza ▪ Pneumokoniózy ▪ Poškodenie pľúc indukované liekmi ▪ Exogénna alergická alveolitída ▪ Systémové ochorenia spojivového tkaniva ▪ Idiopatické intersticiálne pľúcne fibrózy ▪ Intersticiálne pľúcne fibrózy zo známych príčin
Stavy spojené s hypoventiláciou
▪ Centrálna alveolárna hypoventilácia ▪ Syndróm obezity – hypoventilácie ▪ Syndróm spánkového apnoe

Kľúčovým faktorom pri rozvoji chronického CP je dlhotrvajúce zaťaženie pravej srdcovej komory, vyplývajúce z postupne narastajúcej pľúcnej cievnej rezistencie následkom PH. Dlhodobo zvýšená práca pravej komory má za následok štrukturálne zmeny, **hypertrofiu** a neskôr aj **dilatáciu**, spolu podmieňujúce zväčšenie rozmerov jej stien aj dutín. Štrukturálne zmeny a preťaženie, prípadne jeho vystupňovanie v istých situáciách (akútne zhoršenie hypoxemickej respiračnej insuficiencie) sa prejavujú dysfunkciou pravej komory, ktorá môže byť systolická alebo diastolická. **Dysfunkcia pravej komory** je definovaná prítomnosťou porúch jej plnenia alebo kontraktility, detekovateľných pomocou abnormálnych hodnôt celého radu merateľných ukazovateľov, ktoré sa môžu, no nemusia klinicky prejavovať. Jedným z najbežnejšie užívaných ukazovateľov funkcie je ejekčná frakcia pravej komory. P**ravokomorové zlyhávanie** už predstavuje rozvinutý komplexný klinický syndróm, ktorého hlavnými prejavmi sú:

1. retencia tekutín s periférnymi opuchmi, ascitom až anasarkou,
2. pokles systolického srdcového výdaja s hypotenziou, únavnosťou a intoleranciou fyzickej námahy a
3. supraventrikulárne alebo komorové dysrytmie.

Medzi vznikom PH a rozvojom manifestného pravokomorového zlyhávania ubehne u každého individuálne variabilný časový interval, ktorý nemožno presne odhadnúť. Existuje však jednoznačný vzťah medzi závažnosťou PH a manifestáciou pravokomorového zlyhávania.

Hypertrofia svaloviny pravej komory predstavuje adaptačný mechanizmus na zvýšenie pľúcnej cievnej rezistencie. End-diastolický tlak v pravej komore sa spočiatku nezvyšuje a darí sa udržať systolický vývrhový objem i ejekčnú frakciu. S pribúdajúcou **dilatáciou** je však na udržanie rovnakého systolického vývrhového objemu potrebné zvýšenie end-diastolického plnenia, čím dochádza k **poklesu ejekčnej frakcie pravej komory**. Preto faktory, ktoré môžu obmedziť plnenie pravej komory v diastole (znížená compliance pri pokročilej hypertrofii voľnej steny, útlak pri rozsiahlom emfyzéme), majú napokon za následok **pokles systolického výdaja**. Počas hemodynamicky kompenzovaného CP je **kontraktilita pravej komory**, hodnotená z pomeru end-systolického tlaku a objemu, normálna. Pri objavení sa precipitujúceho faktora, napríklad pri akútnom zhoršení základného respiračného ochorenia, stúpa end-diastolický plniaci tlak, aby dosiahol maximálne limity zvýšenia end-diastolického plnenia, ako posledného kompenzačného mechanizmu na udržanie systolického výdaja pri náhlom ďalšom zvýšení pľúcnej cievnej rezistencie. Následkom

zvýšenia end-diastolického tlaku v dilatovanej pravej srdcovej komore je obmedzené vyprázdňovanie pravej srdcovej predsiene a výsledkom je **systémová žilová kongescia s periférnymi edémami**. Opuchový stav ako klasický prejav manifestného pravokomorového zlyhávania však nemožno chápať výlučne mechanistickým spôsobom. Na jeho rozvoji a udržiavaní sa u pacientov s chronickými pľúcnymi ochoreniami a CP podieľa **retencia sodíka a vody** v dôsledku aktivácie renín-angiotenzínového systému, zvýšenej sekrécie adiuretínu a narušenej regulácie natriuretických peptidov. Nezanedbateľný vplyv má tiež prítomnosť **hyperkapnie**, pokiaľ je v obraze respiračnej insuficiencie prítomná.

Pravé a ľavé srdcové oddiely sú funkčne zapojené sériovo (za sebou) a oddelené malým obehom. V štádiách **pokročilého srdcového zlyhávania** preto znížený systolický výdaj pravej komory vedie k poklesu diastolického plnenia a zníženiu systolického výdaja aj ľavej komory, najmä prostredníctvom zníženého žilového návratu z pľúcnych žíl. Dochádza k poklesu tlaku v bulbe aorty a obmedzeniu plnenia pravej koronárnej artérie. **Ischémia myokardu pravej komory** sa odrazí na ďalšej progresii jej dysfunkcie. Efektivitu práce dilatovanej pravej komory okrem toho spravidla zhoršuje **trikuspidálna regurgitácia**. Nepriaznivé podmienky pre prácu myokardu oboch komôr sú popri systémovej hypotenzii potenciované hypoxiou a rozvíjajúcou sa acidózou.

KLINICKÝ OBRAZ

Anamnéza. V osobnej anamnéze pátrame po známom chronickom ochorení pľúc, dýchacích ciest alebo po poruche kontroly respirácie. Zaznamenávame vykonané operačné výkony na hrudníku a pľúcach či prípadné deformity hrudníka. Pri podozrení na tromboembolickú chorobu pátrame po prekonaných flebotrombózach a tromboflebitídach, najmä na dolných končatinách, a rovnako po vrodených a získaných trombofilných stavoch. Pozoruhodné sú tiež údaje o systémových ochoreniach spojiva, užívaní anorektík či o infekcii vírusmi HIV alebo chronických hepatitíd, čo sú možné príčiny vzácnej pľúcnej artériovej hypertenzie.

Symptomatológia. U pacientov s CP nachádzame symptómy a príznaky základného pľúcneho ochorenia zároveň s prejavmi pľúcneho srdca, pričom dochádza k ich vzájomnému prekrývaniu. Vedúcim symptómom je **dyspnoe**, ktoré sa ako dlhodobo prítomný prejav základného pľúcneho ochorenia môže s rozvojom pravokomorového zlyhávania náhle zvýrazniť. **Znížená tolerancia fyzickej námahy** býva niekedy opisovaná ako únavnosť,

slabosť a nevýkonnosť, od sprevádzajúcich osôb sa dozvedáme o psychických zmenách, podráždenosti či poklese kognitívnych funkcií. So zhoršovaním funkcie pravej srdcovej komory sa objavuje pocit nadúvania, sťaženého trávenia a plnosti v súvislosti s **venostázou v pečeni** a kongesciou slizníc tráviacej rúry. Znížená perfúzia orgánov má za následok **oligúriu** a **nyktúriu**. **Bolesť na hrudníku** je veľmi ťažké odlíšiť od stenokardií pri ischémii myokardu ľavej komory. Vzácne sa pri poklese systolického výdaja možno stretnúť aj so **synkopou**. Periférne **opuchy** na dolných končatinách nemusia byť prítomné ani pri závažnej PH a sú zriedkavé pri normokapnii. Ich objavenie sa je však prognosticky mimoriadne závažné, najmä so súčasnou hyperkapniou je prežívanie veľmi limitované.

Objektívne nálezy rozdeľujeme na príznaky na srdci a vzdialené znaky. Medzi príznaky na srdci patrí **akcentácia pulmonálnej komponenty druhej srdcovej ozvy** v druhom medzirebrí naľavo od sterna, ktorá sa zjavuje pri dlhšom trvaní PH. Prejavom hypertrofie pravej srdcovej komory môže byť **systolická pulzácia vľavo pri dolnom okraji sterna a v epigastriu**. **Presystolický galop** pravých oddielov srdca je prejavom úsilnej kontrakcie pravej predsiene pri plnení preťaženej pravej komory. So stúpajúcim tlakom v pravej predsieni presystolický galop vymizne a zjavuje sa **protodiastolický galop**, odrážajúci náhle prudké ukončenie rozpínania zlyhávajúcej pravej komory v diastole a je počuteľný ako tretia ozva pri ľavom dolnom okraji sterna. Dilatácia pravej komory má za následok relatívnu insuficienciu pulmonálnej a trikuspidálnej chlopne. Pre trikuspidálnu regurgitáciu svedčí **systolický regurgitačný šelest** s maximom nad dolným okrajom sterna. Jeho intenzita narastá v inspíriu na rozdiel od šelestov z mitrálnej chlopne, ktoré v inspíriu slabnú, pričom hlasitosť šelestu nekorešponduje so závažnosťou chlopňovej chyby (pomalší regurgitačný prúd pri významnej nedovieravosti sa prejavuje tichým šelestom). **Diastolický šelest Grahama Steela** pri regurgitácii na pulmonálnom ústí počuť v druhom medzirebrí naľavo od sterna so šírením pozdĺž jeho ľavého okraja nadol. Nedovieravosť je zavinená dilatáciou chlopňového anulu následkom PH, chlopne samotné bývajú intaktné.

Okrem príznakov na srdci opisujeme medzi klinickými prejavmi CP aj vzdialené znaky. V súvislosti so srdcovým zlyhávaním, ale aj vplyvom základného pľúcneho ochorenia pozorujeme najčastejšie zmiešaný typ **cyanózy**, nápadný býva rozvoj **kachexie**. Pri emfyzéme je častým nálezom **ortopnoe**, súvisiace s negatívnym vplyvom pľúcnej hyperinflácie na žilový návrat a plnenie pravej predsiene. Pri vyšetrení krku zisťujeme **zvýšenú náplň jugulárnych žíl**, ktorej hodnotenie však sťažujú výkyvy vnútrohrudníkového tlaku u pacientov s ťažkou pľúcnou hyperinfláciou. **Hepatojugulárny reflux** sa prejaví zvýšením náplne jugulárnych vén pri zatlačení na oblasť pečene. **Hepatomegáliu** možno objektivizovať

palpačne i poklopom, kongestívna **splenomegália** je menej častá. Do obrazu generalizovaného opuchového stavu v rámci sekundárneho hyperaldosteronizmu okrem **perifférnych opuchov** končatín patrí **ascites**, **pleurálny výpotok**, prípadne až **anasarka**.

DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNA DIAGNÓZA

Diagnóza CP je postavená na podrobnej anamnéze, objektívnom vyšetrení, využití základných pomocných vyšetrovacích metód (elektrokardiografia, skiagram hrudníka, echokardiografia, laboratórne vyšetrenia, funkčné vyšetrenie pľúc) a na voľbe špecializovaných diagnostických postupov (špeciálne zobrazovacie metódy, polygrafické záznamy, pravostranná srdcová katetrizácia) pri diferencovaní jednotlivých príčin vzniku CP.

Elektrokardiografia (EKG) nevykazuje vysokú citlivosť pri detekcii hypertrofie pravej srdcovej komory, zväčšenia pravej predsiene, či PH. Napriek tejto skutočnosti, prítomnosť EKG abnormalít, asociovaných s vymenovanými štrukturálnymi zmenami pravostranných oddielov srdca, môže podporiť diagnostickú úvahu o CP. Ich správna interpretácia zase pomôže predísť tomu, aby boli mylne pripisované iným chorobným stavom na srdci. Pri **hypertrofii pravej srdcovej komory** s pribúdaním masy myokardu dochádza postupne k prevahe elektrického vektora depolarizácie z pravej komory. Prvý hrudníkový zvod je umiestnený najbližšie k pravokomorovému myokardu a pozorujeme v ňom vzostup amplitúdy pozitívneho kmitu. Dominantný elektrický vektor depolarizácie myokardu pravej komory sa zároveň v končatinových zvodoch prejaví deviáciou elektrickej osi depolarizácie komôr doprava. V pravostranných hrudníkových zvodoch sa môžu objaviť sekundárne zmeny repolarizačnej fázy. Prejavy hypertrofie pravej komory na EKG sumarizuje Tab. 7.2. Dominantný pozitívny kmit v prvom hrudníkovom zvode sa môže objaviť aj pri iných chorobných stavoch srdca, kedy spravidla chýba deviácia depolarizačného vektora komôr doprava v končatinových zvodoch. Podobne izolovaná pravostranná deviácia elektrickej osi komôr sa môže spájať s radom iných situácií.

Tabuľka 7.2. Diagnostické kritériá pre hypertrofiu pravej srdcovej komory na elektrokardiograme* (podľa Harrigana a Jonesa, 2002)

Hlavné kritériá
▪ Deviácia elektrickej osi depolarizácie komôr doprava +110° a viac
▪ Dominantný kmit R vo zvode V_1 (R > S o 2 mm a viac)
▪ Amplitúda kmitu R vo zvode $V_1 \geq 7$ mm
Podporné kritériá
▪ Depresia ST segmentu a inverzia vlny T vo zvodoch $V_1 – V_4$
▪ Hlboký negatívny kmit S vo zvodoch V_5, V_6, I, aVL
▪ Neúplná blokáda pravého Tawarovho ramienka

* za predpokladu, že trvanie QRS komplexu je menej ako 0,12 sekundy

Zväčšenie pravej predsiene (na podklade hypertrofie a dilatácie predsieňového myokardu) sa prejaví dominanciou elektrického vektora depolarizácie pravej predsiene, smerujúceho dopredu a nadol a podieľajúceho sa na vykreslení iniciálnej fázy výslednej vlny P. Výsledkom je vysoká amplitúda vlny P (≥ 2,5 mm), ktorej trvanie obvykle nie je predĺžené a obraz, označovaný *P pulmonale*, najlepšie pozorovať v inferiórnych zvodoch II, III a aVF. Kvôli zväčšenej pravej komore a niekedy s prispením depresie bránice pri pľúcnej hyperinflácii môže nastať rotácia srdca v smere hodinových ručičiek okolo jeho pozdĺžnej osi. Prejaví sa **posunom prechodnej zóny v hrudníkových zvodoch smerom doľava**, výsledkom čoho je prevaha amplitúdy negatívneho kmitu S vo zvode V_5, niekedy až vo zvode V_6 (R < S). Napokon je potrebné spomenúť možnosť vzniku **porúch srdcového rytmu**, ku ktorým v teréne štrukturálnych zmien myokardu predsiení, ale i komôr, môže prispieť hypoxia, exacerbácia základného pľúcneho ochorenia, užívaná farmakologická liečba či tromboembolické príhody. Najčastejšie zaznamenávame supraventrikulárne arytmie (fibrilácia a flutter predsiení, predsieňové extrasystoly, multifokálna predsieňová tachykardia), môžu sa vyskytnúť aj komorové extrasystoly a tachykardie.

Zadopredný skiagram hrudníka má osobitné postavenie zo zobrazovacích metód vzhľadom na jeho základný význam pri diferenciálnej diagnostike respiračných ochorení. Pátrame na ňom jednak po známkach PH, obraze CP, ako aj po prejavoch vyvolávajúceho ochorenia, ktoré viedlo k rozvoju PH.

Priemer zostupnej vetvy *(truncus intermedius)* pravej pulmonálnej artérie väčší ako 16 mm na zadoprednom skiagrame, prípadne v kombinácii s rozšírením priemeru zostupnej vetvy ľavej pulmonálnej artérie v ľavej bočnej projekcii nad 18 mm identifikuje spoľahlivo prítomnosť PH. Výšku tlaku krvi v pľúcnici však zo skiagramu posúdiť nemožno. Medzi ďalšie röntgenologické známky CP a PH patria:

- prominencia pravého okraja srdcového tieňa pri zväčšení pravej komory
- prominencia pulmonálneho oblúka vľavo nad uškom predsiene
- zväčšený priečny priemer hilových ciev (transhilová vzdialenosť), pomer transhilovej vzdialenosti k transtorakálnej rovný, alebo väčší ako 0,36
- relatívne oligemické periférne oblasti pľúc v dôsledku vazokonstrikcie, pri súčasnej dilatácii kmeňových vetiev pľúcnice v centrálnych oblastiach
- nápadná hilová pulzácia pri skiaskopickom vyšetrení

Diferenciálno-diagnostický prínos zadopredného skiagramu hrudníka spočíva v detekcii röntgenologických prejavov ochorení, ktoré môžu byť zodpovedné za podobnú symptomatológiu (dyspnoe, bolesť na hrudníku) u pacientov bez PH, ako aj pri diferencovaní príčin PH s následným rozvojom CP. Známky pľúcnych infarktov, klinovité zatienenia s bázou subpleurálne, patria do obrazu pľúcneho tromboembolizmu. Vzácnejšie možno vidieť nápadne oligemickú oblasť za miestom obturácie vetvy pľúcnej artérie – Westermarkov príznak. Zároveň bývajú na nepostihnutej strane centrálne vetvy pľúcnice dilatované, s výsledným asymetrickým obrazom pľúcnych hilov. Röntgenologické známky emfyzému, bronchiektázií, neskorých následkov pľúcnej tbc, difúznych intersticiálnych pneumopatií, či kyfoskoliózy upozornia na príčinu hypoxickej formy PH. Kardiomegália s dominantným rozšírením tieňa ľavej komory, prípadne s jej charakteristickou konfiguráciou (aortálnou, mitrálnou) poukazuje na ochorenia ľavej komory, predsiene, alebo chlopňového aparátu s rozvojom postkapilárnej PH, kedy sa na základe definície napriek prítomnosti zvýšeného tlaku v pľúcnici o CP nejedná.

Transtorakálna echokardiografia umožňuje neinvazívne určenie **tlaku v pľúcnici** pomocou merania maximálnej rýchlosti trikuspidálnej regurgitačnej trysky v kontinuálnom

Dopplerovskom režime. Na základe Bernoulliho rovnice určený trans-trikuspidálny tlakový gradient zodpovedá, po pripočítaní tlaku v pravej predsieni (odhadnutého v závislosti na respiračnej variancii šírky dolnej dutej žily), systolickému tlaku v pľúcnici. Vo vzťahu k diagnostike prejavov CP – hypertrofie a dilatácie pravej srdcovej komory – štandardné dvojrozmerné zobrazenie umožňuje **hodnotenie morfológie** a rozmerov (hrúbky steny a priemeru dutiny) **pravej komory, pravej predsiene a ľavej komory** súčasne s konfiguráciou medzikomorového septa. Posúdenie **systolickej funkcie pravej komory** je jednou z hlavných domén echokardiografického vyšetrenia pravostranných srdcových oddielov, je však oveľa zložitejšie, ako v prípade ľavej komory. Na hodnotenie sú používané viaceré štandardné indexy globálnej systolickej funkcie pravej komory. Transtorakálna echokardiografia má význam nielen ako základná diagnostická metóda chronického i akútneho CP, ale aj pri následnom monitorovaní uvedených ukazovateľov u pacientov s už známym ochorením. Diferenciálno-diagnostický prínos vyšetrenia spočíva v odlíšení dysfunkcie ľavej komory srdca alebo mitrálnej chlopňovej chyby, ako príčin pľúcnej vénovej hypertenzie. Dovoľuje diagnostikovať vrodené srdcové chyby so skratom, kedy je možné doplniť **transezofágové vyšetrenie** s cieľom potvrdiť prítomnosť a upresniť rozmery malých defektov predsieňového septa. Limitácie vyšetrenia spočívajú v suboptimálnej echogenite u pacientov so závažnou pľúcnou hyperinfláciou.

Laboratórne vyšetrenia. Medzi základné laboratórne vyšetrenia v rámci diagnostiky príčin chronického CP patrí vyšetrenie **artériových krvných plynov a acidobázickej rovnováhy**. Hypoxemická respiračná insuficiencia predstavuje priame patogenetické prepojenie medzi chronickými respiračnými ochoreniami a vznikom CP. Avšak aj pri zmenách v pľúcnej cirkulácii pri PH z iných primárnych príčin (pľúcna artériová hypertenzia, chronický tromboembolizmus) pridružená hypoxémia zhoršuje situáciu a hypoxickou vazokonstrikciou potencuje vzostup tlaku v pľúcnici. V **krvnom obraze** pátrame po reaktívnej polyglobúlii, vysokom hematokrite a zvýšenej koncentrácii hemoglobínu následkom chronickej hypoxémie, k základným parametrom hemostázy patrí počet trombocytov. Pri podozrení na pľúcny tromboembolizmus je nevyhnutné vyšetriť základné **hemokoagulačné ukazovatele**, protrombínový čas, aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, fibrinogén a D-dimér. V prípade klinického podozrenia alebo zjavných laboratórnych abnormalít sa doplní podrobný **skríning trombofilných stavov**, vrátane koncentrácií proteínu C, S, vyšetrenie mutácií faktora V, ako aj antifosfolipidových protilátok (lupus antikoagulans, antikardiolipínové protilátky). V rámci diferenciálnej diagnostiky pľúcnej artériovej

hypertenzie pripájame vyšetrenie pečeňových funkcií, sérológiu hepatitíd a vírusu ľudskej imunodeficiencie, ako aj skríning autoprotilátok, objavujúcich sa pri systémových ochoreniach spojiva.

Vyšetrenie plazmatickej koncentrácie **mozgového natriuretického peptidu** (*brain natriuretic peptide*, BNP) môže byť prínosné na detekciu PH u pacientov s chronickým pľúcnym ochorením. Ide o neurohormón, napriek svojmu názvu syntetizovaný najmä v srdcových komorách a uvoľňovaný do cirkulácie v odpovedi na zvýšené napätie steny komôr pri vzostupoch end-diastolického tlaku krvi. Výrazné zvýšenie cirkulujúcich hodnôt, obvykle nad 400 pg/ml, sa zaznamenáva u pacientov s kongestívnym zlyhávaním ľavej komory. V rozsahu 100 až 400 pg/ml je však potrebné uvažovať najmä o PH s CP, akútnej pľúcnej embolizácii, prípadne o dysfunkcii ľavej komory bez objemového preťaženia. Pri neprítomnosti PH sú plazmatické koncentrácie spravidla výrazne pod 100 pg/ml. U pacientov s chronickým pľúcnym ochorením plazmatické koncentrácie BNP korelovali s echokardiograficky stanoveným tlakom v pľúcnici a ich zvýšenie bolo prediktorom horšej prognózy, porovnateľným so samotnou hodnotou stredného tlaku v pľúcnici. V rovnakom pomere, ako BNP, je uvoľňovaný do obehu biologicky neaktívny štiepny fragment, N-terminálna časť propeptidu BNP (NT-proBNP), oddelený počas posttranslačnej úpravy z proBNP. Molekula NT-proBNP je chemicky stabilnejšia, než biologicky účinný BNP, ktorý je v cirkulácii odbúravaný, preto je jej využitie pri biochemických stanoveniach výhodnejšie. V novších štúdiách u pacientov s PH sa ukazuje, podobne ako pri BNP, vzťah cirkulujúcich koncentrácií NT-proBNP k hemodynamickým ukazovateľom v pľúcnom obehu, ale aj k prognóze.

Zobrazovacie metódy. Vyšetrenie **magnetickou rezonanciou** poskytuje najpresnejšie zobrazenie morfológie pravej srdcovej komory a predsiene. Umožňuje tiež presne posúdiť systolickú funkciu pravej komory. Možnosť zobrazenia pravostranných oddielov srdca nadobúda význam obzvlášť v podmienkach, ktoré znemožňujú presnejšie echokardiografické hodnotenie, ako napríklad rozsiahlejší emfyzém. Hrúbka myokardu voľnej steny pravej komory veľmi dobre koreluje so stredným tlakom v pľúcnici, a to aj u pacientov s CHOCHP. Nevýhodou metódy je jej nákladnosť a obmedzená dostupnosť len v špecializovaných centrách. **Rádionuklidová ventrikulografia** umožňuje neinvazívne určenie ejekčnej frakcie pravej komory, a tým nepriamo posúdenie jej systolickej funkcie. Ejekčná frakcia sa vypočíta z registrovaných zmien snímaného žiarenia v čase po prvom prechode značeného technécia cirkuláciou, alebo po niekoľkých cykloch s dosiahnutím rovnovážneho stavu v krvnom

obehu. Ejekčná frakcia pravej komory nižšia ako 40 – 45% sa považuje za patologicky zníženú. Jej pokles však nie je ideálnym ukazovateľom skutočnej systolickej funkcie pravej komory, keďže je závislý na vzostupoch preťaženia, napríklad pri exacerbáciách základného respiračného ochorenia. Vyšetrenie vzhľadom na obmedzenú dostupnosť rádiofarmaka a nejednoznačnú interpretáciu výsledku sa vykonáva zriedka.

Vyšetrenie **počítačovou tomografiou** je prínosné najmä v diferenciálnej diagnostike ochorení pľúc a pľúcnych ciev ako príčin rozvoja chronického CP. V režime s vysokým rozlíšením diagnostikuje intersticiálne pľúcne postihnutie, pri intravenóznom podaní kontrastnej látky zobrazí proximálne lokalizované tromboembolické obštrukcie vetiev pľúcnice. Priemer kmeňa pľúcnice pri kontrastnom vyšetrení tiež koreluje s tlakom krvi v pľúcnom riečisku.

Funkčné vyšetrenie pľúc, skríningová oximetria a záťažová kapacita. Diagnostika ochorení pľúc a dýchacích ciest s obštrukčnou alebo reštrikčnou poruchou ventilácie (Tabuľka 1), ako potenciálnych príčin vzniku CP, je založená na kompletnom **funkčnom vyšetrení pľúc**, vrátane bodypletyzmografie a vyšetrenia difúznej kapacity pľúc. Na kauzálne spojenie medzi pľúcnym postihnutím a rozvojom CP poukazuje súčasný nález hypoxémie pri vyšetrení artériových krvných plynov. K manifestácii CP môžu viesť aj opakované intermitentné hypoxemické epizódy pri stavoch, spojených s hypoventiláciou (Tabuľka 1), kedy je výhodné využiť **skríningový transkutánny oximetrický záznam**. Zlatým štandardom na potvrdenie a presné určenie typu a závažnosti spánkovej poruchy dýchania je **polysomnografické vyšetrenie**. Závažný pokles **difúznej kapacity pľúc** u osôb bez prejavov ventilačnej poruchy, alebo len s ľahkým stupňom reštrikcie a disproporčne malým poklesom vitálnej kapacity pľúc je charakteristickým nálezom funkčného vyšetrenia pľúc pri pľúcnej artériovej hypertenzii.

U pacientov s obštrukčnou ventilačnou poruchou a CHOCHP je vzťah medzi závažnosťou obštrukcie a stúpajúcim tlakom v pľúcnici evidentný, avšak pomerne voľný. Hodnoty tlaku v pľúcnici pri závažnejšom stupni obštrukcie sú výraznejšie ovplyvňované súčasne prítomnou pľúcnou hyperinfláciou. Charakteristicky sa pri CHOCHP pozoruje pomalá progresia PH, ktorá býva ľahkého až mierneho stupňa, a to aj u pacientov s najťažším stupňom obštrukcie. Novšie sa popisuje výskytom zriedkavejšia forma PH u pacientov s CHOCHP, charakterizovaná ako „*out-of-proportion*“, teda PH ťažkého stupňa napriek menej závažnému stupňu obštrukcie, súčasne s výraznejším poklesom difúznej kapacity pľúc, závažnejšou hypoxémiou, hypokapniou a redukovaným srdcovým výdajom.

Stanovenie záťažovej kapacity má pri viacerých formách PH dokumentovanú prediktívnu hodnotu pre určenie prognózy a je tiež významným ukazovateľom pri hodnotení efektu farmakologickej liečby i nefarmakologických intervencií, ako je napríklad rehabilitácia. V praxi sa na vyšetrenie záťažovej kapacity pacientov s PH najčastejšie využívajú **šesťminútový test chôdzou** a **spiroergometrické vyšetrenie**. Jednoduchý a nenáročný šesťminútový test chôdzou má preukázaný prediktívny význam pre prežívanie pri pľúcnej artériovej hypertenzii. Vzdialenosť, dosiahnutá počas testovania, je široko využívaným primárnym ukazovateľom pri kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s PH. Aditívnym parametrom je zníženie saturácie kyslíka v artériovej krvi po dokončení testu, ktoré je takisto významným prediktorom horšej prognózy. Spiroergometrické vyšetrenie poskytuje údaje o ventilácii, výmene plynov a cirkulácii počas záťažového vyšetrenia. U pacientov s PH možno zaznamenať charakteristický vzor odpovede sledovaných parametrov na fyzickú záťaž, ako je znížený maximálny dosiahnutý výkon, nižšia hodnota vrcholovej spotreby kyslíka a kyslíkového pulzu, ako aj znížený anaeróbny prah.

Pravostranná srdcová katetrizácia predstavuje zlatý štandard pri stanovení presných hodnôt tlakov (systolického, diastolického a stredného) v pľúcnom obehu. Ďalej umožňuje meranie transpulmonálneho gradientu, srdcového výdaja, ako aj výpočet pľúcnej cievnej rezistencie. Napokon, v prípade dôkazu pľúcnej artériovej hypertenzie a úvahe o špecifickej vazodilatačnej liečbe sa vyžaduje doplnenie vyšetrenia vazoreaktivity na vazodilatačne pôsobiace farmaká (inhalácia oxidu dusnatého, intravenózny adenozín alebo epoprostenol). Pri katetrizačnom vyšetrení sa tiež dá zhodnotiť PH indukovaná fyzickou záťažou. Indikácie na pravostrannú srdcovú katetrizáciu sú zhrnuté v Tab. 7.3.

Tabuľka 7.3. Indikácie na pravostrannú srdcovú katetrizáciu (podľa Girgisovej a Mathaia, 2007)

- Závažná symptomatická PAH s úvahou o podaní špecifickej vazodilatačnej liečby
- Potreba súčasného zhodnotenia hemodynamiky v ľavostranných oddieloch srdca
- Dôkaz PH na indikáciu dlhodobej oxygenoterapie pri $PaO_2 \geq 8$ mm Hg
- Predoperačne (veľké výkony všeobecnej chirurgie, výkony v hrudníku, transplantácia pľúc)
- Závažná PH „out-of-proportion“ pri relatívne miernom základnom ochorení pľúc

PAH – pľúcna artériová hypertenzia, PH – pľúcna hypertenzia, PaO_2 – parciálny tlak kyslíka v artériovej krvi

LIEČBA

Liečba základného ochorenia a pľúcnych komplikácií. Úsilie o optimálne ovplyvnenie priebehu základného pľúcneho ochorenia vyplýva z patofyziológie pravokomorovej dysfunkcie a manifestného pravokomorového zlyhávania. Destabilizácia základného ochorenia (napríklad akútne zhoršenie hypoxemickej respiračnej insuficiencie pri exacerbácii CHOCHP) predstavuje silný precipitujúci faktor náhleho prudkého nárastu pľúcnej cievnej rezistencie. Dilatovaná pravá srdcová komora ani napriek kompenzačnému ďalšiemu vzostupu end-diastolického tlaku nie je schopná udržať systolický výdaj, je obmedzené vyprázdňovanie pravej srdcovej predsiene s rozvojom systémovej žilovej kongescie a klinického obrazu pravokomorovej dekompenzácie. Preto jednou z prvých liečebných úvah u pacientov s CP má byť **optimalizácia liečby** prítomného **chronického pľúcneho ochorenia** a razantná **liečba exacerbácií**. Odporúča sa pneumokoková a chrípková vakcína a včasná antibiotická **liečba respiračných infekcií**, pretože prípadný rozvoj pneumónie v teréne chronického pľúcneho ochorenia s rozvinutým CP je veľmi ťažko znášaný organizmom chorého a ohrozuje ho bezprostredne na živote.

Oxygenoterapia a neinvazívna ventilácia. Korekcia chronickej hypoxémie predstavuje liečebnú modalitu, založenú na dôkazoch o jej priaznivom vplyve na prognózu pacientov s hypoxickou formou PH pri ochoreniach pľúcneho parenchýmu. **Dlhodobá oxygenoterapia**, obvykle realizovaná v domácich podmienkach, v trvaní minimálne 15 hodín denne preukázateľne znižuje mortalitu. U liečených bola pozorovaná stabilizácia stredného tlaku v pľúcnici a pľúcnej cievnej rezistencie, kým u osôb bez oxygenoterapie obe hodnoty stúpali. **Neinvazívna ventilácia**, založená na externej aplikácii (nosovou, nosovoústnou alebo celotvárovou maskou) pozitívneho pretlaku vzduchu do dýchacích ciest, predstavuje liečebnú modalitu pri PH následkom chronickej alveolárnej hypoventilácie (choroby hrudníkového koša, neuromuskulárne ochorenia, syndróm hypoventilácie pri obezite).

Farmakoterapia. Podobne, ako oxygenoterapia ovplyvňuje hemodynamické parametre pri hypoxickej forme PH, selektívna vazodilatačná liečba znižuje cievnu rezistenciu pľúcneho riečiska pri vzácnych závažných formách pľúcnej artériovej hypertenzie. **Špecifická vazodilatačná liečba** je zároveň charakterizovaná antiproliferatívnym a antiremodelačným účinkom v artériovej časti pľúcnej cirkulácie, a to prostredníctvom zásahu do mediátorových

systémov, zodpovedných za vazokonstrikciu a remodeláciu pľúcnych tepien. Dôkazy nielen hemodynamických efektov, ale aj zníženia mortality pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou majú liečivá zo skupín **prostaglandínov** (***epoprostenol***), **blokátorov endotelínových receptorov** (***bosentan***, ***sitaxsentan***) a **inhibítorov fosfodiesterázy-5** (***sildenafil***). Na liečbu oveľa častejšie sa vyskytujúcich hypoxemických foriem PH však vazodilatačne pôsobiace lieky nie sú vhodné. Pri ochoreniach s alveolárnou hypoxiou vazodilatácia v pľúcnom riečisku spôsobuje zvýraznenie ventilačno-perfúzneho nepomeru, vedúce ku prehĺbeniu hypoxémie. Preto špecifická vazodilatačná liečba, používaná pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie, nateraz nemá miesto v rutinnej liečbe CP následkom chronických pľúcnych ochorení s hypoxémiou. Výskumne však táto myšlienka nie je úplne opustená, vzhľadom na potenciálny priamy efekt niektorých pľúcnych vazodilatancií na myokard pravej komory. Zistilo sa, že inhibítory fosfodiesterázy-5 majú pozitívny inotropný účinok nezávislý od hemodynamických efektov v pľúcnom cievnom riečisku. Pri pľúcnej artériovej hypertenzii, ako aj PH asociovanej s chronickým tromboembolizmom je indikovaná **antikoagulačná liečba**.

Nezávisle od formy PH, ktorá viedla ku vzniku chronického CP, predstavujú **diuretiká** ťažisko liečby symptomatického pravokomorového zlyhávania. Vysoko účinné kľučkové diuretiká, ako ***furosemid***, priaznivo ovplyvňujú objemové preťaženie pravej komory. Sú tiež základom liečby pri masívnych periférnych edémoch. Deplécii draslíka predchádzame súčasným podávaním ***spironolaktónu***, ktorého ďalším prínosom je inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému. V indikovaných prípadoch (medikamentózne navodená gynekomastia) je možné ho nahradiť podávaním ***eplerenónu***. Okrem starostlivého monitorovania mineralogramu má zásadný význam sledovanie bilancie tekutín, pretože neželaná deplécia intravaskulárneho objemu môže viesť aj k poklesu systolického vývrhového objemu srdcových komôr. Napokon, akumulácia bikarbonátu v dôsledku diuretickej liečby môže viesť ku zhoršeniu hyperkapnie. Opuchy pri nekorigovanej hyperkapnii sú charakteristicky refraktérne na diuretickú liečbu, pokiaľ nedôjde k odventilovaniu oxidu uhličitého. Použitie ***digoxínu*** je limitované na situácie so súčasne prítomným symptomatickým ľavokomorovým srdcovým zlyhávaním alebo fibriláciou predsení. Zároveň je nevyhnutná **korekcia hypoxémie** aplikáciou kyslíka. Opatrnosť je potrebná pri súčasnom podávaní diuretík, zvlášť v súvislosti s nimi navodenou hypokaliémiou. Pri dysfunkcii pravej komory sa vyhýbame podávaniu beta-blokátorov a kalciových blokátorov typu verapamilu pre ich negatívny inotropný efekt. Supraventrikulárne arytmie bývajú pri CP zle tolerované pre chýbajúci podiel efektívnej

kontrakcie predsení na plnení hypertrofickej pravej komory, preto samotné obnovenie sínusového rytmu niekedy vedie k ústupu prejavov manifestného srdcového zlyhávania. Pri akútnom zhoršení pravokomorového srdcového zlyhávania boli s cieľom ovplyvnenia kontraktility myokardu použité **pozitívne inotropne pôsobiace farmaká**, ***dobutamín*** a ***milrinón***. Podávajú sa na pracoviskách s možnosťou intenzívneho monitorovania hemodynamiky a vitálnych funkcií. Účinok oboch liekov nie je špecifický pre pravú komoru, naopak, pôsobia podobne aj na myokard ľavej komory. Zlepšujú srdcový výdaj a do istej miery tiež znižujú cievnu rezistenciu.

Intervencie na zníženie hematokritu. Pri chronickej hypoxii sa rozvíja kompenzačná polyglobúlia, prejavujúca sa zvýšením hematokritu a zvýšenou viskozitou krvi. Rizikom tohto stavu je klinická manifestácia **hyperviskózneho syndrómu**. Ide o poškodenie cieľových orgánov ischémiou v dôsledku nepriaznivých reologických vlastností krvi v mikrocirkulácii u polyglobulického pacienta. V pľúcnej mikrocirkulácii sa navyše hyperviskozita spája s lokálnou deficienciou oxidu dusnatého a spôsobuje vystupňovanie hypoxickej pľúcnej vazokonstrikcie. **Venepunkcia** s náhradou objemu je indikovaná u pacientov so závažne zvýšeným hematokritom (nad 55%), nereagujúcim na aplikáciu kyslíka v režime dlhodobej oxygenoterapie. Zlepšenie symptómov a tolerancie námahy je krátkodobé a venepunkcie je potrebné opakovať.

PROGNÓZA

Manifestácia pravokomorového zlyhávania so vznikom periférnych opuchov je klasickým indikátorom nepriaznivej prognózy u pacientov s chronickým respiračným ochorením, s krátkym prežívaním od objavenia sa opuchov. Jediná liečebná modalita, preukázateľne zvyšujúca prežívanie týchto pacientov, je dlhodobá kontinuálna oxygenoterapia. Vďačí za to pravdepodobne stabilizácii tlaku v pľúcnici s následnou redukciou výskytu epizód pravokomorovej dekompenzácie, ako aj zlepšeniu dodávky kyslíka vitálne dôležitým orgánom. V terminálnych štádiách chronických respiračných ochorení, ako CHOCHP, idiopatická pľúcna fibróza či neskoré následky pľúcnej tuberkulózy, sa výška tlaku v pľúcnici stáva najsilnejším prediktorom nepriaznivej krátkodobej prognózy týchto pacientov, a to nezávisle od pľúcnych funkcií.

8 TUBERKULÓZA

Tuberkulóza

- Tuberkulóza (tbc) je **celkové infekčné ochorenie**, vyvolané pre človeka obligátne patogénnymi mykobaktériami skupiny ***Mycobacterium tuberculosis* komplex**, ktoré postihuje **najčastejšie respiračný systém**, ale môže postihnúť ktorýkoľvek orgán
- v tkanivách vyvoláva vznik **špecifických zápalových zmien**, charakterizovaných tvorbou **granulačného tkaniva** s obrovskými epiteloidnými bunkami, **kazeifikačnej nekrózy** s možnosťou kolikvácie a vznikom pľúcnych kaverien
- diagnóza sa opiera o epidemiologickú anamnézu, prítomnosť **celkových** a **respiračných symptómov** (chudnutie, kašeľ s expektoráciou spúta a hemoptoe), **zobrazovacie vyšetrenia** a **mikrobiologický (kultivačný) dôkaz** mykobaktérií, dôležité je **histologické vyšetrenie** tkanív a **imunologické testy** (tuberkulínový kožný test a IGRA testy)
- liečba spočíva v **dlhodobej aplikácii kombinovanej antituberkulotickej chemoterapie** podľa štandardných schém, s úpravou v konkrétnych situáciách (lieková rezistencia, HIV koinfekcia), v istých prípadoch chirurgická liečba (pľúcne resekcie)
- **vakcinácia živým atenuovaným kmeňom BCG** bola v uplynulom storočí hlavným nástrojom na zníženie výskytu ochorenia, chráni pred ťažkými hematogénne diseminovanými formami tbc u detí, nie však pred ochorením na tbc dospelých

DEFINÍCIA A EPIDEMIOLÓGIA

Tuberkulóza (tbc) je celkové infekčné ochorenie, vyvolané pre človeka obligátne patogénnymi mykobaktériami skupiny ***Mycobacterium tuberculosis* komplex**, kam patrí *M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. microti, M. canetti* a *M. pinnipedii*. V súčasnosti sa v našich podmienkach reálne vyskytuje prakticky len ochorenie, vyvolané samotným *M. tuberculosis* (BK – Kochov bacil). Hlavným postihnutým orgánom sú pľúca, ale tbc môže postihnúť ktorýkoľvek orgán. Za jednoznačný **dôkaz ochorenia** (definitívny prípad) **je** považovaná **kultivácia mykobaktérií**. Ochorenia, vyvolané inými, tzv. atypickými mykobaktériami (*Mycobacterium avium* komplex, *M. xenopi, M. kansasii, M. fortuitum, M. chelonei* a iné), sa nazývajú mykobakteriózy. Pôvodca ochorenia z tejto skupiny, na rozdiel od tbc, môže byť prítomný aj v životnom prostredí (voda, pôda apod.), pre človeka býva podmienene patogénny a výskyt mykobakterióz je vyšší u osôb s poruchami imunity.

Pľúcna tbc – postihuje pľúcny parenchým. Ak je súčasne pľúcne aj mimopľúcne postihnutie, klasifikuje sa ako pľúcna forma. Naopak, nepatrí sem tbc vnútrohrudníkových uzlín, ani tbc pleuritída, pokiaľ nie je súčasne postihnutý aj pľúcny parenchým.

Mimopľúcna tbc – môže postihnúť hociktorý orgán ľudského tela, napríklad pleuru, lymfatické uzliny, brušné orgány a peritoneum, močovopohlavný trakt (obličky, nadobličky, ováriá), CNS a meningy, zmyslové orgány, kosti a kĺby, kožu. Pri viacerých miestach postihnutia naraz je prípad mimopľúcnej tbc vykazovaný podľa najzávažnejšej lokalizácie.

Najčastejším **zdrojom nákazy** tbc pre človeka **je človek, chorý na takú formu tbc, pri ktorej vylučuje do prostredia živé baktérie**. Sú to prevažne chorí s pľúcnou tbc a baktérie sa nachádzajú v pľúcnom sekréte - **v spúte**. U mimopľúcnych foriem tbc môžu byť zdrojom nákazy výlučky z chorých orgánov, zo žliaz alebo z ulcerácií kože. Pri tbc obličiek sa baktérie nachádzajú v moči. Tuberkulózne baktérie môžu prežívať v okolitom prostredí chorého viac týždňov, a to v prachu, na jeho bielizni a jeho veciach. V nemocniciach môžu baktérie prežívať na vyšetrovacích prístrojoch a nástrojoch, ak sa nerobí správna dezinfekcia. Zriedkavejším zdrojom nákazy mykobaktériami sú choré zvieratá alebo vtáci. Veľmi vzácne sú iné zdroje nákazy. Choré zviera je zdrojom nákazy pre človeka vtedy, ak sa človek nachádza v bezprostrednej blízkosti chorého zvieraťa, napr. pri tbc hovädzieho dobytka sa človek môže nakaziť inhalačnou cestou v maštali, alebo konzumáciou neprevareného a nepasterizovaného mlieka alebo mliečnych výrobkov. Takéto infekcie spôsobené *M. bovis* po eliminácii chorého dobytka v 70-tych rokoch minulého storočia sú v súčasnosti zriedkavé. Vtáci neprenášajú infekciu *M. tuberculosis*, môžu prenášať infekciu vyvolanú *M. avium*, teda mykobakteriózu.

K prenosu nákazy dochádza:

1. **inhalačnou** cestou, a to a) tzv. suchou cestou – inhaláciou infikovaného prachu, alebo b) vlhkou cestou – inhalovaním infikovaných kvapôčiek pľúcneho alebo nosového sekrétu a pod. Závažná je inhalácia malých kvapôčok do 5 milimikrónov, ktoré sa dostávajú až do alveolov. Pri reči je rozptyl takýchto kvapôčok do vzdialenosti 0,5 – 1 meter, pri kašli a kýchaní do 3 metrov a ďalej.

2. **inokulačnou** cestou – k infekcii priamym kontaktom s infekčným materiálom pri porušenej celistvosti kože dochádza ojedinele u zdravotníckych pracovníkov, chirurgov, patológov, a pod.

3. **alimentárnou** cestou – prenos nákazy potravinami sa vyskytoval pri rozšírenej tbc hovädzieho dobytka. Zdrojom nákazy bolo nepasterizované a hlavne neprevarené mlieko a výrobky z neho.

Vstupnou bránou nákazy u človeka je najčastejšie dýchacie ústrojenstvo, čo potvrdzuje prevaha pľúcnych foriem tbc. Menej častou vstupnou bránou nákazy môže byť tráviaci trakt. Infekcia sa môže zaniesť aj prehltnutím infikovaného spúta chorého s pľúcnou formou, ale aj krvnou cestou. Koža býva vstupnou bránou pri priamom kontakte s infekciou cez jej poranené miesta. Medzi vzácnejšie vstupné brány patria napr. mandle, sliznica nosohltanu, očné spojovky a pod. Z chorého ložiska napríklad v pľúcach sa môže infekt preniesť krvnou cestou na každý orgán, ktorý má krvné zásobovanie. Veľmi vzácnou formou prenosu infekcie je prenos baktérií na plod pri závažných formách tbc u matky.

Medzi základné **epidemiologické ukazovatele** patrí mortalita, incidencia, prevalencia a riziko infekcie. Význam a dôležitosť týchto ukazovateľov sa mení so závažnosťou epidemiologickej situácie. **Incidencia**, počet novozistených ochorení za jeden rok, sa vyjadruje v prepočte na 100 000 obyvateľov. **Mortalita**, počet počet úmrtí na tuberkulózu počas jedného roka, sa udáva v absolútnych číslach alebo v prepočte na 100 000 obyvateľov. **Prevalencia**, počet evidovaných chorých – novozistených ochorení ako aj recidív – na 100 000 obyvateľov. **Riziko infekcie** je dôležitý údaj o tom, aké percento zdravých ľudí sa infikuje v priebehu jedného roka (označuje sa tiež aj ako index infekcie). Dá sa spoľahlivo stanoviť v neočkovanej populácii, ktorá nie je plošne chránená očkovaním pred nákazou, a to robením tuberkulínového katastra. Dá sa stanoviť aj porovnaním nákazy v očkovanej a neočkovanej populácii daného štátu.

Svetový výskyt tbc varuje. **Každú sekundu sa na svete infikuje jeden človek tuberkulózou.** Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) v roku 2015 odhadla incidenciu tbc na 10,4 milióna nových prípadov celosvetovo, z toho asi 1 milión u detí. Osoby so súčasne prítomnou HIV infekciou predstavovali 1,2 milióna prípadov (11%). V uvedenom roku na tbc umrelo 1,8 milióna ľudí, z toho až 170 000 detí.

Už v apríli 1993 WHO vyhlásila všeobecný núdzový stav ohrozenia tuberkulózou. Bolo to vôbec prvý raz, čo sa takéto vyjadrenie vyslovilo pri infekčnom ochorení. Dva roky predtým, v roku 1991 vznikla medzinárodne odporučená stratégia na liečbu tbc – DOTS (direct observation of treatment, short course – priamo kontrolovaná liečba pod lekárskym dohľadom) ako reakcia WHO na narastajúcu svetovú incidenciu tuberkulózy. Podľa WHO sa za účinnú liečbu dnes považuje taká kombinácia liekov, pri použití ktorých dokážeme bakteriologickú a roentgenologickú negativizáciu u 95% liečených osôb. Aby liečba bola efektívna, je potrebné, aby bola kombinovaná, kontrolovaná, dlhodobá a dôsledná.

Novými rizikovými skupinami so závažným odrazom v epidemiologických ukazovateľoch v celosvetovom meradle sa stali:

- **osoby s HIV infekciou a AIDS**
- **migranti**
- **osoby infikované multirezistentnými kmeňmi tuberkulózy**

V Európe je veľký rozdiel medzi západnou, strednou a východnou Európou. Do európskeho regiónu sa podľa WHO zaraďujú všetky krajiny bývalého Sovietskeho zväzu. V Európe je až 85% bakteriologicky overenej tuberkulózy v krajinách strednej a východnej Európy. Väčšina západoeurópskych krajín vykazuje incidenciu pod 20 na 100 000 obyvateľov, okrem Španielska a Portugalska. Medzi krajiny s nízkym výskytom tuberkulózy patria z bývalých krajín východného bloku len Slovensko, Česká republika a Slovinsko. Naopak, z východnej Európy vykazujú vysoké čísla (incidencia nad 70 na 100 000 obyvateľov) Rumunsko a Ruská federácia.

Epidemiologická situácia na Slovensku: od roku 1960, kedy bolo na Slovensku hlásených 7 817 prípadov tbc podľa údajov z Národného registra tbc vo Vyšných Hágoch **dochádza k poklesu absolútneho počtu hlásených ochorení**. Výraznejší pokles sledujeme v druhej polovici 80. rokov. V roku 2016 sme mali do Národného registra tbc hlásených 296 prípadov tuberkulózy, čo je 5,45/100 000 obyvateľov, kým v roku 2015 to bolo 317 prípadov, čo je 5,85/100 000 obyvateľov. V roku 2016 išlo v 253 prípadoch o pľúcne formy tbc, v 43 prípadoch o mimopľúcne formy tbc. V 32 prípadoch išlo o recidívu ochorenia. Bakteriologicky overených bolo 135 (45%) prípadov. V roku 2016 zomrelo 5 pacientov na tuberkulózu. Podľa geografického rozloženia v Slovenskej republike najhoršími oblasťami s najvyšším výskytom tohto ochorenia je oblasť východného Slovenska (Prešovský kraj 11,9/100 000 obyvateľov, nasleduje Košický kraj s 6,65/100 000 obyvateľov). V týchto oblastiach je to dávané do súvislosti aj s vysokou mierou nezamestnanosti a tbc je tu stále závažným sociálnym problémom. Najnižšiu incidenciu zaznamenávame v Žilinskom kraji (2,17/100 000 obyvateľov v roku 2016).

Historický prehľad. Tuberkulóza je choroba známa už oddávna, ba možno povedať, že je stará ako ľudstvo samo. Prvé správy o nej sa zjavujú v čase, keď si ľudia začínajú vytvárať väčšie sociálne celky. Za najstarší doklad o existencii tbc možno pokladať nález K. Pfaffa z roku 1904 pri Heidelbergu – ide o nález kostry z mladšej doby kamennej (6000 – 2000 p.n.l.), ktorá javila patologické zmeny v hornej časti hrudnej chrbtice, popísané ako

spondylitis tuberculosa. Zo staroegyptského obdobia pochádza prvá zmienka o kostnej forme tbc u Ammonovho kňaza z obdobia V. dynastie (2750 – 2625 p.n.l.).

Za prvý ucelený obraz o **ftíze** (odtiaľ ftizeológia – medicínsky odbor zaoberajúci sa tbc), z ktorého čerpali dlhé stáročia všetci lekári, treba pokladať Hippokratov (466-370 p.n.l.) **Corpus Hippocraticum**. Hippokrates v ňom podáva opis príznakov choroby ako sú kašeľ, vykašľávanie krvi, horúčka, potenie a objasňuje genézu tbc humorálnou koncepciou. V diele však ešte nie je spomienka o nákazlivosti choroby. Na základe ďalších podobných opisov prejavov tbc od iných autorov možno usudzovať, že choroba musela byť v tom čase veľmi rozšírená.

Galenos (129 – 199 n.l.) definuje ftízu ako pľúcnu ulceráciu a je presvedčený o jej nákazlivosti. Pozoruhodným je Galenova kniha o marazme, ktorým nazýva záhubu živého spôsobenú vyschnutím (suchotiny, *corruptio viventis corporis ex siccitate*). Ďalej sa u Galena stretávame s prvým popisom hygienicko-dietetických opatrení, používaných pri liečbe tohto ochorenia po dlhé stáročia.

Stredovekí lekári nepodávajú o probléme ftízy nové vedomosti, Ibn Sína (Avicena, 980 – 1037) v diele Canon medicinae opakuje závery starovekých lekárov.

V novoveku rozvoj poznatkov o pľúcnej tbc postupoval s vývojom vedomostí o fyziologii pľúc. Sylvius (1614 – 1672) rozpoznáva ako prvý typický morfologický prejav tbc – tuberkul, jeho vývojový postup, ktorým sa mení na dutinu. Sylvius je objaviteľom tuberkulóznej kaverny. Zároveň je zakladateľom náuky o škrofulóznej povahe tuberkulózneho ochorenia.

Taliansku patrí nehynúca zásluha na tom, že tu ako v prvej krajine boli koncom 17. storočia vydané zákony o potieraní ftízy ako choroby prenosnej. Zákonné predpisy sa týkali povinného hlásenia ftízy, jej izolovania, dezinfekcie bytov a predmetov, s ktorými prišiel chorý do kontaktu. Za nedodržanie predpisov sa ukladali ťažké tresty.

Poznatky o špecifickom tuberkule rozvíja ďalej Laénnec (1781 – 1826), ktorý vychádza z poznatku, že pre pľúcnu ftízu je tuberkul charakteristickým špecifickým útvarom. Ku klinickému vyšetreniu ftízy prispel Laénnec vyšetrovacou metódou – posluchom. Virchow (1821 – 1902) vyhlasuje, že tuberkulóza je definovaná jedine špecifickým tuberkulom a ničím iným. Kazeifikáciu pokladá za prejav, ktorý k tuberkulóze nepatrí. Villemin (1827 – 1892) podáva experimentálny dôkaz o prenosnosti tuberkulózy (1865), predpokladá, že príčinou tuberkulózy je špecifický vírus. Jeho práce sú považované za víťazstvo kontagionizmu.

Robert Koch (1843 – 1910) sa stal svojou prácou o podstate infekčných chorôb jedným z najväčších bádateľov ľudstva. Na zasadnutí Berlínskej fyziologickej spoločnosti 24.3.1882 v slávnom prejave „Über Tuberkulose“ referoval o svojom objave bacila tuberkulózy, dokázal bakteriálnu podstatu tejto infekčnej choroby. V práci Die Aethiologie der Tuberkulose publikovanej v Berliner klinische Wochenschrift 10.4.1882 vyslovil Koch tzv. **Kochove postuláty**, ktoré sa stali základom bakteriologického výskumu:

1. mikroorganizmus je opodstatnené pokladať za pôvodcu choroby len vtedy, keď ho možno pri nej jednoznačne dokázať, zatiaľ čo pri iných ochoreniach nie
2. mikroorganizmus treba kultivovať mimo organizmu, oddelene od ostatných baktérií
3. prenos čistých kultúr musí vždy vyvolať tú istú chorobu.

Podľa Kocha je zdrojom nákazy vždy organizmus napadnutý tbc. Najčastejším zdrojom nákazy je tuberkulózny človek, najmä jeho spútum, druhým zdrojom je pre človeka tuberkulózne mäso, najmä z domestifikovaného hovädzieho dobytka. Bovinnú tbc prehlásil Koch za identickú s ľudskou tbc. Objav R. Kocha je najväčším objavom v dejinách tbc vôbec – veď poznaním jej infekčnej povahy sa stal nielen novým, podstatným krokom v štúdiu tohto ochorenia, ale na celom svete aj začiatkom novej éry v boji proti nemu.

V druhej polovici 19. storočia sa kladú základy racionálnej **klimatoterapeutickej liečby** tbc. V Nemecku otvárajú v r. 1854 prvý ústav pre liečenie pľúcnej tbc, v r. 1889 vzniká prvé vysokohorské klimatické sanatórium v Davose vo Švajčiarsku. V r. 1882, v tom istom roku ako bol objavený tuberkulózny bacil, bol zaznamenaný aj pokrok v liečbe tbc. Carlo Forlanini (1847 – 1918) zavádza operačnú liečbu pľúcnej tbc imobilizáciou pľúcneho krídla umelo založeným **pneumothoraxom**. Ďalšou chirurgickou liečebnou metódou bola torakoplastika, ktorá imobilizovala pľúcne krídlo natrvalo.

Pred vznikom Československa bolo **na Slovensku** jediné osobitné nemocničné oddelenie pre tbc, a to v Nitre, otvorené už v r. 1894. V roku 1914 vzniklo pľúcne oddelenie v Ružomberku. V tom čase tu bola zriadená Roztrieďovacia pľúcna stanica ako ambulantné zariadenie na zisťovanie tbc. Pacienti boli dočasne hospitalizovaní v posteľovej časti, a ak to bolo potrebné, postupne boli posúvaní na ďalšiu liečbu do tatranských liečebných ústavov. Pri vzniku Československa existovali vo Vysokých Tatrách tri sanatóriá: Nový Smokovec, Tatranská Polianka a Tatranské Matliare, neskôr pribudli ďalšie. Ostáva skutočnosťou, že v prvej polovici 20. storočia liečebne a sanatóriá zohrali v boji proti tbc u nás mimoriadne významnú úlohu. V čase, keď ešte neboli známe špecificky pôsobiace antituberkulotiká, mohli sanatóriá a liečebne poskytovať na tie časy vysokokvalitnú liečbu, pravdaže v rámci názorov a možností, ktoré pri terapii tbc vtedy platili aj inde vo svete. Zdroj nákazy, chorý človek, bol na istý čas izolovaný, čím sa znížilo potenciálne nebezpečenstvo prenosu nákazy. Pacienti si tu osvojili zásady životosprávy a režimovej liečby, ktoré potom prenášali do svojich domovov a sprístupňovali aj ďalším občanom. Osobitnú zmienku si zaslúžia liečebne v Novom Smokovci, (otvorené v r. 1925) a vo Vyšných Hágoch (1941). Na pôde týchto ústavov sa formovali základy modernej ftizeológie na Slovensku. V liečebňach sa diali prvé tomografické vyšetrenia v Československu, prvé extrapleurálne pneumolýzy, bola rozpracovaná liečba pneumothoraxom, drenážou kaverien podľa Monaldiho, kolapsoterapia s použitím extramuskuloperiostálnej plombáže hemithoraxu, zaviedli sa bronchologické a bronchografické vyšetrenia, vykonávali sa kultivácie zo spúta, laryngeálnych výterov, zo žalúdočnej a dvanástnikovej šťavy. Bola rozpracovaná ergoterapia (liečba prácou) a rehabilitácia pacientov. Trvalé priaznivé liečebné výsledky v tomto období však neboli dostatočné. Pri čisto konzervatívnej liečbe sa podarilo debacilizovať len 20% chorých.

V priebehu a tesne po druhej svetovej vojne sa stala tbc opäť závažným problémom. Prispeli k tomu rozvrátené hospodárske pomery, nedostatočná výživa a hygiena, aj znížená odolnosť. Zlými životnými podmienkami trpeli najmä deti. Na konci druhej svetovej vojny stúpol výrazne počet dojčiat a batoliat v Európe postihnutých tbc.

V Československu sa v r. 1946 začal uplatňovať jednotný systém boja proti tbc, ktorý kládol dôraz na prevenciu. Jedným z prvých krokov prevencie bolo zavedenie ochranného očkovania. **Vakcinácia** sa začala v r. 1948 vo vekovej skupine 0 – 20 rokov. Súčasťou preventívnej starostlivosti bolo aj aktívne vyhľadávanie nových chorých na tbc pomocou štítovej rádiofotografie („štítkovanie“) a bakteriologickým vyšetrením osôb s podozrením na tbc. Tieto opatrenia sa prejavili v ďalšom poklese chorobnosti a aj úmrtnosti. Prvých pätnásť rokov po II. svetovej vojne je v dejinách tbc vzrušujúcou etapou, kedy sa z choroby s osudným priebehom stala choroba liečiteľná. V tejto dobe sa široko rozvinula prevencia intradermálnym očkovaním BCG vakcínou a tiež bola zavedená **liečba izoniazidom**. Postupne boli objavené a do praxe uvedené ďalšie antituberkulotiká – streptomycín, paraaminosalycilová kyselina (PAS), viomycín, kanamycín, ethionamid, cykloserín, etambutol, rifampicin, kapreomycín a ďalšie. Bronchoskopia bola zdokonalená zavedením optického bronchoskopu, ktorý umožnil diagnostiku tracheobronchiálnych lézií. Zlepšenie chirurgickej techniky spolu s používaním antituberkulotík viedlo k zdokonaleniu resekčnej terapie od pneumonektomií cez lobektomie a segmentálne resekcie až po klinovité resekcie. Diagnostiku spresnil rozvoj bakteriológie so stanovením rezistencie mykobaktérií. Zavedenie nových liekov a nových metód nebolo jednoduché, objavil sa problém rezistencie mykobaktérií na jednotlivé antituberkulotiká.

Desaťročie do začiatku 90. rokov 20. storočia je charakterizované používaním najefektívnejších spôsobov antituberkulotickej liečby najúčinnejšími liekmi (rifampicin, izoniazid, pyrazinamid a etambutol). Tieto lieky sa podávajú

najmenej v trojkombinácii a v skrátenom čase. Veľmi silný účinok najmä rifampicinu a pyrazinamidu dovolil v niektorých prípadoch skrátiť celú liečbu na 6 mesiacov, debacilizácia bola možná u väčšiny pacientov. Predpokladalo sa, že problém tuberkulózy bude v dôsledku moderných antituberkulotík v krátkom čase vyriešený. Ani po roku 2000 však k tomu nedošlo. Vytvoril sa ďalší problém mnoholiekovej rezistencie pôvodcu tbc v dôsledku nedostatočnej, nekomplexnej liečby, či už zo strany chorého (nepravidelná alebo prerušená liečba) alebo zdravotníckych ustanovizní (nedostatok liekov, nevhodná kombinácia, nedostupnosť, nedostatočný prísun, vysoká cena liekov) s výrazným dopadom pre pacienta aj jeho okolie.

PATOGENÉZA TUBERKULÓZY

Tuberkulózu nazývame špecifickým ochorením pre vznik charakteristických morfologických zmien v tkanivách, ktoré sa vytvoria po vniknutí patogénnych tuberkulóznych baktérií (mykobaktérií). Sú charakteristické len pre toto ochorenie, nazývajú sa **špecifickými zápalovými zmenami**.

Typickou tkanivovou reakciou je vznik zápalového uzlíka – **tuberkul**, ktorého veľkosť sa pohybuje medzi 2 – 5 mm. Mechanizmus jeho vzniku nie je presne známy. Najviac sú v popredí názory, že ide o zmeny podmienené imunoalergickou reakciou. Nie sú nikdy prítomné v prealergickej fáze. Zmeny pravdepodobne vyvolávajú substancie po fagocytóze mykobaktérií makrofágmi a po ich rozrušení vo fagozómoch. Pri tomto rozpade baktérií sa uvoľňujú substancie ako napr. fosfatidy, ftionová kyselina, stearinová kyselina, iné mastné kyseliny a lipopolysacharidy. Tkanivové elementy sú prevažne granulocyty, histiocyty, plazmatické bunky a fibroblasty. Z histiocytov a z alveolárnych epiteloidných buniek vznikajú pravdepodobne pre tbc typické **epiteloidné bunky**. Toto **špecifické granulačné tkanivo** je asi za 14 – 21 dní po vniknutí *M. tuberculosis* do organizmu plne vyvinuté. V ďalšom priebehu vznikajú v centre uzlíčka nekrotické zmeny, tzv. centrálna nekrotická zóna, okolo ktorej sa nachádza val epiteloidných buniek, okolo nich tretia vrstva lymfocytov a plazmatické bunky. Medzi epiteloidnými bunkami sa nachádzajú pre tbc typické **obrovské bunky** tzv. **Langhansove**. Makrofágy, fagocytujúce tuberkulózne baktérie, sa vyskytujú vo veľkom počte pri odbúravaní baktérií pri tuberkulostatickej liečbe. Epiteloidný val je bohatý na cievy, čo má veľký praktický význam pri liečbe. V ďalšom priebehu dochádza k štrukturálnym zmenám, k tzv. prestavbe, fibrotizácii a hyalinizácii. Epiteloidné bunky vymiznú. V tomto štádiu jazvovitých zmien sa už v tuberkule nenachádzajú ani cievy, len zbytky baktérií. Tvorba granulačného tkaniva s epiteloidnými obrovskými bunkami bez centrálnej nekrózy sa vyskytuje u viacerých chorôb. Sú to napr. sarkoidóza, lues, vírusová lymfadenitída, tulerémia, brucelóza, lepra, berylióza, mykózy a reakcie okolo cudzieho telesa. Pre tbc je však typické, že v strede granulačného tkaniva v tuberkulóznom uzlíčku vznikajú

nekrotické zmeny, nazývané aj **kazeifikačné**. Kazeóm nemá nijakú zvláštnu štruktúru, nemá cievy, sú v ňom elastické a kolagénne vlákna a tuberkulózne baktérie. Reakcia kazea je kyslá. Ak dôjde k veľkému množeniu baktérií, môže dôjsť ku kolikvácii kazea. Vykašlaním kolikvovanej hmoty cez drenujúci bronchus vzniká pľúcna kaverna. Stena kaverny je tvorená špecifickým granulačným tkanivom.

Ak majú **makrofágy plne funkčné efektorové mechanizmy**, dochádza **k usmrteniu mykobaktérií intracelulárne**. Medzi makrofágmi a mykobaktériami sa môže vytvoriť určitá rovnováha, ktorá môže aj roky pretrvávať. V priebehu života, pôsobením rôznych faktorov, môžu makrofágy túto funkciu stratiť. Príčinou môžu byť napr. substancie, ktoré tvoria mykobaktérie (ammonium sulfát, sulfatidy, lipoglykany mykobakteriálnej steny). Ammonium zničí aciditu fagozómov, ktorá bola potrebná pre účinok lyzozomálnych enzýmov usmrtiť mykobaktérie. Z poškodených a rozpadnutých makrofágov sa môžu uvoľňovať mykobaktérie do lymfatických ciev (lymfogénna diseminácia), alebo do krvných ciev (hematogénna diseminácia). V ďalšom priebehu môžu vznikať nové tuberkulózne kožiská s kolikváciou a kazeifikáciou, a to najčastejšie v pľúcach. Ak sa takéto ložisko uvoľní do bronchiálneho systému, dochádza k bronchogénnej diseminácii. Pôsobením viacerých imunitných mechanizmov môžu však baktérie z kazea aj vymiznúť, čo sa však nestáva vždy, ani pri účinnej liečbe, a čo neskôr môže byť podkladom endogénnej reaktivácie zo starých kazeóznych ložísk. Do tuberkulózneho kazeómu sa často začnú ukladať soli kalcium fosfátu, kalcium oxalátu, kalcium karbonátu, kalcium sulfátu a pod. **Kalcifikácia** prebieha buď centrálne, alebo na periférii ložiska. V kalcifikovaných ložiskách boli dokázané mykobaktérie schopné reprodukcie aj po niekoľkých rokoch od akútnej fázy ochorenia. U primárnej tbc boli zistené kalcifikáty najskôr za dva mesiace od vzniku ochorenia, vo väčšine prípadov je to oveľa neskôr, až za pol roka. Do orgánových ložísk je ukladanie vápenatých solí omnoho neskôr, po roku aj dlhšie. U postprimárnych a včasných generalizovaných foriem je to 6 a viac mesiacov.

Imunopatogenetické aspekty tbc infekcie. Po mnohé stáročia dochádza v prírode k nepretržitému vývoju, jednak u mnohých mikroorganizmov, ale aj u makroorganizmov. Mikroorganizmus – v tomto prípade *M. tuberculosis* – má ako svojho hostiteľa makroorganizmus, teda človeka. Postupnou evolúciou mikro- aj makroorganizmu sa vyselektoval relatívne odolný makroorganizmus, ktorý je schopný infekciu prežiť (a šíriť ju ďalej) a mikroorganizmus, ktorý účinne dokáže využiť mechanizmy imunitného systému

hostiteľa v záujme zachovania svojej replikačnej schopnosti v príhodnom čase. Tak je tomu aj pri interakcii *M. tuberculosis* s ľudským imunitným systémom.

Mykobaktérie výrazne spomalili svoj metabolizmus a prispôsobili sa podmienkam vo fagozómoch monocyto-makrofágového systému. Úplne paralyzovali funkciu protilátok, pretože po opsonizácii a ingescii fagocytujúcou bunkou sa namiesto zlikvidovania vlastne dostávajú do svojho „prirodzeného" hostiteľského prostredia. **Protilátková odpoveď** pravdepodobne **nezohráva protektívnu úlohu** v obrane proti *M. tuberculosis*. Mykobaktérie nemajú určené faktory virulencie, ich patogenetické pôsobenie je multifaktoriálne. Infekcia môže indukovať protektívnu imunitu, ale aj imunopatologickú reakciu neskorej bunkovej precitlivelosti (delayed type hypersensitivity, reakcia IV. typu podľa Coombsa a Gella).

V pľúcach sú adherujúce *M. tuberculosis* rýchle eliminované **alveolárnymi makrofágmi**. Hlavnú cestu vstupu mykobaktérií do makrofágu predstavuje najpravdepodobnejšie komplementový receptor CR3. Za jednu z kľúčových zmien v evolúcii *M. tuberculosis* sa považuje strata schopnosti uvoľňovať fosforylované antigény do svojho okolia, ktorou sa definitívne vyčlenil komplex *M. tuberculosis* od rôznych iných saprofytických, málo virulentných, rýchlo rastúcich kmeňov mykobaktérií, uvoľňujúcich tieto antigény vo veľkej miere. Tieto fosforylované antigény sú veľmi rýchlo a účinne rozpoznávané oligoklonálnou, úzko špecializovanou a extrémne konzervatívnou podskupinou ľudských T-lymfocytov, ktoré sú rýchlym zdrojom interferónu gama (IFN-γ) a sú schopné aj priamej lýzy infikovaných makrofágov. Potlačenie sekrécie fosforylovaných antigénov teda umožňuje *M. tuberculosis* prelomiť jednu z prvých línií prirodzenej obrany, čím získava dostatok času na replikáciu v makrofágu. Existuje ešte mnoho iných mechanizmov, ktorými si uľahčujú *M. tuberculosis* svoje prežívanie. Jedným z nich je aj relatívna nepriepustnosť membrány fagozómu (prepúšťa len molekuly pod 50 000 Da) s jeho extrémnou tesnosťou okolo mykobaktérií, čím sa dosť výrazne odlišuje od fagozómov menej virulentných kmeňov, ako napríklad vakcinačného kmeňa BCG. Okrem toho je dobre popísaná schopnosť virulentných mykobaktérií inhibovať fúziu fagozómu s lyzozómami – tzv. non-fuzogénny fagozóm, a zabraňovanie poklesu pH vo vnútri inhibíciou H+-ATP pumpy. **Preto na účinné vnútrobunkové usmrcovanie mykobaktérií v makrofágoch je nevyhnutná kooperácia medzi makrofágmi a špecifickou T-bunkovou imunitou**.

Molekula CD14 je dominantným receptorom makrofágov pre interakciu s mykobaktériami. Je to membránový proteín, ktorý slúži ako vysoko afinitný receptor pre väzbu komplexov lipopolysacharidu bakteriálnej steny s jeho plazmatickým väzbovým proteínom (lipopolysacharide-binding protein). Prostredníctvom tejto cesty dochádza

k mohutnej aktivácii monocyto-makrofágových buniek a k výraznej produkcii prozápalových cytokínov, hlavne TNF-α. Mykobaktérie môžu interagovať s molekulou CD14 aj prostredníctvom lipoarabinomananu.

Úspešným usadením sa *M. tuberculosis* **v alveolárnych makrofágoch dochádza k ich proliferácii**, ich počet stúpa do 3. – 4. týždňa, čo by malo mať za následok masívnu expresiu mykobaktériových proteínov resp. peptidov na povrchu fagocytov v kontexte systému HLA molekúl. Expresiu glykoproteínu II hlavného histokompatibilného komplexu sa však mykobaktérium snaží účinne potláčať už v štádiu transportu molekúl do endozomálneho kompartmentu, čím môže podstatne obmedziť aktiváciu CD4+ T-lymfocytov. *M. tuberculosis* je schopné inhibovať aj expresiu CD1 molekuly na antigén prezentujúcich bunkách (APC). Uvedená molekula je kritickým komponentom pri prezentácii lipidových antigénov, ako už spomínaného lipoarabinomananu, ktoré v prípade *M. tuberculosis* predstavujú významné faktory virulencie. Vyššie uvedené mechanizmy majú za následok oddialenie špecifických imunitných pochodov približne o 2 týždne oproti „klasickým“ infekciám.

Zásah adaptívnej (špecifickej, pamäťovej) zložky imunitného systému v boji s *M. tuberculosis* je nevyhnutný, keďže ten po svojom nástupe efektorové bunky veľmi účinne aktivizuje. **Úloha získanej imunity (najmä T-lymfocytov) pri kontrole mykobakteriálnej infekcie je teda nespochybniteľná**. Vytvorenie **efektorových T-lymfocytov, produkujúcich** dostatočné množstvá **IFN-γ za účelom aktivácie alveolárnych makrofágov** si vyžaduje existenciu efektívnej **antigén-prezentujúcej bunky**, ktorá dodá signál, potrebný na polarizáciu naivných Th0 buniek na Th1 lymfocyty. Takýmito sú dendritické bunky, ktoré sa nachádzajú v interstíciu pľúc, kde zachytávajú a internalizujú mykobaktérie. Dendritické bunky, obsahujúce antigény *M. tuberculosis*, ich prenášajú do príslušnej lymfatickej uzliny. **V lymfatických uzlinách dochádza k predkladaniu** týchto **antigénov T-lymfocytom**. Ochranná imunita pri tbc je typický príklad imunologickej reakcie typu Th1. Aktivovanými T-lymfocytmi a NK bunkami produkovaný **IFN-γ predstavuje kľúčový cytokín v kontrole tbc infekcie**, pretože stimuluje baktericídnu schopnosť makrofágov.

Priebeh tuberkulózneho ochorenia v organizme. Najčastejšou vstupnou bránou tbc do organizmu je dýchací trakt. Inhaláciou infikovaných kvapôčiek veľkosti 1 – 2 mikróny a menej sa dostáva infekcia do alveolov. Väčšie kvapôčky sú vylúčené z horných dýchacích ciest a z priedušiek. Bronchiálny epitel produkuje pravdepodobne antimikrobiálne peptidy so širokým spektrom aktivity.

Ak sa dostane *M. tuberculosis* do pľúc, môžu vzniknúť viaceré situácie:

a. infekcia **neprejde do klinicky manifestného ochorenia**, v organizme sa nevytvorí žiadne ložisko. Tuberkulínový test u tuberkulín negatívneho jedinca ostane negatívny, u očkovaného jedinca má hodnoty postvakcinačnej imunity.

b. dôjde k pomnoženiu mikroorganizmov, vznikne špecifické zápalové ložisko, klinicky manifestná **primárna tuberkulóza**

c. mikroorganizmy vplyvom rôznych faktorov zostanú v latentnom štádiu, dôjde buď ku konverzii tuberkulínového testu, alebo vznikne hyperergická reakcia, pričom infekcia nie je klinicky manifestná. Vznikne **latentné štádium ochorenia**.

d. aktiváciou mikroorganizmov nachádzajúcich sa v latentnom štádiu dôjde ku klinickej manifestácii, vznikajú **postprimárne orgánové formy tuberkulózy**

Väčšina prípadov **primárnej tuberkulóznej infekcie** prebieha bez klinických príznakov, a mnoho z nich preto nie je diagnostikovaných a liečených. Práve u neliečených sa dajú roentgenologicky dokázať rôzne rezíduá primárnej tbc v pľúcach, a to ložiská s uloženými vápenatými soľami. Tieto ložiská môžu byť zdrojom pre vznik klinicky manifestnej tbc, nadväzujúcej buď bezprostredne na primárnu infekciu, alebo môže ochorenie vzniknúť neskôr pomnožením baktérií z týchto ložísk, alebo z baktérií, ktoré perzistujú v makrofágoch. Primoinfekcia v tráviacom trakte je zriedkavá, vyvolávateľom je najčastejšie *M. bovis*. Po eradikácii tbc hovädzieho dobytka poklesla aj táto forma tbc u ľudí. Zriedkavá je aj ďalšia forma šírenia infekcie, a to priamou inokuláciou *M. tuberculosis* do kože. Dá sa povedať, že ide o profesionálnu formu infekcie. Konnatánna forma šírenia tbc (z matky na plod) je pri dobrej epidemiologickej situácii mimoriadne zriedkavá. Tuberkulózna primoinfekcia v horných dýchacích cestách sa takmer nevyskytuje, pre viac obranných mechanizmov, ktoré bránia usídleniu infekcie.

Riziko vzniku manifestného ochorenia po neliečenej primárnej infekcii v celkovej populácii počas života je asi 10%. Toto riziko je vyššie u dojčiat, malých detí a u detí v puberte. Reaktivácia tuberkulózy po primoinfekcii je stále v pozornosti z pohľadu infektológov aj imunológov. **V štádiu latentnej infekcie**, ktorá prebieha asymptomaticky, vzniká určitá **dynamická rovnováha medzi intracelulárne perzistujúcimi tuberkulóznymi baktériami a obrannými imunologickými mechanizmami organizmu**. Mykobaktérie si v tejto fáze chránia svoju pomnožovaciu schopnosť. Preto je dôležitá dlhodobo dobrá odolnosť organizmu, aby sa zabránilo aktivácii po primárnej alebo latentnej infekcii. Všetky zásahy do kompetencie imunitného systému, ako napr. vírusové infekcie, imunosupresívna liečba, zlá výživa, stres a pod. môžu byť príčinou reaktivácie primárnej alebo latentnej

infekcie. Napríklad u HIV infikovaných pacientov, ktorí sa následne infikujú *M. tuberculosis*, je riziko vzniku tuberkulózy 10% ročne.

Mykobaktérie perzistujú v makrofágoch a v dendritických bunkách regionálnych lymfatických uzlín. Proti ich rozmnožovaniu sú stále vylučované antibakteriálne enzýmy, ktoré ovplyvňujú vznik toxických látok vylučovaných baktériami. Pri imunologickej nerovnováhe dôjde k potlačeniu tvorby týchto enzýmov a v krátkom čase k pomnoženiu baktérií a ku vzniku manifestnej tuberkulózy. Intracelulárna perzistencia baktérií je príčinou, že humorálne mechanizmy pri obrane voči mykobaktériám hrajú menej dôležitú úlohu.

KLINICKÝ OBRAZ

Primárna tbc je charakterizovaná súborom morfologických zmien v postihnutom orgáne po prvom kontakte s mykobakteriálnou infekciou. Najčastejšie k nemu dochádza po inhalácii mykobaktérií **v pľúcnom parenchýme**, kde vznikne typická reakcia, tzv. **primárny komplex** (Ghonov). Ide o lokálny zápalový infiltrát v pľúcach a súčasne šírenie lymfatickým systémom do drenujúcich lymfatických uzlín – lymfangoitída a lymfadenitída. Môže dôjsť aj ku prechodnej mykobakteriémii (rozšírenie mykobaktérií do krvného obehu). Vo väčšine prípadov dochádza vďaka rozvoju bunkovej imunity ku spontánnemu zhojeniu. Primárny komplex sa hojí **fibrotizáciou** a **kalcifikáciou** lézie v pľúcach, rezorpciou lymfangoitídy a kalcifikáciou postihnutých lymfatických uzlín. Primárna pľúcna tbc je charakteristická pre detský vek a najčastejšie prebieha ako klinicky nemá, bezpríznaková forma, ktorá sa u neočkovaného jedinca prejaví len **konverziou tuberkulínovej reakcie** (po 4 – 6 týždňoch). Zhojením primárnej tbc získava jedinec špecifickú imunitu voči tbc infekcii. Len vzácne, v prípade nepriaznivého imunobiologického stavu organizmu, dochádza ku klinicky manifestnej hematogénnej generalizácii primárnej tbc (miliárna tbc, tbc meningitída), alebo ku priamemu vývoju do postprimárnych foriem – šírenie lymfatickou cestou do ďalších uzlín, bronchogénne šírenie, šírenie per continuitatem v pľúcnom parenchýme po kazeifikácii primárneho ložiska (a prípadne jeho kolikvácii, rozpade, vzniku kaverny) a hematogénne šírenie do vzdialených orgánov.

Vzácne môže primárna infekcia prebehnúť ako mimopľúcna forma, v čreve, v tonzilách, v koži. Primárna tbc sa vzhľadom na dlhé roky povinnú BCG vakcináciu u nás v súčasnosti prakticky nevyskytuje. V očkovanej populácii vlastne vzniká primárny komplex v spádových lymfatických uzlinách pri mieste vpichu vakcíny. Následne je, podobne ako prekonaním primárnej tbc, navodený vznik celoživotnej špecifickej imunity.

Pri **milárnej tuberkulóze** (*milium* = proso) sa môžu mykobaktérie rozšíriť po celom tele krvnou cestou z preexistujúceho tuberkulózneho ložiska – hematogénna disseminácia

(rozsev). Záleží, kde mykobaktérie vstúpia do krvného obehu: ak sa zaplaví oblasť vena cava superior (z ductus thoracicus, z perforovanej kazeifikovanej uzliny krčnej), dostanú sa mykobaktérie cestou arteria pulmonalis v prvom rade do malého krvného obehu, do pľúc, ktoré môžu zachytiť väčšinu mykobaktérií – miliárna tbc pľúcna. Inokedy vniknú mykobaktérie do veľkého obehu (do pulmonálnej vény a do ľavého srdca) a roznesú sa do celého tela. Miliárne ložiská nachádzame v pečeni, obličkách, slezine, kostnej dreni, srdci, chorioidei, seróznych blanách (peritoneum), meningách, endokrinných žľazách atď. Rozsev mykobaktérií môže byť jednorázový alebo sa môže opakovať v etapách. Podľa toho sa prejaví ako akútna miliárna tbc alebo subakútna a chronická diseminácia. Ďalej rozsev môže byť včasný ako dôsledok progredientného vývoja primárnej tbc, alebo oneskorený, vznikajúci po rokoch a desaťročiach z exacerbácie ložiska niektorého orgánu či lymfatickej uzliny.

Postprimárna tbc je väčšinou orgánovo ohraničený proces u osôb, ktoré už prekonali primoinfekciu. Spravidla je ochorením dospelých. V priebehu života môže dôjsť viackrát k exacerbácii tuberkulózneho procesu. Opakované vniknutie tuberkulóznych baktérií do postinfekčne tuberkulín-pozitívneho organizmu sa nazýva **exogénnou reinfekciou**. Aktiváciu tuberkulózneho procesu vyvoláva len v extrémnych prípadoch. Najčastejšou formou reinfekcie je tzv. **endogénna reinfekcia** z ložísk s perzistujúcimi mykobaktériami *M. tuberculosis*. Ku vzniku manifestného ochorenia dochádza pri oslabení imunitného stavu organizmu napríklad pri podvýžive, alkoholizme, drogovej závislosti, cukrovke, liečbe kortikosteroidmi alebo imunosupresívami a pod.

Najčastejšie sa stretávame s **tuberkulózou dýchacieho systému** (respiračná tbc). Zahŕňa postihnutie dýchacích ciest, pľúcneho parenchýmu, vnútrohrudníkových lymfatických uzlín a pleury. Vzhľadom na prítomnosť špecifickej imunity so zapojením pamäťových buniek je tendencia ku ohraničovaniu procesu a ku tvorbe kazeóznej nekrózy. Hojenie lézií prebieha so zmnožením kolagénneho väziva a jazvením. Rýchlosť množenia mykobaktérií je v porovnaní s inými respiračnými patogénmi pomalšia, čo vedie k charakteristicky chronickému priebehu postprimárnej tbc. **Začiatok ochorenia je väčšinou pomalý**. Zhoršovanie symptómov a klinického stavu pacientov je pozvoľné a môže trvať týždne, pričom nenápadná intenzita symptómov nemusí byť pacientmi rozpoznaná, alebo je pripisovaná iným okolnostiam (napr. chronický kašeľ fajčeniu). Približne tretina pacientov môže byť v čase vyšetrenia asymptomatická a pľúcna tbc je zistená náhodne pri rtg vyšetrení pľúc z iných príčin či v rámci prevencie. K **celkovým príznakom** patrí slabosť a zvýšená

únavnosť, **nechutenstvo** a **chudnutie**, **zvýšená telesná teplota** – charakteristicky len **subfebrility**, môže byť prítomná ***febris inversa***, keď sú teploty nadránom a ráno vyššie ako večer, **nočné potenie**. Opisuje sa aj charakteristický výzor tváre osôb, postihnutých tbc – ***facies hectica***, keďže sa často jednalo o mladých ľudí s úbytkom hmotnosti, bledou farbou pleti a s relatívne prominujúcimi lícnymi kosťami, lesklými očami a nápadne bujnými vlasmi a obočím, v ich výraze sa objavovala zvláštna krása (tiež *beauté phthisique*, krása suchotinárov). Najčastejšie orgánové príznaky pľúcnej tbc (**respiračné symptómy**) sú kašeľ, expektorácia, hemoptýza až hemoptoe, bolesť na hrudníku pleurálneho charakteru a pri rozsiahlych formách aj dýchavica. **Kašeľ** môže intenzitou kolísať od dlhodobého pokašliavania až po záchvaty kašľa. Na začiatku choroby je neproduktívny, spôsobený tlakom zväčšených lymfatických uzlín na priedušky. Neskôr sa objavuje produktívny kašeľ, spojený **s expektoráciou spúta**. Spútum býva hlienové až hlienohnisové a väčšinou obsahuje mykobaktérie tuberkulózy, čím predstavuje infekčný materiál, spojený s rizikom šírenia ochorenia. Hojná tvorba spúta môže byť príznakom rozpadu pľúcneho tkaniva. **Hemoptoe** (chrlenie krvi) je vážny, život ohrozujúci príznak aktívneho tuberkulózneho procesu pri poškodení cievnej steny postupujúcou nekrózou a rozpadom pľúcneho parenchýmu. Krv z pľúc je jasnočervená, spenená. Hemoptýza stopového množstva krvi sa môže vyskytnúť aj v teréne posttuberkulóznych zmien. **Pleurálna bolesť na hrudníku** vzniká pri fibrinóznej pleuritíde nad tbc infiltrátom alebo kavernou. Náhle vzniknutá prudká bolesť na hrudníku, spojená s novovzniknutým, alebo akútne zhoršeným dyspnoe, je príznakom pneumotoraxu. **Dyspnoe** býva pri rozsiahlom postihnutí pľúcneho parenchýmu, ktoré môže viesť aj k respiračnej insuficiencii. Objavuje sa cyanóza, pri chronickom priebehu aj paličkové prsty a pridružujú sa prejavy *cor pulmonale chronicum*.

Pri **fyzikálnom vyšetrení** si v rámci inšpekcie všímame celkový vzhľad pacienta. V prípade rozvinutých foriem je prítomný nápadný hmotnostný úbytok až **marazmus**, čo vystihuje aj slovenské pomenovanie tbc – suchoty. Objektivizujeme zvýšenú telesnú teplotu, dyspnoe, tachypnoe, cyanózu, paličkové prsty. U starších pacientov môžeme na hrudníku vidieť jazvy a deformity po torakoplastikách (chirurgická liečba tbc, odstránenie rebier za účelom imobilizácie postihnutého hemitoraxu). **Nález pri auskultácii pľúc môže byť aj v prípade rozsiahleho postihnutia pľúc fyziologický**, alebo je prítomný nešpecifický nález, ktorý nepoukazuje na etiológiu. Pri tbc pleuritíde môžeme zachytiť oslabené dýchanie, nad pneumonickým ložiskom možno počuť prízvučné rachoty. Poklepom môžeme zachytiť stemnenie nad exsudatívnou pleuritídou, amforický poklep, opisovaný nad rozsiahlejšími

kavernami, je skôr historickou reminiscenciou. Palpáciou pátrame po zväčšených lymfatických uzlinách na krku, v axilách a v inguinách.

Najčastejšie formy pľúcnej tbc

- **Infiltratívna tbc pľúc** – zápalové pľúcne infiltráty so značnou exsudáciou, so sklonom k rýchlej kazeifikácii. Najčastejšou lokalizáciou je podkľúčiková oblasť, infiltráty však môžu postihovať ktorúkoľvek časť pľúc
- **Tuberkulóm** – zaraďuje sa tiež pod infiltratívnu formu. Ide o solídny, okrúhly, ostro ohraničený útvar, na rtg snímke pľúc pripomínajúci nádor. Tuberkulóm môže mať kazeifikované centrum a okolité granulačné tkanivo
- **Rozpadová tbc pľúc (kavernózna)** – bakteriologicky veľmi závažná forma. Vyvíja sa z pľúcneho infiltrátu kolikváciou kazeózneho materiálu s následnou expektoráciou nekrotických hmôt cestou drénujúceho bronchu
- **Nodulárna tbc pľúc** – výskyt nodulov v pľúcnom parenchýme, nezriedka prebieha pod chudobným klinickým obrazom, niekedy asymptomaticky
- **Tuberkulózna pneumónia („*rýchla ftíza*“)** – akútne prebiehajúca forma s rýchlym nástupom závažných symptómov horúčky, schvátenosti, dýchavice a produktívneho kašľa. Spútum je hnisavé s veľkým množstvom mykobaktérií. Typická je rozsiahla pneumonická infiltrácia celého laloka pľúc, s prevahou exsudatívnej zložky so sklonom ku kolikvácii a rozpadu
- **Miliárna tbc pľúc** – ide o generalizovanú formu s hematogénnym rozsevom mykobaktérií (patogenéza popísaná vyššie). Pri miliárnej tbc pľúc sa vytvárajú drobné uzlíky v priemere do 1 mm (viditeľné na rtg snímke hrudníka), usporiadané symetricky bilaterálne v pľúcnych krídlach. Rozsev uzlíkov je však prítomný aj v iných orgánoch v celom tele. Výsledok tuberkulínovej skúšky býva často negatívny v dôsledku anergie. Niekedy má ochorenie dramatický priebeh s prevažne respiračnými ťažkosťami – ťažkou dýchavicou, cyanózou a rýchlo progredujúcou hypoxémiou pripomínajúcou respiračný distresový syndróm dospelých (pneumonická forma). Inokedy ochorenie prebieha pod obrazom septického stavu s výraznými celkovými symptómami bakteriémie – febrilitami, tachykardiou, hypotenziou a hepatosplenomegáliou (*Landouzyho sepsa*). Niekedy sa však vyskytujú len subfebrilné teploty alebo je priebeh afebrilný.

Mimopľúcna tbc môže postuhnúť ktorýkoľvek orgán alebo tkanivo. Vyskytuje sa zriedkavejšie ako ako pľúcne formy tbc. Väčšina foriem mimopľúcnej tbc vzniká hematogénnym rozsevom mykobaktérií z pôvodného infekčného ložiska v pľúcach.

- **Tuberkulózna pleuritída** – patrí medzi najčastejšie mimopľúcne manifestácie tbc dospelých. Môže vzniknúť počas primoinfekcie, alebo v ďalšom období kedykoľvek ako postprimárna infekcia. V patogenéze k šíreniu mykobaktérií dochádza buď priamo z pľúc napr. po ruptúre subpleurálne uloženého kazeózneho ložiska do pleurálneho priestoru, ďalej lymfatickými cievami z postihnutých lymfatických uzlín aj hematogénnym rozsevom. Postihnutie pleury je zvyčajne jednostranné, ale pri hematogénnej diseminácii môže byť aj obojstranné. Okrem nešpecifických celkových príznakov (subfebrility, nočné potenie, hmotnostný úbytok) majú pacienti súbor príznakov a objektívnych nálezov v súvislosti s hromadením tekutiny v pleurálnej dutine – pleurálny syndróm. Na objasnenie jeho etiológie je potrebná pleurálna punkcia s biochemickým, cytologickým a mikrobiologickým vyšetrením získaného punktátu. Biochemicky sa jedná o exsudát a markerom, podporujúcim podozrenie na špecifickú etiológiu pleuritídy, je zvýšená aktivita enzýmu ***adenozíndeaminázy*** (ADA) typu 2 vo výpotku. Cytologicky dominujú lymfocyty. Kultivačne sa *M. tuberculosis* potvrdí iba asi pri tretine výpotkov (*paucibacilarita* materiálu), preto je potrebné využiť ďalšie, vysoko citlivé metódy molekulárnej biológie (génové sondy, PCR). Ak sa etiológiu výpotku nepodarí objasniť, pristupujeme ku biopsii pleury a histologickému vyšetreniu.
- **Tuberkulózna lymfadenitída** – je jedným z najčastejších prejavov mimopľúcnej tbc. Vo väčšine prípadov ide o krčné uzliny, ktoré sú nebolestivo zdurené, častá je centrálna fluktuácia, môže byť fistulácia navonok cez kožu, drénovaný je kazeózny obsah (obsahuje mykobaktérie, odber materiálu na kultivačné vyšetrenie). Histologickým vyšetrením uzliny dokazujeme granulomatózne lézie s centrálnou kazeifikáciou.
- **Tbc kostí a kĺbov** – je stále pomerne častou lokalizáciou extrapulmonálnej tbc. Základným pochodom je kombinácia osteomyelitídy a artritídy. Najčastejšie je postihnutie chrbtice (*spondylitis tuberculosa*, Pottova choroba), kde proces zasahuje telo stavca a šíri sa na susedný stavec transdiskálne a peridiskálne (postihuje aj medzistavcovú platničku). Deštrukcia vedie ku vzniku gibbu, zánikových neurologických prejavov (paraplégia) a často tiež studených abscesov

(paravertebrálnych a prevertebrálnych, prípadne aj zbehnutých po *m. iliopsoas* až do slabiny). Vyskytuje sa aj tbc kolenného kĺbu a koxy.

- **Tbc centrálneho nervového systému** – je závažnou, život ohrozujúcou manifestáciou. Tuberkulózna meningitída (bazilárna) vzniká v rámci miliárnej tbc. Prítomné sú prejavy intrakraniálnej hypertenzie, bolesti hlavy s vracaním, opozícia šije, obrny okohybných nervov až alterácia vedomia. Nevyhnutné je vyšetrenie likvoru, získaného pri lumbálnej punkcii. Tuberkulóm mozgu je zriedkavý, správa sa ako expanzívny proces mozgu a príznaky závisia od lokalizácie postihnutia.
- **Tbc urogenitálneho systému** – začína v oblasti kôry obličky a šíri sa smerom k obličkovým papilám, panvičke, ureteru a močovému mechúru. U mužov môže dôjsť ku postihnutiu uretry, prostaty, epididymitíde. Tbc salpingitída je možnou príčinou infertility u žien. Tbc nadobličiek spôsobuje ich deštrukciu a v minulosti bola častou príčinou Addisonovej choroby.
- **Tbc gastrointestinálneho systému** – čriev, mezenteriálnych uzlín (kazeózna lymfadenitída) alebo peritonea. Prejavuje sa bolesťami brucha, ascitom, kachektizáciou.
- **Tbc kože a podkožného väziva** – môže mať formu ulcerácie alebo nodulárneho zápalu. Je možná primárna infekcia kože z exogénneho zdroja, alebo endogénna infekcia.
- **Tbc zmyslových orgánov** – vzniká najčastejšie hematogénnym šírením infekcie. Tbc oka môže postihovať vonkajšie (keratokonjunktivitída) alebo aj vnútorné očné štruktúry, uveu (granulomatózna uveitída), chorioideu aj sietnicu. Tbc ucha prebieha ako deštruujúci zápal v oblasti stredného a vnútorného ucha.

DIAGNOSTIKA TUBERKULÓZY

Diagnostika tbc sa opiera o:

1. dôkladnú anamnézu, zhodnotenie epidemiologickej situácie, klinické vyšetrenie
2. zobrazovacie metódy – zadopredná rtg snímka pľúc, prípadne CT vyšetrenie a i.
3. mikrobiologické vyšetrenia
4. endoskopické vyšetrenie (bronchoskopia)
5. histologické vyšetrenie
6. tuberkulínovú senzitivitu

7. detekciu latentnej tbc infekcie

Podľa základných výsledkov nadväzujú na seba jednotlivé diagnostické postupy. Pacient, ktorý prišiel do príležitostného alebo opakovaného styku s infekčným zdrojom nákazy, alebo pacient, ktorého klinický obraz je podozrivý zo špecifických pľúcnych zmien, si vyžaduje komplexné odborné vyšetrenie. Prvým a veľmi dôležitým krokom je **anamnéza**. Tá spúšťa následné diagnostické postupy. V nej sa zameriavame najskôr na osobnú anamnézu, týkajúcu sa pacienta, jeho chorôb, ktoré prekonal. Veľmi dôležitou otázkou je zdravotný stav v rodine, v blízkom okolí pacienta, údaje o osobách, s ktorými pacient prichádza do styku. Nie je zanedbateľný ani náhodný styk s podozrivou osobou v časovom slede vo vzťahu ku ochoreniu.

Roentgenologické (rtg) vyšetrenie je ďalším dôležitým kritériom pre stanovenie diagnózy. Základným znázornením je **zadopredná snímka pľúc** (skiagram) alebo snímka iného orgánu, podľa ktorej ordinuje lekár ďalšie typy znázorňovacích vyšetrení, ako hĺbkové snímky pľúc (tomogramy), CT vyšetrenie (hrudníka, brucha, CNS), magnetickú rezonanciu (vhodná pri postihnutí CNS alebo kĺbov), ultrasonografiu. Nálezy bývajú často pre tbc charakteristické, nie sú však dôkazom etiológie ochorenia. **Primárny tbc komplex** sa najčastejšie nachádza v strednom a hornom pľúcnom poli. Veľkosť ložiska dosahuje niekoľko mm, ale môže byť aj rozsiahlejšie. **Rtg obraz miliárnej tbc** je typický pre homogénny drobnouzlíčkový rozsev obojstranne po pľúcach, pripomínajúci difúzne intersticiálne pľúcne choroby. V pokročilom štádiu sa zisťuje až hrubo granulovaný **vzhľad snehovej búrky**, spôsobený splývaním ložísk. **Nodulárna forma tbc** je charakterizovaná ohraničenými ložiskami v hrotoch v 1. a 2. medzirebrí, prejavujúce sa ako jemné zastretie hrotového poľa, ktoré sa neskôr zmení na škvrnité až s ukladaním vápnika. Pre **infiltratívnu tbc pľúc** je charakteristické väčšie plošné nehomogénne zatienenie, najčastejšie pod kľúčnou kosťou, ale aj inde, ktoré má sklon ku kazeifikácii a k rozpadu. Patrí sem aj **tuberkulóm**, vytvárajúci na rtg hrudníka homogénny a sýty tieň s ostrým ohraničením oproti okoliu, ktorý treba odlíšiť od pľúcneho nádoru. Diferenciálno-diagnostické problémy môže vytvárať aj **tbc pneumónia**, ktorej klinický a rtg obraz je podobný ako pri iných pneumónich s pneumonickým infiltrátom v rozsahu pľúcneho segmentu alebo laloka. Všetky neskoro zachytené alebo nedostatočne liečené formy tbc pľúc môžu vyústiť do tvorby **kaverny** s tenkostenným prejasnením a úzkym lemom, prípadne až k vytvoreniu cystoidnej dutiny. Zriedkavé formy **tbc fibrózy pľúc** sa vyskytujú u starších osôb a vyznačujú sa indurácioU, jazvovatením (pruhovité tiene) a deformačnými zmenami polohy mediastina alebo iných súvisiacich orgánov. **Tbc pleuritída**

najčastejšie prebieha ako jednostranný proces, v rtg obraze je prítomné homogénne zatienenie pleurálneho charakteru.

U starších ľudí je lokalizácia procesu mnoho ráz netypická so sklonom k rozpadu. Relatívne častejšie je proces lokalizovaný aj v dolných lalokoch pľúc. Tuberkulózne šírenie môže sprevádzať pleuritída, ktorá ak sa včas nerozpozná a nelieči, spolu s retrakčnými fibrotickými zmenami môže vyvolať obraz, označovaný v odbornej literatúre „destroyed lung“, t.j. zničené pľúca, ktoré majú za následok extrémnu tvorbu jaziev s následným výpadom perfúzie a s prejavmi obštrukčných alebo reštrikčných porúch ventilácie. Tieto zmeny v konečnom prejave môžu spôsobiť hypoxemickú respiračnú insuficienciu, cor pulmonale a zlyhanie srdcovej činnosti.

Základným predpokladom pre spoľahlivý **dôkaz mykobakterií**, a tým potvrdenie etiológie ochorenia, je správne vykonaný odber materiálu a jeho včasné odoslanie na **mikrobiologické vyšetrenie**. Vzorka musí byť adekvátna lokalizácii a forme tbc a musí byť v dostatočnom množstve. Materiál sa odoberá do sterilnej nádobky tak, aby nenastala jej kontaminácia z okolia, mal by byť odobratý pred začatím liečby. Priama **klasická mikrobiologická diagnostika** spočíva v základnom vyšetrení biologického materiálu **mikroskopicky** a **kultivačne**, v prípade pozitivity nasleduje druhová identifikácia a stanovenie citlivosti na antituberkulotiká. **Mikroskopické vyšetrenie** (farbením podľa ***Ziehl – Neelsena***) je základnou diagnostickou metódou, ktorej vykonanie trvá len niekoľko hodín. Analytická citlivosť je však veľmi nízka: pre pozitívny nález acidorezistentných paličiek v biologickom materiáli je nevyhnutná prítomnosť najmenej 100 000 mykobakterií v 1 ml. Mikroskopia informuje len o ich morfologických vlastnostiach a počte, nie však o ich druhovej príslušnosti a životaschopnosti. Vhodná je na rýchlu diagnostiku rozpadovej tbc pľúc, resp. obličiek. **Mikroskopicky sa rutinne vyšetrujú všetky vzorky spúta**. Nevyšetrujú sa bežne laryngeálne výtery a mimopľúcne vzorky (len na požiadanie). Klasické **kultivačné vyšetrenie** je vysoko špecifické so 100-násobne vyššou analytickou citlivosťou, pretože teoreticky dovoľuje rozmnoženie každej, aj jedinej, životaschopnej bunky do veľkosti makrokolónie. Pre pozitívny výsledok je stačí prítomnosť najmenej 100 mykobakterií v 1 ml vzorky. Z uvedeného vyplýva, že aj nález jedinej kolónie Kochovho bacilu (BK) treba hodnotiť, akceptovať a povinne hlásiť ako pozitivitu BK. Hodnotenie rastu mykobakterií na kultivačných médiach sa vykonáva po 3, 6 a 9 týždňoch a je kvantitatívne na + až +++. Pozitívny výsledok sa ohlasuje hneď po vyhodnotení, negatívny po 6 týždni, hoci sa inkubácia pri každej vzorke predlžuje až na 9 týždňov pre možnosť zachytenia pomalšie rastúcich izolátov, oslabených vplyvom už začatej liečby vo svojej životaschopnosti, alebo

pomaly rastúcich podmienene patogénnych mykobakterií. Prípadná pozitivita medzi 6. a 9. týždňom sa oznamuje dodatočne. Kompletné vyhodnotenie kultivačného vyšetrenia obsahuje presnú druhovú špecifikáciu vykultivovaných mykobaktérií, ako aj stanovenie citlivosti na antituberkulotiká. **Kultivačne sa vyšetrujú všetky druhy biologického materiálu** určené na izoláciu mykobakterií, ak spĺňajú kritériá pre správny odber. Pri každej novozistenej tbc sa vykonáva **vyšetrenie citlivosti na základné antituberkulotiká**. V prípade zistenia rezistencie, ďalej u pacientov s recidívou tbc, alebo ak pretrváva mikroskopická a kultivačná pozitivita aj po adkvátnej liečbe, sa vykonávajú testy citlivosti aj na rezervné antituberkulotiká a ďalšie antibiotiká.

Hlavné zásady odberu biologického materiálu pri diagnostike tbc

1. Spútum sa odoberá nalačno v množstve najmenej 2-5 ml do plastových sterilných nádobiek, určených na jednorázové použitie. Ak pacient neexpektoruje, spútum možno získať po inhalácii teplého aerosólu soľného roztoku
2. Laryngeálny výter sa odoberá navlhčeným sterilným tampónom upevneným na drôte, vloženým v sterilnej skúmavke. Vatový tampón sa vsunie za epiglottis nad vchod do hrtana a pri zakašľaní sa na ňom zachytí infekčný aerosól. Používajú sa 3 tampóny pri jednom odbere, čím sa zvýši záchytnosť
3. Laváže (výplachy) sa získavajú po instilácii vlažného fyziologického roztoku do hrtana, prípadne do priedušky pri bronchoskopii. Žalúdočný výplach sa odoberá nalačno žalúdočnou sondou
4. Moč sa odoberá zo stredného prúdu pri rannom močení v množstve 30 ml, alebo sa získava cievkovaním
5. Cerebrospinálny likvor, pleurálne výpotky a punktáty sa získavajú pri punkcii za aseptických podmienok
6. Výtery a stery z píšťal a hnisavých procesov sa odoberajú na navlhčené laryngeálne tampóny
7. Gynekologický materiál sa odoberá za aseptických podmienok v množstve asi 30 ml
8. Bioptický a sekčný materiál sa obyčajne získava oddelením časti tkaniva, ktoré sa paralelne vyšetruje aj histologicky
9. Stolica sa odoberá nalačno v množstve 0,5-1 g pri podozrení na gastrointestinálnu tbc, diseminovanú tbc alebo na mykobakteriózu u HIV pozitívnych osôb

Zrýchlené kultivačné postupy sú poloautomatizované alebo automatizované rádiometrické kultivačné systémy (Bactec), založené na detekcii metabolických produktov životaschopných mykobakterií. V kultivačnom médiu je prítomná kyselina palmitová, značená izotopom uhlíka ^{14}C, ktorá je za prítomnosti živých mykobaktérií metabolizovaná na $^{14}CO_2$. Sú schopné zachytiť už začiatočnú fázu množenia mykobakterií, pozitívny výsledok máme v priemere za 9 až 14 dní. Niekoľko ďalších dní trvá druhová identifikácia a test citlivosti na antituberkulotickú liečbu. Vhodne dopĺňajú klasickú kultiváciu, ktorá má byť vždy založená a jej vykonanie ostáva zlatým štandardom na dôkaz prípadu ochorenia.

Molekulárno-genetické techniky využívajú tvorbu stabilných hybridov medzi nukleovými kyselinami (RNA alebo DNA) mykobaktérií vo vyšetrovanej vzorke a špecifickými značkovanými génovými sondami. Tomu obvykle predchádza namnoženie (amplifikácia) prítomného genetického materiálu polymerázovou reťazovou reakciou (PCR), čím stačí na detekciu aj veľmi malé množstvo mykobakteriálnej DNA vo vzorke. Na pozitivitu vyšetrovanej vzorky stačí prítomnosť 1 mykobaktérie v 1 ml materiálu. Vysoko citlivé molekulárno-biologické metódy predstavujú výrazné urýchlenie a spresnenie laboratórnej diagnostiky. Pozitívny výsledok sa musí posudzovať komplexne, berúc do úvahy klinický a rádiologický obraz u pacienta, ako aj výsledky klasických bakteriologických vyšetrení. Stále platí, že najinfekčnejší pre svoje okolie je mikroskopicky pozitívny pacient.

Endoskopické vyšetrenie (bronchoskopiu) s následným bakteriologickým a cytologickým alebo histologickým vyšetrením indikujeme podľa nálezu, vyšetrenie nie je potrebné robiť u každého. Je plne indikované pri podozrení na perforáciu uzliny do bronchiálneho stromu alebo pri požiadavke vyšetriť bronchoalveolárnu lavážnu tekutinu.

Histologické vyšetrenie je dôležitým diagnostickým vyšetrením v prípade, že existuje možnosť získať reprezentatívny materiál z rôznych tkanivových štruktúr v oblasti predpokladaných špecifických zmien. Vyšetrenie sa najčastejšie uplatňuje pri diagnostike mimopľúcnej orgánovej tuberkulózy, ktorá si vyžaduje chirurgický zásah. V súčasnej dobe nadobúda znovu význam pri resekčnej pľúcnej liečbe najmä u multirezistentnej tuberkulózy.

Tuberkulínová senzitivita – tuberkulínový kožný test bol historicky prvým a po niekoľko minulých desaťročí aj jediným prostriedkom na monitorovanie tbc infekcie. Tuberkulín je bielkovinová frakcia (PPD – purifikovaný proteínový derivát) pripravená z filtrátu bakteriálnej kultúry *M. tuberculosis*. U nás sa obvykle aplikujú 2 tuberkulínové jednotky PPD s tweenom 80 v objeme 0,1 ml prísne intradermálne do predlaktia (Mantoux II). Antigénne pôsobiace proteíny sú antigén-prezentujúcimi bunkami prezentované

cirkulujúcim pamäťovým bunkám imunitného systému. Reakcia predstavuje odpoveď CD4+ T-lymfocytov, ktoré už predtým boli senzibilizované antigénmi *M. tuberculosis* (pri infekcii, ale aj BCG vakcináciou). Kožná reakcia sa odčíta za 72 hodín po vpichu. Hodnotí sa veľkosť **indurácie** v dvoch kolmých rovinách, pričom erytém sa neberie do úvahy. Pozitívna reakcia je väčšia ako 5 mm. Tuberkulínová pozitivita je imunologická reakcia, odlišujúca infikovaných jedincov od neinfikovaných. **Vyhľadávanie infikovaných osôb podľa tuberkulínovej pozitivity je** však v očkovanej populácii prakticky **znemožnené plošnou vakcináciou** (na rozdiel od krajín, kde rutinne nevakcinujú). Reakcia nad 16 mm je alergická (hyperergická), ktorá môže byť postinfekčná (po prirodzenej infekcii virulentnými mykobaktériami a obvykle pretrváva celý život) a postvakcinačná (po očkovaní, trvá asi 5 rokov). Pozitívny tuberkulínový test však nie je ukazovateľom obranyschopnosti proti tbc a nemal by sa používať na hodnotenie efektu vakcinácie! Naopak, **chýbanie reakcie na tuberkulín nevylučuje tbc infekciu.** Tuberkulínová reakcia sa znižuje alebo dočasne vymizne pri pokročilých formách tbc, v prvých fázach rozvoja miliárnej tbc, pri liečbe kortikoidmi a imunosupresívami, počas ťažkých horúčkových a iných ochorení. Tuberkulínová reakcia u pacientov v starších vekových kategóriách je oslabená alebo môže chýbať, dokonca aj u osôb s nálezom mykobakterií v spúte.

Latentná tuberkulózna infekcia postihuje približne 1/3 ľudstva a je ďalším zdrojom ochorení na tbc, hlavne pri oslabení obranných funkcií organizmu (imunosupresia). Štandardný **diagnostický postup u pacientov s latentnou formou tuberkulózy** obsahoval a doteraz obsahuje klinické, röntgenologické, bakteriologické a histologické vyšetrenie. Súčasťou je aj tuberkulínový test Mantoux II. Interpretácia tuberkulínového testu je komplikovaná postvakcinačnou imunitou (BCG vakcinácia). Špecificita a senzitivita vyšetrenia vzhľadom k postvakcinačnej imunite je nízka. Stretávame sa s falošne negatívnym výsledkom tuberkulínového testu napr. po prekonanej vírusovej infekcii, imunosupresívnej a kortikosteroidnej liečbe, u pacientov s HIV infekciou, atď. Na **diagnostiku latentnej tbc infekcie** sa preto v súčasnosti využívajú *in vitro* diagnostické laboratórne **imunologické testy**, nazývané **IGRA testy** (Interferon Gamma Release Assay Tests), založené na detekcii produkcie interferónu gamma (IFN-γ) senzibilizovanými T-lymfocytmi, ktoré boli vystavené *M. tuberculosis*. Používajú sa dva detekčné systémy, QuantiFERON–TB Gold test alebo T-SPOT.TB test. T-lymfocyty z ľudskej plnej krvi sú inkubované v kontakte s antigénmi ESAT-6 a CFP-10, resp. TB 7.7. Po inkubácii nasleduje detekcia IFN-γ, ktorý je produkovaný v prípade, že T-lymfocyty ako pamäťové imunitné bunky uvedené antigény rozpoznávajú.

Uvedené antigény chýbajú v genóme všetkých vakcinačných kmeňov BCG, a rozsiahlými štúdiami bolo preukázané, že nie sú prítomné ani u väčšiny ostatných druhov rodu *Mycobacterium*. Test je výnimočný najmä pre svoju jednoduchú interpretáciu – **pozitivita znamená prítomnosť špecifických pamäťových klonov T-lymfocytov v cirkulácii, a teda prítomnosť** replikujúcej sa ***M. tuberculosis***. Chýbanie ESAT-6 či CFP-10 antigénu v BCG vakcíne možno využiť práve v diagnostike aktívnej ako aj latentnej tuberkulózy v populácii očkovanej BCG – **výsledok testu nie je ovplyvený očkovaním**. V diagnostike latentnej tuberkulóznej infekcie je vyšetrenie krvi imunologickým **IGRA testom metódou voľby**. Jeho senzitivita sa odhaduje na 89% a špecificita na 98%.

ZÁSADY LIEČBY TUBERKULÓZY

Cieľom liečby je vyliečenie chorého, prevencia neskorých následkov a úmrtia, prevencia relapsov choroby a zamedzenie prenosu tbc na osoby, ktoré boli alebo sú v kontakte s chorým. Antituberkulotiká majú v rôznej miere zastúpené tri vlastnosti: baktericídnu schopnosť, schopnosť sterilizácie prostredia a schopnosť prevencie vzniku rezistencie mykobakterií. V súčasnosti sa používajú krátkodobé režimy liečby, vyžadujúce použitie baktericídnych antituberkulotík. Izoniazid (INH, H) a rifampicín (RIF, R) sú najsilnejšími baktericídnymi liekmi, účinkujúcimi proti všetkým populáciám BK. Izoniazid je najúčinnejším liekom, pôsobiacim na metabolicky aktívne bacily, ktorý je schopný v 90% zničiť mykobaktérie už v priebehu 7 dní. Rifampicín pôsobí hlavne na rýchlo sa množiace bacily. Je schopný ničiť tzv. perzistory, t.j. bacily, ktoré ostávajú inaktívne dlhú dobu a majú len intermitentnté periódy metabolizmu. Pyrazinamid (PZA, Z) je účinný v kyslom prostredí, predovšetkým proti BK v makrofágoch, streptomycín (STM, S) pôsobí hlavne proti BK v extracelulárnom prostredí a etambutol (EMB, E) je účinný najmä v kombinácii s predchádzajúcimi liekmi pri prevencii vzniku liekovej rezistencie ako baktériostatické antituberkulotikum. **Antituberkulózna liečba musí byť kombinovaná**, aby sa **zamedzilo vzniku rezistencie mykobaktérií** na antituberkulotiká. Účinnosť režimov, v ktorých sa použije ako základ INH, RIF a PZA, je daná rýchlou sterilizáciou spúta a nízkym percentom relapsov ochorenia. Kombináciou HRZE, prípadne aj so streptomycínom, sa dosahuje 90% negativity spúta už na konci 2. mesiaca liečby. Po 6 mesiacoch liečby sa zistila 95% účinnosť liečby bez relapsov. Vzhľadom na to sa v prípadoch **novozistenej** (po prvýkrát u danej osoby) **tbc** (bez ohľadu na mikroskopickú pozitivitu alebo negativitu) považuje za dostatočný **6**

mesačný liečebný režim s 2-mesačnou iniciálnou fázou v štvorkombinácii liekov (HRZE) a so 4-mesačnou pokračovacou fázou v dvojkombinácii (HR).

Liečba tbc so zachovanou citlivosťou na základné antituberkulotiká – ostatné prípady:

- U rozsiahlych rádiologických nálezov, pri pretrvávaní mikroskopickej pozitivity a zlom klinickom stave sa inicálna fáza predlžuje na 3 mesiace, pokračovacia fáza trvá 4 mesiace. Celková doba liečby je 7 mesiacov.
- U niektorých v minulosti neliečených pacientov začíname liečbu trojkombináciou liekov. Je to obvykle v situáciach, keď má pacient viac ako 80 rokov, prípadne má závažné nežiadúce účinky liekov alebo liekové interakcie.
- U pacientov s tbc vyvolanou vakcinačným kmeňom BCG používame kombináciu liekov bez pyrazinamidu.
- Pacienti s **recidívou tbc**, ktorí boli v minulosti liečení, by mali dostávať špeciálnu schému liečby – v iniciálnej fáze 2 mesiace HRZES, 1 mesiac HRZE, v pokračovacej fáze 5 mesiacov HRE.

Pred začatím liečby je potrebné zvážiť, o aký prípad tbc sa jedná a aký režim teda pacientovi odporučíme – **definícia prípadu**. **Optimálne podávanie** liekov podľa príslušnej schémy **je každodenné**. Podľa WHO **je akceptovateľné aj podávanie pod dozorom 3x v týždni** (v pokračovacej fáze, alebo u HIV negatívnych v iniciálnej aj pokračovacej fáze), kedy však v prípade niektorých liekov môže byť potrebná vyššia dávka. Odporúčané dávkovanie liekov pri každodennom podávaní zobrazuje Tab. 8.1.

Tabuľka 8.1. Odporúčané dávkovanie základných (esenciálnych antituberkulotík)

Názov lieku	*Účinok*	*Dávka mg/kg*	*Poznámka*
Izoniazid (H)	Baktericídny	5	Maximum 300 mg denne
Rifampicín (R)	Baktericídny	10	Maximum 600 mg denne
Pyrazínamid (Z)	Baktericídny	25	
Etambutol (E)	Bakteriostatický	15	
Streptomycín (S)	Baktericídny	15	Nad 60 rokov 10 mg/kg

Charakteristika základných antituberkulotík

IZONIAZID (INH, H – 1952) je základným a veľmi účinným antituberkulotikom s baktericídnym účinkom. Má perorálnu aplikačnú formu. Takmer kompletne sa rezorbuje zo žalúdka a je degradovaný acetyláciou v pečeni. Schopnosť organizmu liek inaktivovať je determinovaná geneticky (pomalí a rýchli acetylátori). Rýchla inaktivácia prebehne za 0,5 –

1,5 hodiny, pomalá inaktivácia za 2 – 4 hodiny, čo však nemá vplyv na jeho účinok. U pomalých inaktivátorov sa môžu skôr vyskytnúť vedľajšie účinky. Ojedinele sa môžu vyskytnúť gastrointestinálne ťažkosti až zvracanie. Pri liečbe sa u dospelých vyskytujú polyneuritídy, u detí sú zriedkavé. U chorôb CNS so záchvatovitou symptomatológiou môže zvýšiť počet záchvatov. Izoniazid interferuje s metabolizmom fenytoínu a karbamazepínu, preto môže v sére dôjsť ku zvýšeniu hladiny antiepileptík. Počas liečby sa môžu vyskytnúť aj psychické alterácie. Môže sa vyskytnúťzvýšenie sérových transamináz, preto je potrebné sledovať pečeňové funkcie v pravidelných intervaloch. Pre jeho antagonistický účinok voči vitamínu B6 **pridávame** tento vitamín (**Pyridoxin**) v dávke 10 – 20 mg k liečbe.

RIFAMPICIN (RIF, R – 1965) je ansamycínové polysyntetické antibiotikum, má výrazný baktericídny účinok na *M. tuberculosis*, ale aj na iné mikroorganizmy najmä v rastovej fáze. Silne sa viaže na DNA-dependentnú RNA polymerázu, a tým inhibuje syntézu RNA v baktériách. Dobre preniká do fagocytujúcich buniek a môže usmrcovať intracelulárne umiestnené mykobaktérie. Dobre preniká do telových tkanív a tekutín. Po perorálnom podaní sa dobre absorbuje, vylučuje sa hlavne cez pečeň do žlče, podlieha enterohepatálnej recirkulácii. Dobre preniká do likvoru, asi 20% zo sérovej hladiny. V dávke 8 – 15 mg/kg/deň sa dobre znáša, v liečbe však neprekračujeme maximálnu dennú dávku 600 mg. Vyrába sa prevažne v kapsulách, ale aj v suspenzii a pre intravenóznu aplikáciu. Podáva sa v jednej rannej dávke 1 hodinu pred jedlom, pretože jeho absorpcia môže byť potravou brzdená. Liek farbí slzy, moč aj stolicu do oranžovočervenej farby. V ojedinelých prípadoch môže vyvolať gastrointestinálne ťažkosti, kožný erytém, poškodenie pečene, cholestatický ikterus, leukopéniu a trombocytopéniu. Na podklade indukcie pečeňových enzýmov znižuje rifampicin účinok rôznych liekov, ktoré sú metabolizované oxidáciou, napr. hormonálnych kontraceptív, antiarytmík, orálnych antikoagulancií, antikonvulzív a pod.

PYRAZINAMID (PZA, Z – 1978) je účinný v kyslom prostredí a na *M. tuberculosis* účinkuje baktericídne. Mykobaktériami produkujúcu pyrazinamidázu mení na pyrazínovú kyselinu. Táto znižuje hodnoty pH intracelulárne najmä vo fagozómoch, čím vzniká pre mykobaktérie toxické prostredie a výsledkom je usmrtenie intracelulárne perzistujúcich mykobaktérií. Jeho liečebný efekt je maximálny v akútnej fáze liečby. Liek je len v perorálnej forme, dobre sa rezorbuje z gastrointestinálneho traktu a difunduje rovnako do tkanív, ako aj do likvoru, a to v rovnakej koncentrácii ako v sére. V dávke 20 – 30 mg a v maximálnej dávke 1500 mg za deň sú zriedkavé vedľajšie účinky. Tieto sa vyskytujú vo forme poruchy pečeňových funkcií, gastrointestinálnych ťažkostí, kožného erytému. Obmedzuje vylučovanie kyseliny močovej, týmto mechanizmom môže vzniknúť asymptomatická hyperurikémia.

STREPTOMYCÍN (STM, S – 1941) je aminoglykozidové antibiotikum, ktoré účinkuje baktericídne v neutrálnom alebo alkalickom prostredí. Cez tráviaci trakt sa nerezorbuje, aplikačná forma je určená pre intramuskulárne podanie. Účinkuje len na mykobaktérie, ktoré sa nachádzajú intracelulárne. Dobre preniká do tkanív, u zdravého jedinca preniká do likvoru minimálne. Pri meningitíde však bol dokázaný prienik až 50% zo sérovej hladiny. Pri správnom dávkovaní sú zriedkavé vedľajšie účinky ako napr. ototoxicita, tinnitus a vertigo. Ako všetky aminoglykozidy aj streptomycín má nefrotoxický účinok. Preto je potrebné pravidelné sledovanie obličkových funkcií.

ETAMBUTOL (E – 1961) má bakteriostatický účinok na *M. tuberculosis*. Brzdí včlenenie D-arabinózy do arabinogalaktanu, preto nemôže vzniknúť bunková stena mykobaktérií, ktorú tvorí lipoarabinomanan. Účinkuje aj proti niektorým fakultatívne patogénnym mykobaktériám. Okrem intravenóznej formy je pre liečbu určená prevažne perorálna forma. Podáva v dávke 15 – 25 mg/kg/deň s maximálnou dávkou 1000 – 1500 mg/deň. Dobre sa rezorbuje z gastrointestinálneho traktu, preniká do všetkých tkanív okrem likvoru. Aj keď etambutol patrí k antituberkulotikám s malým výskytom vedľajších účinkov, je dobré po 2 mesačnej aplikácii lieku jeho dávku znížiť, aby sa predišlo toxickej reakcii, ktorá sa vyskytuje asi u 1% liečených, a to poškodeniu optického nervu, pod obrazom retrobulbárnej neuritídy. Pri centrálnej forme poškodenia vzniká centrálny skotóm. Zaniká schopnosť rozoznávať zelenú farbu, ktorú pacient vníma ako šedivú a červenú farbu ako ružovú. Pri periaxiálnej forme je obmedzené zorné pole v periférii, mierne sa znižuje aj vízus, pri tejto forme je videnie farieb zachované. Vnútroočný tlak sa nemení. Preto je potrebné urobiť očné vyšetrenie pred začiatkom liečby a potom raz mesačne. Vysadením lieku je nález reverzibilný.

Pridanie **systémových kortikosteroidov** (***prednizón, metylprednizolón***) k antituberkulotickej liečbe je indikované pri formách tbc s výraznou exsudáciou, predovšetkým pri tbc meningitíde, pri tbc všetkých seróznych blán – najmä pri exsudatívnych tbc pleuritídach, kedy je u pacienta zároveň vykonávaná **dychová rehabilitácia** na prevenciu zrastov. Ďalej je vyhradená pre ťažké formy tbc, ako aj tbc nadobličiek ako prevencia deštrukčných zmien parenchýmu. Podporná imunostimulačná liečba (***levamizol***, ***izoprinozín***, alebo ***transfer faktor***) je indikovaná pri ťažkých formách tbc, resp. pri formách nedostatočne reagujúcich na antituberkulotickú liečbu, keď sa predpokladá u starších osôb deficit celulárnej imunity.

Liečba tuberkulózy u detí sa riadi rovnakými pravidlami ako u dospelých, dávka antituberkulotík je v závislosti od hmotnosti a liečebné režimy sú rovnaké.

Včasné určenie diagnózy **tbc v tehotenstve** je veľmi dôležité nielen z hľadiska matky, ale aj z hľadiska dieťaťa. Neliečená choroba nesie vysoké riziko pre matku aj dieťa. Diagnóza sa má opierať o podrobnú anamnézu osobnú, rodinnú aj epidemiologickú, teda vyhľadávanie kontaktov, vyhľadávanie tehotných žien v rizikových skupinách alebo v endemických oblastiach a ich prešetrenie tuberkulínovým testom. Ak je indurácia viac ako 10 mm a sú prítomné klinické príznaky, je na mieste ihneď urobiť rtg snímku pľúc, s krytím abdominálnej oblasti. Ak nie sú prítomné klinické príznaky, s rtg vyšetrením sa môže počkať až do 12. týždňa tehotenstva. S príchodom účinnej chemoterapie sa ukazuje, že tbc nekomplikuje pôrod. Dôležité je poznať vplyv ochorenia a jeho liečby na plod a novorodenca. Liečba tbc tehotných žien sa v podstate nelíši od liečby netehotných, používa sa zväčša 4 kombinácia antituberkulotík. Dĺžka liečby nie je modifikovaná graviditou, aktívna tbc diagnostikovaná v termíne pôrodu sa lieči takisto, a súčasne je nevyhnutná izolácia matky a novorodenca.

Hoci sa chemoterapia tbc **v starších vekových skupinách** užíva takisto ako v ostatných vekových kategóriách, výsledky liečby v tomto období môžu ovplyvňovať rozličné negatívne okolnosti. Predovšetkým sú to viaceré pridružené ochorenia, prebiehajúce súčasne s tbc a vyžadujúce si osobitný prístup. Potom je to výskyt vyššieho počtu nežiadúcich vedľajších účinkov, ktoré vznikajú aj pri zníženom dávkovaní antituberkulotík. Ďalej je to možnosť častejšieho výskytu rezistencie buď v dôsledku nedostatočnej predchádzajúcej liečby, alebo v dôsledku nedostatočnej koncentrácie lieku v ložisku spôsobenej jazvovitými zmenami a cievnymi uzávermi a môže to byť aj porucha resorpcie v tráviacom trakte, ktorá spôsobí nedostatočnú koncentráciu lieku v krvi a tkanivách chorého.

Liečba infikovaných rezistentnými kmeňmi tuberkulózy. Rýchly rozvoj rezistencie na antituberkulotiká podávané v súčasnosti nepriaznivo ovplyvňuje vývoj tuberkulóznej infekcie vo svete. Predpokladá sa, že momentálne je vo svete infikovaných multirezistentnými kmeňmi *Mycobacterium tuberculosis* 50 miliónov ľudí. Multirezistentná tbc je v podmienkach rozvojových krajín ochorením infaustným. Rezistencia predstavuje spontánnu genetickú mutáciu, znásobenú nesprávnym konaním človeka. Na molekulovej úrovni je rezistencia založená na mutáciách v génoch mykobaktérií, ktoré vedú najčastejšie ku zmene cieľovej molekuly. Takto zmenená molekula už nie je miestom účinku antituberkulotík.

Rezistencia u novozistených ochorení – primárna – sa týka rezistentných kmeňov Mycobacterium tuberculosis vylučovaných novodiagnostikovanými jedincami, ktorí nikdy neboli liečení antituberkulotikami, alebo ktorých liečba trvala menej ako jeden mesiac. Získaná (sekundárna, akvirovaná) rezistencia sa týka pacientov liečených antituberkulotikami

najmenej jeden mesiac. Primárna rezistencia je zriedkavejšia. Najčastejšie príčiny získanej rezistencie predstavujú nesprávna voľba alebo dávkovanie liekov, nedostatočná kontrola liečby, nedodržiavanie liečebného režimu zo strany pacienta či nárast rizikových skupín obyvateľstva (bezdomovci, drogovo závislí, väzni, migranti, hladujúci a podvyživení v rozvojových krajinách).

Podľa odporúčania WHO sú kmene *Mycobacterium tuberculosis* označované ako:

- monorezistentné - s rezistenciou na jedno zo základných antituberkulotík
- polyrezistentné - s rezistenciou na dve a viac antituberkulotík
- multirezistentné (MDR-TB) - rezistentné minimálne na kombináciu izoniazid aj rifampicín
- extenzívna lieková rezistencia (XDR-TB) predstavuje nový pojem zavedený WHO v roku 2006. Ide o kmene rezistentné na izoniazid a rifampicín, a zároveň na tri lieky zo šiestich skupín antituberkulotík druhej rady. Prakticky to znamená, že vylučované tuberkulózne bacily sú rezistentné na väčšinu v súčasnosti známych a používaných antituberkulotík.

Keďže izoniazid a rifampicín sú dve najúčinnejšie antituberkulotiká, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, je tento stav vzhľadom na postavenie oboch preparátov najzávažnejší. Najvyššia rezistencia je na izoniazid. Ak pri správnom užívaní liekov nedošlo ku konverzii (negativizácii) spúta počas 5 – 6 mesiacov, je vysoko pravdepodobná rezistencia mykobaktérií na všetky podávané antituberkulotiká.

Zásadnú zmenu do epidemiológie multirezistentnej tbc vnášajú molekulárno-biologické metódy, vychádzajúce zo znalosti mykobakteriálneho genómu. Dôkladná genetická analýza zmien umožňuje dnes v niektorých prípadoch zisťovať rezistenciu mykobaktérií rýchlymi genetickými metódami ako je RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism).

Problém rezistentnej tbc je mimoriadne závažný z epidemiologického, terapeutického aj ekonomického hľadiska. Liečba rezistentných foriem tbc trvá 3- až 4- násobne dlhšie, ako liečba bežnej tbc a je finančne náročnejšia. Problém sa zvýrazňuje, ak sa rezistencia kombinuje s inými rizikovými faktormi (HIV infekcia, oslabený imunitný systém organizmu, závislosť od drog).

WHO spolu s Medzinárodnou úniou boja proti tuberkulóze a pľúcnym chorobám vydala odporúčanie na manažment liekovo rezistentnej tbc. Vyžaduje liečbu v špecializovaných zariadeniach, kde je zabezpečená systematická bakteriologická kontrola,

vrátane sledovania citlivosti a to nielen na základné, ale aj na rezervné antituberkulotiká. **Liečebné režimy pri rezistentných formách tbc sú založené na kombinácii základných liekov a liekov tzv. druhého radu.**

Tabuľka 8.2. Klasifikácia antituberkulotík registrovaných na Slovensku

Skupina	**Látky**
I. rad (základné)	izoniazid, rifampicín, etambutol, pyrazínamid, streptomycín
II. rad (rezervné)	kapreomycín, kanamycín, amikacín, etionamid, viomycín, tiacetazón alebo fluórochinolóny (ciprofloxacín, ofloxacin) a klaritromycín

Pri liečbe multirezistentnej tbc sú hlavné kritériá jednotlivých kombinácií založené na biologických údajoch, ktoré determinujú tri skupiny antituberkulóznych liekov.

Sú to lieky:

- s baktericídnou aktivitou (aminoglykozidy, tiónamidy, pyrazínamid)
- s nízkou baktericídnou aktivitou (fluórochinolóny)
- s bakteriostatickým účinkom (etambutol, cykloserín)

Pri výbere liečby rezistentných foriem tbc treba brať do úvahy kritériá dôležité pre aplikáciu, akými sú akceptabilita pre pacienta, tolerancia, potenciálna toxicita. Najväčší problém je liečba pacientov rezistentných na tri, resp. štyri antituberkulotiká, pretože v terapeutickom režime treba u pacienta podávať podľa odporúčania WHO **minimálne toľko citlivých liekov, na koľko je pacient rezistentný**. Rezistentné kmene mykobaktérií sú problémom budúcnosti. Nezvládnutie rezistencie by v krátkom čase znamenalo návrat tbc v pôvodnej sile, akú mala na začiatku minulého storočia. Problém mnoholiekovej rezistencie má dopad nielen na pacienta ale aj na jeho okolie a celú spoločnosť. Pacienti s tuberkulóznymi kmeňmi rezistentnými na 4 až 5 antitubekulotík majú tak prakticky ako v predantibiotickej ére len 50-percentnú šancu na prežitie pri konzervatívnej liečbe. Najúčinnejšou je prevencia spočívajúca vo včasnej dôslednej a adekvátnej liečbe každej novozistenej formy tbc .

Problém **koinfekcie tbc a HIV** infekcie je v centre celosvetovej pozornosti. HIV infekcia je najčastejším rizikovým faktorom aktivácie tbc a zvyšuje riziko ochorenia na tbc buď endogénnou aktiváciou alebo exogénnou reinfekciou. Zároveň táto koinfekcia zvyšuje

letalitu na tbc v dôsledku imunosupresie u týchto pacientov - tbc je najčastejšou príčinou smrti u osôb s HIV infekciou. K reaktivácii tbc u HIV-infikovaných dochádza už pri poklese CD4 T-lymfocytov k hodnotám okolo 300/mm^3. Atypické mykobakteriózy sa klinicky manifestujú pri podstatne hlbšom imunodeficite než tbc, pri hodnotách 50 – 100/mm^3 CD4 T-lymfocytov. Výskyt tbc u pacientov s HIV infekciou je dnes považovaný za jedno z kritérií manifestného AIDS - Acqiured Immune Deficiency Syndrome. **Klinické príznaky sú typické pre tbc**, pričom **rtg obrazy sú atypické** v dôsledku zlyhania adekvátnej zápalovej reakcie v zmysle „neskorej precitlivenosti". Ložiská bývajú menej ohraničené, častý je miliárny rozsev, infiltráty bývajú rozsiahle a naopak, vzácne dochádza ku kolikvácii kazeóznej nekrózy a vzniku kaverny. Nápadne častá je mimopľúcna tbc a tuberkulózna sepsa. U imunodeficitných pacientov sa uplatňujú predovšetkým multirezistentné kmene. Pozitivita pri tuberkulínovom kožnom teste sa vzhľadom k prehlbujúcemu imunodeficitu postupne mení na úplnú anergiu.

Liečbu tbc u HIV-pozitívneho pacienta začíname 4-kombináciou základných antituberkulotík I.kategórie podľa odporúčania WHO. **Pri infekcii multirezistentnými kmeňmi musíme používať individuálne chemoterapeutické režimy** s použitím antituberkulotík druhej línie. Pľúcna tbc sa u chorého s AIDS často vyskytuje spolu s inými oportúnnymi infekciami a stavmi asociovanými s AIDS, čo sťažuje liečbu. Ak dôjde u pacienta s HIV infekciou k výraznému poklesu CD4 T-lymfocytov, alebo ide o pacienta s AIDS, je nevyhnutné **súčasne s antituberkulotikami podávať aj antiretrovírusovú liečbu**. Pre možnosť interakcie s niektorými skupinami antiretrovírusových preparátov je niekedy nutné liečbu upraviť (napr. *rifampicín* ako induktor pečeňových cytochrómových enzýmov urýchľuje odbúravanie antiretrovírusových liekov, preto je výhodné ho nahradiť *rifabutínom*). Aj napriek liečbe je však úmrtnosť u pacientov s HIV infekciou vyššia, ako u liečených na tbc bez HIV infekcie.

Postavenie chirurgie pri liečbe pľúcnej tbc sa počas vývoja postupne menilo. **Chirurgická liečba** mala dominantné postavenie pri liečbe **pľúcnej tbc** až do 50. rokov 20. storočia, kedy sa začali používať veľmi účinné chemoterapeutiká (antituberkulotiká). Potreba a význam jednotlivých druhov chirurgickej liečby postupne od začiatku 60. rokov klesali a obmedzovali sa neskôr najmä na komplikácie konzervatívnej liečby.

V polovici 18. storočia vykonal Barry prvý raz pneumotómiu a otvoril pľúcnu kavernu. Otváranie tuberkulózych kaverien a ich preplachovanie dezinfekčnými roztokmi za účelom ich debacilizácie sa v praxi veľmi neosvedčili. Významným medzníkom v liečbe pľúcnej tuberkulózy bol rok 1882, kedy Forlanini zaviedol do praxe svoju myšlienku liečiť choré pľúcne krídlo jeho imobilizáciou arteficiálnym zatvoreným pneumotoraxom. Táto chirurgická metóda sa stala

základom imobilizačných liečebných postupov, tzv. **kolapsoterapie**. Koncepcia liečebného pneumotoraxu vyplývala z mechanistických úvah – stlačením a imobilizáciou pľúc sa preruší cesta propagácie tbc, uskutoční sa blokáda aktívnych ložísk a vytvoria sa podmienky pokoja pre hojivé proliferatívno-fibrotizačné procesy. V nevzdušnom tkanive prebieha tbc infekcia bez prístupu vzduchu, čo má tlmivý vplyv na metabolizmus a množenie mykobaktérií. Najčastejšou indikáciou na pneumotorax bola pľúcna kaverna, pretože kolaps pľúcneho tkaniva podporuje i kolaps kaverny, zblíženie jej stien a obliteráciu dutiny fibrotizačným procesom. Forlaniniho metóda umelého zatvoreného pneumotoraxu sa tak stala základom aktívnej ftizeoterapie a zo všetkých nasledujúcich metód bola i najjednoduchšia. Ďalšie metódy kolapsoterapie zahŕňali náročné a nezriedka mutilujúce výkony na hrudníku, ako extrapleurálny pneumotorax, torakoplastiky (dosiahnutie trvalého stlačenia chorých pľúc pomocou resekcie a odstránenia viacerých rebier, výsledkom bola nápadná deformácia hrudníka), prerušenie frenického nervu či plombáže (vyplnenie priestoru po extramuskuloskeletálnej pneumolýze syntetickým materiálom za účelom trvalého stlačenia pľúc – požíval sa Polystan, Perlon, špongie z Ivalonu, dokonca aj ping-pongové loptičky). Odporúčalo sa plombáž odstrániť do 6 mesiacov, a prípadne doplniť liečbu torakoplastikou. Táto metóda bola úspešná asi u 60 – 80 % pacientov a používala sa do začiatku 60. rokov 20 storočia.

Pľúcna resekcia pre tbc bola považovaná za reálnu už koncom 19. storočia, kedy Forlanini v roku 1882 propagoval túto liečebnú metódu do budúcnosti ako logické vyústenie lokalizovaných foriem. V roku 1948 bola vykonaná prvá pľúcna lobektómia pre tbc na Slovensku (i v bývalom Československu) vo Vyšných Hágoch neskorším akademikom Karlom Šiškom. Pľúcna resekcia sa stala štandardnou zbraňou v rukách lekárov, bojujúcich s tbc infekciou, a to metódou radikálnou, kedy sa chirurg ujal úlohy hygienika tým, že asanoval a vylúčil jeden z možných zdrojov novej nákazy ako samotného chorého jedinca, tak aj jeho okolia. Medzi indikácie resekčnej chirurgickej liečby tbc v ére používania chemoterapeutík patrili napríklad profúzne, inak nezvládnuteľné krvácanie, deštrukcia celého laloka alebo pľúcneho krídla, tuberkulóm, či hrubostenné kaverny, kde je spontánny zánik nepravdepodobný.

So zavedením chemoterapie do liečby sa však rozširovala **lieková rezistencia** kmeňa *M. tuberculosis.* **V súčasnosti najviac indikácií pre chirurgickú liečbu** pľúcnej tbc **tvorí multirezistentná tbc**, najmä jej kavernózne formy s deštruovaným pľúcnym tkanivom. Vyššie uvedené pôvodné indikácie však zostávajú stále doménou chirurgickej liečby pľúcnej tbc. Zvýšil sa aj výskyt pľúcnych infekcií, spôsobených **atypickými mykobaktériami**. Aj keď ich manažment ešte stále nie je jednotný, včasná chirurgická liečba môže zabrániť kontaminácii zdravých častí pľúc.

Definícia prípadu je daná orgánovou lokalizáciou tbc, závažnosťou postihnutia a časovým priebehom z hľadiska prípadného predchádzajúceho ochorenia a jeho liečby. Podľa odporúčaní WHO sa zohľadňuje pri nasadení antituberkulóznej liečby prítomnosť BK v spúte, alebo iných vzorkách biologického materiálu, rtg nález a jeho rozsah, závažnosť klinického stavu pacienta. V prípade, že pacient liečený režimom kategórie I alebo II ostáva

i po 2 mesiacoch BK pozitívny, predlžuje sa iniciálna kontrolovaná liečba ešte o 1 mesiac liečby základnou kombináciou príslušnou danému liečebnému režimu.

Orgánové postihnutie tuberkulózou:

A. **pľúcna** tbc – podľa kritérií WHO považujeme za pľúcnu tbc len také ochorenie, ktoré priamo postihuje pľúcny parenchým. Preto pozor! Intratorakálna lymfadenopatia – mediastinálna alebo hílová ako aj pleuritída bez zmien v pľúcnom parenchýme sa považujú za extrapulmonálnu tbc

B. **mimopľúcna** (extrapulmonálna) tbc

V prípade, že ide o koincidenciu pľúcnej a mimopľúcnej formy, pacient sa eviduje a hlási ako prípad pľúcnej tbc. V prípade koincidencie viacerých mimopľúcnych orgánových poškodení berieme pri hlásení do úvahy najzávažnejšiu orgánovú formu mimopľúcnej tbc.

Závažnosť ochorenia:

Bacilárna tbc (BK pozitívna), alebo mikroskopicky a kultivačne negatívna tbc s ťažkým klinickým priebehom alebo s rozsiahlymi léziami v pľúcnom parenchýme sa považujú za **závažné** ochorenie na tbc. V prípade mimopľúcnej tbc klasifikujeme ako závažné tieto formy: meningitída, miliárna tbc, perikarditída, peritonitída, bilaterálna alebo rozsiahla pleuritída, spinálna, intestinálna a urogenitálna tbc.

Dôležitosť vyšetrenia a overenia BK pozitivity zo spúta spočíva:

- v identifikácii BK pozitívnych prípadov tbc a jej hlásenia ako pozitívnej
- sledovaní a hlásení výsledkov liečby (len u BK pozitívnych tbc prípadov je možné sledovať a zaznamenať negativizáciu spúta, a teda overiť účinnosť liečebných režimov).

Definície prípadov z hľadiska predchádzajúceho ochorenia a jeho liečby:

NOVOZISTENÝ PRÍPAD

tbc zistená v priebehu kalendárneho roku u pacienta, ktorý

(1) nemal nikdy diagnostikovanú tbc, alebo

(2) mal diagnostikovanú tbc, ktorá nebola nikdy predtým liečená, alebo

(3) dostával liečbu menej ako 1 mesiac.

RECIDÍVA

Pacient, ktorý bol v minulosti liečený a vyliečený na akúkoľvek formu tbc a stal sa znovu pozitívnym. Ak ide o recidívu BK negatívneho nálezu, eviduje sa ako iný prípad.

ZLYHANIE LIEČBY

Pacient liečený antituberkulotikami zostal, alebo sa stal znovu BK pozitívnym po 5 mesiacoch liečby alebo neskôr. Ide aj o pacientov, ktorí boli spočiatku evidovaní ako BK negatívni pred začatím liečby a stali sa BK pozitívnymi po 2 mesiacoch liečby. U týchto pacientov začíname liečbu podľa odporúčaných režimov kategóriou II.

NÁSLEDNÁ LIEČBA PO PRERUŠENÍ LIEČBY

Ide o pacienta, ktorý mal prerušenú liečbu viac ako 2 mesiace, buď ostal ešte pozitívnym, alebo je negatívnym, ale v rtg obraze má znaky aktivity procesu. Vyžaduje ďalšie liečenie (ak je ešte pozitívny, potom liečbou II kategórie, ak ostal negatívnym, pokračuje v začatej liečbe režimom, aký dostával pri predchádzajúcej liečbe – buď kategóriou I alebo III).

CHRONICKÝ PRÍPAD – CHRONIK

Pacient, ktorý ostáva BK pozitívnym po liečbe štandardným režimom kategórie I aj po následnej liečbe kompletným režimom kategórie II.

Aj pacienti s BK negatívnou tuberkulózou alebo extrapulmonálnou tbc môžu byť prípadom so zlyhaním liečby, recidívou alebo chronickým prípadom, ak túto diagnózu podporuje rtg nález alebo histologicky potvrdená aktivita procesu.

Definícia prípadu je dôležitá z hľadiska liečby, hlásenia ochorenia a určenia náležitého liečebného režimu podľa odporúčaní WHO (pozri 4 kategórie liečby, Tabuľka 2). Po stanovení diagnózy a zhodnotení stavu pacienta je tento v odbornej ambulancii pneumológie a ftizeológie evidovaný a hlásený do národného centrálneho registra vo Vyšných Hágoch mesačne, resp. štvrťročne podľa jednej z 5 vyššie definovaných kategórií:

- novozistený prípad BK pozitívnej, BK negatívnej, pľúcnej alebo mimopľúcnej tbc,
- recidíva
- zlyhanie liečby
- následná liečba po prerušení
- iný prípad (napr. recidíva BK negatívnej tbc, chronik)

Ak ide o prípad pozitívnej tbc pľúcnej alebo mimopľúcnej, potom je povinnosťou evidujúceho lekára odoslať pacienta do lôžkového zariadenia, aby sa začala adekvátna liečba s priamou kontrolou užívania antituberkulotík (DOTs), ktorou zabraňujeme vzniku multirezistentnej tbc. Povinnosťou lôžkových oddelení je uviesť v prepúšťacej správe dátum zahájenia antituberkulóznej liečby. Na konci liečenia je lekár odbornej ambulancie pneumológie a ftizeológie, evidujúci pacienta, povinný zhodnotiť priebeh liečby, jej úspešnosť, ukončiť liečbu a vyplniť povinné hlásenie o liečbe tbc, kde uvedie **výsledok liečby** pacienta podľa odporúčaní WHO:

Vyliečený – pacient úspešne ukončil liečebný režim, je BK negatívny.

Ukončená liečba – pacient ukončil predpísaný liečebný režim, ale nie je k dispozícii výsledok mikroskopie alebo kultivácie spúta, rtg obraz javí známky regresie, resp. vyliečenia.

Zlyhanie liečby – pacient, ktorý i po 5 mesačnej liečbe zostáva stále pozitívnym alebo pôvodne negatívny sa stal BK pozitívnym.

Úmrtie – pacient, ktorý zomrel počas trvania antituberkulotickej liečby na akúkoľvek príčinu. Sem patria aj pacienti, ktorí zomreli na neliečenú tbc zistenú pri pitve.

Prerušenie liečby – pacient, u ktorého bola prerušená liečba na 2 mesiace a viacej. Tu sa hlásia aj pacienti, ktorí mali prerušenú liečbu pre vedľajšie závažnú účinky antituberkulotík.

Odchod z evidencie – pacient prešiel z evidujúceho strediska do iného strediska a nie je známy výsledok liečby.

Preventívna chemoterapia (chemoprofylaxia) je účinná pasívna ochrana krátkodobého charakteru používaná v Slovenskej republike v kontrole tbc viac ako polstoročie. **Chemoprofylaxiu** možno rozdeliť na :

a. primárnu – ochrana zdravého alebo potenciálne infikovaného jedinca pred nákazou

b. sekundárnu – ochrana infikovaného jedinca bez klinických príznakov (s latentnou tbc infekciou) pred klinicky manifestnou fomou tbc.

Najstaršia používaná preventívna liečba bola formou aplikácie ***izoniazidu*** v dávke 5 mg/kg na deň po dobu 6 mesiacov, neskôr sa k nemu pridal vitamín B6. Izoniazid má rad dôležitých vlastností, ktoré ho uprednostňujú pred ďalšími antituberkulotikami. Je relatívne najmenej toxický, jeho dobrá permeabilita a difuzibilita do tkanív a telesných tekutín sa dobre uplatňuje voči ložiskám v rôznych tkanivách a pri primárnej latentnej bacilémii. K vytvoreniu rezistencie na izoniazid dochádza zriedkavo. S vývojom ďalších antituberkulotík, aj s ohľadom na to, že 6 mesačná pravidelná liečba izoniazidom sa ukázala ako nie vždy vyhovujúca, začali sa vo svete skúmať nové kombinácie antituberkulotík, s kratšou dobou

podávania. Kratšie režimy sú založené na kombinácii s rifampicínom ako alternatívy ku izoniazidu v liečbe latentnej tuberkulóznej infekcie. Izoniazid a rifampicin by nemali byť podávané pri symptomatickom zvýšení transamináz na viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt alebo pri prekročení päťnásobku hranice u asymptomatických osôb.

Účinok primárnej preventívnej chemoterapie pri pravidelnej aplikácii trvá len počas jej podávania. Ide o dočasnú pasívnu ochranu pred nákazou. Podávanie sekundárnej preventívnej chemoterapie u chorého s latentnou nákazou a u spontánne zhojeného primárne neliečeného procesu má dlhodobejší účinok. Táto preventívna liečba zabraňuje klinickej manifestácii u latentnej nákazy aj počas celého života, u neliečených výrazne zabraňuje endogénnej reinfekcii a vzniku mimopľúcnych orgánových foriem tuberkulózy. Preventívna chemoterapia je dôležitou pasívnou preventívnou metódou v kontrole tuberkulózy. Nie je možné ňou nahradiť očkovanie proti tuberkulóze. Nie je možné ani očkovanie počas chemoprofylaktickej liečby.

JEDNOTNÁ KLASIFIKÁCIA TUBERKULÓZY A INÝCH MYKOBAKTERIÓZ A ZOSTAVENIE KLASIFIKAČNEJ DIAGNÓZY, FORMY TBC PĽÚC

Diagnóza tuberkulózy a iných mykobakterióz sa označuje podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb, 10 revízie, ktorá je platná od 1.1.1994. Pozostáva z týchto údajov:

1) Uvedie sa štatistický kód ochorenia a slovami znenie diagnózy

A 15 – A 19 – tuberkulóza

A 31 – mykobakteriózy

B 90 – neskoré následky tuberkulózy

2) Pri postihnutí pľúc sa označuje rozsah podľa pľúcnych polí pravých a ľavých pľúc – horné, stredné alebo dolné pľúcne pole číslicou v poradí 0, 1 a 2, pričom naľavo od znaku lomítka je označený rozsah postihnutia pravých pľúc a za lomítkom nasleduje rozsah postihnutia ľavých pľúc: 0, 1, 2 / 0, 1, 2. Rozpad sa označuje písmenom R v danom pľúcnom poli, napr. rozpady v oboch horných pľúcnych poliach označíme takto: 0R / 0R.

3) Dôkaz mykobaktérií:

mp – mikroskopicky pozitívny, mn – mikroskopicky negatívny

kp – kultivačne pozitívny, kn – kultivačne negatívny

V diagnóze sa vyznačia výsledky všetkých vyšetrení dôkazu mykobaktérií, teda aj histologický dôkaz tuberkulózy. Diagnostický kód A 15.3 uvádzame vtedy, ak sa dôkaz

mykobaktérii uskutočnil amplifikačnými genetickými testami (PCR, génové sondy). Pri diagnóze sa uvedie aj dátum posledného dôkazu mykobaktérií a dátum histologického nálezu.

TUBERKULÓZA (A15 - A19)

Zahŕňa: infekcie vyvolané Mycobacterium tuberculosis a Mycobacterium bovis

Nezahŕňa: vrodenú tuberkulózu (P37.0)

pneumokoniózu združenú s tuberkulózou (J65)

následky tuberkulózy (B90.-)

silikotuberkulózu (J65)

A15 Respiračná tuberkulóza bakteriologicky alebo histologicky potvrdená

A15.0 Tuberkulóza pľúc potvrdená mikroskopiou spúta (chriakov) s kultivačným vyšetrením alebo bez neho

Tuberkulózna(y)

• bronchiektázia potvrdená mikroskopiou spúta s kultiváciou alebo bez nej

• fibróza pľúc potvrdená mikroskopiou spúta s kultiváciou alebo bez nej

• pneumónia potvrdená mikroskopiou spúta s kultiváciou alebo bez nej

• pneumotorax potvrdený mikroskopiou spúta s kultiváciou alebo bez nej

A15.1 Tuberkulóza pľúc potvrdená len kultiváciou

Stavy uvedené pod A15.0 potvrdené len kultiváciou

A15.2 Tuberkulóza pľúc potvrdená histologicky

Stavy uvedené pod A15.0 potvrdené histologicky

A15.3 Tuberkulóza pľúc potvrdená nešpecifikovanými prostriedkami

Stavy uvedené pod A15.0 potvrdené bez bakteriologického alebo histologického špecifikovania

A15.4 Tuberkulóza vnútrohrudníkových lymfatických uzlín potvrdená bakteriologicky a histologicky

Tuberkulóza lymfatických uzlín

• hílusových potvrdená bakteriologicky a histologicky

• mediastinálnych potvrdená bakteriologicky a histologicky

• tracheobronchiálnych potvrdená bakteriologicky a histologicky

Nezahŕňa: tuberkulózu špecifikovanú ako primárnu (A15.7)

A15.5 Tuberkulóza laryngu, trachey a bronchov potvrdená bakteriologicky a histologicky

Tuberkulóza

• bronchov potvrdená bakteriologicky a histologicky

• hlasiviek potvrdená bakteriologicky a histologicky

• laryngu potvrdená bakteriologicky a histologicky

• trachey potvrdená bakteriologicky a histologicky

A15.6 Tuberkulózna pleuritída potvrdená bakteriologicky a histologicky

Tuberkulóza pleury potvrdená bakteriologicky a histologicky

Tuberkulózny empyém potvrdený bakteriologicky a histologicky

Nezahŕňa: tbc pleuritídy pri primárnej respiračnej tuberkulóze, potvrdenej bakteriologicky a histologicky (A15.7)

A15.7 Primárna respiračná tuberkulóza potvrdená bakteriologicky a histologicky

A15.8 Iná respiračná tuberkulóza potvrdená bakteriologicky a histologicky

Mediastinálna tuberkulóza potvrdená bakteriologicky a histologicky

Nazofaryngeálna tuberkulóza potvrdená bakteriologicky a histologicky

Tuberkulóza potvrdená bakteriologicky a histologicky

• nosa potvrdená bakteriologicky a histologicky

• prinosových dutín potvrdená bakteriologicky a histologicky

A15.9 Nešpecifikovaná respiračná tuberkulóza potvrdená bakteriologicky a histologicky

A16 Respiračná tuberkulóza bakteriologicky alebo histologicky nepotvrdená

A16.0 Tuberkulóza pľúc bakteriologicky a histologicky negatívna

Tuberkulózna(y)

• bronchiektázia bakteriologicky a histologicky negatívna
• fibróza pľúc bakteriologicky a histologicky negatívna
• pneumónia bakteriologicky a histologicky negatívna
• pneumotorax bakteriologicky a histologicky negatívny

A16.1 Tuberkulóza pľúc bakteriologicky a histologicky nevyšetrená

Stavy uvedené pod A16.0 bakteriologicky a histologicky nevyšetrené

A16.2 Tuberkulóza pľúc bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení

Tuberkulóza pľúc

Tuberkulózna(y)

• bronchiektázia bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení
• fibróza pľúc bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení
• pneumónia bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení
• pneumotorax bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení

A16.3 Tuberkulóza vnútrohrudníkových lymfatických uzlín bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení

Tuberkulóza lymfatických uzlín

• hílusových bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení
• vnútrohrudníkových bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení
• mediastinálnych bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení
• tracheobronchiálnych bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení

Nezahŕňa: tbc vnútrohrudníkových lymfatických uzlín pri primárnej respiračnej tbc (A16.7)

A16.4 Tuberkulóza laryngu, trachey a bronchov bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení

Tuberkulóza

• bronchov (bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení)
• hlasiviek (bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení)
• laryngu (bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení)
• trachey (bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení)

A16.5 Tuberkulózna pleuritída bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení

Tuberkulóza pleury (bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení)

Tuberkulózny

• empyém (bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení)

• zápal pohrudnice (bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení)

Nezahŕňa: tbc pleuritídu pri primárnej respiračnej tuberkulóze (A16.7)

A16.7 Primárna respiračná tuberkulóza bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení

Primárna

• respiračná tuberkulóza

• tuberkulózny komplex

A16.8 Iná respiračná tuberkulóza bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení

Mediastinálna tuberkulóza (bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení)

Nazofaryngeálna tuberkulóza (bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení)

Tuberkulóza

• nosa (bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení)

• prinosových dutín (bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení)

A16.9 Nešpecifikovaná respiračná tuberkulóza bez údaja o bakteriologickom alebo histologickom potvrdení

Respiračná tuberkulóza

A17† Tuberkulóza nervového systému

A17.0† Tuberkulózna meningitída (G01*)

Tuberkulóza plien (mozgových) (miechových)

Tuberkulózna leptomeningitída

A17.1† Meningeálny tuberkulóm (G07*)

Tuberkulóm plien

A17.8† Iná tuberkulóza nervového systému

Tuberkulóm mozgu (G07*)

Tuberkulóza miechy (G07*)

Tuberkulózny (a)

• absces mozgu (G07*)

• meningoencefalitída (G05.0*)

• myelitída (G05.0*)

• polyneuropatia (G63.0*)

A17.9† Nešpecifikovaná tuberkulóza nervového systému (G99.8*)

A18 TUBERKULÓZA INÝCH ORGÁNOV

A18.0† Tuberkulóza kostí a kĺbov

Tuberkulóza

• bedra (M01.1*)

• kolena (M01.1*)

• chrbtice (M49.0*)

Tuberkulózna

• artritída (M01.1*)

• mastoiditída (H75.0*)

• nekróza kostí (M90.0*)

• osteitída (M90.0*)

• osteomyelitída (M90.0*)

• synovitída (M68.0*)

• tendosynovitída (M68.0*)

A18.1† Tuberkulóza močovopohlavnej sústavy

Tuberkulóza

• močového mechúra (N33.0*)

• krčka maternice (N74.0*)

• obličiek (N29.1*)

• mužských pohlavných orgánov (N51.-*)

• močovodu (N29.1*)

Tuberkulózny zápal ženských panvových orgánov (N74.1*)

A18.2 Tuberkulózna periférna lymfadenopatia

Tuberkulózna adenitída

Nezahŕňa: tuberkulózu lymfatických uzlín

• vnútrohrudníkových (A15.4, A16.3)

• mezenterických a retroperitoneálnych (A18.3)

tuberkulóznu tracheobronchiálnu adenopatiu (A15.4, A16.3)

A18.3 Tuberkulóza čriev, peritonea a mezenterických uzlín

Tuberkulóza

• anusu a rekta† (K93.0*)

• čreva (hrubého) (tenkého)† (K93.0*)

• retroperitonea (lymfatických uzlín)

Tuberkulózny(a)

• ascites

• enteritída† (K93.0*)

• peritonitída† (K67.3*)

A18.4 Tuberkulóza kože a podkožného tkaniva

Tuberculosis cutis indurativa (erythema induratum)

Lupus

• excedens

• vulgaris

• NS

• mihalníc† (H03.1*)

• Skrofuloderma

Nezahŕňa: lupus

• erythematosus (L93.-)

• systémový (M32.-)

A18.5† Tuberkulóza oka

Tuberkulózna

• chorioretinitída (H32.0*)

• episkleritída (H19.0*)

• intersticiálna keratitída (H19.2*)

• iridocyklitída (H22.0*)

• intersticiálna keratokonjunktivitída (flyktenulárna) (H19.2*)

Nezahŕňa: lupus vulgaris mihalnice (A18.4)

A18.6† Tuberkulóza ucha

Tuberkulózny zápal stredného ucha (H67.0*)

Nezahŕňa: tuberkulóznu mastoiditídu (A18.0†)

A18.7† Tuberkulóza nadobličiek (E35.1*)

Tuberkulózna Addisonova choroba

A18.8† Tuberkulóza iných špecifikovaných orgánov

Tuberkulóza

• endokardu (I39.8*)

• myokardu (I41.0*)

• pažeráka (K23.0*)

• perikardu (I32.0*)

• štítnej žľazy (E35.0*)

Tuberkulózna mozgová arteritída (I68.1*)

A19 Miliárna tuberkulóza

Zahŕňa: tuberkulózu

• diseminovanú

• generalizovanú

tuberkulóznu polyserozitídu

A19.0 Akútna miliárna tuberkulóza na jedinom špecifikovanom mieste

A19.1 Akútna miliárna tuberkulóza na viacerých miestach

A19.2 Nešpecifikovaná akútna miliárna tuberkulóza

A19.8 Iná miliárna tuberkulóza

A19.9 Nešpecifikovaná miliárna tuberkulóza

A31 Infekcie vyvolané inými mykobaktériami

Nezahŕňa: lepru (A30.-)

A31.0 Pľúcna mykobakterióza

Infekcia zapríčinená Mycobacterium

• avium

• intracellulare (Batteyov bacil)

• kansasii

A31.1 Kožné mykobakteriózy

Burulský vred

Infekcie zapríčinené Mycobacterium

• marinum

• ulcerans

A31.8 Iné mykobakteriózy

A31.9 Nešpecifikovaná mykobakterióza

Atypická mykobaktériová infekcia

Mykobakterióza

B90 NESKORÉ NÁSLEDKY TUBERKULÓZY

B90.0 Neskoré následky tuberkulózy centrálneho nervového systému

B90.1 Neskoré následky tuberkulózy močovopohlavnej sústavy

B90.2 Neskoré následky tuberkulózy kostí a kĺbov

B90.8 Neskoré následky tuberkulózy iných orgánov

B90.9 Neskoré následky respiračnej a nešpecifikovanej tuberkulózy

Neskoré následky tuberkulózy NS

DISPENZÁRNA STAROSTLIVOSŤ VO FTIZEOLÓGII

Tuberkulóza a iné mykobakteriózy dýchacieho ústrojenstva

Dispenzárna skupina P I (P = prípad; **osoby liečené na tuberkulózu** alebo inú mykobakteriózu pľúc): do skupiny P I sa zaraďujú osoby s novozisteným ochorením alebo recidívou tbc alebo inej mykobakteriózy pľúc, ak sú na toto ochorenie liečené antituberkulotikami. Sem zaradíme i osobu, ktorá zostáva BK pozitívna:

- po liečbe štandardným režimom kategórie I,
- po následnej liečbe kompletným režimom kategórie II (vtedy sa nazýva chronikom).

Osoby sa dispenzarizujú v skupine P I počas liečenia antituberkulotikami, a ďalších 6 mesiacov po skončení liečby. Osoby označené ako chronici až 12 mesiacov po negativite spúta. Potom sa preraďujú do skupiny P II.

Osoby tejto skupiny sa pravidelne vyšetrujú bakteriologicky. Odber materiálu (spúta) sa uskutočňuje 3 dni po sebe pred začatím liečby, 2 dni po sebe po dvoch mesiacoch liečby, 2 dni po sebe po 4 mesiacoch liečby, 2 dni po sebe po ukončení liečby antituberkulotikami, 1 krát pred vyradením zo skupiny.

Počas antituberkulotickej liečby sa robí laboratórna a klinická kontrola jeden krát mesačne (vyšetrované parametre podľa druhu a kombinácie antituberkulotík). Rtg vyšetrenie pľúc sa uskutoční pri začatí a ukončení liečby antituberkulotikami, v ostatných prípadoch podľa klinického stavu pacienta.

Dispenzárna skupina P II (osoby dispenzarizované po ukončení liečby na tuberkulózu a inú mykobakteriózu pľúc). Do tejto skupiny sa preraďujú osoby zo skupiny P I, v skupine P II sa dispenzarizujú 3 roky. Pri priaznivom priebehu ochorenia sa osoby zo skupiny P II buď:

- vyraďujú z dispenzárnej starostlivosti,
- alebo sa preraďujú do rizikovej skupiny R I, ak majú iné závažné ochorenie, alebo sociálne zázemie, ktoré vyžaduje pravidelné sledovanie chorého (marginálne skupiny obyvateľstva).

Bakteriologicky sa osoby v tejto skupine vyšetrujú v 6-mesačných intervaloch, a to vždy aspoň jedným odberom materiálu, podľa klinického stavu sledovanej osoby i častejšie. Rtg sa vyšetruje len podľa klinického stavu a pred vyradením zo skupiny.

Mimopľúcna tuberkulóza a mykobakterióza

Dispenzárna skupina M I (osoby liečené na mimopľúcnu tuberkulózu alebo mykobakteriózu): zaradenie, dispenzarizácia a vyradenie zo skupiny M I sú rovnaké ako u osôb zaradených do skupiny P I.

Bakteriologické a rtg vyšetrenia sa robia podľa odporúčania príslušného odborného lekára, podľa lokalizácie mimopľúcnej tbc. U osôb, ktoré sa sledujú iba pre mimopľúcnu tbc, je potrebné urobiť pred zaradením do dispenzárnej skupiny aj bakteriologické vyšetrenie spúta na BK l-krát a rtg snímku hrudníka.

Dispenzárna skupina M II (osoby dispenzarizované po skončení liečby antituberkulotikami pre mimopľúcnu tuberkulózu alebo mykobakteriózu): zaradenie, dispenzarizácia a vyradenie osôb zo skupiny M II sú rovnaké, ako u osôb zaradených do skupiny P II.

Bakteriologické a rtg vyšetrenia sa robia podľa odporúčania príslušného odborného lekára podľa lokalizácie mimopľúcnej tbc. U osôb, sledovaných iba pre mimopľúcnu tbc je potrebné urobiť aj rtg snímku hrudníka pred vyradením zo skupiny.

Osoby so zvýšením rizikom ochorenia na tuberkulózu alebo mykobakteriózu

Riziková skupina R I (osoby pôvodne liečené na tuberkulózu alebo mykobakteriózu). Preraďujú sa sem osoby zo skupiny P II alebo M II ak:

- majú diabetes mellitus,
- sú liečení kortikoidmi,
- sú drogovo závislí (aj alkoholici),
- majú HIV pozitivitu, majú silikózu pľúc, majú vredovú chorobu gastroduodena, psychiatrické ochorenie, bol zistený imunodeficientný stav (porucha celulárnej imunity). Ďalej príslušníci marginálnych skupín obyvateľstva so slabým sociálnym zázemím, imigranti, obyvatelia sociálnych ústavov. Zaraďujeme sem aj osoby s rozsiahlymi zvyškovými tuberkulóznymi léziami po liečbe, osoby liečené profylakticky antituberkulotikami (jedinci so zvýšeným rizikom ochorenia tbc a prítomnosťou závažných ochorení alebo okolností potenciujúcich riziko – okrem kontaktov).

V skupine R I sa osoby sledujú 3 roky. V individuálnych prípadoch sa môžu sledovať i ďalej, ak komplikujúce ochorenie progreduje alebo trvá. Ak u sledovaných osôb dôjde k ochoreniu na tbc alebo mykobakteriózu, považuje sa to za recidívu ochorenia tbc alebo mykobakteriózy (okrem osôb profylakticky liečených antituberkulotikami, kde v prípade ochorenia ide o novozistené ochorenie).

Bakteriologické vyšetrenie spúta na BK sa uskutočňuje raz ročne. Rtg vyšetrenie pľúc sa uskutočňuje podľa klinického stavu sledovanej osoby a pred vyradením zo skupiny.

Riziková skupina R II (osoby v kontakte s bakteriologicky overenou tuberkulózou): do tejto skupiny sa zaraďujú osoby, ktoré boli v dlhšie trvajúcom kontakte s chorým zo skupiny P I alebo M I pre bakteriologicky overenú tbc, alebo ktoré žili v styku s nepoznanou bakteriologicky overenou tbc, zistenou až pri úmrtí.

Pri zaradení do skupiny sa osoby vyšetria roentgenologicky a tuberkulínovým testom. Podľa výsledku tuberkulínového testu, stupňa kontaktu a epidemiologickej závažnosti zdroja sa rozhodne o chemoprofylaxii (izoniazid 5mg/kg/deň + pyridoxin po dobu 6 mesiacov). Počas chemoprofylaxie laboratórna kontrola hepatálnych testov na začiatku a každé dva-tri mesiace a pri ukončení. Rtg kontrola pri vyradení zo skupiny. Osoby sa vyraďujú zo skupiny R II za 1 rok po doliečení chorého s bakteriologicky overenou tbc, s ktorým boli v kontakte, alebo po jeho úmrtí. Predpokladané trvanie dispenzarizácie je jeden a pol roka.

BCG VAKCINÁCIA

Mykobakteriálne infekcie sú jednou z najčastejších príčin chorobnosti aj úmrtnosti u ľudí. Na prvom mieste je to *Mycobacterium tuberculosis*. Snahy o elimináciu, prípadne obmedzenie prenosu tohto patogénu sú zatiaľ napriek dlhoročným pokusom neúspešné. Naše súčasné znalosti o biologických vlastnostiach a imunologickej odpovedi na *M. tuberculosis* nie sú dostatočné na to, aby sa úspešná obrana voči tomuto patogénu realizovala aktívnou imunizáciou, tak ako voči väčšine nebezpečných patogénov. Účinná a bezpečná vakcína, ktorá by absolútne chránila pred infekciou, nie je k dispozícii.

Živá atenuovaná vakcína od Calmetta a Guerina (*Bacillus Calmette-Guerin*, BCG) ovládla storočie vakcinácie proti tbc. Vznikla mnohonásobným pasážovaním pôvodne patogénneho kmeňa *M. bovis*. Kmeň BCG sa stal jediným široko používaným prostriedkom aktívnej imunizácie, ktorá mala za cieľ chrániť pred infekciou *M. tuberculosis.* Distribúciou pôvodného reťazca do rôznych laboratórií, ktoré sa líšili svojimi podmienkami udržiavania, BCG kmeň vykazoval veľkú rôznorodosť, ako aj mutácie. Aj dnešné BCG reťazce sú navzájom morfologicky aj geneticky odlišné. Líšia sa rýchlosťou rastu, virulenciou, imunogenicitou, ochranným účinkom a životaschopnosťou. Každý reťazec, použitý na výrobu vakcíny, musí byť schválený WHO. Fungovanie BCG vakcíny je založené na predpokladanej blízkej zhode biologických vlastností očkovacieho kmeňa BCG s patogénnym kmeňom *M.*

tuberculosis, ktorá vedie ku navodeniu skríženej imunologickej reaktivity. Nové poznatky v molekulárnej biológii ukázali, že asi 100 génov *M. tuberculosis* sa nenachádza v genóme *M. bovis*. To sa dá vysvetliť génovou deléciou, a práve chýbanie týchto génov je jedným z vysvetlení neuspokojivej účinnosti vakcíny.

BCG vakcína za normálnych okolností nespôsobuje ochorenie u ľudí. Je použitá ako mechanizmus zlepšujúci obranyschopnosť organizmu voči tbc. Nakoľko je BCG lyofilizovaná živá vakcína, nemôže byť vzhľadom k potenciálnemu riziku BCG infekcie použitá pre prevenciu tbc u HIV infikovaných osôb, ani u ľudí trpiacich inou formou imunosupresie, alebo u tehotných žien. Efekt BCG u dospelých je variabilný, **dojčatá a malé deti však chráni pred závažnými formami tbc**, ako napríklad pred tbc meningitídou alebo miliárnou tbc. Veľmi málo lekárov a omnoho menej laikov si je vedomých malého významu BCG v ochrane voči tbc u dospelých. Dnes sa nedá vylúčiť, že výsledkom aktívnej imunizácie BCG nebude ani tak ochrana pred infekciou *M. tuberculosis*, ale skôr modulácia imunologickej reaktivity jednotlivca a celej ľudskej populácie.

Pravidelné povinné plošné očkovanie proti tbc sa u nás vykonávalo od roku 1953, kedy bol vypracovaný a uvedený do praxe *Národný program proti tuberkulóze*. Odvtedy sa v Čechách aj na Slovensku vystriedalo niekoľko reťazcov vakcín. V súčasnosti sa na svete používajú hlavne štyri reťazce, ktoré tvoria asi 90% vakcín: silné – French Pasteur 1173, dánsky kmeň 1331, slabé – Glaxo 1077 a Tokyo 172. Líšia sa koncentráciou živých zárodkov v jednej očkovacej dávke, a to v rozpätí od 50 000 do 3,2 miliónov. Aj incidencia vedľajších reakcií sa líši medzi silnými a slabými reťazcami. Reaktogenita vakcíny závisí od reziduálnej virulencie reťazca, homogenity suspenzie, viability konečného produktu (vyjadrenej v živých jednotkách/0,1 ml), skúsenosti osôb, vykonávajúcich očkovanie, od veku a imunologickej odpovede očkovaných. V roku 1966 Komisia o biologickej štandardizácii WHO vypracovala prvé požiadavky na BCG vakcínu. Tie boli v neskorších rokoch revidované. Stanovujú postupy produkcie BCG vakcíny tak, aby bola zaistená bezpečnosť, účinnosť, potencia a popisuje niektoré testy, ktoré musia byť vykonané na samotnej vakcíne. Požiadavky SZO boli stanovené za účelom redukcie variability medzi BCG reťazcami, ktoré boli zjavné v klinických štúdiách a na zvieracích modeloch. Tie požadujú od každého výrobcu, aby koreloval výsledky laboratórnych testov s údajmi o klinickej účinnosti. BCG vakcína sa považuje na jednu z najbezpečnejších vakcín na svete a po eradikácii čiernych kiahní sa stala aj najpoužívanejšou vakcínou na svete. Počas posledných desaťročí sa podalo spolu viac ako 3 miliardy dávok vakcíny.

Cieľom BCG vakcinácie je navodenie non-patogénnej infekcie vnímavým osobám použitím meraného množstva atenuovaného bovinného typu mykobaktérie, **ktorá indukuje tuberkulínovú senzitivitu**. Táto závisí od kvality a druhu použitého reťazca BCG, počtu predchádzajúcich očkovaní, veku očkovaného jedinca, jeho výživy a imunity, od času, ktorý uplynul od posledného očkovania a v neposlednom rade od skúseností očkujúcej osoby. Klinické štúdie potvrdili, že infekcie inými ako tuberkulóznymi mykobaktériami, napríklad aj BCG vakcínou, môžu navodiť ochranu pred tbc. **Umelo vyvolaná infekcia BCG vakcínou sa rozšíri z miesta inokulácie cez lymfatický systém do regionálnych lymfatických uzlín**

a vyvolá imunitnú reakciu, podobnú tej, ktorá vznikne pri prirodzenej tbc infekcii s virulentnými bacilmi. Nie je dôkaz o tom, že BCG znižuje riziko infikovania sa tuberkulóznymi bacilmi, ale **chráni pred takými formami tuberkulózy, pri ktorých sa bacily šíria hematogénnou cestou**.

Podľa údajov WHO sa BCG vakcinácia robí asi v troch štvrtinách krajín na celom svete. Vzhľadom na to, že sa BCG vakcína podáva ešte v ranom veku, ochrana poskytovaná touto vakcínou je časovo obmedzená a jej účinok na bakteriologicky potvrdenú tbc u dospelých je rozporuplný, nemôžeme očakávať, že očkovanie výrazne ovplyvní epidemiologickú situáciu v tbc. Ako najvýraznejší kladný účinok BCG vakcinácie v kontrole tbc sa hodnotí pokles závažných hematogénnou cestou vyvolaných diseminovaných foriem. Výsledkom bolo pozorované **výrazné zníženie úmrtnosti na tbc u detí** a mladistvých **a výskytu mimopľúcnych orgánových foriem**. Nevýhodou BCG vakcinácie je fakt, že v krajinách, kde plošne očkujú novorodencov, **je sťažená diagnostika primárnej tuberkulóznej infekcie**. Nevýhodou je tiež aj neznáma a individuálna doba ochranného účinku.

BCG vakcinácia vo svete má niekoľko variant:

1. **BCG vakcinácia len jedna po narodení** – v súčasnosti má odporúčanie EPI (Expanding immunization team) a GTB (Global programme against tuberculosis) a stotožňuje sa s ním aj WHO. Dodržiava v rozvojových krajinách.
2. BCG vakcinácia jedna v detstve – toto odporúčanie sa vykonáva napr. vo Veľkej Británii, kde sa očkujú tuberkulín-negatívne 12-ročné deti
3. BCG vakcinácia po narodení a revakcinácia – model v minulosti využívaný v bývalých socialistických krajinách Strednej a Východnej Európy, vrátane vtedajšieho Československa
4. **Očkovanie len v rizikových skupinách – model v súčasnosti používaný vo rozvinutých krajinách, vrátane Slovenska**

V Slovenskej republike bolo do roku 2012 povinné plošné očkovanie BCG vakcínou. Očkovali sa všetky novonarodené deti po dovŕšení hmotnosti 2200 g, najskôr 4. deň po narodení, najneskôr v 6. týždni života bez predchádzajúceho tuberkulínového testu. **V ostatných rokoch sa incidencia tbc** v Európskej únii (EÚ) **postupne znižuje** v priemere o 4% ročne. Je to **hlavne** dôsledok poklesu tbc **u domácej populácie** (incidencia tbc u cudzincov v EÚ je stále vyššia, hlavne u tých, ktorí pochádzajú z krajín s vysokým výskytom tbc). Paralelne s tým je potrebné neustále porovnávanie frekvencie vážnych foriem tbc u detí s frekvenciou nežiaducich účinkov po podaní samotnej BCG vakcíny. Toto bolo

jasne viditeľné napríklad vo Švédsku, kde **frekvencia vážnych nežiaducich účinkov po BCG prevýšila incidenciu prípadov tbc**, ktorým sa malo očkovaním predísť. Podobne sa môže BCG vakcinácia stať finančne neefektívnou tam, kde frekvencia detskej tuberkulózy klesá, a väčší počet detí musí byť očkovaný na to, aby sa predišlo jednému prípadu tbc. Tejto situácii sa pripôsobil aj vývoj a zmeny v očkovacej schéme v európskych krajinách. **V mnohých krajinách vrátane Slovenska sa prestalo s plošnou primovakcináciou proti tbc a táto sa zúžila len na deti v rizikových skupinách** (u nás v oblastiach, ktoré sú ohniskami nákazy s vysokou incidenciou tbc). Už predtým sa vo viacerých krajinách, dovtedy využívajúcich tretí model vakcinácie, upúšťalo od preočkovania. **Preočkovanie (revakcinácia)** proti tbc následne po negatívnom tuberkulínovom teste sa v minulosti vykonávalo v mnohých krajinách. Nedokázalo sa, že by sa po preočkovaní zvýšila ochrana pred ochorením, ale ani sa nedokázalo, že by bola BCG revakcinácia zbytočná. Na druhej strane, údaje v európskych krajinách aj skúsenosti na Slovensku ukazujú, že prerušenie BCG primovakcinácie malo za následok zvýšenie incidencie tbc a ostatných mykobakteriálnych ochorení u detí.

Očkovacia látka sa podáva **prísne intradermálne** v oblasti úponu m. deltoideus na ľavom ramene v dávke 0,05 ml v smere vodorovne, rovnobežne s povrchom kože. Podaná dávka sa odčíta priamo na striekačke, neodhaduje sa podľa vytvoreného pupenca na ramene. Ihla je pod kožou viditeľná, malý oranžový pupenec naznačuje, že očkovanie bolo správne vykonané (*peau d´orange*). Je dôležité dodržať správnu techniku očkovania, preto očkovanie vykonávajú špeciálne vyškolené kalmetizačné sestry v ambulanciách pneumológie a ftizeológie. V priebehu 2 – 3 týždňov sa vytvorí v mieste očkovania indurovaná papula, do 6 týždňov pustula, ktorá sa zhojí do 3 mesiacov. Účinné očkovanie sa prejaví jemnou jazvičkou v mieste očkovania. V ďalších očkovaniach podľa očkovacieho kalendára sa u detí pokračuje až po úplnom zhojení lokálnej reakcie po očkovaní. **Odpoveď na BCG je podobná ako pri primárnom komplexe, teda navodí reakciu v lymfatických uzlinách.** Ak nebolo dieťa zaočkované proti tbc do 6. týždňa života, očkuje sa až po ukončení všetkých príslušných očkovaní, ktoré sa vykonávajú podľa očkovacieho kalendára po prvom roku života, a to v prípade negatívneho tuberkulínového testu.

Tuberkulínová senzitivita po očkovaní vzniká už 10 dní po očkovaní, s maximálnou odpoveďou po 6 – 12 týždňoch. Veľkosť reakcie závisí od počtu životaschopných bacilov vo vakcíne – ak klesá ich počet, klesá aj intenzita postvakcinačnej alergie, a od imunitného stavu, veku a výživy očkovaného jedinca. Postvakcinačná senzitivita u BCG vakcinovaných detí sa

pohybuje od 3 do 19 mm, táto reaktivita sa časom stráca. Účinnosť BCG vakcinácie sa udáva asi 10 rokov, čo potvrdzuje aj nízka incidencia tuberkulóznych ochorení do veku 20 rokov a vzostup po 20. roku života. Ochranný účinok BCG vakcinácie klesá s uplynutím doby od jej podania.

Kontrola výsledkov očkovania sa robí u dojčiat v 3. – 4. mesiaci života. Ak sa po očkovaní nevytvorila jazva, v systéme povinnej plošnej vakcinácie sa dieťa kontrolovalo opäť po ukončení príslušných očkovaní, ktoré sa mali vykonať v prvých 18 mesiacoch života. V prípade negatívneho tuberkulínového testu Mantoux II bolo dieťa znovu zaočkované. Ak sa ani po tomto očkovaní nevytvorila jazva, dieťa sa viackrát neočkuje. U časti detí naopak sú prítomné nadmerné, nežiaduce reakcie po očkovaní. Hranica medzi normálnou a nežiaducou reakciou nie je vždy jasne odlíšiteľná. **Za normálnu reakciu sa považuje červená indurácia od 5 do 15 mm.** Okolo tejto indurácie sa vytvorí chrastička, prvé 3 – 4 týždne v centre mäkká. Potom chrastička odpadne a zanechá jemnú jazvičku veľkosti 3 – 7 mm. Regionálna lymfadenitída, ale bez prítomnosti erytému alebo vezikulu sa tiež považuje za normálnu. **Nežiaduce účinky po očkovaní BCG vakcínou** zahŕňajú okrem rozsiahlejšej lokálnej indurácie a ulcerácie v mieste vakcinácie aj regionálne postihnutie, ako je regionálna hnisavá lymfadenitída alebo osteitída. Riziko týchto nežiaducich účinkov je rôzne v závislosti od reťazca BCG, niektoré sú viac reaktogénne. Riziko vzniku ťažkých neurologických prejavov alebo fatálnych prípadov je extrémne zriedkavé.

Podmienkou normálnej reakcie na BCG vakcináciu je správna aplikácia primeranej dávky očkovacej látky na správne miesto, ako aj jej vykonanie školeným zdravotníckym pracovníkom. Nedodržanie niektorého z týchto kritérií môže viesť ku nežiaducej reakcii po očkovaní. Tiež sa ako jedna z príčin prechodného zvýšenia výskytu komplikácií po očkovaní v tej ktorej oblasti alebo krajine udáva prechod na inú očkovaciu látku. Príčina je nejasná. Od počiatkov očkovania sú popisované rôzne vedľajšie (nežiaduce) reakcie, väčšinou u 0,5 – 5% očkovaných. Aj pri dodržaní všetkých uvedených zásad sú ďalšie momenty, ktoré môžu byť príčinou závažných (generalizovaných) komplikácií. Sú to:

a. (nižší) vek dieťaťa

b. deficiencia IFN-gama receptorov

c. porucha špecifickej a nešpecifickej bunkovej imunity (ťažká kombinovaná imunodeficiencia, chronická granulomatóza, DiGeorgeov syndróm, HIV infekcia)

d. primárna imunodeficiencia s autozomálne recesívnym typom dedičnosti

e. pridružená infekcia (salmonelóza)

V Slovenskej republike podliehajú nežiaduce reakcie po očkovaní hláseniu. Za také sú považované nežiaduce reakcie:

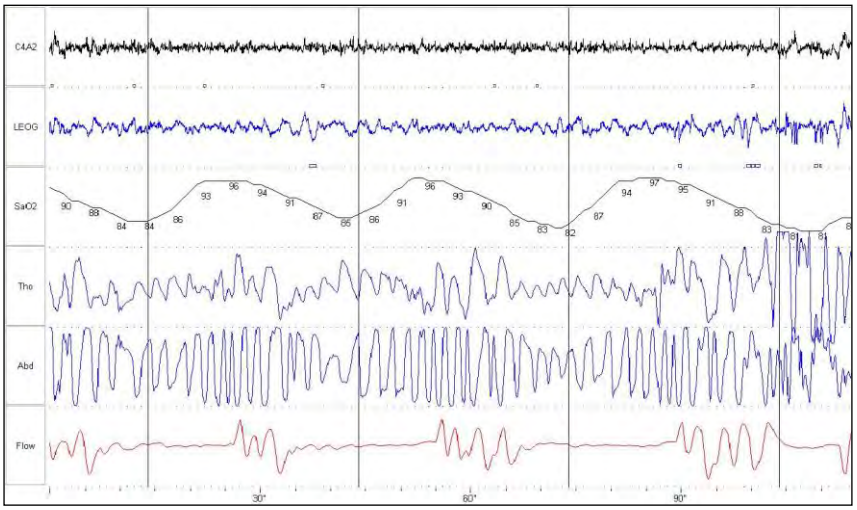
1. ulcerácie o priemere 10 mm a viac
2. subkutánne abscesy s fluktuáciou
3. regionálne uzliny zväčšené a hnisajúce
4. lupoidné reakcie
5. keloidy
6. hematogénne diseminácie – osteitídy
7. generalizácia

Prvým krokom lekára, ktorý zistí nežiaducu reakciu, má byť prerušenie očkovacieho programu a riešenie komplikácie. Manažment komplikácií patrí do oblasti pôsobnosti odborného lekára – pneumoftizeológa. Najčastejšími lokálnymi reakciami po BCG vakcinácii sú **absces** a **regionálna lymfadenitída**. V prípade abscesu je potrebné urobiť evakuáciu za sterilných podmienok, odobrať materiál na sterilný tampón na nešpecifickú bakteriálnu flóru a citlivosť, lokálne aplikovať antibiotikum pre lokálne použitie v zásypovej forme a kontrolovať až do zhojenia. Na ranu sa nesmie dostať voda, ktorá môže predlžovať čas hojenia s možnosťou vzniku sekundárnej infekcie. Čím skôr sa absces ošetrí, tým skôr sa rana zhojí a dieťa môže pokračovať v očkovacom programe. V prípade lymfadenitídy je určujúcim kritériom pre ďalší postup veľkosť lymfatickej uzliny a jej vzhľad. Ak je lymfatická uzlina tuhá, o veľkosti do 10 mm, pohyblivá voči spodine a koža nad ňou nezmenená, môže sa sledovať. Ak lymfatická uzlina rastie, vyšetrenie ultrazvukom nám ukáže jej veľkosť a štruktúru. V prípade veľkosti nad 15 mm sa odporúča liečba izoniazidom spolu s vitamínom B6 po dobu 6 – 12 týždňov. Pred nasadením liečby zhodnotíme funkčný stav pečene u dieťaťa. Ak však lymfatická uzlina vykazuje kolikváciu, ak sa mení koža nad ňou a uzlina sa začína fixovať na koži, je indikovaný chirurgický zásah, a to exstirpácia alebo exkochleácia na chirurgickom oddelení. Pri chirurgickom zákroku sa odoberá materiál na histologické vyšetrenie, nešpecifickú bakteriálnu flóru a BK typizáciu a kultiváciu. V pooperačnej liečbe sa pokračuje v podávaní izoniazidu do 4 – 6 týždňov. Mesiac po operácii robíme kontrolné ultrazvukové vyšetrenie. Po ukončení liečby je vhodné doplniť vyšetrenie humorálnej a bunkovej imunity, v prípade zistenia imunodeficiencie treba konzultovať imunológa, ktorý podľa potreby indikuje imunostimulanciá. Pri závažnejšej komplikácii po BCG vakcinácii je dôležité poznať imunitný stav dieťaťa pre možnú indikáciu alebo kontraindikáciu ďalších

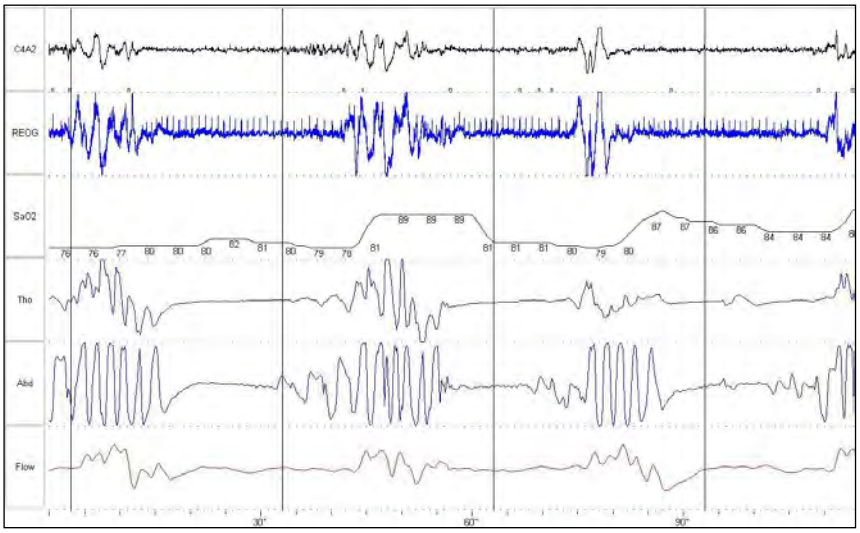
očkovaní. Po ukončení liečby v spolupráci s imunológom rozhodne lekár pneumoftizeológ o pokračovaní v očkovacom programe.

Obrazová príloha

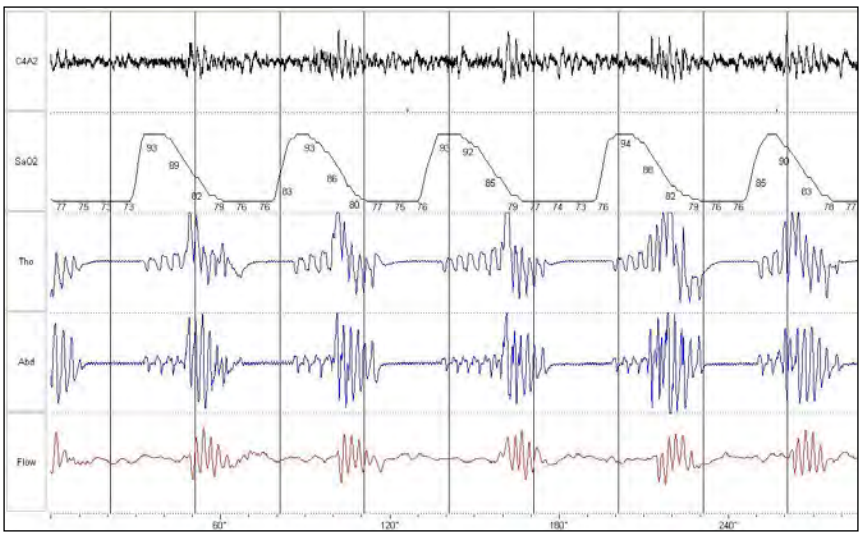
Obrázok 1. Obštrukčné spánkové apnoe



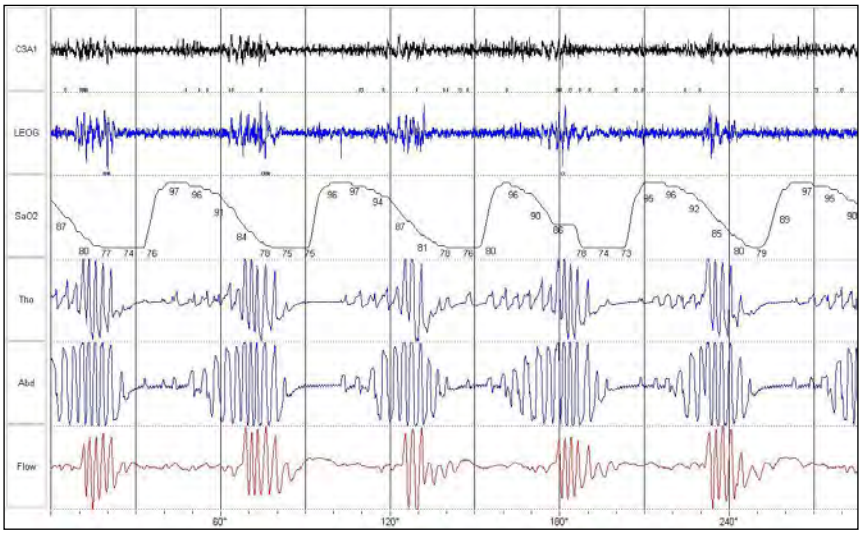
Obrázok 2. Centrálne spánkové apnoe



Obrázok 3. Zmiešané spánkové apnoe



Obrázok 4. Cheyne-Stokesovo dýchanie



Vybrané kapitoly z pneumológie a ftizeológie
Vysokoškolský učebný text

Autori:	MUDr. Pavol Joppa, PhD.
	MUDr. Pavol Pobeha, PhD.
	doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
	prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Vydavateľ:	Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Umiestnenie:	http://unibook.upjs.sk
Dostupné od:	marec 2018
Vydanie:	prvé
Rok vydania:	2017
Počet strán:	150
Rozsah:	9,5 AH

ISBN 978-80-8152-592-6