

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

MICHAELA ČECHOVÁ

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Tuberkulóza kostí a kloubů

Michaela Čechová

Bakalářská práce

2023

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Michaela Čechová**
Osobní číslo: **C20209**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Tuberkulóza kostí a kloubů**
Téma práce anglicky: **Bone And Joint Tuberculosis**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Zpracujte literární rešerši zaměřenou na tuberkulózu kostí a kloubů.
2. Zaměřte se na obecnou charakteristiku onemocnění, původce onemocnění, popište klinické obrazy onemocnění, diagnostiku, léčbu a případnou prevenci.
3. Zpracujte jednotlivé kazuistiky výskytu onemocnění v ČR a ve světě především za posledních deset let.
4. Z publikovaných studií uveďte konkrétní příklady diagnostiky onemocnění a dosažené výsledky léčby jednotlivých studií zhodnoťte.
5. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019 ve znění dodatku č. 2 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací".

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Petra Motková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

LS.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem Tuberkulóza kostí a kloubů jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 23. 6. 2023

Michaela Čechová

Poděkování

Mé velké poděkování patří Ing. Petře Mořkové, PhD. za odbornou pomoc, trpělivost a cenné rady při psaní mé bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat svojí rodině a nejbližším za veškerou podporu nejen při tvorbě bakalářské práce, ale i během celého mého studia. Práci bych chtěla věnovat svojí babičce, která si tímto onemocněním prošla a poskytla mi tím blízký pohled na dané onemocnění, společně s inspirací psát na toto téma.

ANOTACE

Bakalářská práce je zaměřená na popis tuberkulózy kostí a kloubů včetně jejího původce. V úvodu je stručně vysvětlena historie onemocnění společně s popisem etiologického agens. Dále se práce zabývá konkrétními diagnostickými metodami a možnostmi následné léčby. Práce popisuje také konkrétní lokalizace ortopedické tuberkulózy včetně kazuistiky.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tuberkulóza kostí a kloubů, *Mycobacterium tuberculosis*, diagnostika, léčba, prevence.

TITLE

Tuberculosis of bones and joints

ANNOTATION

The bachelor thesis is focused on the description of tuberculosis of bones and joints including of the etiological agents. In the introduction, the history of the disease is briefly explained together with a description of the etiological agents. Then the thesis deals with specific diagnostic methods and options for subsequent treatment. The thesis also describes specific localizations of orthopedic tuberculosis including case reports.

KEYWORDS

Tuberculosis of bones and joints, *Mycobacterium tuberculosis*, determination, treatment, prevention.

Obsah

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	10
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	11
ÚVOD.....	12
1 TUBERKULÓZA.....	13
1.1 HISTORIE TUBERKULÓZY	13
1.2 HISTORIE TUBERKULÓZY V ČESKÉ REPUBLICE	14
1.3 FAKTORY PODMIŇUJÍCÍ VZNIK ONEMOCNĚNÍ.....	15
1.4 ETIOLOGIE TUBERKULÓZY	16
1.4.1 Taxonomie a základní popis.....	16
1.4.2 Odolnost mykobakterií.....	16
2 KOSTNÍ A KLOUBNÍ TUBERKULÓZA.....	18
2.1 KLINICKÝ OBRAZ	19
2.2 DIAGNOSTIKA	20
2.2.1 Mikroskopické vyšetření.....	20
2.2.2 Kultivace	21
2.2.3 Tuberkulinový kožní test.....	22
2.2.4 Imunochemické metody	22
2.2.5 Molekulárně biologické metody.....	24
2.2.6 Histologické vyšetření.....	24
2.2.7 Zobrazovací metody	25
2.3 TERAPIE A PŘÍPADNÁ PREVENCE.....	26
2.3.1 Chirurgická léčba	27
2.3.2 Reimplantace endoprotézy	27
2.3.3 Antituberkulotika	28
2.3.4 Rehabilitace.....	30
2.3.5 Vakcinace.....	30
2.3.6 Nutriční podpora	31
2.3.7 Recidiva.....	32
3 LOKALIZACE.....	33
3.1 SPINÁLNÍ TUBERKULÓZA	33
3.1.1 Kazuistika č. 1	33
3.2 TUBERKULÓZA KOLENNÍHO KLOUBU	34
3.2.1 Kazuistika č. 2.....	35
3.3 TUBERKULÓZA KYČELNÍHO KLOUBU	35
3.4 TUBERKULÓZA KARPU	37
3.4.1 Kazuistika č. 3	37

3.5	TUBERKULÓZA NÁRTNÍ KOSTI	38
3.6	TUBERKULÓZA LOKETNÍHO KLOUBU	38
3.7	TUBERKULÓZA NOHOU	39
3.7.1	Kazuistika č. 4.....	40
ZÁVĚR.....		41
POUŽITÁ LITERATURA.....		42

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázky

Obrázek 1 TBC koxitida levého kloubu (Netval a kol., 2007)	20
Obrázek 2 Originální lékařská zpráva, zdroj vlastní.....	36

Tabulky

Tabulka 1 Incidence mimoplicní TBC v ČR v roce 2007 (Houšťková a kol., 2009).....	18
---	----

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AT	Antituberkulotika
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
CNS	Centrální nervový systém
CRP	C-reaktivní protein
CT	Výpočetní tomografie
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
HIV	Virus lidské imunitní nedostatečnosti
IGRA	Testy uvolňování interferonu gama
<i>M.</i>	<i>Mycobacterium</i>
NAT	Technologie amplifikace nukleových kyselin
NMR	Nukleární magnetická rezonance
PAS	Kyselina paraaminosalicylová
PET	Pozitronová emisní tomografie
PCR	Polymerázová řetězová reakce
QFT	QuantiFERON-TB Gold test
RFLP	Polymorfismus délky restrikčních fragmentů
RNA	Ribonukleová kyselina
Rtg	Rentgen
TBC	Tuberkulóza
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistik ČR
WHO	Světová zdravotnická organizace

ÚVOD

Tématem této bakalářské práce je tuberkulóza kostí a kloubů, která je i v současnosti podstatným lékařským a společenským problémem s ekonomickými následky. Jak většinou společnost opomíjí, jedná se neustále o velmi nebezpečnou a rozšířenou nemoc především v rozvojových zemích. Vzhledem k zásadním objevům provedených v 19. a 20. století se povedly snížit počty nakažených společně se smrtelným nebezpečím. Původcem onemocnění je komplex zvaný *Mycobacterium tuberculosis*, způsobující závažné, chronické infekční onemocnění. Ročně této nemoci podlehne přes milion lidí a počet nakažených oproti historii opět mírně vzrůstá. Nejčastěji nakaženým orgánem, jsou bezesporu plíce a to z důvodu přenosu nemoci kapénkami. Často je však opomíjeno, že existuje více forem tuberkulózy než jen ta plicní. Mykobakterie jsou schopny se ze vstupní brány, kterou jsou plíce, dostat krevním řečištěm do celého těla. Tento stav se označuje jako forma mimoplicní tuberkulózy. Nakažen může být nervový systém, urogenitální systém, lymfatický systém, dále také kůže, oči a jak je v této práci popsáno, tak i kosti a klouby. Po plicní tuberkulóze bývá z mimoplicních forem nejčastější tuberkulóza lymfatického systému. Poté bývají nejčastěji postižené právě kosti a klouby. Z hlediska diagnostiky je stále aktuální využití mikroskopických metod, společně s kultivací za doprovodu zobrazovacích metod, jako je například rentgenové vyšetření. Mezi novější patří také využití imunochemických metod, které velmi urychlují odhalení tuberkulózy. Na prevenci tuberkulózy má bezesporu největší vliv očkování využívané celosvětově. Co se léčby týče, využívá se kromě chirurgických zákroků zejména léčení antituberkulotiky, které mají potenciál zhruba po půl roce pacienta vyléčit.

1 Tuberkulóza

Tuberkulóza (TBC) je jednou z hlavních infekčních chronických nemocí způsobující úmrtí po celém světě. Toto smrtelné onemocnění, jinak známé jako souchotiny, způsobuje přibližně 13 blízce příbuzných druhů mykobakterií tvořící komplex *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Tyto druhy mají rozdílné genotypové a fenotypové vlastnosti způsobující odlišnou diferenciaci společně se způsobem přenosu. Tuberkulóza zůstává i v dnešní době, ve většině zemích s nízkými příjmy, závažným problémem veřejného zdraví. Kromě výskytu u lidí byla nemoc popsána také u zvířat, zejména u savců. Výsledek u osob nakažených tuberkulózou je velmi rozmanitý, od úplné eliminace imunitním systémem, přes dlouhodobý bezpříznakový přenos, až po příznakový přenos končící smrtí (Fellag *et al.*, 2020). Dle Ústavu zdravotnických informací a statistik ČR (ÚZIS) připadá na rok 2021 zhruba 357 onemocnění tuberkulózou všech forem a lokalizací (ÚZIS ČR, 2023).

1.1 Historie tuberkulózy

První nález ověřující existenci tuberkulózy, byl učiněn pravděpodobně v Africe, kde na rozdíl od většiny onemocnění, hráli roli jako původci lidé, nikoli zvířata, jejichž domestikace měla velký vliv na šíření nemoci. Po přeměně prvotních lidí z lovců a sběračů na zemědělce došlo k rozvoji vzájemné interakce mezi lidmi a zvířaty, což poskytlo vhodné podmínky pro druhy *M. tuberculosis* a *M. bovis*. *M. bovis* se prokázalo na čtyřech lidských kostrách v době železné, které měly léze na páteři (Kanipe and Palmer, 2020).

Historicky významný je bezesporu objev a identifikace etiologického agens TBC Robertem Kochem, německým lékařem. 24. března 1882 mykobakterii izoloval, stanovil metodu jeho barvení vycházející z jejich alkoholově-kyselého charakteru. Robert Koch popsal tzv. Kochův fenomén, tedy opožděnou reakci přecitlivělosti, která nastává v místě vpichu již senzibilizovaného zvířete, což je dnes známé jako tuberkulinový kožní test, což považoval za účinnou látku pro prevenci a léčbu TBC. Jednalo se o koncentrovanou tekutou kulturu *M. tuberculosis* s mykobakteriemi odstraněnými filtrací. Dnes by byla definována jako podjednotková vakcína obsahující proteiny *M. tuberculosis* a glykolipidy sloužící jako antigen (Lange *et al.*, 2021). Tři roky poté objevil Wilhelm Conrad Röntgen rentgenové záření,

což mělo velký vliv pro rozvoj zobrazovacích technologií. Po skončení 1. světové války, která měla velký vliv na šíření nemoci vlivem nedostatečných hygienických podmínek, vykultivovali opakovanou subkultivací v roce 1921 bakteriologové Calmette a Guérin oslabený kmen *Mycobacterium bovis*, který započal proces vakcinace proti tuberkulóze. Vakcína byla poprvé podána kojenci téhož roku a první pokusy nasvědčovaly, že zajišťuje ochranu dětem z velmi rizikových skupin. Po 2. světové válce vakcinaci aktivně prosazoval dětský fond Organizace spojených národů (UNICEF) (Migliori *et al.*, 2022).

1.2 Historie tuberkulózy v České republice

Tuberkulóza ovlivnila život obyvatel českých zemí. Mezi známé osobnosti, které podlely tuberkulóze, patří například český král Václav II. či Božena Němcová. Největší dopad měla nemoc na přelomu 18. a 19. století. Doposud bylo lokalizováno přibližně 76 případů kostní tuberkulózy nacházejících se na území České republiky z 20 archeologických nalezišť z období od eneolitu po novověk, přičemž je nutno brát v potaz, že nebyly dochovány všechny postižené kosti a také, že kostní a kloubní forma tuberkulózy tvoří jenom 5 % případů všech nemocných jedinců (Vargová *et al.*, 2017).

Po skončení 1. světové války byla úmrtnost na tuberkulózu v České republice 360/100 000 obyvatel a v Praze 400/100 000 obyvatel (Netval a kol., 2004). Historicky první dispensář v České republice byl založen v Praze roku 1904 a rok poté následovalo otevření prvního českého sanatoria, konkrétně v Žamberku. Co se týče zajišťování léčby a preventivních opatření v období mezi 1. a 2. světovou válkou, zajišťovala ji pouze charitativní organizace založená v roce 1919 v Praze, nesoucí název „Masarykova liga proti tuberkulóze“. Od roku 1948 bylo dle zákona č. 61/1948 povinné hlásit tuberkulózu a zjistit tím co největší rozsah onemocnění. V této době se vybraným nemocným, zejména dětem, podával streptomycin a kyselina paraaminosalicylová (PAS) ve vysokých dávkách. Než se však přistoupilo k této léčbě, byla také hojně využívána léčebná metoda zvaná „kurativní pneumotorax“, při níž se vyvolal kolaps plicního laloku s následným vyřazením postižené plíce z dýchacího systému. Vlivem povinné kalmetizace v roce 1953, došlo k výraznému úbytku vážných forem u dětí. K terapii byla využívána trojkombinace antituberkulotik, ke kterým se v 80. letech přidalo dosud nejúčinnější antituberkulotikum – rifampicin (Netval a kol., 2004).

V dnešní době je Česká republika řazena mezi země s nejnižším výskytem TBC v Evropě. Lépe je na tom jen Finsko, Island a Řecko. Dle ÚZIS bylo v České republice v roce 2021 hlášeno 3,4 nemocných na 100 000 obyvatel. Z toho nejvíce nemocných je v Praze, dále v Jihomoravském kraji, Středočeském a Ústeckém kraji (ÚZIS, 2023). Ročně je hlášeno přibližně 20 úmrtí. Jedná se zejména o pacienty okolo 55 let, kteří často nedodrží léčbu, nebo u nich bylo TBC zjištěno příliš pozdě (postmortálně). U dětí ve věkovém rozmezí od novorozence do 14 let je nyní oznámeno přibližně 10 případů za rok. Jedná se především o děti, které nejsou naočkované. Tato problematika se týká povětšinou romského etnika (Solovič a Vašáková, 2019).

1.3 Faktory podmiňující vznik onemocnění

Nejvíce ohrožené jsou děti do jednoho roku života, z důvodu nedostatečné odolnosti a generalizace choroby. Naopak mezi 6. až 10. rokem života se riziko nakažení snižuje. V pubertě a dospívání riziko onemocnění opět roste postupně s přibývajícím věkem. Co se týče pohlaví, vyšší předpoklady pro onemocnění tuberkulózou mají muži. Mezi známé faktory zvyšující vnímavost na tuberkulózu jsou bezesporu imunosupresivní stavy, zejména virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV), například v oblasti subsaharské Afriky, kde je výskyt této nemoci velmi častý. Riziko vzniku nákazy TBC je u populace infikované HIV přibližně stonásobně vyšší. Přibližně 30-40 % lidí s HIV má také tuberkulózu. Pacienti transplantovaných orgánů mají vyšší riziko vzniku infekce TBC vlivem imunosupresivní léčby. Zvyšuje se také při terapii monoklonálními protilátkami proti tumor nekrotizujícímu faktoru. Vliv má malignita tkáně, zejména leukémie a lymfomy. Kromě toho je u dalších onemocnění, jako je diabetes mellitus 1. typu mají dvakrát až čtyřikrát větší riziko rozvoje akutní formy tuberkulózy. Nadměrné kouření cigaret včetně požívání alkoholu také zvyšuje pravděpodobnost vzniku onemocnění. Co se týče stravy, nízké hodnoty železa, vitamínu B12 a zejména pak vitamínu D poskytly důkazy o zvýšené citlivosti ke vzniku onemocnění. Nízké hodnoty vitaminů spojené s malnutricí poškozující imunitní systém je typickým ukazatelem pro oblasti s výskytem chudoby a přelidnění. V neposlední řadě má podstatný vliv také sdílení injekčních stříkaček mezi uživateli drog, což je úzce spjato právě s onemocněním HIV (Xie *et al.*, 2014).

1.4 Etiologie tuberkulózy

1.4.1 Taxonomie a základní popis

Rod *Mycobacterium* náleží do čeledi *Mycobacteriaceae*. Spolu s rody *Corynebacterium*, *Rhodococcus*, *Nocardia* a *Gordonia* vykazují acidorezistenci vlivem přítomnosti mykolových kyselin, které jsou součástí buněčné stěny. Díky této schopnosti acidorezistence odolávají působením kyselin. Odolnost se projevuje při diagnostickém barvení dle Ziehl-Neelsena, při kterém dochází k zadržování barviva při odbarvování kyselým alkoholem. Čím je mykolová kyselina delší, tím je mykobakterie odolnější vůči odbarvení. Schopnost odolávat kyselým alkoholům se liší podle toho, o jaký druh bakterie se jedná, nebo v jaké růstové fázi se zrovna nachází (Kanabalan *et al.*, 2020).

Mycobacterium tuberculosis je nesporulující, aerobní, grampozitivní a nepohyblivá tyčinka, která má charakteristicky zahnutý tvar s rozměry 0,2-0,6 μm x 1,0-10 μm . Na základě rychlosti růstu dělíme mykobakterie do dvou skupin, konkrétně pomalu rostoucí a rychle rostoucí mykobakterie (Kanabalan *et al.*, 2020).

Vzhledem k morfologii, můžeme pozorovat kolonie buď hladké či drsné, nepigmentované či pigmentované. Tvorbu pigmentů dělíme na pigmenty vytvořené v závislosti na světle (fotochromogeny) či tvořené nezávisle na světle (skotochromogeny). Občas může být přítomný také filamentózní nebo myceliový růst, jenž se i po drobném zásahu do kolonie rozpadá (Solovič a Vašáková, 2019).

1.4.2 Odolnost mykobakterií

Vyhovující faktory pro růst mykobakterií jsou zejména stín, vlhkost a nízké teploty. V zimních či jarních měsících jsou mykobakterie schopné přežít až po dobu 88 dní. Naopak v letních měsících pouze 7 dní a v podzimních měsících v průměru 30 dní. Mezi další způsoby, jak mohou mykobakterie setrávat v prostředí je přežívání v amébách. Mnohé studie prokázaly schopnost mykobakterií jednak pronikat, tak infikovat améby po dobu více jak 60 dní. Mezi jedinečné vlastnosti typické pouze pro *M. bovis* je přenos prostřednictvím mléka. Co se týče přežívání mykobakterií v půdách, doposud není známo mnoho informací. Důvodem je fakt, že infekce touto cestou je velmi nepravděpodobná (Kanipe and Palmer, 2020).

Z hlediska likvidace mykobakterií, je možné použít teploty vyšší než 60 °C po dobu delší než 30 minut. Mikrobicidní účinky má také UV záření, avšak použití metod jako jsou vysušení nebo zmrazení je zcela neúčinné. Oproti ostatním nesporelujícím bakteriím jsou daleko více odolné vůči kyselinám, louhům a dezinfekčním činidlům. Mezi obvykle používané prostředky ke sterilizaci slouží například páry formaldehydu, ethylenoxid nebo peroxid vodíku (tyto činidla jsou pro likvidaci *Mycobacterium tuberculosis* velmi účinné). Látky organického charakteru (například alkoholy), nejsou spolehlivé pro dezinfekci materiálu obsahující bílkoviny, jako je třeba sputum (Solovič a Vašáková, 2019).

Z hlediska odolnosti mykobakterií vůči léčivům, obecně platí, že spolu s rostoucí rezistencí vůči antibiotikům roste také virulence. Proto je potřeba při kontrole odolnosti mykobakterií neopomenout také kontrolu šíření virulence. Tato rezistence bývá spojena především s rezistentními mutacemi společně s horizontálním přenosem genů. Testování lékové rezistence neboli testování antimikrobiální citlivosti je u *Mycobacterium tuberculosis* povinné v případech selhání standardní léčby. Vhodné je také použití k odhalení rezistence u případů tuberkulózy s rizikovými faktory v kombinaci s genotypovými testy (Schön *et al.*, 2016).

Testování lékové rezistence u *Mycobacterium tuberculosis* má dva cíle. Prvním cílem je individuální léčba a prevence případů tuberkulózy a druhým je sledování rezistence na léčiva proti tuberkulóze. Od prvotního použití léků proti tuberkulóze v 1. polovici 20. století byly pozorovány opakované případy relapsu tuberkulózy se vzniklou rezistencí u všech nových účinných léků. Jelikož byly tyto rezistentní kmeny následně přenášeny na pacienty, kteří nebyli léčeni, bylo testování lékové rezistence na *M. tuberculosis* doporučena pro všechny případy tuberkulózy. *M. tuberculosis* rezistentní vůči léčivům, zejména isoniazidu a rifampicinu se vyskytuje spíše u dříve léčených pacientů, než u neléčených pacientů (Schön *et al.*, 2016).

2 Kostní a kloubní tuberkulóza

Ortopedická tuberkulóza tvoří zhruba 5 % všech případů tuberkulózy. Nejčastější formou onemocnění je tuberkulóza páteře neboli spondylitida. Postihnuté mohou být také další velké nosné klouby, jako je kyčel nebo koleno. Mezi výjimečné případy patří například loket, zápěstí nebo kotník. Diagnóza ortopedické tuberkulózy bývá v počátečních stádiích opožděná vzhledem k jejímu pestrému a skrytému projevu společně s pravděpodobností záměny s jinými onemocněními kostí či kloubů. Tato opožděná diagnóza často vede k chronickým bolestem a destrukcím kloubů. Klinické vyšetření bývá doplněné o zobrazovací vyšetření a histopatologické vyšetření. Tato kombinace je schopna nasměrovat cílenou terapii, která spočívá zejména v užívání antituberkulotik. K dosažení výborných výsledků je vhodná také zákrok chirurgický, jako je například drenáž abscesu či artrodéza (Aroca *et al.*, 2019). Tabulka č. 1 uvádí jednotlivé formy mimoplicní tuberkulózy a počet nemocných v roce 2007.

Tabulka 1 Incidence mimoplicní TBC v ČR v roce 2007 (Houšťková a kol., 2009)

Mimoplicní TBC celkem	80 případů
Periferní lymfadenopatie	37 případů
Kostí a klouby	24 případů
Močová a pohlavní soustava	11 případů
Kůže	3 případy
Jiné orgánové soustavy	6 případů

Co se týče vstupu nákazy do organismu, dle studie provedené Rileyem a Wellsem v 50. a 60. letech 20. století bylo zjištěno, že nejpravděpodobnější a zároveň nejčastější je přenos dýchacími cestami. Studie byla provedena vystavením morčat aerosolovým kapénkám od pacientů s plicní tuberkulózou, což u morčat vedlo ke značné konverzi tuberkulinu. Zároveň bylo zjištěno, že k šíření nemoci docházelo také po chirurgických zákrocích, například při resekci tuberkulózních abscesů či po pitvách. Přenos respirační cestou se vztahuje také na *M. bovis* a to nejen při přenosu mezi zvířaty, ale také při přenosu mezi lidmi. Je nutno brát v potaz také šíření nemoci trávicí soustavou. Přenos tuberkulózy trávicí soustavou je znám především u zoonotické tuberkulózy způsobené *M. bovis*. Ve 30. letech 20. století došlo

v Německu k hromadnému nakažení kojenců vlivem kontaminované vakcíny podané perorálně. Z 251 očkovaných onemocnělo 228 dětí, z nichž většině se rozvinulo postižení lymfatických uzlin. Zoonotická TBC se přenáší zejména potravinami, nejčastěji nepasterizovanými mléčnými výrobky skotu. U masa, které je tepelně upraveno nebyl výskyt mykobakterií prokázán (Fellag *et al.*, 2020).

2.1 Klinický obraz

Klinický obraz není zcela význačný. Někteří nemocní nemusí mít zprvu zcela žádné příznaky. Některé symptomy však mohou být velmi nápadné. Pokud se jedná o nejčastější plicní formu onemocnění jsou hlavními příznaky vysoké horečky a silný kašel. Na vyšetření se klade velký důraz, při kterém se dbá především na celkový stav nemocného, zda má také jiná systémová i infekční onemocnění, nebo zda došlo také k proděláním úrazu. Při tuberkulóze pohybového aparátu se vyskytuje takzvaný Pottův trias, což je kombinace abscesu, kyfózy a paraplegie. Nemocný může při rozpuku onemocnění pociťovat malátnost, nechutenství, nenadále úbytky na váze, noční pocení a zvýšenou tělesnou teplotu okolo 37-38 °C. Pacient zprvu pociťuje citlivost až napětí postiženého místa, které však v klidovém režimu, zejména v noci odeznívá. Později však dojde k rozvoji omezení pohyblivosti v kloubech. Pokud dojde k postižení kolene, dochází k semiflexi. U koxitidy neboli tuberkulózy kyčelního kloubu dochází k typickému alfa postavení – abdukce, extenze, zevní rotace, což lze pozorovat na obrázku 1. V pozdějším stádiu dochází k beta postavení – flexe, addukce a vnitřní rotace. Obecně dochází k tvorbě abscesů. Stupně postižení se rozšiřují od synoviální neboli lehké formy až po masivní destrukci s fibrózním či kostním rozkladem, přičemž může dojít také k tvorbě chronického zánětu. V dalším stadiu onemocnění dochází ke spontánní svalové hypotrofii a destrukci chrupavky (Netval a kol., 2007).



Obrázek 1 TBC koxitida levého kloubu (Netval a kol., 2007)

2.2 Diagnostika

2.2.1 Mikroskopické vyšetření

Mikroskopické vyšetření patří mezi základní diagnostické metody k vyhledávání osob s aktivní tuberkulózou. Preparát určený k mikroskopickému vyšetření se zpravidla připravuje z dekontaminovaného vzorku. Výsledek bývá dostupný již následující pracovní den po zpracování vzorku. Tekutý biologický materiál jako je například likvor, je nutné centrifugovat. U materiálu získaného ze tkání je možné provést otiskový preparát. Pokud je nutné provést mikroskopické vyšetření rychle, například při podezření na plicní formu tuberkulózy, vyhledávají se ze vzorku sputa pevné hnisavé vločky a částice, které se poté roztřou na podložním sklíčku. Mikroskopicky se obvykle nevyšetřuje moč a výtěry, například laryngeální. V laboratorní praxi se pro průkaz mykobakteriální infekce používá zejména metoda barvení dle Ziehl-Neelsena, což je tradiční metoda pro detekci a pozorování ve světelném mikroskopu. Preparáty určené pro světelnou mikroskopii obarvené dle Ziehl-Neelsena, se jeví pod binokulárním světelným mikroskopem jako červené tyčinky s různým morfologickým uspořádáním na zeleném či modrém pozadí. Vhodná je také metoda barvení fluorochromy pro pozorování ve fluorescenčním mikroskopu v ultrafialovém světle. Pozitivní preparát se ve fluorescenčním mikroskopu jeví jako zářící tyčinky na tmavém pozadí. Vyšetření fluorescenční metodou je výhodné, neboť umožňuje pozorování bakterií i při menším zvětšení

(200–400x), díky čemuž lze pozorovat větší množství ploch připadajících na jedno zorné pole. Nevýhodou fluorescenčního mikroskopu je v tomto případě nutnost využít i dalších metod diagnostiky z důvodu možného navázání fluorochromů i na jiné buněčné struktury (SPLM, 2014).

2.2.2 Kultivace

Pro růst na pevných půdách vyžaduje většina mykobakterií ke svému růstu zhruba více než jeden týden při ideálních kultivačních podmínkách. Mezi ideální podmínky patří vhodné pH, které poskytuje Löwenstein-Jensenova půda, což je médium složené z živného agaru obohaceného asparaginem, glycerinem, škrobem, malachitovou zelení a vaječnou emulzí. Míra pozitivivity se zde pohybuje mezi 28-87 %. Médium se běžně využívá v klinických laboratořích. Růst bakterií je brán za pozitivní, jestliže se na médiu objeví kolonie s následným potvrzením obarvením dle Ziehl Neelsena. Bio-FM (Bio-Rad spol. s.r.o.) je pomnožování neselektivní médium optimalizované pro rychlý růst mykobakterií. Je obohaceno o vankomycin, kolistin, amfotericin B a barevný indikátor, umožňující detekci kultur. Pozitivita se projevuje zbarvením kultur do tmavě modré až fialové. Výsledky je nutné potvrdit metodou barvení dle Ziehl Neelsena společně s přeočkováním na Löwenstein-Jensenovu půdu. Vhodné je také potvrzení pomocí biochemických testů (Ma *et al.*, 2019).

Při použití zdokonalených kultivačních metod, jako je například radiometrická kultivace BACTEC, trvá kultivace zhruba 2 týdny a míra pozitivivity dosahuje až 90 %. Opět je vhodné zároveň provést také barvení dle Ziehl-Neelsova, histopatologické vyšetření včetně polymerázové řetězové reakce (PCR). Pro správnou diagnostiku je nutné pokusit se získat co nejvíce patologického materiálu z podezřelé tuberkulózní léze. Laboratorní výsledky by se měly interpretovat také s klinickými nálezy (Upadhyaya *et al.*, 2021).

2.2.3 Tuberkulinový kožní test

Tento test, distribuovaný po celém světě, se považuje za standardní z hlediska vyšetření latentní formy TBC. Jedná se o kožní test, jinak zvaný také jako Mantouxova zkouška, díky které zjistíme, zda došlo k infekci jedince mykobakterií. Je doporučen také Světovou zdravotnickou organizací (WHO). Toto vyšetření se uplatňuje v případě styku osoby s infikovaným jedincem nebo před plánovaným očkováním dítěte. Standardní provedení testu je injekční aplikace 0,1 ml tuberkulinového purifikovaného derivátu do levého předloktí pomocí tuberkulinové stříkačky se zkosenou jehlou. Reakce se zpravidla odečítá za 48-72 hodin. Pokud došlo k vytvoření otoku v průměru 5 mm, reakce se hodnotí jako negativní. Průměr vzniklého infiltrátu většího než 5 mm se označuje za pozitivní u lidí, kteří byli v kontaktu s nakaženou osobou onemocněním TBC, dále také u osob, kteří jsou pozitivní na HIV. V poslední řadě jsou zde také řazeny osoby užívající silné dávky kortikosteroidů např. v posledním stadiu selhání ledvin. Velikost kožní reakce 10 mm a více je brána za pozitivní u osob injekčně užívajících drogy, dále u osob jejichž práci lze považovat za rizikovou (laboratorní personál, pečovatelské domy), nebo u jedinců, kteří se navrátili ze země s vyšším rizikem možnosti onemocnět TBC. Pokud nastane vznik otoku, který má v průměru 15 mm a více, lze to považovat za vznik alergické reakce. Takto prudká reakce na Tuberkulin už nebývá důsledkem přechodí vakcinace či přítomnosti mykobakterií v okolí. Existují případy vzniku falešně pozitivní reakce, například pokud byl pacient v nedávně době naočkován vakcínou proti tuberkulóze či onemocněl netuberkulózními bakteriemi. Naopak může dojít i ke vzniku falešně negativní reakce, pokud pacient prošel tuberkulózní infekcí v posledních 10 týdnech nebo pokud má krátce po očkování proti živým virům spalniček či neštovicím. Všeobecně platí, že opakované podávání tuberkulinových kožních testů není rizikové (CDC, 2020).

2.2.4 Imunochemické metody

Infekce tuberkulózou se v současnosti identifikuje také pomocí imunologických testů. Testy uvolňování interferonu gama (IGRA) patří mezi laboratorní testy založené na schopnosti detekovat interferon gama, který je produkován lymfocyty vlivem stimulace specifických antigenů či mitogenů. Komerční testy uvolňování IGRA mohou být nápomocné při diagnostice

infekce *Mycobacterium tuberculosis in vitro*. Využívají se celosvětově díky své vysoké specifitě. Princip spočívá ve využití antigenů kódovaných komplexními, specifickými a odlišnými oblastmi (RD1 nebo RD11), jež chybí většině netuberkulózních mykobakterií včetně všech kmenů *Bacillus Calmette-Guerin*, k navození sekrece interferonu gama. Dostupné jsou dva IGRA testy, konkrétně T- SPOT TB a QuantiFERON-TB Gold test (QFT). T-SPOT TB je test, jehož princip je založený na průkazu specifických efektorových Th1 T-lymfocytů odpovídajících na stimulaci *M. tuberculosis*. Je vhodný pro nepřímou diagnostiku latentní i aktivní infekce, především pokud dojde k nejasným výsledkům po použití testu QFT (Kanabalan *et al.*, 2020).

QuantiFERON-TB Gold test je vysoce citlivý, specifický a pokud dojde k pozitivnímu výsledku, znamená to téměř vždy skutečnou probíhající infekci. Je to jednoduchý krevní test, jež napomáhá odhalení *M. tuberculosis*. Jedná se o novodobou alternativu tuberkulinového kožního testu, oproti kterému je však přesnější. Na rozdíl od tuberkulinového testu je QFT řízený laboratorní test, vyžadující jednorázovou návštěvu pacienta u lékaře a není ovlivněn předešlou vakcinací proti tuberkulóze. Stejně jako tuberkulinový kožní test QFT nezvládá rozpoznat rozdíl mezi latentní a aktivní formou TBC, proto je nutné test používat společně s ostatními lékařskými diagnostickými metodami jako je například rentgenové vyšetření. Stejně jako ostatní diagnostické pomůcky nemůže QTF plně nahrazovat klinický úsudek (SPLM, 2023).

Směrnice Amerického centra pro kontrolu nemocí (CDC) doporučují použít IGRA v takových případech, ve kterých se v minulosti používal tuberkulinový kožní test. Bývá preferovaným testem u jedinců, kteří byli očkováni BCG vakcínou. Jedná se o technologii velice rychlou, navrženou pro klinický screening velkého počtu vzorků, poskytující standardy, kontroly společně s reprodukovatelností testu nezbytnou pro klinickou diagnostiku. Mezi nevýhody však patří příliš velké pořizovací náklady a zákaz použití testů u dětí mladších 5 let. (CDC, 2023).

2.2.5 Molekulárně biologické metody

Využití genetických metod pro přímou detekci *Mycobacterium tuberculosis* ze vzorku biologického materiálu je velice přínosné nejen kvůli vysoké spolehlivosti a přesnosti, ale také kvůli rychlému potvrzení pozitivity či negativity výsledku. K velké přesnosti dochází zejména, pokud je vyšetřován biologický materiál z respiračních cest. Na základě negativního výsledku však nelze onemocnění definitivně vyloučit. Proto je nutné vzorek pacienta vyšetřit také mikroskopicky. Mezinárodní studie potvrdily až 98% citlivost při vyšetření mikroskopicky pozitivních vzorků a 73% citlivost u mikroskopicky negativních vzorků. Na základě těchto zjištění vydala WHO soubor doporučení shrnující využití metod diagnostiky tuberkulózy (SPLM, 2014).

K přesné diagnostice TBC se používají například technologie amplifikace nukleových kyselin (NAT). K dispozici jsou komerčně vyráběné testy, například Amplicor MTB. Testy jsou však náchylné k falešně pozitivním i falešně negativním výsledkům, například v důsledku kontaminace nebo z důvodu přítomnosti inhibičních látek spolu vyloučených ze sputa. Velmi častá je také polymerázová řetězová reakce (PCR), díky svojí vysoké senzitivě a schopnosti detekovat i jednu jedinou mykobakterii v 1 ml roztoku. PCR umožňuje pomnožení DNA nebo jejich fragmentů (genová amplifikace), čímž se řeší problém malého množství mykobakteriálního DNA, k navození pozitivního signálu ve vyšetřovaných vzorcích. Vhodný je také polymorfismus délky restrikčních enzymů (RFLP), jehož analýza vykazuje v případě stejných kmenů stejné znaky. Díky této metodě byl zjištěn rozsah interpersonální transmise i mezi HIV infikovanými pacienty (Wang *et al.*, 2022).

2.2.6 Histologické vyšetření

Pokud nelze uplatnit metody výše uvedené, je možné uplatnit také metodu histologického vyšetření, které se provádí k průkazu specifické granulační tkáně z biologického materiálu. Nejčastěji se odebírají lymfatické uzliny či jiná mimoplicní ložiska. Histologické vyšetření neodliší tuberkulózu od netuberkulózní mykobakteriální infekce. Při ortopedické tuberkulóze se toto vyšetření považuje za doplňkové, ale například u genitální tuberkulózy je diagnóza možná provést jen na základě histologického vyšetření (Zachoval, 2019)

Získání materiálu pro histologické vyšetření ortopedické tuberkulózy je suchá léze. Vzorky lze získat odsátím jehlou nebo peroperační biopsií, která je možná pod kontrolou výpočetní tomografie (CT) či ultrazvukovou kontrolou. Dále lze využít otevřenou a artroskopickou biopsii včetně aspirace tekutiny z abscesů a postižených lymfatických tkání. V případě kostních lézí by měla být biopsie provedena z okrajových oblastí léze, a to z důvodu možného výskytu nekrotické tkáně s nižším počtem mykobakterií v blízkost středu léze. Vždy by měla být současně prováděna také biopsie lymfatických uzlin. Při histologickém vyšetření je pro tuberkulózní infekci charakteristická přítomnost epiteloidní infiltrace, kaseózní nekrózy a Langerhansových ostrůvků. Po získání tkáňových vzorků následuje barvení, mikroskopie, kultivace a molekulárně biologické metody, například PCR (Upadhyaya *et al.*, 2021).

Diagnóza se obvykle stanovuje na základě klasických histologických změn chronického granulomatózního zánětu svědčících pro TBC. Tyto histologické znaky se mohou vyskytovat u různých stavů nebo onemocněních jiných než tuberkulóza. Histologické znaky mohou být atypické, což vede ke značným obtížím a zpoždění v diagnostice. Imunohistochemie s použitím specifických protilátek má potenciál odhalit jakýkoli mykobakteriální antigen a přítomnost neporušené buněčné stěny není podmínkou (Mustafa *et al.*, 2006).

2.2.7 Zobrazovací metody

Celkové zobrazovací metody v případě podezření na tuberkulózu musí vždy zahrnovat rentgenový snímek hrudníku, jelikož hlavní ložisko vyvolávající onemocnění je v plicích. Radiografické změny při ortopedické tuberkulóze jsou nespecifické. Zahrnují periartikulární osteoporózu, kostní eroze s postupným zužováním kloubního prostoru. Mezi charakteristické znaky tuberkulózy patří rozšiřování infekce do kloubu, i přesto že je kloubní prostor při časně tuberkulóze poměrně zachován. Radiologické hodnocení se provádí pomocí Kerriho a Martiniho klasifikace, která je založena na prosté rentgenografii. S postupem času se mohou tvořit také chladové abscesy a dutiny. V pozdních stádiích může dojít také k těžkým destrukcím kloubu s případným vznikem fibrózní či kostní ankylózy. V případě že dojde k pozitivnímu výsledku, je nutné vyšetření s odstupem času opakovat. Velmi výhodné je snímky tvořené s odstupem času také vzájemně srovnávat společně se snímkem fyziologickým. CT vyšetření je schopné zachytit onemocnění již v počátečním stádiu. Poukazuje na kostní změny, jako je například destrukce či sekvestrace (Upadhyaya *et al.*, 2021).

Radionuklidové metody jsou používány při zkoumání různých aspektů tuberkulózy, včetně diagnostiky onemocnění, charakterizace lézí, vývoje onemocnění, prognózy, hodnocení odpovědi na léčbu a předpovědi relapsu. Tato metoda bezesporu přispěla k posunutí znalostí o tomto onemocnění. Nejčastější radionuklidovou technikou je bezesporu pozitronová emisní tomografie (PET). Charakteristickým znakem tuberkulózní léze je granulom. Tento granulom je plný aktivovaných zánětlivých buněk, které zvyšují spotřebu metabolických substrátů, například glukózy, aby tak vyrovnaly metabolické nároky silného zánětu, který tuberkulózu provází. V poslední době jsou testována radioaktivně značená léčiva proti tuberkulóze pro farmakokinetické studie založené na PET ke stanovení koncentrace léčiv ve zdravých tkáních. Zobrazení PET proto hraje pomocnou roli, užitečnou pro diagnózu TBC v případech, kdy není možné získat potřebný biologický materiál, nebo se nepodaří identifikovat *Mycobacterium tuberculosis* z biologických vzorků. Také na snímcích bez zjevných příznaků TBC zobrazených z jiných indikací mohou být patrné léze TBC (Lawal *et al.*, 2022).

Scintigrafie, konkrétně třífázová scintigrafie skeletu nám dokáže vyloučit multifokální ortopedickou tuberkulózu. Toto vyšetření umožňuje také zjištění míry rozsahu poškození měkkých tkání. V poslední řadě je také vhodné zmínit sonografické vyšetření, které nám umožní včasnou detekci abscesů, infiltrátů a výpotku. Magnetická rezonance je obzvláště užitečná v případech časně fáze onemocnění, kdy jsou jednoduché rentgenové snímky neprůkazné. Synoviální ztlustění, eroze a intraoseální absces, včetně abscesu měkkých tkání patří mezi časně nálezy při magnetické rezonanci. Bylo také prokázáno, že v časně diagnostice je magnetická rezonance citlivější než CT a má lepší schopnost zhodnotit integritu chrupavky (Upadhyaya *et al.*, 2021).

2.3 Terapie a případná prevence

Léčba tuberkulózy přináší značné a často se vyskytující nežádoucí účinky. Je zásadní, aby nemocní byli před započatím léčby poučeni o protituberkulózních režimech. Při léčbě tuberkulózy je potřeba dodržovat určité zásady včetně přísného léčebného režimu, aby se snížila pravděpodobnost rozvoje rezistence na léky. Pokud je léčba správně vedená a řádně dodržovaná, může zajistit trvalé vyléčení a zabránit recidivě v pozdějším věku. Mezi standardní a moderní léčbu patří především užívání čtyřkombinace antituberkulotik dle určitých léčebných režimů. Před zahájením léčby je nutné pacienta podrobit funkčním jaterním testům kvůli riziku

vzniku hepatitidy. Pokud by měl pacient funkční výsledky kritické, bylo by nutné léčebný režim antituberkulotiky přerušit. Nepřiměřené a neúplné léčebné režimy vedou ke vzniku rezistentních kmenů *Mycobacterium tuberculosis* (Pallett and Houston, 2021).

Ortopedická TBC, tedy tuberkulóza kostí a kloubů je v podstatě založená na léčbě operační a konzervativní. Mezi konzervativní léčbu patří léčba antituberkulotiky, která jsou nutná podávat ve správných dávkách a kombinacích a dále také imobilizace, observace a rehabilitace. Doba potřebná k vyléčení se od 60. let 20. století výrazně snížila. Z původních dnes již těžko představitelných 24 měsíců se léčba zkrátila na 6-12 měsíců. Celková léčebná doba je podmíněna rozsahem postižených orgánů, případných vedlejších onemocnění a na výsledku tuberkulinového testu citlivosti (Kolek a kol., 2017).

2.3.1 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba přispívá k léčbě mimoplicních forem tuberkulózy v malé míře a je spíše využívána až v pozdějších formách spojených s komplikacemi léčby. Chirurgický vývoj léčby byl započat již v 19. století formou kolapsoterapií či vyvolaným pneumotoraxem. Pokud některá z těchto metod nezabírala, prováděl se zákrok zvaný torakoplastika, který spočíval v odstranění několika žeber vedoucích k dolehnutí hrudní stěny a plicí a k omezení prokysličení zasažené plicí. S následným rozvojem rentgenového vyšetření ve 20. století byla léčba více cílená se zaměřením na resekci postižených částí těla (Šafránek a kol., 2017).

2.3.2 Reimplantace endoprotézy

Reimplantace totální endoprotézy lze považovat za velmi častý výkon při léčbě tuberkulózy kyčelního kloubu. Reimplantace endoprotézy je vhodná, vyvine-li se u pacienta velmi bolestivá a invalidizující artritida konečného stádia. U pacientů, kteří podstoupili tento zákrok zhruba 2-6 let od ukončení léčby antituberkulotiky, byly pozorovány vynikající výsledky. Až na některé výjimky nejsou pozorovány žádné komplikace spojené s operací. Při volbě implantátu je nutné brát v potaz věk pacienta společně s kvalitou kosti po tuberkulózní infekci. Celosvětově přibývají zprávy, že kovové implantáty mohou být bez obav použity při tuberkulózních lézích. U starších pacientů se upřednostňují endoprotézy cementové. U mladších

nemocných se volí raději endoprotézy bezcementové. Co se týče pooperační péče, je doporučeno, aby byl pacient co nejdříve mobilizován. Předpokládá se, že mobilizace za pomoci rehabilitačních pomůcek vede k dobrým a funkčním výsledkům (Gautam *et al.*, 2021).

2.3.3 Antituberkulotika

Mezi nejvýznamnější antituberkulotika (AT) spadá bezesporu rifampicin. Jedná se o širokospektrální antibiotikum s bakteriocidními účinky s výraznou účinností proti bakteriím, chlamydiím a legionelám. Podstata baktericidního charakteru spočívá v blokaci DNA dependentní RNA polymerázy. Protože po aplikaci rifampicinu dochází k rychlému vzniku rezistence, nesmí být nikdy užíván jako léčivo samostatně. Základní dávkování je pro dospělého 10 mg/kg. Nejčastěji se užívá perorálně na lačno. Dobře se vstřebává, takže k maximální sérové hladině dochází zhruba za 1–3 hodiny. Z 10–20 % se distribuuje také do cerebrospinálního moku, což je pro léčbu tuberkulózy považováno za dostačující. Vstřebává se dobře také do tělních tekutin či tkání (Wallenfels a kol., 2018). Jedná se o lék objevený v roce 1966. Hlášený výskyt nežádoucích účinků spojených s rifampicinem je poměrně nízký. Gastrointestinální reakce jako je například nevolnost, zvracení, křeče v břiše a průjem lze zmírnit, pokud je lék podáván současně s jídlem. Nežádoucí účinky lze pozorovat zhruba u 12 % pacientů léčených TBC a to pouze během prvního měsíce léčby. Vyskytovat se mohou také mírné dermatologické reakce jako je zarudnutí kůže, svědění nebo vyrážky. Velmi vzácně se může vyskytovat také trombocytopenie, ke které může nastat z důvodu vazby komplexu léčiva a protilátky na krevní destičky, čímž dochází k jejich zániku. Rifampicin také může způsobit zbarvení moči, slz a sputa. Také kontaktní čočky pacienta mohou být trvale zbarveny. Rifampicin také vylučuje bilirubin což vede k nekonjugované hyperbilirubinémii nebo žloutence, aniž by došlo k poškození jater (Combrink *et al.*, 2020).

Dalším vhodným antituberkulotikem je izoniazid, neboli hydrazid kyseliny izonikotinové je syntetickým analogem pyridoxinu. Stejně jako rifampicin má baktericidní účinky a je užíván u všech forem plicní i mimoplicní tuberkulózy. Také je potřeba ho užívat v kombinaci s ostatními AT kvůli rychlému nástupu rezistence. Pouze při profylaxi je zde povoleno samostatné užívání. Isoniazid se také užívá perorálně a je velmi rychle vstřebatelný. Je zde potřeba hlídat stravovací návyky, protože pokud dojde k nadbytku například sacharidů

v potravě, dojde k výraznému zpomalení celého průběhu vstřebávání. Obvyklá denní dávka je v průběhu iniciační fáze u dospělého 5 mg/kg, kdy k maximální hladině v krvi dojde asi po 1–2 hodinách. V průběhu fáze pokračovací je typická dávka pro dospělého 15 mg/kg dvakrát až třikrát týdně s maximální dávkou 900 mg/týden. Do centrální nervové soustavy (CNS) proniká relativně dobře. Proniká také do mateřského mléka nebo přes placentu. Nevyskytují se zde žádné nežádoucí účinky, pokud nedochází k nadměrným dávkám léčiva. Proto se izoniazid považuje za velmi dobře tolerovaný z hlediska dlouhodobé léčby (Solovič a Vašáková, 2019).

Ethambutol patří mezi syntetické antimykobakteriální přípravky. Mechanismus účinku je založený na průniku do mykobakterií s následným potlačením multiplikace interferencí se syntézou RNA. Běžná denní dávka je při léčbě 15 mg/kg v jedné dávce. Pokud se jedná o přeléčené pacienty, je vhodná dávka 25 mg/kg denně přibližně dva měsíce. Poté se dávka ustaluje opět na 15 mg/kg. Ethambutol je nevhodný podávat dětem mladších třinácti let. Co se nežádoucích účinků týče, nejzávažnějším je bezesporu retrobulbární neuritida postihující zrakové centrum. Postižení se projevuje na jednom či obou očích v podobě červenoželené barvosleposti, snížením zrakové ostrosti a periferním skotomem. Rozsah postižení zrakového aparátu je závislý na délce léčby a na velikosti dávek. Než dojde k zahájení léčby je proto nutné chodit pravidelně na kontroly za oftalmologem. Zhruba padesáti procentům se vidění obvykle vrací do původního stavu. Do méně častých nežádoucích účinků patří například zmatenost, kovová pachuť a halucinace (Wallenfels a kol., 2018).

Streptomycin byl v minulosti považován za antituberkulotikum řadící se do 1. linie spolu s kyselinou paraaminosalicylovou. Dnes se však řadí mezi antituberkulotika 2. linie kvůli menší efektivitě a vyšší toxicitě pro pacienta. Jeho počáteční široké používání vedlo k brzkému vzniku rezistence, což velmi brzo způsobilo omezení jeho klinické využitelnosti. Streptomycin je aminoglykosidové antibiotikum s rychle nastupujícím baktericidním účinkem. Užívá se intravenózně. U dospělých se dává zhruba 750-1000 mg/kg a u dětí 15-20 mg/kg. Nežádoucí účinky jsou nejčastěji projevy nefrotoxicity (proteinurie, albuminurie) a ototoxicity (závratě, vertigo) (Cohen *et al.*, 2020).

Linezolid je širokospektré antibiotikum, které je ze skupiny oxazolidinonů, jež prokazuje potenciální aktivitu proti tuberkulóze. Linezolid má velkou biologickou dostupnost a nezpůsobuje zkříženou reakci s ostatními léky proti tuberkulóze, které byly povoleny Úřadem pro kontrolu léčiv. Díky těmto vlastnostem je toto antibiotikum vhodnou

volbou pro léčbu TBC. Linezolid je bakteriostatické antibiotikum, které zabraňuje biosyntéze bílkovin tím, že se váže na 23S ribozomální RNA bakterií a porušuje vazebné místo RNA (Khan et al., 2023).

2.3.4 Rehabilitace

Ke konzervativní léčbě zcela neodmyslitelně patří také léčba rehabilitační. Už před přijetím na chirurgické oddělení mimoplicní tuberkulózy jsou pacienti různě dlouhou dobu hospitalizováni na konkrétním oddělení dle místa postižení. Proto se prvotní imobilizace určuje zhruba na 2 měsíce. Po započetí reparačních procesů nastává prvotní fáze mobilizace pacienta. Po prvním vstupním vyšetření nastává lékařem zvažovaná indikace možné rehabilitační terapie dle klinického nálezu a výsledku zobrazovacího vyšetření. Základem rehabilitační léčby je léčebná tělesná výchova, která podle klinického statusu pacienta začíná na lůžku a pokračuje postupnou mobilizací využívající početné rehabilitační pomůcky. Podstata rehabilitace se zakládá v nastavení klidového režimu, společně se snahou o zvládnutí běžných denních činností. Doporučuje se kombinovat rehabilitace společně s léčbou medikamentózní. Pokud je to možné, vyhovující jsou také pravidelné procházky na čerstvém vzduchu s omezením pobytu na slunci, které má kontraproduktivní účinky na léčbu antituberkulotiky. Dále prospívá také výživná strava a pravidelný spánek. Mezi dostupné rehabilitační metody patří například mobilizace páteře a periferních kloubů, kondiční cvičení, dechová gymnastika společně s nácvikem soběstačnosti běžnými denními pracemi (Solovič a Vašáková, 2019).

2.3.5 Vakcinace

Je prokázáno, že BCG vakcinace poskytuje ochranu před infekcí a progresí onemocnění. Jedná se o jednu z nejvíce využívaných vakcín, která je známá téměř 100 let. Ve většině zemí je stále velmi vzácná kvůli vysokým nákladům na pořízení vakcíny. O vlivu očkování BCG vakcínou na děti a dospívající se neustále vede diskuse. Existuje několik nevyřešených otázek týkajících se této vakcinace. Není zcela jasné, zda vakcína zcela chrání očkováného před plicní formou tuberkulózy. Délka ochrany zůstává kontroverzní. Běžná délka účinnosti vakcíny se odhaduje zhruba na 15 let (Setiabudiawan *et al.*, 2021).

Jedná se o lyofilizovanou glutamátovou vakcínu. Složení tvoří dvě složky, první je živá atenuovaná kultura a druhá je ředidlo používané k rekonstituci vakcíny. Byla předběžně kvalifikována 1. ledna 1987 a dodávána prostřednictvím agentur OSN. Co se týče hodnocení nežádoucích účinků, nejsou doložené žádné důkazy o změně bezpečnostního profilu vakcíny. Dle WHO je případný dopad na bezpečnost zanedbatelný a přínos očkování BCG s lyofilizovaným glutamátem výrazně převyšuje rizika, ke kterým by mohlo dojít při přerušení očkování proti tuberkulóze (WHO, 2023).

BCG jakožto živá atenuovaná vakcína může při nitrokožní aplikaci vyvolat lokální nežádoucí účinky, jako je například precitlivělost v místě vpichu, tvorbu abscesů či regionální hnisavá lymfadenitida. Ojedinele tyto účinky vyžadují chirurgický či lékařský zákrok. Regionální hnisavá lymfadenitida postihuje zejména kojence do jednoho roku, kteří mají zpravidla genetický či získaný imunodeficit. Riziko představuje obvykle 5 případů na 1000 obyvatel, z toho nejčastěji postihuje děti s HIV infekcí. Doporučuje se, aby novorozenci, kteří jsou nakaženi HIV, byli očkováni pouze v případě, pokud podstupují kvalitní a stabilní antiretrovirovou léčbu. V místech vysokého výskytu onemocnění virem HIV se automaticky novorozenci, kteří jsou zdraví, očkují jednou dávkou BCG vakcíny. Toto očkování patří celosvětově mezi jednu z hlavních příčin mortality dětí s primárními imunodeficity. Obecná mortalita je zhruba 50 % a více. Mezi rizikové faktory patří například kombinovaná imunodeficiencie. BCG lze aplikovat také intravezikálně, tedy přímo do močového měchýře, při léčbě karcinomu močového měchýře. I v těchto případech vznikají nežádoucí účinky jako je cystitida, prostatitida či infekce ledvin. Terapie při nežádoucích účincích spočívá v protituberkulózní léčbě trávající 9 měsíců (Lange *et al.*, 2021).

2.3.6 Nutriční podpora

Jedná se o doplňkové léčebné opatření, jejímž cílem je poskytnutí potřebných živin a dalších složek výživy, jako jsou minerální látky a vitaminy v potřebném množství dle potřeby organismu. Vlivem onemocnění tuberkulózou dochází k vyčerpání až deficitu nejen makroživin potřebných k získání energie, ale také specifických mikronutrientů jako je železo, zinek či vitaminy A, D, B6 nebo kyselina listová a které nelze doplňovat v průběhu nemoci jinak než suplementy. Kombinace vitamínu A se zinkem zvyšují účinnost léčby. Nutný je také přísun tekutin, nejlépe minerálních vod, které pomohou vyrovnat deficit minerálních látek chybějících

z případného pocení či zvracení. K orientačnímu hodnocení se využívá validační nutriční screening ve spolupráci s nutriční terapeutkou. Pro obnovení tkání je vhodné doplňovat potraviny s vyšším obsahem cholesterolu, denně doplňovat alespoň 500 gramů ovoce a zeleniny společně s jogurty a mlékem. Vhodné je také obden podávat červené maso a vnitřnosti pro značný obsah železa a vitamínu B12 (Kolek a kol., 2017).

Před objevem streptomycinu byl hojně využíván pro léčbu tuberkulózy olej z tresčích jater obsahující vitamin D3 společně s vystavováním pacienta slunečnímu světlu nebo UV záření. Vitamin D je sekosteroid jehož hlavní úlohou je regulace metabolismu vápníku a kostí. Proto je nazýván jako faktor proti křivici. Genetické polymorfismy v receptorech pro vitamin D určují náchylnost nebo ochranu proti TBC. Vitamin D zabraňuje poškození tkání a zvyšuje cytoplazmatickou expresi proteinů regulující vápník. Již zmíněné mikroživiny svými imunomodulačními účinky řídí patogenní a zánětlivé cesty. Za účelem eliminace mykobakterií vyvolávají imunitní buňky hostitele toxicitu kovů tím, že zvyšují koncentraci iontů kovů tím, že zvyšují koncentraci iontů ve svých fagozomech obsahujících mykobakterie. Mezi nejdůležitější mikronutrienty patří železo a zinek. Železo se podílí na klíčových buněčných procesech, jako je přenos elektronů při dýchání a enzymová katalýza v centrálním metabolismu (Periyasamy *et al.*, 2020). Dle studie provedené v roce 2009 je zjištěno, že hladina zinku v séru se snižuje s věkem a infekcí tuberkulózou, ale opětovně se v séru zvyšuje již po dvou měsících při léčbě antituberkulotiky (Ghulam *et al.*, 2009).

2.3.7 Recidiva

Pravděpodobné znovu vzplanutí nemoci souvisí nejčastěji buď se selháním primární léčby nebo jejím přerušením a nedodržením léčby. Selhání léčby mohou způsobit například staří či přidružené nemoci, pyogenní superinfekce, imunodefekt či nesprávná diagnostika. Pro recidivu je typický projev již dříve popsanych subjektivních potíží (WHO, 2023).

3 LOKALIZACE

3.1 Spinální tuberkulóza

Spinální tuberkulóza charakterizuje postižení jakéhokoli úseku páteře, jako jsou obratle, meziobratlové ploténky, dřevě či meningy. Představuje až 50 % celkových případů ortopedické tuberkulózy a je tak nejčastější lokalizací ortopedické tuberkulózy. Páteřní tuberkulóza je v rozvojových zemích častým onemocněním a hlavní příčinou mortality spojené s kostní dřevě (Salvador *et al.*, 2020).

Zasažení páteře tuberkulózním onemocněním je vždy sekundární vznikající v důsledku hematogenního šíření mykobakterií z primárního místa. Nejčastěji dochází k postižení torakolumbálního, neboli hrudního spojení. Možné je také postižení epidurálního prostoru či přilehlých měkkých tkání. U tuberkulózy páteře se projevují čtyři způsoby postižení obratlů. První je tzv. paradiskální typ, kdy jsou v důsledku arteriálního přenosu infekce postiženy obratle, které přiléhají k meziobratlové ploténce. Tento typ je nejčastější. Druhý, centrální typ postihuje obratle v důsledku bezchlopňového paravertebrálního plexu. U třetího typu dochází k šíření infekce pomocí předního podélného vazy. Čtvrtý a zároveň poslední typ projevující se zasažením zadního elementu páteře patří mezi vzácné a je zapříčiněno rozšířením infekce přes zadní vertebrální žilní plexus. Tento typ tuberkulózy mívá zákeřný začátek s dlouhotrvající anamnézou. Mezi klinické projevy patří nejčastěji bolesti zad. Horečka, malátnost, nechutenství a hubnutí vyskytující se zejména u plicní formy zde nejsou zcela typické. Při komplikacích lze pozorovat také deformity, nestability či neurologické deficity. Pokud se u pacienta nevyskytují žádné konstituční příznaky, lze hovořit o formě atypické. Pro diagnostiku spinální tuberkulózy se využívá PCR společně s histologickým vyšetřením. Mezi zobrazovací metody patří například CT vyšetření či magnetická rezonance (Kubihal *et al.*, 2021).

3.1.1 Kazuistika č. 1

41letý muž popisující neustávající bolesti bederní páteře byl přijat na ortopedickou ambulanci. Bolest chronicky přetrvávala po dobu 5 měsíců, zhoršovala se při chůzi a neustávala ani při odpočinku. V minulosti nebyl pacient vystaven tuberkulóze. Byl testován také na HIV s negativním výsledkem. Na základě těchto příznaků byla pacientovi provedena magnetická

rezonance, která odhalila přítomnost levostranného paraspinalního abscesu v oblasti obratlového těla L3. Po tomto nálezu byl pacient převezen na operační sál a podroben celkové anestezii. Byl proveden kožní řez, který potvrdil výskyt abscesové dutiny v oblasti již zmíněného obratle společně s výrazným kaseózním materiálem. Pacientovi bylo odsáno co nejvíce kaseózního materiálu společně s celkovým odstraněním kaseózní tkáně. Pooperačně byla pacientovi zavedena antituberkulotická medikace. Třetí den po operaci byl pacient propuštěn a po následné kontrole provedené po 6. týdnech byla na základě kultivačního nálezu potvrzena tuberkulóza. Zhruba po 9. měsících medikamentace a následné kontrole se pacient jevil jako asymptomatický. Po následném krevním vyšetření, které se pohybovalo v normálních mezích, byly pacientovy vysazeny antituberkulotika. Pacient byl hodnocen jako vyléčený (Kelly *et al.*, 2020).

3.2 Tuberkulóza kolenního kloubu

Tuberkulóza kolen patří společně s páteří a kyčelním kloubem k nejčastěji zasaženým místem tuberkulózou s podílem zhruba 15 %. Zánět bývá lokalizován především v tibií, hlavičce fibuly a patele s následnou perforací do kolenního kloubu. Systémové příznaky jako je především anorexie, hubnutí, noční horečky se vyskytují zhruba u 20-30 % případů. Lokálním příznakům dominuje bolest a citlivost. Při pokročilé artritidě dochází také k omezení hybnosti. Klasický rentgenový snímek bývá neprůkazný. Běžně se u tuberkulózní artropatie vyskytují tři rentgenologické znaky, které se označují jako Pheemisterova triáda, která zahrnuje juxta-artikulární osteoporózu, periferní kostní erozi společně s postupným zužováním nitrokloubního prostoru. Objektivní abnormality jsou při počítačové tomografii odhaleny dříve než při běžném rentgenovém vyšetření. Je proto více přesná pro diagnostiku a hodnocení posouzení léze. Diagnóza bývá opožděná vlivem nespecifických klinických a radiologických příznaků. Ideálním standardem pro diagnózu TBC kolenního kloubu je detekce mykobakterií pomocí Ziehl-Neelsenova barvení při mikroskopii a kultivaci z kosti, synovie, měkkých tkání nebo synoviální tekutiny. Histologické vyšetření s izolací kaseifikujících granulomů má rovněž významnou hodnotu pro diagnózu. Histologické vyšetření má vyšší citlivost než mikrobiologické testy a může tak potvrdit diagnózu až v 80 % případů. Léčba TBC kolene je obvykle stejná jako u plicní formy tuberkulózy. Volí se čtyřkombinace antituberkulotik (Zendeoui *et al.*, 2022).

3.2.1 Kazuistika č. 2

Muž 31 let byl přijat na ambulanci se stížnostmi na otok a zarudlou kůži pravého kolene, které se projevovaly od roku 2013 společně s občasnými bolestmi. Bolest se zhoršovala při námaze, aniž by byly zjištěny respirační potíže. Příznaky nočního pocení se neprojevíly, pacient však během jednoho měsíce zhubnul 3 kg. Kontakt s pacienty nakaženými TBC nebyl prokázán, ale v roce 2012 u pacienta došlo k úrazu, při kterém si pacient poranil stejnou nohu. V rodné anamnéze také nebyly zjištěny žádné abnormality. Pacientovi byla v roce 2013 diagnostikována akutní infekce s malignitou jako diferenciální diagnózou. Pacient zvolil alternativní léčbu v podobě masáží a bylinných léků, přičemž se jeho stav postupně zhoršoval. Po pěti letech takovéto léčby bylo u pacienta patrné pouze zhoršení příznaků společně se zvýšením frekvence bolesti. Končetinou nebylo možné pohnout. Rentgenový snímek hrudníku prokázal také infiltraci v obou horních lalocích plic. Z rentgenového vyšetření kolene již byla patrná destrukce kolenního kloubu, přičemž v roce 2013 byla pouze zúžená kloubní štěrbina. Vlivem ignorování nemoci došlo k výskytu lytických lézí na fibule i tibii. Magnetická rezonance poukázala na přítomnost abscesu v zadní části kolene. Krevní vyšetření bylo zcela v normě. V roce 2018 byla pacientovi provedena synovektomie, což je odstranění kloubní výstelky. Pozdější histologické vyšetření odhalilo přítomnost granulomu, lokalizované fibrózy včetně nekrózy. Tyto nálezy jednoznačně potvrdily přítomnost tuberkulózy. Pacientovi byl předepsán isoniazid, rifampicin, ethambutol a streptomycin denně po dobu 2 měsíců. Poté léčba pokračovala isoniazidem a rifampicinem po dobu 9 měsíců. Po 8 měsících od zahájení léčby bylo pozorováno zlepšení. Po 1 roce od ukončení léčby nevykazoval pacient žádné klinické projevy. Omezení hybnosti však bylo neustále přítomné, proto byla pacientovy doporučena rehabilitace (Soeroso *et al.*, 2020).

3.3 Tuberkulóza kyčelního kloubu

Tuberkulóza kyčelního kloubu je velmi oslabující onemocnění, způsobující rozsáhlou degeneraci chrupavky, jejíž destrukce vede k následné bolestivé artritidě kyčelního kloubu. Patří mezi sekundární onemocnění, které lze vzhledem ke svojí přirozené anamnéze a hlubokému umístění v oblasti kyčelního kloubu těžce diagnostikovat. Pokud je tuberkulóza neléčená, vyústí k invalidizující artritidě s omezením denních aktivit a obživy. Kyčel

je po páteři nejběžnějším místem vzniku ortopedické tuberkulózy. I přes všechny pokroky ve výzkumných technologiích je tento druh tuberkulózy velmi obtížně léčitelný. Opožděná diagnóza vede k častým deformitám i přes kvalitně probíhající léčbu. Mezi těžké deformace patří například hrubá destrukce hlavice femuru, zkrácení končetiny s fibrózní či kostní ankylozou. Na začátku onemocnění se zejména u dětí často rozvíjí svalová kontraktura v kyčelním kloubu, což je tzv. postavení alfa. V pozdním stádiu, kdy dochází ke zmnožení vaziva a osifikaci měkkých tkání za vzniku kostní ankylozy přechází postavení do tzv. postavení beta. Kyčelní tuberkulóza představuje zhruba 15-20 % všech případů tuberkulózy kostí a kloubů, jedná se tak o druhou nejčastější lokalizaci ortopedické tuberkulózy. Z pohledu historické léčby této formy tuberkulózy byla hojně využívána excizní artroplastika a artrodéza. Tyto metody však nesou spoustu nevýhod představující velký zásah do organismu v podobě úplného odoperování hlavice femuru, což vedlo k nestabilitě kloubu včetně zkrácení končetiny. V dnešní době se nejvíce uplatňuje reimplantace endoprotézy. Mezi klinické projevy TBC kyčelního kloubu patří noční pocení, úbytek na váze, bolestivost a citlivost postiženého místa s poruchou pohyblivosti. Podobně jako u spinální tuberkulózy, i zde se diagnosticky uplatňuje PCR, magnetická rezonance či CT (Gautam *et al.*, 2021).

LEKARSKÁ ZPRÁVA - NALEZ

Označení útvaru, odd., pracoviště _____ pro _____

Příjmení, jméno _____ rok nar. _____ č. prot. _____
 Klin. dg. _____ Provedeno vyšetření _____ dne _____

1946
18. ledna 1991

Ve 12 letech léčena pro spec.coxitidu levého kyč.kl. v "šumberku", brala antituberkuletika asi po dobu 2 let, pův. m.Perthes kompl. spec. procesem, nyní bez obtíží, omezení funkčné chůze, bolest v kyčli jen při zatížení, nehubne, chuť k jídlu dobrá

lin: pokleповě velký trochanter vprave nebel., vlevo rovněž nebel., LDK skrat e 3 cm, jinak hybnost dx S - -110, T 20-0-20, R při 90 st v kol.kl. 30-0-20, hybnost vlevo - -90, T 10-0-0, rotace 0

RTG: vprave hlavice sférická, dobře kryta acetabulem, kl. štěrbiná lehce úžší, vlevo hlavice náránikové typu, krátky krček femuru, v subluxačním postavení se zašlou kl. štěrbinou v místě kontaktu hlavice s acetabulem, drobná cystická projasnění v def. hlavici

Stp. coxitispec. ante XXV annes l.sin cum abrevatio extr. inf.l.sin de 3 cm, Coxarthrosis bil.gr.grav.l.sin def.

Dep. kondiční cvičení, udržet daný rozsah a zabránit snižování rozsah hybrid vprave, vhodné zvýšení obuvi podpatěnku do boty a dále platformu aspoň o 1,5 cm, další ke za roky, při obtížích ana, getika a mastixitika antiarthritika

SEVT - 14 144 0 1/82

MUDr. Marie Ovaráčková TZ 4/44-975-81
 dvařáckovánek

Obrázek 2 Originální lékařská zpráva, zdroj vlastní

3.4 Tuberkulóza karpu

Tuberkulóza zápěstí je vzácná. Ze všech tuberkulóz skeletu tvoří méně než 1 %. Nejčastěji se projevuje bolestivostí, otokem a vznikem abscesů. Pokud však k postižení dojde, bývají zasažené všechny kloubní plochy zápěstních kůstek. Důsledkem postižení této oblasti bývá omezení v pohybu společně se neustávající bolestí. Tato forma nejčastěji postihuje děti mladší 5 let. Proto je velmi pravděpodobné, že nastane také omezení v růstu rukou včetně deformity. Zobrazovací vyšetření zpravidla prokáže nedostatečně ohraničené léze či dutiny s minimální sklerózou. Může dojít také k revmatoidnímu postižení a zmenšením kloubního prostoru. Pokud u dětí dojde k prodloužení v započetí léčby, která je delší než 10 týdnů, je pravděpodobné, že dojde k selhání léčby. Antituberkulózní terapie společně s kyretáží vede k vynikajícím výsledkům. Pokud dojde konkrétně k postižení prstů, bývá jich obvykle zasaženou více najednou (Agarwal, 2020).

3.4.1 Kazuistika č. 3

Osmiletý chlapec byl hospitalizován s bolestí a otokem pravého zápěstí. Byl podvyživený a bez chuti k jídlu. Zápěstím, které přetrvávalo v poloze 20 stupňů, mohl pohybovat pouze omezeně, přičemž veškerý pokus o pohyb byl velmi bolestivý. Epitrocheální a axilární lymfatické uzliny byly zvětšeny. V minulosti nebyl popsán žádný úraz ani kontakt s nakaženou osobou. Rentgenový snímek hrudníku byl optimální. Na vykašlávání sputa si pacient nestěžoval. Byla provedena kultivace na pyogenní organismy, která byla negativní. Následná PCR však potvrzuje přítomnost *Mycobacterium tuberculosis*. Pacientovy byla nasazena léčba v podobě čtyřkombinace antituberkulotik, společně s fixací zápěstí za pomoci dlahy. Otok odezněl zhruba do 3 týdnů a citlivost celkově vymizela zhruba za 6 týdnů, proto nemusel být pacient operován. Díky tomuto dobrému průběhu byla chlapci po 3 měsících odebrána dlahy. Po dobu dalších 2 měsíců byl léčen dvojkombinací antituberkulotik, konkrétně isoniazidem a rifampicinem. Po následné půlroční kontrole pacient nepopisoval žádnou bolest. Pohyblivost zápěstí však byla stále omezená (Goel *et al.*, 2015).

3.5 Tuberkulóza nártní kosti

Postižení nohou představuje zhruba 10 % případů ortopedické tuberkulózy. Jedná se tedy o vzácnou formu. Diagnóza bývá často stanovena v pozdním stádiu společně s obtížným izolováním a kultivací. Ke stanovení diagnózy a zahájení léčby obvykle postačují klinické údaje a radiologické snímky, které umožní orientovat se v diagnóze. Pro potvrzení diagnózy je vhodná magnetická rezonance, během které lze zobrazit lytické obrazy erodujících kostí a kloubů. Lytické obrazy se po podání kontrastu periferně zvětšují. Klinické projevy jsou nespecifické, projevující se otokem, kulháním a bolestivostí rezistentní na analgetickou léčbu. Chodilo a podnoží podléhá deformitám. Bolest může být mechanická, zánětlivá či smíšená. Léčba je v zásadě medikamentózní, jejíž délka se předpokládá na 6-12 týdnů. V případě selhání medikamentózní léčby, nebo v případě výskytu píštěl či abscesů se zahajuje léčba chirurgická. K nápravě následků a bolestných deformit se využívá artrodéza (Farhaoui *et al.*, 2023).

3.6 Tuberkulóza loketního kloubu

Loketní kloub bývá postižen přibližně v 1-5 % veškerých případů ortopedické tuberkulózy. Tato forma TBC postihuje především děti a je často součástí hematogenního šíření z primární infekce v jiné části těla. U dalších věkových skupin se TBC lokte šíří různými cestami. Nejčastější je hematogenní či lymfatická. Dále dochází k šíření buď z přilehlého místa nebo přímou inokulací (Upadhyaya *et al.*, 2021).

Laboratorními testy lze odhalit zvýšenou hladinu CRP společně se zvýšenou rychlostí sedimentace. Magnetickou rezonancí lze pozorovat výplň nitrokloubního prostoru lokte a okolí hlavice vřetenní kostí bývá vyplněna měkkotkáňovou hmotou se smíšenou intenzitou signálu. Iniciální biopsií loketního kloubu lze prokázat volné fibrózní těleso (Okuno *et al.*, 2020).

Klinický průběh bývá pozvolný, chronický a nespecifický. Projevy mohou být konstituční nebo lokální. Konstituční příznaky bývají patrné zhruba u 20-30 % případů zahrnující zvýšenou teplotu, ztrátu chuti k jídlu, úbytek hmotnosti a noční pocení. Mezi další příznaky patří bolest, otok a pozvolný úbytek rozsahu pohybu kloubu. Výskyt tuberkulózní dutiny je významným klinickým znakem tuberkulózy, jelikož jiné infekce ji vyvolávají pouze zřídka. Tato dutina je schopna komunikovat s loketním kloubem nebo lymfatickými uzlinami

a může být také vyslána na posterolaterální, laterální, posteriorní nebo i mediální stranu lokte. V počátečním stádiu nemoc vyvolává spasmus svalů v návaznosti dráždění kloubu a ztrátu hybnosti s flekční deformitou. Později nastává destrukce loketního chrupu již se stálou deformitou. Mnohdy může být TBC lokte jedním z míst multifokální tuberkulózy. Častá bývá fistulace s výraznou omezenou hybností. Dochází zde také velmi často k ankylóze s nutností operační korekce postavení. Průměrná lhůta mezi nástupem příznaků a stanovení diagnózy se pohybuje od jednoho týdne do 8 let s prodlevou 13 týdnů. Ve srovnání s jinými klouby se však tento případ může projevit poměrně brzy, protože se jedná o povrchový kloub. Projevy mohou být často zaměněny s jinými patologickými stavy jako je například pyogenní artritida nízkého stupně nebo novotvar. V časných TBC lze projevy zaměňovat také s tenisovým loktem což opět vede ke zpoždění diagnózy. Diferenciálně je potřeba odlišit osteoartrózu, revmatoidní artritidu nebo osteochondrózu. Jako důsledek této formy tuberkulózy může nastat vývoj sekundární osteoartrózy lokte, která vede k výraznému postižení v důsledku bolesti, ztuhlosti a blokády mající vliv na kvalitu života (Upadhyaya *et al.*, 2021).

3.7 Tuberkulóza nohou

Tuberkulóza nohy se vyskytuje zhruba ve 4-8 %. I když je zasažení patní kosti v případech ortopedické tuberkulózy běžné, hlezenní kost bývá zasažena výjimečně. Vzhledem ke skrytým příznakům a nízké intenzitě bolesti bývá přesná diagnóza indikována se zpožděním. Horečka či noční pocení nejsou v tomto případě velmi časté. Citlivost kotníku bez systémové infekce se vyznačuje pozdní léčbou. Doba mezi prvotními příznaky a stanovení diagnózy se pohybuje zhruba v rozmezí 2 měsíců až 1 roku. Zobrazovací znaky při rentgenovém vyšetření se mohou lišit v závislosti na stadiu infekce. Při CT vyšetření lze snadno zaměnit diagnózu za osteochondritidu. Nejvhodnější zobrazovací metodou tedy zůstává magnetická rezonance, jež napomáhá posuzovat signály, synoviální proliferaci včetně edému kostní dřevě. Histologická diagnóza je v těchto případech povinná, aby se zamezilo následkům jako je destrukce kloubu a invalidita (Hanene *et al.*, 2021).

Izolovaná kostní tuberkulóza nohy se zpravidla šíří buď sinusem z kostního ložiska na povrch kůže, nebo přímou inokulací sousedního kloubu nohy. Ke kloubnímu postižení dochází šířením z periartikulárního ložiska a umožňuje, aby nemoc postihla všechny navzájem propojené klouby. Tyto změny vedou ke ztuhnutí nohy a reziduálním deformitám. Laboratorní vyšetření zánětlivých markerů jako je rychlost sedimentace erytrocytů nebo CRP není pro

diagnózu specifické. Lze pozorovat zvýšené hodnoty v případě positivity na TBC v souvislosti se základním zánětem jako u ostatních chorobných stavů jako je například revmatoidní artritida. Dále lze k diagnostice využít také synoviální biopsii a kultivaci, která umožňuje také testování citlivosti rezistence na léky. Proces je však značně nevýhodný z důvodu až 4týdenního růstu mykobakterií. V případě testování na léky proces trvá další 4 týdny. Dojde-li k pozitivním výsledkům při histologickém vyšetření, lze pozorovat kaseózní nekrózu, lymfocyty a velké Langhansovy buňky. Recidiva tuberkulózy nohou byla zaznamenána zhruba v 25 % případů, což vyžaduje dodatečné chirurgické odstranění. Pokud je včas zavedena farmakologická léčba, lze zamezit klinické závažnosti onemocnění a snížit také úmrtnost (Faroug *et al.*, 2018).

3.7.1 Kazuistika č. 4

Pětiletá dívka trpěla bolestmi, otokem a funkční poruchou levého kotníku. Při prvním přijetí na oddělení pacientka nevykazovala známky traumatu či horečky, byl zaznamenán pokles hmotnosti o 5 kg. Při klinickém vyšetření se pacient projevoval bolestivým edematózním kotníkem. Biologické vyšetření poukázalo na mírné zvýšení sedimentace erytrocytů, CRP však bylo v normě. Hyperleukocytóza také nebyla zpozorována. Na rentgenovém snímku kotníku byl zachycen lytický obraz zadní části hlezenní kosti. Byl proveden také rentgenový snímek hrudníku, který nevykazoval žádné změny. CT vyšetření kotníku prokázalo přítomnost špatně ohraničeného osteolytického výběžku levé hlezenní kosti. Největší přínos v diagnostice měla magnetická rezonance, která poukázala na přítomnost agresivního výběžku, který naznačoval osteosarkom. Po provedení biopsie a kyretáže byl odhalen epiteloidní buněčný granulom bez přítomnosti kaseózní nekrózy. Pacientka byla léčena použitím čtyřkombinace antituberkulotik po dobu 2 měsíců a následnou dvojkombinační léčbou po dobu 12 měsíců s příznivým vývojem. Po 12 měsících léčby antituberkulotiky byla pacientka schopna chůze bez bolesti. Následující rentgenové snímky kotníku potvrdily zahojení hlezenní kosti (Abbaoui *et al.*, 2022).

ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo zpracování literární rešerše zaměřené na popis komplexu *Mycobacterium tuberculosis* vyvolávající onemocnění TBC, společně s charakteristikou onemocnění, popisem klinických obrazů a vhodných metod diagnostiky s možnou léčbou. Bylo prokázáno, že *Mycobacterium tuberculosis* komplex využívá jako vstupní bránu především plíce, díky nimž se poté krevním řečištěm dostává do celého těla. Lékař se v dnešní době velmi výjimečně setkává s případy kostní či kloubní tuberkulózy. Z důvodu snížení počtu nakažených a zrušení povinného očkování, bývají příznaky často chybně zaměňovány s jinými onemocněními. Při současné zvýšené migraci v rámci Evropské unie, ale i celosvětově, dochází opětovně k postupným nárůstům počtu nakažených.

Dalším cílem práce bylo popsat a objasnit některé možné lokalizace kostních a kloubních forem tuberkulózy společně s odpovídajícími kazuistikami. Z výsledků je patrné, že nejčastěji lze lokalizovat onemocnění v oblasti páteře. Druhým nejčastějším místem napadení je poté kyčelní kloub nebo také kloub kolenní. Mezi neobvyklé a výjimečné formy patří například kosti rukou či nohou, jako je například kost hlezenní, patní nebo nártní.

Z vyhodnocení jednotlivých metod diagnostiky má největší přínos bezesporu zavedení testu QuantiFERON-TB Gold test. Je třeba brát v potaz, že pozitivní QNT svědčí o infekci pouze *Mycobacterium tuberculosis* a ne mykobakteriemi. Tento test má vysokou citlivost u artikulárních forem ortopedické tuberkulózy.

Nejvhodnějšími antituberkulotiky pro léčbu je zejména kombinace rifampicinu s isoniazidem. Antituberkulotika v kombinaci s klidovým režimem velmi výrazně zvyšují možnost úspěšné léčby. Pokud pacienti dodržují přesné léčebné postupy, je velmi pravděpodobné, že se riziko recidivy razantně sníží. Pokud však léčebné postupy dodržované nejsou, riziko recidivy stoupá.

POUŽITÁ LITERATURA

ABBAOUI, S.; HASSAN, H.; BELAHCEN, M. Tuberculosis of talus: A case report. *International journal of surgery case reports* [online]. 2022, **95** [cit. 2023-06-22]. ISSN 22102612. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijscr.2022.107208

AGARWAL, A. Paediatric osteoarticular tuberculosis: A review. *Journal of clinical orthopaedics and trauma* [online]. 2020, **11**(2), 202-207 [cit. 2023-06-22]. ISSN 09765662. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcot.2020.01.005

CASTAÑO A., CALABUIG MUÑOZ E., COMAS ESPADAS, I. a GIL-BRUSOLA I. Tuberculosis of the elbow: A rare form of presentation of extrapulmonary tuberculosis. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica (English ed.)* [online]. 2019, **37**(8), 550-551 [cit. 2023-06-22]. ISSN 2529993X. Dostupné z: doi:10.1016/j.eimce.2018.08.003

Centres for Disease Control and Prevention; IGRAs- Blood tests for TB infection fact sheet [online]. CDC, 2016 [cit. 9.6. 2023] Dostupné z: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/igra.htm>

Centres for Disease Control and Prevention Tuberculin skin testing [online]. CDC, 2020 [cit. 30.5. 2023] Dostupné z: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm>

COHEN, K.; SCOTT, K.; MUNSAMY, V.; MANSON, A.; EARL, A; PYM, A. Evidence for expanding the role of streptomycin in the management of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*[online]. 2020, **64**(9), e00860-20 [cit. 2023-06-22]. ISSN 0066-4804. Dostupné z: doi:10.1128/AAC.00860-20

COMBRINK, M., LOOTS D., DU PREEZ I. Metabolomics describes previously unknown toxicity mechanisms of isoniazid and rifampicin. *Toxicology letters* [online]. 2020, **322**, 104-110 [cit. 2023-06-22]. ISSN 03784274. Dostupné z: doi:10.1016/j.toxlet.2020.01.018

FAROUG, R.; PSYLLAKIS, P.; GULATI, A.; MAKVANA, S.; PAREEK, M.; MANGWANI, J. Tuberculosis of navicular bone: An exceptional localization of osteoarticular tuberculosis. *Radiology case reports* [online]. 2023, **18**(5), 1989-1992 [cit. 2023-06-22]. ISSN 19300433. Dostupné z: doi:10.1016/j.radcr.2023.01.061

FAROUG, R., PSYLLAKIS, P., GULATI, A., MAKVANA, S., PAREEK, M. a MANGWANI, J. Diagnosis and treatment of tuberculosis of the foot and ankle—A literature review. *The Foot* [online]. 2018, **37**, 105-112 [cit. 2023-06-22]. ISSN 09582592. Dostupné z: doi:10.1016/j.foot.2018.07.005

FELLAG, M., A. LOUKIL a M. DRANCOURT. The puzzle of the evolutionary natural history of tuberculosis. *New microbes and new infections* [online]. 2021, **41** [cit. 2023-06-22]. ISSN 20522975. Dostupné z: doi:10.1016/j.nmni.2020.100712

GAUTAM, G.; JAIN, V.; IYENGAR, K.; VAISHYA, R; MALHOTRA, R. Total hip arthroplasty in tubercular arthritis of the hip – Surgical challenges and choice of implants. *Journal of clinical orthopaedics and Trauma* [online]. 2021, **17**, 214-217 [cit. 2023-06-22]. ISSN 09765662. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcot.2021.03.018

GOEL, A.; SABAT, D.; SAMBHARIA, A. . Tuberculosis of wrist joint in an 8-year-old child presenting as hamate osteitis: A rare case report. *Journal of clinical orthopaedics and trauma* [online]. 2015, **6**(4), 293-295 [cit. 2023-06-22]. ISSN 09765662. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcot.2015.04.006

HANENE, F.; NECAF, L.; MAATALLAH, K.; TRIKI, W.; KAFFEL, D.; HAMDI, W. Tuberculosis arthritis of the ankle mimicking a talar osteochondritis: A rare case report. *The foot* [online]. 2021, **49**(4), 293-295 [cit. 2023-06-10]. ISSN 09582592. Dostupné z: doi:10.1016/j.foot.2021.101816

HOUŠŤKOVÁ, E.; KOSKUBA, J.; HOROVÁ, B.; KULLAČ, R. „Tumor recta“ jako projev mimoplicní TBC [online]. *Interní medicína*. 2009, **11**(9), 418-421 [cit. 2023-06-22]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2009/09/12.pdf>

KANABALAN, R.; LEE, L.; LEE, T.; CHONG, P.; HASSAN, L.; ISMAIL, R.; CHIN. Human tuberculosis and *Mycobacterium tuberculosis* complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. *Microbiological Research* [online]. 2021, **246**[cit. 2023-05-30]. ISSN 09445013. Dostupné z: doi:10.1016/j.micres.2020.126674

KANIPE, C.; PALMER, M. *Mycobacterium bovis* and you: A comprehensive look at the bacteria, its similarities to *Mycobacterium tuberculosis*, and its relationship with human disease. *Tuberculosis*[online]. 2020, **125** [cit. 2023-05-30]. ISSN 14729792. Dostupné z: doi:10.1016/j.tube.2020.102006

KELLY, A.; YOUNUS, A.; LEKGWARA, P. Minimally invasive spinal surgery in spinal tuberculosis – A case report series. *Interdisciplinary neurosurgery* [online]. 2021, **23** [cit. 2023-05-31]. ISSN 22147519. Dostupné z: doi:10.1016/j.inat.2020.101010

KHAN, Z.; UALIYEVA, D.; JAMAL, K.; ALI, B.; AHMAD, F.; SAPKOTA, S.; AMISSAH, O.; BATE, P. Molecular diagnostics and potential therapeutic options for mycobacterium tuberculosis: Where we stand. *Medicine in Omics*[online]. 2023, **8** [cit. 2023-06-06]. ISSN 25901249. Dostupné z: doi:10.1016/j.meomic.2023.100022

KOLEK, Vítězslav, Viktor KAŠÁK a Martina KOZIAR VAŠÁKOVÁ. *Pneumologie*. 3. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, [2017]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-538-5.

KUBIHAL, V.; SHARMA, R.; KUMAR, R.; CHANDRASHEKHARA, S.; GARG R. Imaging update in spinal tuberculosis. *Journal of clinical orthopaedics and trauma* [online]. 2022, **25** [cit. 2023-05-31]. ISSN 09765662. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcot.2021.101742

LANGE, C.; AABY, P.; BEHR, M.; DONALD, P.; KAUFMANN, S.; NETESA, M.; MANDALAKAS, A. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin. *The lancet infectious diseases* [online]. 2022, **22**(1), e2-e12 [cit. 2023-06-05]. ISSN 14733099. Dostupné z: doi:10.1016/S1473-3099(21)00403-5

LAWAL, O., ABUBAKAR, S., ANKRAH, A., SATHEKGE, M., KAUFMANN, S., G NETEA, M., MANDALAKAS, A. Molecular Imaging of Tuberculosis. *Seminars in nuclear medicine* [online]. 2023, **53**(1), 37-56 [cit. 2023-06-22]. ISSN 00012998. Dostupné z: doi:10.1053/j.semnuclmed.2022.07.001

MA, Y.; FAN, J.; LI, S.; DONG, L.; LI, Y.; WANG, F.; HUO, F.; PANG, Y.; QIN, S. Comparison of Lowenstein-Jensen medium and MGIT culture system for recovery of *Mycobacterium tuberculosis* from abscess samples. *Diagnostic microbiology and infectious disease* [online]. 2020, **96**(4), 37-56 [cit. 2023-06-06]. ISSN 07328893. Dostupné z: doi:10.1016/j.diagmicrobio.2019.114969

MIGLIORI, G.; LUNA, J.; KURHASANI, X.; BOOM, M.; VISCA, D.; AMBROSIO, D.; CENTIS, R.; TIBERI, S. History of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of pulmonary sequelae of tuberculosis. *La presse médicale* [online]. 2022, **51**(3), 37-56 [cit. 2023-06-05]. ISSN 07554982. Dostupné z: doi:10.1016/j.lpm.2022.104112

MUSTAFA, T, WIKER, H., MFINANGA, S., MØRKVE O., SVILAND, L. Immunohistochemistry using a *Mycobacterium tuberculosis* complex specific antibody for improved diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Modern Pathology* [online]. 2006, **19**(12), 1606-1614 [cit. 2023-06-22]. ISSN 08933952. Dostupné z: doi:10.1038/modpathol.3800697

NETVAL, Miroslav. *Mimoplicní tuberkulóza: hlavní lokalizace*. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0654-7.

NETVAL, M.; HUDEC, T.; HACH, J. Tuberkulózní koxitida – stupně postižení (soubor kazuistik). *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Čechosl.* [online]. 2007, 206-209 [cit. 2023-06-22]. Dostupné z: <https://achot.actavia.cz/pdfs/ach/2007/03/10.pdf>

OKUNO, H., TANAKA, H., HAGIYA, H., YOSHIDA, H., HAMAGUCHI, S., HORI, Y., MORRI, E., HAMADA, K., YOSHIKAWA, H., TOMONO, K. *Mycobacterium kansasii* arthritis of the elbow in an immunocompetent patient with a suspected soft-tissue tumor. *Journal of Infection and Chemotherapy* [online]. 2020, **26**(2), 261-264 [cit. 2023-06-22]. ISSN 1341321X. Dostupné z: [doi:10.1016/j.jiac.2019.07.015](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.07.015)

PALLET, S.; HOUSTON, A. Tuberculosis. *Medicine* [online]. 2021, **49**(12), 751-755 [cit. 2023-06-01]. ISSN 13573039. Dostupné z: [doi:10.1016/j.mpmed.2021.09.005](https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.09.005)

PERIYASAMY, M., RANGANATHAN, U., TRIPATHY, S., BETHUNAICKAN, R. Vitamin D– A host directed autophagy mediated therapy for tuberculosis. *Molecular immunology* [online]. 2020, **127**, 238-244 [cit. 2023-06-22]. ISSN 01615890. Dostupné z: [doi:10.1016/j.molimm.2020.08.007](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.08.007)

SALVADOR, G.; BASSO, A.; BARBIERI, P.; LEITAO, C.; TEIXEIRA, B.; NETO, Central nervous system and spinal cord tuberculosis: Revisiting an important disease. *Clinical Imaging* [online]. 2021, **69**, 158-168 [cit. 2023-05-31]. ISSN 08997071. Dostupné z: [doi:10.1016/j.clinimag.2020.07.020](https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.07.020)

SCHÖN, T.; MIOTTO, P.; KÖSER, C.; VIVEIROS, M.; BÖTTGER, E.; CAMBAU, E. *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance testing: challenges, recent developments and perspectives. *Clinical microbiology and infection* [online]. 2017, **23**(3), 154-160 [cit. 2023-05-30]. ISSN 1198743X. Dostupné z: [doi:10.1016/j.cmi.2016.10.022](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.022)

SETIABUDI AWAN, T.; REURINK, R.; HILL, P.; NETEA M.; CREVEL, R.; KOEKEN, V. Protection against tuberculosis by *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccination: A historical perspective. *Med* [online]. 2022, **3**(1), 6-24 [cit. 2023-06-01]. ISSN 26666340. Dostupné z: [doi:10.1016/j.medj.2021.11.006](https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.11.006)

SOEROSO, N., ANANDA, F., RAHMADHANY, H., PUTRA, D., VAN CREVEL, R., KOEKEN, V. Tuberculosis of the knee: A pitfalls in clinical settings (A case report and literature review). *International journal of surgery case reports*[online]. 2020, **71**(1), 14-18 [cit. 2023-06-22]. ISSN 22102612. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijscr.2020.04.090

SOLOVIČ, I., VAŠÁKOVÁ, M. *Tuberkulóza ve faktech i obrazech*. Jessenius: Czech Republic: Maxdorf, 2019, ISBN 978-80-7345-613-9.

Společnost pro lékařskou mikrobiologii; Základní mikrobiologická diagnostika mykobakteriálních onemocnění [online]. SPLM, 2014 [cit. 30.5. 2023] Dostupné z: https://www.splm.cz/_download/0000016e-78d9-d7e2-a16e-7cffddf50000

ŠAFRÁNEK, J.; KORÁKOVÁ, G.; KOLAŘÍK, J.; CHOVANEC, Z.; HANKE, I; SCHÜTZNER, J. *Tuberkulóza na chirurgii v roce 2016*[online]. 2017 [cit. 1.6.2023]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/LukasKober/publication/318261558_Predicting_the_epidemiology_of_tuberculosis_in_Slovakia_by_2030/links/60bcd4c8299bf10dff9d899b/Predicting-the-epidemiology-of-tuberculosis-in-Slovakia-by-2030.pdf#page=38

UPADHYAYA, G.; KUMAR, A.; IYENGAR, K.; AGARWAL, A; JAIN, V. Current concepts in the diagnosis and management of tuberculosis of the elbow joint. *Journal of clinical orthopaedics and trauma* [online]. 2021, **19**, 200-208 [cit. 2023-06-06]. ISSN 09765662. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcot.2021.05.014

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2021 [online]. ČR: ÚZIS, 2021 [cit. 27.3.2023]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008314/tbc2019-cz.pdf>

VARGOVÁ, L.; VYMAZALOVÁ, K.; HORÁČKOVÁ, L. A brief history of tuberculosis in the Czech Lands. *Tuberculosis* [online]. 2017, **105**, 35-48 [cit. 2023-06-05]. ISSN 14729792. Dostupné z: doi:10.1016/j.tube.2017.04.006

WALLENFELS, J.; VAŠÁKOVÁ, M.; SOLOVIČ, I. Aktuální farmakoterapie tuberkulózy. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2018 32(4): 10–14 [cit. 30.5.2023]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2018/04/02.pdf>

WANG, C., CHANG, J., HUNG, S., DOU, H., LEE, G.. Rapid molecular diagnosis of live *Mycobacterium tuberculosis* on an integrated microfluidic system. *Sensors and actuators B: Chemical* [online]. 2022, **365**, 200-208 [cit. 2023-06-22]. ISSN 09254005. Dostupné z: [doi:10.1016/j.snb.2022.131968](https://doi.org/10.1016/j.snb.2022.131968)

World Health Organization; Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care [online]. WHO, 2017 [cit. 6.6.2023] 978-92-4-1550000. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf>

World Health Organization; Vaccine Potency and Safety unaffected: WHO recommends continued vaccination [online]. WHO, 2019 [cit. 1.6.2023]. Dostupné z: <https://www.who.int/news/item/09-08-2019-who-statement-on-product-by-biological-e-limited-india>

XIE, X.; CHEN, J.; WANG, J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: From bench to bedside. *Journal of microbiology, immunology and infection* [online]. 2014, **47**(4), 268-274 [cit. 2023-06-08]. ISSN 16841182. Dostupné z: [doi:10.1016/j.jmii.2013.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.03.005)

ZACHOVAL, R. Urogenitální tuberkulóza [online]. 2019 [cit. 30.5.2023]. Dostupné z: https://www.czechurol.cz/artkey/cur-201904-0003_urogenitalni_tuberkuloza.php

ZENDEOUI, A.; OUESLATI, A.; TOUNSI, A.; SAADI, S.; ZNAGUI, T.; NOUISRI, L. Knee tuberculosis: A misleading clinical entity (case report) [online]. 2022, s. 96 [cit. 22.6.2023]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.107236>