

# Tuberkulóza – aktuálny problém aj v novom miléniu

doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hággy

Fakulta zdravotníctva, Katolícka univerzita v Ružomberku

Tuberkulóza je stará ako ľudstvo samo. Prvé správy o tuberkulóze pochádzajú z čias, keď ľudia začali vytvárať väčšie sociálne celky. Nález kostí z mladšej doby kamennej potvrdzujú existenciu kostnej formy tuberkulózy. Už Avicenna konštatoval, že choroba je prenosná a na jej rozvoj vplýva externé prostredie. Tuberkulóza je liečiteľné ochorenie, ale ak sa na chorobu nemyslí a pacienti prídu neskoro s ťažkými postihnutiami pľúc alebo iných orgánov, môžu aj zomrieť. Postihnutie nervového systému nie je časté, ale o to zložitejšia je tak diagnostika, ako aj liečba. Choroba patrí podobne ako chrípka medzi kvapôčkové nákazy. Je liečiteľná, aj keď narastá počet tzv. multirezistentných foriem, ktoré sú veľmi problematické. Súčasné povedomie ľudí o tuberkulóze je veľmi nízke, je o nej stále potrebné hovoriť medzi odbornou aj laickou verejnosťou, pretože môže zasiahnuť kohokoľvek a kedykoľvek.

**Kľúčové slová:** tuberkulóza, situácia vo svete, situácia na Slovensku, tuberkulóza nervovej sústavy.

## Tuberculosis – a current issue in the new millennium

Tuberculosis is as old as mankind itself. The first reports of tuberculosis come from the time when people began to create more social units. The findings of skeletons from the Neolithic confirm the existence of forms of bone tuberculosis. Already Avicenna noted that the disease is contagious and affects the development of the external environment.

Tuberculosis is a treatable disease, but if we do not think about the disease so it is hardly to notice it, the patients are coming late with severely affected lungs or other organs, they may also die. The impairment of the nervous system is not common, but it is very difficult to do the right diagnosis and treatment. The disease is similar to the flu droplet infection. It is treatable, although a growing number of so-called multi-resistant forms, which are very troublesome. The current people's awareness of tuberculosis is very low therefore it must be constantly on call between professional and public because it can affect anyone and at any time.

**Key words:** tuberculosis, situation the world, situation in Slovakia, tuberculosis of the nervous system.

Tuberkulóza (TBC) je celkové infekčné ochorenie, vyvolané pre človeka obligátne patogénnymi mykobaktériami skupiny ***Mycobacterium tuberculosis complex***, ku ktorým patrí *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae* 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) sa považuje kultivácia mykobaktérií. Ochorenia vyvo-

lané inými, tzv. atypickými mykobaktériami (*Mycobacterium avium* komplex, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* a iné) sa nazývajú mykobakteriôzy. Pôvodca ochorenia z tejto skupiny, na rozdiel od TBC, môže byť prítomný aj v životnom prostredí (voda, pôda a pod.) a pre človeka býva podmienené patogénny. Výskyt mykobakteriôz je vyšší u osôb s poruchami imunity (Solovič, 2008).

Od roku 2013 sledujeme celosvetovo vzostup výskytu tuberkulózy, v roku 2016 Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) odhadla, že vo svete sa rozvinulo 10,4 miliónov prípadov všet-

kých foriem tuberkulózy a odhadovaný počet úmrtí bol 1,7 milióna. Nárast sa skôr pripisuje lepšiemu hláseniu tuberkulózy ako skutočne zvyšujúcemu sa šíreniu tohto ochorenia. Veľkou výzvou z hľadiska kontroly a liečby tuberkulózy je podchytenie ešte veľkého množstva nediagnostikovaných ľudí. Na tuberkulózu v roku 2016 ochorel 1 milión detí, až u 170 000 detí bola tuberkulóza príčinou smrti. Tuberkulóza je najčastejšou príčinou úmrtí u HIV infikovaných osôb, v roku 2016 až 35 % úmrtí u týchto osôb zapríčinila tuberkulóza. Predpokladá sa, že v roku 2016 sa až u 490 000 osôb vyvinuli



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc., solovic@hagy.sk  
NÚTPCH a HCH, Vyšné Hággy 1, 059 84 Vyšné Hággy

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(2): 91–97

Článok prijat redakci: 6. 8. 2018

Článok prijat k publikaci: 21. 10. 2018

**Tab. 1.** Celosvetová stratégia v boji proti tuberkulóze (WHO, 2018)

Rámcový dokument celosvetovej stratégie v boji	
Proti tuberkulóze	
Vízie	<b>Svet bez tuberkulózy</b> ■ nulová úmrtnosť, chorobnosť a utrpenie spôsobené tuberkulózou
Ciele	<b>Ukončenie celosvetovej epidémie na tuberkulózu</b>
Míľniky v roku 2025	■ 75 % zníženie úmrtnosti na tuberkulózu (v porovnaní s rokom 2015) ■ 50 % zníženie incidencie tuberkulózy (v porovnaní s rokom 2015) (menej ako 55 prípadov tuberkulózy na 100 000 obyvateľov) ■ žiadne postihnutie rodín čeliacich katastrofickým výdavkom následkom tuberkulózy
Ciele pre rok 2035	■ 95 % zníženie úmrtnosti na tuberkulózu (v porovnaní s rokom 2015) ■ 90 % zníženie incidencie tuberkulózy (v porovnaní s rokom 2015) (menej ako 10 prípadov tuberkulózy na 100 000 obyvateľov) ■ žiadne postihnutie rodín čeliacich katastrofickým výdavkom následkom tuberkulózy
<b>Princípy</b>	
1. Správa štátnymi orgánmi, zodpovednosť, monitorovanie a vyhodnocovanie 2. Združenie s civilnými organizáciami a komunitami 3. Ochrana a podpora ľudských práv, etika a spravodlivosť 4. Adaptácia stratégie a cieľov na úroveň jednotlivých krajín, celosvetová spolupráca	

multirezistentné formy tuberkulózy a 190 000 infikovaných multirezistentnými formami tuberkulózy zomrelo. V roku 2016 bolo v 30 krajinách EÚ/EHP hlásených 58 994 prípadov tuberkulózy. Notifikácia bola stabilizovaná na úrovni 11,40/100 000 obyvateľov, s nepretržitým pomaly klesajúcim trendom pozorovaným od roku 2005. Počet prípadov medzi rokmi 2005 a 2016 poklesol o 30 % a miera notifikácie poklesla o 37 %. V roku 2016 bola najvyššia notifikácia vo vekovej skupine 25–44-ročných – 14,4/100 000 obyvateľov. V roku 2016 bol podiel recidív z celkového počtu prípadov na úrovni 10,5 %. 22,8 % prípadov z celkového počtu tuberkulóz tvorili mimoplúcne formy tuberkulózy. Až 32,7 % z celkového počtu prípadov tuberkulózy sa vyskytlo u osôb narodených nie v danej krajine – problém migrácie po-

pulácie. V krajinách EÚ/EHP je 3,7 % prípadov tuberkulóz podmienených multirezistentnými formami. V 4,5 % prípadov išlo o tuberkulózu u HIV infikovaných osôb. Úspešnosť liečby po 12 mesiacoch po začatí liečby bola na úrovni 74,1 %. V 2 424 prípadoch v krajinách EÚ/EHP išlo o tuberkulózu u detí do 15 rokov veku, čo tvorí 4,3 % z celkového počtu prípadov a notifikácia sa pohybuje na úrovni 3,1/100 000 detí.

TBC a multirezistentná tuberkulóza predstavujú v globalizovanom svete hrozbu, ktorá nepozná hranice vďaka narastajúcemu pohybu obyvateľstva. Je alarmujúce, že iba jeden zo štyroch prípadov multirezistentnej tuberkulózy je diagnostikovaný a jeden z piatich dostane adekvátnu liečbu. Antimikrobiálna rezistencia (AMR) predstavuje vážnu hrozbu pre globálnu, regionálnu a národnú bezpečnosť. Kým počet

ochorení na tuberkulózu v Európskej únii klesá, širší európsky región má najvyšší výskyt multirezistentnej tuberkulózy a najnižšiu mieru úspešnosti liečby tuberkulózy na svete. Odhaduje sa, že MDR-TB zodpovedá za štvrtinu všetkých úmrtí spôsobených AMR na celom svete.

V rámci širšieho európskeho regiónu sa iba jeden z dvoch pacientov úspešne uzdraví z MDR-TB. Odhaduje sa, že do roku 2050 bude jedno zo štyroch úmrtí súvisiacich s AMR spôsobených MDR-TB (Solovič, 2017).

## Vízia novej stratégie WHO

Svet bez tuberkulózy. Cieľom je eliminácia úmrtí na tuberkulózu a eliminácia tuberkulózy ako verejno-zdravotníckeho problému (tabuľka 1) (WHO, 2018).

## Ciele pre rok 2025

- Zníženie úmrtí na tuberkulózu o 50 % v porovnaní s rokom 2015
- Zníženie prevalencie tuberkulózy o 50 % v porovnaní s rokom 2015
- Umožnenie prístupu k novej liečbe pre cieľovú skupinu pacientov s MDR – TB

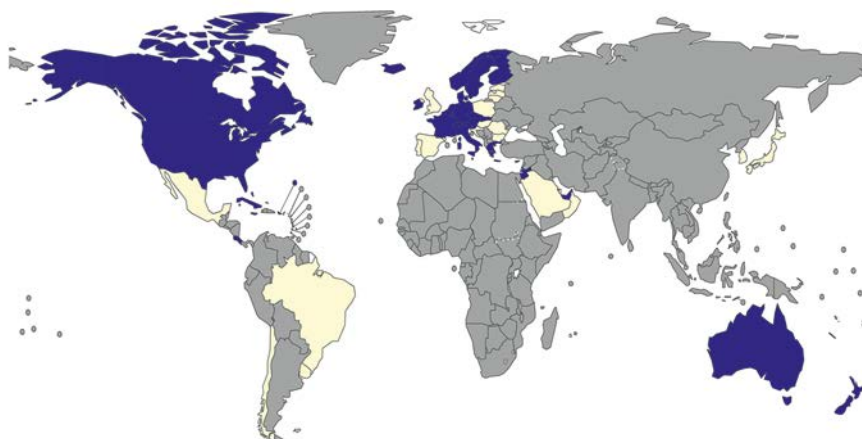
Napriek tomu, že sme zaznamenali významný pokrok v kontrole tuberkulózy, existujú stále prekážky a hrozby vrátane zvyšovania rozvoja a šírenia rezistencie, finančnej a sociálnej krízy a klesajúcej štátnej pomoci pre kontrolu a liečbu tuberkulózy. Ďalšou hrozbou je žalostný stav finančných prostriedkov na výskum TBC, ktorého výsledkom je neuspokojivé pokračovanie v ceste

**Tab. 2.** Diferenciálna diagnostika likvoru (Kala, 2008; Solovič, 2008)

Ochorenie	Počet buniek	Diferenciál. bb.	Ig	Albumínový kvocient	Glukóza	Mikroskop. dôkaz
Akutná vírusová meningitída	do stovky buniek/ul	mononukleáry aktívne B-lymfocyty		do 20×10/3	v norme	
Hnisavá meningitída	do tisíc buniek/ul	neutrofily		viac ako 20×10/3	znižená	skalený vzhľad, dôkaz baktérií
TBC meningitída	do stovky buniek/ul	mononukleáry	IgA, IgG	viac ako 20×10/3	znižená	dôkaz acido-rezistentných tyčínok
Plesňová meningitída – kryptokokóza	do stovky buniek/ul	mononukleáry	lokálna produkcia		znižená	dôkaz agens
Chronická meningoencefalitída	do stovky buniek/ul	mononukleáry		lokálna produkcia	znižená	
Mozgový tumor	zvýšený počet buniek	tumorózne bunky			znižená	
Mozgový absces	do pár tisíc buniek/ul	mononukleáry alebo neutrofily	IgG, IgA – od 2 týž.		znižená	
Protozoárne meningitídy – pri amebóze, trypanozomóze	zvýšené bunky	B-lymfocyty			znižená	dôkaz améb, cýst + sérológia dôkaz trypanozóm
Bannwartova polyneuritída – pri borelióze	pár tisíc buniek/ul		IgA, IgM a IgG			boreliové protilátky
Guillain-Barré polyneuritída – postinfekčná	normálny			Do 50×10/3		

**Obr. 1.** *Krajiny s nízkou incidenciou TBC (WHO, 2018)*

- Krajiny s < 10/100,000 prípadov TBC/ročne
- Ostatné krajiny napredujú rýchlo alebo majú potenciál zvládnuť elimináciu v budúcnosti



k novým technológiám na diagnostiku, liečbu  
a prevenciu ochorenia.

Epidemiologická situácia tuberkulózy vo väčšine krajín s nízkym výskytom TBC sa vyznačuje nízkou mierou prenosu v celkovej populácii a príležitostnými ohniskami. Väčšina prípadov aktívnej TBC je spôsobená reaktiváciou latentnej tuberkulózy. Vysoká koncentrácia choroby je zaznamenávaná v určitých rizikových skupinách (chudobní ľudia a bezdomovci, migranti, väzni, etnické menšiny, osoby žijúce s HIV infekciou alebo s inými chorobami, osoby s nadmerným užívaním alkoholu, drogovo závislí a iné marginalizované skupiny). V neposlednom rade veľkú hrozbu predstavuje cezhraničná migrácia.

***V čase zvyšujúcej sa migrácie obyvateľstva nebude TBC natrvalo odstránená v akejkoľvek krajine, pokiaľ sa neeliminuje v celosvetovom meradle.*** Táto vzájomná závislosť si vyžaduje spoluprácu, posilnenie prevencie a liečby tuberkulózy vo všetkých krajinách. Eliminácia ochorenia v krajinách s nízkou incidenciou tuberkulózy, z ktorých väčšina patrí medzi najbohatšie na svete, si bude vyžadovať jednak opatrenia prispôbené podmienkam týchto krajín, ale tiež podieľanie sa na financovaní prevencie a liečby ochorenia v najchudobnejších krajinách sveta (obrázok 1) (ECDC, 2018; WHO, 2018; Solovič, 2017).

## Klasifikácia tuberkulózy a zdroj nákazy

**Pľúcna TBC** – postihuje pľúcny parenchým.  
Ak sa súčasne vyskytuje 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.

**Mimoplúcna TBC** – môže postihnúť hociktorý orgán ľudského tela, napríklad pleuru, lymfatické uzliny, brušné orgány a peritoneum, močovo-pohlavný trakt (obličky, nadobličky, ovária), CNS a meningy, zmyslové orgány, kosti a kĺby, kožu. Pri viacerých miestach postihnutia naraz sa prípad mimoplúcnej TBC vykazuje podľa najzávažnejšej lokalizácie.

Najčastejším zdrojom nákazy TBC pre **človeka je človek, chorý na takú formu TBC, pri ktorej vy-  
lučuje do prostredia živé baktérie**. Sú to prevaž-  
ne chorí s pľúcnou TBC a baktérie sa nachádzajú  
v pľúcnom sekréte – **v spúte**. Pri mimopľúcnych  
formách 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 mô-  
žu baktérie prežívať na vyšetrovacích prístrojoch  
a nástrojoch, ak sa nevykonáva správna dezinfekcia.  
Zriedkavejším zdrojom nákazy mykobaktériami  
sú choré zvieratá alebo vtáky. Veľmi vzácné sa vy-  
skytujú iné zdroje nákazy. Choré zviera je zdrojom  
nákazy pre človeka vtedy, ak sa človek nachádza  
v bezprostrednej blízkosti chorého zvieraťa, naprí-  
klad pri TBC hovädzieho dobytku sa človek môže  
nakaziť inhalačnou cestou v maštali alebo konzu-  
máciou neprevareného a nepasterizovaného mlie-  
ka alebo mliečnych výrobkov. Infekcie spôsobené  
*M. bovis* po eliminácii chorého dobytku v 70. rokoch  
minulého storočia sú v súčasnosti zriedkavé. Vtáky  
neprenášajú infekciu *M. tuberculosis*, môžu prenášať  
infekciu vyvolanú *M. avium*, teda mykobakteriôzu.

K prenosu nákazy dochádza:

- ***inhalacnou cestou***, a to a) tzv. suchou cestou – inhaláciou infikovaného prachu, alebo b) vlhkou cestou – inhalovaním infikovaných kvapôčok pľúcneho alebo nosového sekrétu a pod. Závažná je inhalácia malých kvapôčok do 5 milimikrónov, ktoré sa dostávajú až do alveol. Pri reči je rozptýl takýchto kvapôčok do vzdialenosti 0,5 – 1 meter, pri kašli a kýchaní do 3 metrov a ďalej.
- ***inokulačnou cestou*** – k infekcii priamym kontaktom s infekčným materiálom pri porušenej celistvosti kože dochádza ojedinele u zdravotníckych pracovníkov, chirurgov, patológov atď.
- ***alimentárnou cestou*** – prenos nákazy potravínami sa vyskytoval pri rozšírenej TBC hovädzieho dobytku. 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 často vstupnou bránou nákazy môže byť tráviaci trakt. Infekcia sa môže preniesť prehĺtnutím 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 napríklad mandle, sliznica nosohltanu, očné spojky a pod. Z chorého lôžiska napríklad v pľúcach sa môže infekť 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 (Rozborilová, 2009; Solovič, 2008).

## Postihnutie nervového systému

Pri postihnutí centrálneho nervového systému (CNS) môže vzniknúť bazilárna tuberkulóza meningoencefalitída, tuberkulóm mozgu alebo miechy. Medzi hlavné príznaky klinického obrazu ochorenia patrí meningeálny syndróm: sú to zhoršujúce sa bolesti hlavy, vracanie, bolestivé stiahnutie šijového svalstva, svetloplachosť (fotofóbia), ďalej hyperestézia, závraty, bradykardia, zhoršujúce sa poruchy vedomia od somnolencie až po kómu.

Môžu byť prítomné neurologické ložiskové príznaky – napríklad lokálne záchvaty kŕčov, hemiparézy, kvadruparézy končatín, parézy

mozgových nervov. Najčastejšie pri TBC je postihnutá báza lebečná s výpadkom mozgových nervov, a to II. – n. opticus, III. – n. oculomotorius, VI. – n. abducens, VII. – n. facialis (Solovič, 2008).

## TBC meningoencefalitída

Táto subakútne prebiehajúca neuroinfekcia sa najčastejšie objavuje v oblastiach tretieho sveta a postihuje hlavne deti medzi 6. mesiacom a 3. rokom života. V našich oblastiach bolo toto ochorenie časté taktiež v detskom veku, ale po zavedení BCG vakcinácie sa postupne TBC meningitída stávala čoraz zriedkavejšou. Po ukončení plošnej primovakcinácie na Slovensku v roku 2012 sme pozorovali výskyt troch prípadov tuberkulózne meningoencefalitídy do roku 2018. Išlo o BCG nevakcinované deti z marginálnych skupín obyvateľstva, u ktorých bol v rodine potvrdený výskyt tuberkulózy (NRT, 2018). V úvodnej fáze infekcie *Mycobacterium tuberculosis* vstúpi do hostiteľa inhaláciou, všetko prebieha na úrovni alveolárnych makrofágov. Dochádza k vzniku primárneho komplexu a následne môže dôjsť k fáze významnej bakteriémie, pri ktorej sa bacil môže dostať aj do iných orgánov. V prípade tuberkulózne meningoencefalitídy sa TBC bacil usadí v meningoch alebo v mozgovom tkanive (meningoencefalitída). Tuberkulózna meningoencefalitída môže vzniknúť pri masívnej reakcii lymfatických uzlín, najmä v oblasti paratracheálnych uzlín vpravo a pri prevalenii a zavlečení infekcie cestou v. anonyma. Zriedkavo môže nastať aj infekcia *per continuitatem* z ložiska v mozgu. Výsledkom je vznik subependymálnych ložísk metastázujúcich kazeózných lézií. Hovorí sa im – Rik foci – pomenované podľa pánov Richa a McCordicka, ktorí sa zaoberali patofyziológiou tohto ochorenia. V ďalšej fáze infekcie Rick focus praskne do subarachnoidálneho priestoru, a to spôsobí vznik ochorenia – TBC meningitídy. Rick focusy, ktoré sú uložené hlbšie v mozgu a v mieche, vytvárajú tuberkulómy a abscesy. Hustý želatinózný exudát infiltruje kortikálne alebo meningeálne cievy, vytvára v nich zápal s následnou obštrukciou a infarzáciou. Vzniká vaskulitída nasledovaná trombózou a hemoragickými infarktmi (najčastejšie v lokalizácii a. cerebri anterior a media). *Mycobacterium tuberculosis* však môže taktiež priamo napadnúť adventíciu ciev, a tak naštartovať proces vzniku vaskulitídy. Po neutrofilovej reakcii nasleduje infiltrácia lymfocytov, plazma-

tických buniek a makrofágov s progresívnou deštrukciou adventície, roztrhnutím elastických vlákien a nakoniec deštrukciou intimy. Čiže najzávažnejšími patologickými zmenami sú arteritída s následnou fibróznou adhezívnou arachnoiditídou, ktorá zasahuje hlavne bazálne oblasti mozgu a je príčinou poškodenia hlavových nervov a rozvoja hydrocefalu. Inkubačný čas je v detskom veku najmenej 8 dní, v priemere 16–18 dní, kým v dospelom veku sa môže predĺžiť až na 3 mesiace.

TBC meningitída prebieha v dvoch fázach:

**1. fáza je iniciálna** – v trvaní asi 3 týždne – vtedy má pacient neurčité bolesti hlavy, vracia, bolestivé stiahnutie šíjového svalstva (pozitívne Kernigov-Brudzinského reflexy), ďalej môže byť prítomná svetloplachosť, hyperestézie, závraty, teploty, zmeny v správaní, letargia. Postupne sa pridruží motorický nepokoj, obrny mozgových nervov (n. opticus II. – poruchy zraku vo forme výpadkov v zornom poli, dvojité videnie, porucha periférneho videnia, n. oculomotorius III. – poruchy motoriky očí, n. facialis VII. – paréza mimických svalov tváre, n. abducens), porucha vedomia od somnolencie až po bezvedomie. V dojčenskom veku môže chýbať oponovanie šíje, čiastočné prchavé prejavy obrny, a to aj v oblasti mozgových nervov, poukazujú na mozgovú bázu a spinálne meningy. Pri postihnutí lebečnej bázy patrí k pomerne včasným prejavom postihnutie mozgových nervov, a to n. opticus, a n. facialis. Iritácia n. glosopharyngeus spôsobuje poruchu prehĺtania a podráždenie n. vagus zasa bradykardiu, vracanie a poruchu dýchania.

**2. fáza je pokročilá** a vzniká bez liečby. V tejto fáze sa celkový stav pacienta zhoršuje, objavia sa krče, obrna, porucha dýchania. Pacient je v kóme a umiera. Pri chronickom priebehu vzniká encefalopatia vyvolávajúca špecifické zmeny s následnými poškodeniami. Pacient chudne, brucho má člnkovite vtiahnuté a trpí poruchami močovej a črevnej funkcie. Zaujímajú typickú polohu s končatinami priťahnutými k bruchu. Na TBC meningitídu treba myslieť u pacientov s nejasnou a progredujúcou psychickou alteráciou, zvlášť ak je v osobnej alebo v rodinnej anamnéze údaj o kontakte s TBC. Pri výskyte ochorenia u osôb mladších ako 20 rokov nie je rozdiel v pohlaví. Najmenší podiel vo výskyte ochorenia tvoria deti od 4–12 rokov. V dospelom veku prevažujú muži nad ženami v pomere 2 : 1. Odber diagnostického materiálu:

hlavný diagnostický materiál je likvor, ktorý sa odoberá za aseptických podmienok v množstve 2–5 ml do vhodných sterilných skúmaviek, a to pri lumbálnej punkcii (Kala, 2008; Solovič, 2008).

## Diagnostika

Rozdelenie diagnostických metód:

- invazívne diagnostické metódy – vyšetrenie cerebro-spinálneho moku
- tuberkulínový test
- bakteriologická diagnostika – mikroskopický a kultivačný dôkaz baktérií
- zobrazovacie vyšetrenia
- laboratórne vyšetrenia

## Vyšetrenie cerebro-spinálneho moku

Lumbálnou punkciou získame likvor, ktorý je relatívne číry s pleiocytózou 150–600/3 leukocytov, s prevahou neutrofilov vo včasnom štádiu a v neskoršom štádiu už s prevahou lymfocytov. Často býva pozitívna Pandyho reakcia, ktorá nás orientačne informuje o množstve bielkovín. Zvýšený počet bielkovín sa označuje + až ++, čo je patologický výsledok. Normálny likvor obsahuje asi 200-krát menej bielkovín ako plazma. Tým nás upozorňuje na poruchu hematoencefalickej bariéry, s následným preniknutím bielkovín séra do likvoru. Princíp spočíva v tom, že po hodine sa v stojacom likvore vytvorí pavučinová sieťka, v ktorej možno potvrdiť v 30 % *Mycobacterium tuberculosis*.

**Zvýšená koncentrácia bielkovín** – hyperproteinorachia do 1,0 *Mycobacterium tuberculosis* 1,3 g/l (norma 150 *Mycobacterium tuberculosis* 400 mg/l) bielkoviny v likvore sú odvodené od bielkovín séra, vysokomolekulové bielkoviny – t. j. gama, ťažko prenikajú do likvoru. Pre neskoršie štádiá TBC meningitídy je typický kombinovaný nález.

**Znížená koncentrácia glukózy** – hypoglykoria medzi 0,8–1,7 mmol/l glukóza v likvore závisí od glykémie v krvi, nemôže byť vyššia a dosahuje 70 % hodnoty glykémie

**Znížená hodnota chloridov** – ich norma je 118–128 mmol/l (Kala, 2008; Solovič, 2008).

## Tuberkulínový test

**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 protei-

nový 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). Antigenne pôsobiace proteíny sú antigén-prezentujúcimi bunkami prezentované cirkulujúcim pamäťovým bunkám imunitného systému. Reakcia predstavuje odpoveď CD4+ T-lymfocytov, ktoré boli už predtým senzibilizované antigenmi *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 positivity** je však v očkovanej populácii prakticky **znemožnené plošnou vakcináciou** (na rozdiel od krajín, v ktorých rutinne nevakcinujú). Reakcia nad 16 mm je alergická (hyperergická), ktorá môže byť postinfekčná (po prirodzenej infekcii virulentnými mykobaktériami a obvykle pretrvávajú celý život), a postvakcinačná (po očkovaní, trvá asi 5 rokov). Pozitívny tuberkulínový test však nie je ukazovateľom obranyschopnosti organizmu 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 mykobaktérií v spúte (Solovič, 2008).

**Latentná tuberkulózná 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 (RTG), bakteriologické a histologické vyšetrenie. Súčasťou je aj tuberkulínový test Mantoux II. Interpretácia tuberkulínového testu je komplikovaná postvakcinačnou imunitou (BCG vakcinácia). Špecifická a senzitivita vyšetrenia vzhľadom na postvakcinačnú imunitu je nízka. Stretávame sa s falošne negatívnym výsledkom tuberkulínového tes-

tu napríklad 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- $\gamma$ ) senzibilizovanými T-lymfocytmi, ktoré boli vystavené *M. tuberculosis*. Používajú sa dva detekčné systémy, QuantiFERON-TB Plus test alebo T-SPOT.TB test. T-lymfocyty z ľudskej plnej krvi sú inkubované v kontakte s antigenmi ESAT-6 a CFP-10, respektíve TB 7.7. Po inkubácii nasleduje detekcia IFN- $\gamma$ , ktorý býva produkovaný v prípade, že T-lymfocyty ako pamäťové imunitné bunky uvedené antigény rozpoznávajú. Uvedené antigény chýbajú v genóme všetkých vakcinačných kmeňov BCG a rozsiahlymi štúdiami sa preukázalo, 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 ovplyvnený očkovaním**. V diagnostike latentnej tuberkulózne infekcie je vyšetrenie krvi imunologickým **IGRA testom metódou voľby**. Jeho senzitivita sa odhaduje na 89 % a špecifická na 98 % (Schlossberg, 2011).

### Bakteriologická diagnostika – mikroskopický a kultivačný dôkaz baktérií

Základným predpokladom pre spoľahlivý **dôkaz mykobaktérií**, a tým potvrdenie etiologickej 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 nádoby, 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 positivity nasleduje druhová identifikácia a stanovenie citlivosti na antituberkulotiká. **Zrýchlené kultivačné postupy** sú poloautomatizované alebo automatizované rádiometrické kultivačné systémy (Bactec), založené na detekcii metabolických produktov životaschopných mykobaktérií. V kultivačnom médiu je prítomná kyselina palmitová, značená izotopom uhlíka  $^{14}\text{C}$ , ktorá je v prítomnosti živých mykobaktérií metabolizovaná na  $^{14}\text{CO}_2$ . Sú schopné zachytiť už začiatočnú fázu množenia mykobaktérií, pozitívny výsledok máme v priemere o 9 až 14 dní. Niekoľko ďalších dní trvá druhová identifikácia a test citlivosti na antituberkulotiká liečbu. Vhodne dopĺňajú klasickú kultiváciu, ktorá sa založiť vždy, a jej vykonanie ostáva zlatým štandardom na dôkaz ochorenia (Solovič, 2008; Schlossberg, 2011).

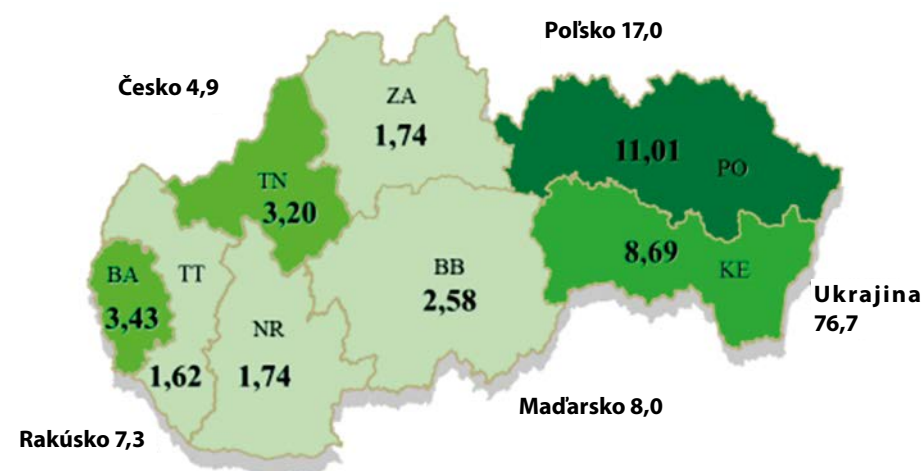
**Molekulárno-genetické techniky** využívajú tvorbu stabilných hybridov medzi nukleovými kyselinami (RNA alebo DNA) mykobaktérií vo vyšetrovanej vzorke a špecifickými značkovacími génovými sondami. Tomu obvykle predchádza namnoženie (amplifikácia) prítomného genetického materiálu polymerázovou reťazovou reakciou (PCR), preto na detekciu stačí aj veľmi malé množstvo mykobaktériálnej 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 (Solovič, 2008; Schlossberg, 2011).

### Zobrazovacie vyšetrenia

**RTG hrudníka** je základným vyšetrením aj pri mimoplúcnych formách TBC. RTG sa realizuje s cieľom vylúčenia postihnutia pľúc. Často sa stretávame s nálezom kalcifikovaného primárneho komplexu, čo je charakteristické pre vyššie vekové kategórie.

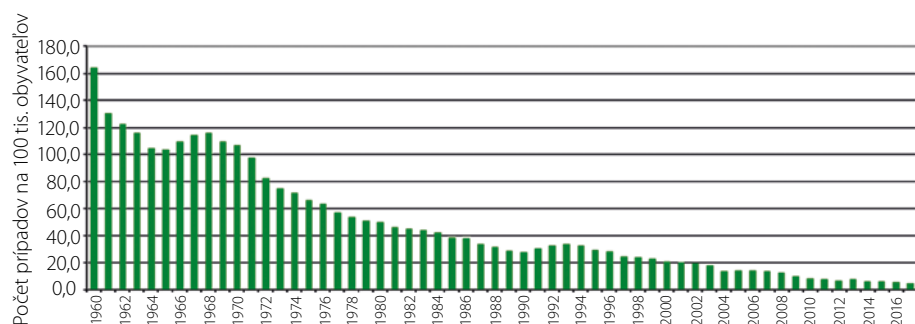
**CT (počítačová tomografia) a MR (magnetická rezonancia) mozgu**. Charakteristické nálezy sú uzlíkovité ložiská bez centrálnych hypodenzných lézií. Kontrastné vyšetrenie je nutné, pretože vo včasných štádiách ochorenia sú tieto ložiská charakterizované nízkou denzitou alebo izodenzitou. V neskoršom štádiu sa dobre opuzdrené tuberkulómy zobrazia ako izodenzné alebo hyperdenzné lézie s periférne

**Obr. 2.** Výskyt TBC na Slovensku v roku 2017 podľa krajov (NRT, 2018)



BA – Bratislavský kraj; TT – Trnavský kraj; NR – Nitriansky kraj; TN – Trenčiansky kraj; BB – Banskobystrický kraj; ZA – Žilinský kraj; KE – Košický kraj; PO – Prešovský kraj

**Graf 1.** Notifikácia TBC na Slovensku v tokoch 1960–2017 (NRT, 2018)



prstencovitým vystupňovaním. CT vyšetrenie aj MR majú dôležité miesto pri odhalení oblitéracie subarachnoidálneho priestoru s lineárnym intradurálnym rozšírením (Solovič, 2008). **MR angiogram (MRA)** – zisťuje poškodenie artérií na báze mozgu a taktiež postihnutie stredne veľkých a malých ciev.

**Neurologické vyšetrenie s EEG záznamom**, v ktorom sú prítomné teta až delta vlny, predstavuje neoddeliteľnú súčasť diagnostikovania tohto špecifického ochorenia. Rozumieme tým dobrú spoluprácu medzi neurológom a pneumológom. Medzi vyšetrenia, ktoré potvrdzujú meningeálny syndróm, patrí vyšetrenie príznakov: Brudzinského – pozitívny – pasívne zdvihnutie hlavy podmieňuje pokrčenie kolien, Kernigov – ohyb bedrového a kolenného kĺbu podmieňuje bolesť pri opätovnom natiahnutí kolenného kĺbu, Lasegueov – chorý, ktorý leží vo vodorovnej rovine – zdvihnutie natiahnutej končatiny vyvolá bolesť v krížovej oblasti.

**Očné vyšetrenie** II. a III. zrakového nervu. Vyšetruje sa zrková ostrosť, periméter a očné pozadie. Zmeny na papile n. optici majú diagnostický význam pri léziách CNS (Solovič, 2008).

## Laboratórne vyšetrenia

Patria k nim hematologické a biochemické vyšetrenia – zápalové markery: FW, CRP, ADA2/ADA, ktoré pomáhajú sledovať aktivitu zápalu (Adam, 2005; Kala, 2008). Ak nie je jednoznačný nález v cerebro-spinálnom moku, možnosťou je biopsia mozgu s veľkým rizikom vzniku epidurálneho hematému a hydrocefalu, čo sa v praxi zvyčajne nevykonáva. Namiesto albumínového kvocientu (albumín/likvor/albumín/sérum) je možné použiť ako mieru poruchy hematoencefalickej bariéry tiež proteínový kvocient. Ten je však nespoľahlivý, v prípade keď je zvýšená lokálna produkcia imunoglobulínov (tabuľka 2) (Kala, 2008; Kolek, 2016; Nevická, 2007; Solovič, 2008).

## Zvláštnosti liečby

Pri vyslovenom podozrení na TBC meningitídu by sme mali okamžite začať antituberkulotickú liečbu (AT), lebo kultivačný bakteriologický dôkaz môže trvať týždne. Antituberkulotiká možno podávať aj parenterálne, v literatúre sa zvyklo uvádzať vyššie dávkovanie isoniazidu ako maximálna denná dávka 300 mg, WHO to

však v posledných odporúčených postupoch pre liečbu tuberkulózy už neuvádza (WHO, 2010). Liečba kortikoidmi je súčasťou komplexnej liečby a je indikovaná v dávke 0,5–1,0 mg prednizónu/kg hmotnosti u dospelých a u detí 1–2 mg/kg hmotnosti, respektíve 100–300 mg hydrokortizónu/deň alebo zodpovedajúce množstvo metylprednizolónu. Kortikoterapia spolu s AT liečbou redukuje počet úmrtí a zabráňuje defektnému hojeniu. V priebehu liečby je potrebné sledovať glykémiu, minerály, celkové bielkoviny v sére. Včasná diagnostika a liečba významne znižujú morbiditu i následnú mortalitu. U 24 % preliečených sú opísané neurologické reziduá: neuropatie hlavových nervov, komunikujúci hydrocefalus, epilepsia, kortikálna slepota, prípadne mentálna retardácia, spasticita. Napriek cielenej liečbe tohto ochorenia mortalita predstavuje 40 %. Neliečená TBC meningitída končí smrťou. Pri rozvoji hydrocefalu je potrebná popri AT liečbe aj liečba konzervatívna – s furosemidom v dávke 0,5–1,0 mg/kg. Pri jej zlyhaní je potrebné vytvoriť ventrikuloperitoneálny skrat. Súčasťou liečby je aj cielavedomá rehabilitácia (Nevická, 2007; Rieden, 2004; Solovič, 2008).

## Situácia s TBC na Slovensku

V roku 2017 bolo do Národného registra TBC nahlásených 249 prípadov (prevalencia 4,58/100 000), čo je o 47 prípadov menej ako v roku 2016. Pľúcne formy tuberkulózy tvorili 206 prípadov a mimopľúcne 43 prípadov. V detskej populácii do 14 rokov sa tuberkulóza vyskytla v 46 prípadoch, čo je oproti roku 2016 pokles o 15 prípadov. V roku 2017 na tuberkulózu zomrelo 15 pacientov a nebol zahlásený ani jeden prípad koinfekcie mykobakteriôzy a HIV infekcie. Podľa geografického rozloženia bol v roku 2017 najvyšší výskyt tohto ochorenia na východnom Slovensku a najnižší v Trnavskom kraji. Najvyšší výskyt tuberkulózy na východe Slovenska podmieňuje jej výskyt v rizikových skupinách obyvateľstva – marginálnych skupinách rómskeho etnika, ktoré majú v tejto časti krajiny trvalý pobyt. V Prešovskom kraji je až 65 % prípadov tuberkulózy práve v tejto etnickej skupine. V roku 2017 bolo na Slovensku 12 pacientov infikovaných multirezistentnými kmeňmi tuberkulózných mykobaktérií a traja pacienti s X-liekovo rezistentnými formami (graf 1, obrázok 2) (NRT, 2018; Solovič, 2018).

## Záver

Epidemiologická situácia tuberkulózy vo väčšine krajín s nízkym výskytom TBC sa vyznačuje nízkou mierou prenosu v celkovej populácii a príležitostnými ohniskami. Väčšina prípadov aktívnej TBC je spôsobená reaktiváciou latentnej

tuberkulózy. Vysoká koncentrácia choroby je zaznamenaná v určitých rizikových skupinách (chudobní ľudia a bezdomovci, migranti, väzni, etnické menšiny, osoby žijúce s HIV infekciou alebo s inými chorobami, osoby s nadmerným užívaním alkoholu, drogový závislí a iné mar-

ginalizované skupiny). V neposlednom rade predstavuje veľkú hrozbu cezhraničná migrácia. V čase zvyšujúcej sa migrácie obyvateľstva nebude TBC natrvalo odstránená v akejkoľvek krajine, pokiaľ sa neeliminuje v celosvetovom meradle (ECDC, 2018; WHO, 2018).

## LITERATÚRA

1. Adam P, Andrýs C, Friedecký B. Doporučení České společnosti klinické biochemie a České společnosti alergologie a klinické imunologie – Vyšetřování mozkomíšního moku [online]. Poslední revize 2005. [cit. 2018-10-14]. Dostupné z: <<http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporučení--vyšetřování-mozkomíšního-moku>>.
2. ECDC. 2018. Tuberculosis situation in the EU/EEA, 2018 – 2016 data [online]. 2018. [cit. 2018-07-14]. Dostupné z: <<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-situation-eueea-2018-2016-data>>.
3. Kala M, Mareš J. Lumbální punkce a mozkomíšní mok. 1. vyd. Praha: Galén; 2008.
4. Kolek V. Doporučené postupy v pneumologii. 2. vyd. Praha: Maxdorf Jessenius; 2016: 564.
5. Národný register TBC (NRT) [online]. 2018. [cit. 2018-07-14]. Dostupné z: <<http://int.vhagysk/hagy/?q=analýza-situácie-tbc-na-slovensku>>.
6. Nevická E, Frečerová K. Tuberkulóza u detí. Bratislava: SZO; 2007: 216.
7. Rieden T, Toman K. Toman's tuberculosis: Case detection, treatment, and monitoring (second edition). Geneva: WHO; 2004: 332.
8. Rozborilová E, Solovič I. Tuberkulóza a mykobakteriázy. Bratislava: UK; 2009: 84.
9. Schlossberg D, et al. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. 6<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press; 2011: 638.
10. Solovič I. Tuberkulóza – vybrané kapitoly. Poprad: NUTP-CHaHCH Vyšné Hágy; 2008: 198.
11. Solovič I. Smerovanie k eliminácii tuberkulózy „Unite to End TB“. Stud. pneum. phtis. 2017; 77(2): 47–48.
12. Solovič I, Kober L, Švecová J. Tuberkulóza na Slovensku a v Európskom regióne. Respiro. 2018; 1: 20–25.
13. WHO. 2010. Guidelines for treatment of tuberculosis [online]. 2018. [cit. 2018-10-14]. Dostupné z: <<http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>>.
14. WHO. 2018. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 [online]. 2018. [cit. 2018-07-14]. Dostupné z: <[http://www.who.int/tb/strategy/End\\_TB\\_Strategy.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1)>.