

TEXTY O INFEKČNÍCH NEMOCECH

Václav Chmelík

2023

Smysl těchto textů:

Tyto přednášky jsou určeny studentům infekční biologie, kteří by se mohli v budoucnu v laboratoři podílet na diagnóze infekčních nemocí, a to vždy ve spolupráci s klinickým lékařem. Zkušenosti, zaměření pozornosti, související odpovědnost, stres i způsob práce s informacemi se mezi klinikem a laboratorním pracovníkem výrazně odlišují.

Smyslem těchto přednášek proto není naučit biologa klinické medicíny, ale pochopit důležitost i složitost této spolupráce a snad se i částečně naučit s klinikem komunikovat.

Význam kvalitního a včasného laboratorního vyšetření pro osud pacienta je uveden na konci každé významné klinické jednotky pod názvem „**Význam klinické a laboratorní diagnózy**“. Tomuto konstatování věnujte, prosím, pozornost.

Jak užívat texty:

Tyto texty jsou písemnou formou a doplněním sady přednášek a jejich prezentací dostupných na WEBu Přírodovědecké fakulty JČU.

Student může použít tyto texty při studiu současně s prezentací na dané téma (otevře oba zdroje na obrazovce počítače). Prezentace a texty mají stejnou strukturu. Texty neobsahují grafy a obrázky, ty jsou součástí patřičné prezentace a v textu jsou na některých místech odkazy vzhledu (2/13): to znamená, že při čtení textu lze nalézt obrázek v prezentaci 2, slidu 13.

1. HISTORIE A SOUČASNOST

Infekce patřily vždy k osudu člověka. Jako u všech živočišných druhů mohla být nemoc vyvolána vlastní kolonizující bakterií, ale pravděpodobnost získaných infekcí narostla se zemědělským způsobem života. Důvodem bylo jak nakupení lidí, tak i možnost přenosu infekce od domestikovaných zvířat.

Již v prvých zachovaných písemnostech jsou zprávy o velkých epidemiích, (1/4) „ranách morových“. V klínových tabulkách Chetitů je zápis o zavlečení moru a smrti krále (cca 1320 př Kr.). Jeden z prvních popisů je i ve Starém zákoně: „*Hospodin tedy dopustil na Izraele mor od toho jitra až do určeného času. I pomřelo z lidu od Danu až k Beer- šebě sedmdesát tisíc mužů*“ (Samuel 2, 24,15).

I mimo období morových ran se přístup veřejnosti k těžkým infekcím projevoval poměrně jasně na vztahu k lepře (1/6-7). Malomocní byli exkomunikováni, ztráceli svá práva: svou přítomnost na cestě museli ohlašovat klapačkou nebo zvoncem a voláním: „Jsem nečistý!“. Živořili a umírali za hranicemi měst a později byli izolováni v leprosáriích. Společnost si vytvořila i patřičnou ideologii: „*Tyto čtyři lze počítat za mrtvé: slepce, malomocného, chudáka a bezdětnou*“ (Talmud). Ti, kteří projevíli soucit, byli vzácní a projevíli tím i svou svatost (jedním z největších zázraků Ježíše Krista bylo vyléčení malomocného, svatý František tyto „své nejmenší bratry“ ošetřoval a líbal).

Vznik epidemií byl vždy podmíněn civilizační úrovní společnosti. I v Římské říši, kde byly budovány velké stavby zajišťující nezávadnou vodu (akvadukty), kanalizaci (cloaca maxima), silnice, lázně (1/8) a občané věnovali velkou péči osobní hygieně, proběhly velké epidemie. Nejvýznamnější byl Antoninský a Justiniánský mor (1/9).

Mnohem zranitelnější byla Evropa ve středověku a počátkem novověku. Opevněná města (s nakupením domů bez kanalizace, bez centrálně zajištěné vody s velkou hustotou obyvatel nízké

osobní hygieny) byla k šíření infekcí předurčena. Asi nejstrašnější pandemií se stala „Černá smrt“. Mor byl zavlečen janovskými loděmi do Messiny asi z Krymu na podzim roku 1345. Prošel celou Evropou a do roku 1352 vyhubil třetinu (v některých městech polovinu) obyvatel. Evropa se po morové ráně změnila, mohutný otřes zasáhl celou evropskou kulturu, filosofii a otevřel cestu renesanci (1/11-12).

Izolace byla prováděna zatlučením oken a dveří postiženého domu se vším živým i mrtvým. Mrtví byli pohřbíváni zvláště na morových hřbitovech. Práce s tělem zemřelého byla prostá a krutá: najatý muž (zvaný krkavec) nabodával hákem tělo pod sanici a takto jej vhadzoval na káru a pak do hromadného hrobu.

Infekce se vymykaly lidskému chápání: rána přišla nečekaně, tajemná, neovlivnitelná, nelítostná. Vyvolávala úzkost a zběsilou touhu uniknout. Původ nemoci byl vykládán různě: jako trest boží, jako miasma ve vzduchu, či jako přenos neznámou látkou (contagiem). Snaha veřejnosti po kontrole šíření byla primárně namířena proti obětem (boží trest), podněcovala však i snahy pomoci a bránit šíření.

Infekce provázely všechny velké výboje a historické změny (1/14). Ve válkách až do 20 století umíralo více lidí na infekce, než na zranění. Příkladem může být zavlečení spalniček a dalších infekcí v době conquisty. Tyto výboje (a zavlečení nových původců) vedly k epidemiím, které decimovaly neimunní indiánské kmeny a naopak došlo k zavlečení syfilis do Evropy (a vymírání celých vznešených rodů). Jiným příkladem je rozšíření původně lokální infekce cholery z ústí indických řek poutníky na západ (hadž) a vznik pandemií této nemoci (1/15-16). Infekce tak zásadně ovlivňovaly výsledky lidských projektů a spoluvytvářely dějiny (1/21)

Strach z epidemií podnítil prvé pokusy o zavedení hygienických řádů v přístavech. Žlutá vlajka na námořní lodi hlásila novou formu izolace: loď stála na rejdě a až po týdnech trvající karantény byli přeživší vypuštěni na pevninu. Města začala budovat izolační špitály. Morový špitál v Hamburku z roku 1606 stál na umělém ostrově, zatímco pařížský St. Luis měl zvláštní konstrukci umožňující vyvětrání morových par a samozřejmě i vysokou a pevnou zeď. Tyto ústavy můžeme považovat za první pokus o infekční oddělení.

Pro šíření infekce a vznik pandemie má však zásadní význam rychlost dopravy osob, zboží, zemědělských produktů. Pěší poutník šířil infekci pomaleji, než čajový clipper a ten zase než Boeing (1/15).

Dnes se vztah veřejnosti k infekcím pohybuje mezi bezstarostným spoléháním na všemocnost moderní medicíny až po okamžiky panických reakcí, které si s dobou ran morových nikterak nezdají. Podceňování infekcí má množství různých projevů: patří sem odmítání vakcinace některými matkami a takzvanými antivaxery, odmítání antimalarické profylaxe a doporučené životosprávy našimi cestovateli, značná část veřejnosti je přesvědčena, že infekce jsou vyřešený problém.

Syndrom novodobého moru se přesto projevil na přelomu 80. a 90. let s objevením HIV/AIDS v Americe a západní Evropě. Pandemie strachu, rasové intolerance, segregace infikovaných a neochoty pomoci se dotkla i naší populace. Tyto reakce ale sledujeme i v dalších letech: při hrozbě takzvané „prasečí chřipky“, v době šíření SARS i při výskytu eboly v západní Africe.

Pandemie COVID 19 byla pro společnost mnoha zemí zlým překvapením. Nebyli na ni připraveni lidé, státy, zdravotnické systémy. Přinesla nečekané ztráty na životech, ovlivnění celkového zdravotního stavu populace a následky na kvalitě života rekonvalescentů, omezení svobody osobní i pohybu, ekonomické ztráty a narušení mezinárodní dopravy a spolupráce. Díky velkému pokroku v medicíně obecně a zvláště v molekulární biologii a imunologii však byla již po měsíci trvání nákazy v Číně dostupná v celém světě diagnostika a zahájena příprava vakcín.

Izolace (1/12) byla od počátku základním prostředkem boje proti infekčním nemocem, v některých případech jediným. Byla nedílnou součástí péče za minulého režimu. Omezení osobní svobody a pohybu pacienta je ale potřebné jen diferencovaně. Mezilidsky nepřenosná onemocnění takové omezení pohybu nevyžadují, vysoce nakažlivé a virulentní nákazy (jako hemorhagické horečky) vyžadují nejvyšší způsob oddělení pacienta od okolí. Diskuse o izolaci je často vnímána ve smyslu: zavřít na infekci, nebo ne? Je to pojetí chybné.

Izolační režimy totiž představují celou škálu opatření od použití ústenky nebo respirátoru a rukavic až po „life island“ s negativním tlakem vzduchu, filtrací hepafiltrem a skafandrem zdravotníka. Cestou humánní (a přesto bezpečnou) je zavedení systému izolačních režimů do praxe všech lůžkových oddělení. Správná epidemiologická diagnóza pacienta, její zřetelné vyznačení a naprosté respektování

opatření, která daný izolační stupeň nařizuje, nám ušetří mnoho práce, antibiotik, nozokomiálních infekcí i utrpení nemocných.

Pro lékaře představuje rozhodnutí o izolaci nalézt rovnováhu mezi zájmem pacienta a zájmem společnosti. V tom je ovšem podřízen zákonům, zvyklostem a orgánům veřejného zdraví.

Důležité je tedy nalézt rovnováhu mezi potřebou, zadáním a možnostmi společnosti na jedné straně a právy jednotlivce na straně druhé. Nepřiměřené užívání prostředků omezujících osobní svobody je nutno odmítnout (ale také se podle toho chovat).

Racionální opatření zabraňující šíření infekcí a poskytující **účinnou pomoc** při onemocnění jednotlivce jsou poměrně nová.

Prvá skutečná **vakcinace** byla provedena Jennerem v roce 1796. Již tehdy se Jenner setkal s nenávistnými reakcemi, ale mnohé země rychle tuto ochranu obyvatel zavedly (mimo jiné i Rakousko-Uhersko). Pozoruhodným úspěchem je řešení pravých neštovic a dětské obrny (1/17-18) a dětské obrny (1/22-23)

Skutečnost, že infekce vyvolávají mikroorganismy prokázal až v roce 1865 chemik Luis Pasteur. Na konci 19. století došlo k úžasnému rozvoji bakteriologie, zvláště v Německu.

Na šíření infekcí v Evropě 19. století se podílela neznalost o přenosu infekcí, špatná hygiena (dokonce i lékařů před ošetřením nemocného), uspořádání měst, stále ještě nezajištěná pitná a odpadní voda. Velké asanace čtvrtí měst a budování kanalizace byly uskutečněny až po roce 1850 (1/20)

Prvá skutečně používaná **antibakteriální látka** – Salvarsan přišla až v roce 1907. Penicilin (1928) a sulfonamid (1934) byly objeveny ještě později a do skutečné léčby zasáhly až za 2. světové války. Po ní nastal nesmírný rozmach nových antibiotik a úpravy jejich molekul.

Celá veřejnost i lékaři časem nabyli dojmu, že problém bakteriálních infekcí je vyřešený. Antibiotika začala být obecně dostupná a byla užívána i v situacích, kdy indikována nebyla (například u virových infekcí dýchacích cest). Ještě nebezpečnější bylo zneužívání antibiotik ve veterinární oblasti. Výrobci začali podávat antibiotika jako „růstové stimulatory“, kuřata totiž rychleji přibývala na váze pod vlivem tetracyklinů. Následná selekce rezistentních kmenů a tím ztráta účinnosti antibiotik nás dnes staví do velmi obtížné situace: na některé nosokomiální kmeny bakterií nám zbývá jedno až dvě rezervní antibiotika a na některé kmeny ani to.

Zvláště v posledních 50 letech došlo k **výrazné změně infekcí** (1/28). To má množství příčin. Kromě zmíněného očkování se změnila životní úroveň a životní styl, úroveň zajištění základních potřeb: bydlení, sanitárních opatření, pitné vody, kvalitních potravin. Právě tyto změny vedly k prodloužení života a poklesu úmrtnosti v útlém věku. Tyto změny ale nejsou zajištěny trvale. Jakýkoli otřes v životě společnosti, jako je válečný konflikt, může vést k dramatickým změnám a návratu starých nemocí.

Stav výživy hraje zásadní roli v reakci člověka na zátěž a také na infekci. Dojem, že dnes nikdo nehladoví, je mylný. Výživové zvyklosti některých skupin, ztráta chuti k jídlu ve stáří, nebo následkem některých nemocí může vést k nedostatku bílkovin a energie (k proteinokalorické podvýživě) právě ve chvíli, kdy nemocný člověk potřebuje tyto zdroje pro obranu proti infekci. (1/26).

I novodobé války, kontakt s jiným přírodním prostředím a s dosud uzavřenými lidskými společenstvími (a u nich se endemicky vyskytujícími nemocemi) vedl k celosvětovému rozšíření například HIV/AIDS nebo virové hepatitidy C (1/29)

Významně se změnily možnosti **importu infekce** ze vzdálených zemí cestováním. Pravděpodobnost, že se člověk nakazí při pobytu v určité zemi je ovšem dána momentálními klimatickými okolnostmi, místem a způsobem, kterým se člověk v zemi pohybuje, bydlí a stravuje. Pravděpodobnost, s jakou může cestovatel získat určitou nemoc, ukazuje obrázek (1/31-32).

Tak se nám v posledních desítkách let objevily anebo vrátily některé nečekané nemoci, které při dnešní dostupnosti světa (pohyb osob, zboží) nabývají globálních rozměrů. Nazýváme je „emerging“ a „reemerging infections“. (1/33)

2. AGENS – INFEKCE – NEMOC

Infekční nemoc je proces, souboj. Makroorganismus i mikroorganismus jsou vybaveny obrannými i útočnými mechanismy. Výsledek interakce odpovídá tomuto vybavení (2/2-4).

Nemoc je jen jednou z možností takové interakce: zatímco obligatorní patogen vyvolá nemoc vždy, oportunní (příležitostný) patogen vyvolá nemoc jen za určitých okolností. Komenzála je bakterie, která kolonizuje nějaký prostor v makroorganismu, aniž vyvolá nemoc, nebo je dokonce prospěšný produkcí některých metabolitů. Z hlediska přežití mikro i makroorganismu můžeme správnou strategii přežití vidět právě v kolonizaci komenzálem.

Makroorganismus vzhledem k mohutné kolonizaci představuje spíše mozaiku buněk s různým genomem než jeden jasně definovaný organismus. (2/5).

Mikroorganismus má různé mechanismy, kterými poškozují naše tkáně: exotoxiny, některé z nich fungují jako superantigeny, endotoxin. V patogenezi se uplatňuje i adheze patogenu, invaze do buňky a její následná destrukce. (2/6)

Interakce mikro a makroorganismu tedy může vyústit do různých klinických stavů: od inaparentní infekce přes asymptomatickou, akutní, chronickou až k fulminantní. Nemoc samu pak můžeme popsat jako jakýsi příběh: od vlastního průniku mikroorganismu do těla, přes inkubaci, pomnožení mikroorganismu a začátek rozpoznání antigenů imunitním systémem, přes poškození cílového orgánu, plnou odpověď imunity až po výsledný stav. I ten může být různý: od plné údravy bez následků, přežití s následnou trvalou poruchou, chronickou infekcí až po smrt. (2/7) Na vlastním poškození buněk/tkání se při tom podílí kromě patogenu i reakce imunitního systému na přítomnosti patogenu. Typickým případem je reakce imunity na přítomnost streptokoka, který způsobil jen anginu s vyrážkou – spálu. Imunitní systém však svou reakcí na antigenní složení streptokoka vyvolá akutní glomerulonefritidu, nebo revmatickou horečku. (2/8)

Na vzniku a závažnosti nemoci se podílí nesmírné množství faktorů, které ovlivňují stav jednotlivce, vytvářejí podmínky pro šíření infekce ve společnosti, ovlivňují dostupnost a patogenitu mikroorganismů a momentální schopnost společnosti a jejího zdravotnického systému na infekci reagovat a jedince léčit/vyléčit. (2/9-10).

Diagnóza infekční nemoci je složitý proces. Nespočívá jen v průkazu určité bakterie, viru nebo houby přítomné v organismu. (2/11-13)

Diagnóza je výsledkem intelektuální činnosti – rozvahy lékaře, který posoudí celkově člověka, který přichází s nějakým problémem. Musí při tom odebrat jeho anamnézu (historii), provést fyzikální vyšetření, posoudit jeho celkový stav, jeho osobnost, věk, již existující poruchy/nemoci (komorbidity), musí analyzovat jednotlivé příznaky a srovnat je se známými syndromy a posoudit, zda stávající situace ohrožuje bezprostředně život nemocného.

Způsob, jakým zkušený lékař / expert seskupí potřebná data k závěru, který nazýváme diagnózou, je opět složitý. Sestává z množství registrovaných (ale ne vždy verbalizovaných) počitků, postřehů a srovnání se zkušeností, které můžeme zařadit do intuitivní (heuristické) práce naší psychiky a na základě těchto předběžných závěrů (2/14) pak běží racionální rozbor dat, pravděpodobností a vytváření programu vyšetření, tedy cíleného získávání dalších dat k upřesnění diagnózy. Průkaz patogenního mikroorganismu a posouzení, zda vyvolal příznaky nemoci, je jen součástí tohoto procesu. Musíme si však připomínat, že diagnóza je vždy jen určitou abstrakcí, která vychází z okamžitého poznání vědy a našich možností.

Indikace laboratorního či jiného (například zobrazovacího) vyšetření je tedy výsledkem diferencielně diagnostické rozvahy lékaře. Můžeme si ji představit jako položení otázky a odpověď na ni. K položení otázky toho musím hodně vědět a musím určit: koho se mám zeptat, jakou metodou (s její citivostí, rychlostí, přesností a za jakou cenu). Lékař by měl volit jen taková vyšetření, která přinesou prospěšné informace a to za cenu co možno nejmenší zátěže pacienta. Takové vyšetření upřesní, změní názor na nemoc, nebo je podkladem pro změnu léčby.

Jak položení otázky (preanalytická fáze vyšetření), tak vlastní provedení zvolené metody (analytická fáze vyšetření), tak i dodatečné zhodnocení výsledku a jeho významu pro osud nemocného (postanalytická fáze vyšetření), představují složitý proces, který sestává (2/16-23) z

mnoha jednotlivých kroků. Na každém z těchto kroků statisticky vznikají chyby (někdy hovoříme o „bias“).

Jedním z nejobtížnějších úkolů je rozpoznat, který výsledek je chybný: vznikl totiž na základě chybně provedeného odběru, skladování, provedení metody, interpretace. Takový výsledek musíme odmítnout!

S množstvím dostupných chemoterapeutik nabyla na významu **etiologická diagnóza a diagnóza citlivosti agens na dostupná chemoterapeutika**: průkaz přítomnosti agens, které je spojeno s projevy nemoci, a znalost citlivosti umožní podání cílené terapie. Ta změnila zásadně osud nemocných. Stále však zůstávají i mikroorganismy, na které chemoterapeutikum nemáme. I u nich však znalost původce může posloužit k volbě správné strategie symptomatické léčby.

K identifikaci původce máme metody, které se zásadně odlišují principem. Obrázek (2/25) znázorňuje, jak tyto metody můžeme vnímat. Rychlé metody, kultivace s vyšetřením MIC, průkaz genomu, neopakovatelného proteogramu (proteomika) a sérologie se vzájemně doplňují a správně použity a interpretovány dávají vysokou šanci na poznání původce. Měly by být dostupné v reálném čase a vždy chceme mít možnost položit další, upřesňující otázky (proto archivace materiálu). Výsledkem takto složitého vyšetření by měla být odpověď určující jediného vysoce pravděpodobného původce a té nejvhodnější léčby (2/25).

Mikroskopie (2/25) má stále velký význam. Na obarveném nátěru důležitého materiálu (mozkomíšní mok, hnis) jsou patrné nejen bakterie (G+ a G- a jejich tvar), ale i jejich uložení (extra či intracelulární), přítomnost leukocytů a lze tak usoudit, zda se jedná o jednoho pravděpodobného vyvolavatele nemoci, nebo směs různých bakterií. To může být spolu s dalšími nálezy podkladem úvahy o směsné infekci či kontaminaci.

Rychlé metody jsou vyvinuty pro poměrně přesnou a okamžitou odpověď. Takovou je například latexová aglutinace mozkomíšního moku na průkaz nejčastějších původců (meningokok, pneumokok, hemofilus).

Kultivace (2/27) probíhá na pevných nebo tekutých půdách, které jsou obohaceny o růstové i detekční příměsi. Mikrobiolog posuzuje vzhled a barvu narostlých kolonií na agaru (historicky pak upřesnil biochemické vlastnosti na „pestré řadě“). Tyto technologie byly zaměřeny na průkaz planktonických bakterií. Růst na půdě a posouzení vyžaduje delší dobu, kolem 48 hod.

Nověji byly vyvinuty technologie průběžně detekující růst. Jsou využívány především pro hemokulturu, lze je však použít i pro jiný tekutý materiál (mozkomíšní mok, hnis) v případě, že potřebujeme tento materiál zajistit (například pro transport a podobně). Odběrovka s tekutou půdou je upravena pro aerobní nebo anaerobní kultivaci a podle potřeby k absorpci antibiotik (u již léčeného pacienta). Odběrovka je upravena pro detekční přístroj, který zajišťuje příznivé podmínky pro růst bakterií a detekci tohoto růstu (měřením CO₂). Včasná detekce růstu umožňuje urychlit další zpracování – přesnou identifikaci pomocí proteomiky a vyšetření citlivosti.

Průkaz bakterií v biofilmu (například na materiálu z endoprotézy) musí předcházet uvolnění těchto bakterií pomocí ultrazvuku, nebo enzymaticky ve speciálním odběrovém vaku. Takto uvolněné bakterie pak mohou být zpracovány klasickou kultivací či geneticky.

Proteomika (2/28). S určitým organismem je spojena neopakovatelná sada makromolekul, to lze přirovnat k „otisku prstu“. Metoda je většinou označována jménem MALDITOF, což označuje dvě fáze metody: **1. MALDI** (matrix-assisted-laser-desorption/ionisation) kolonie mikroorganismu je umístěna na terčik (MALDI target) v matrix (krystalické struktury kys. sinapové – derivát kys. skořicové). Terčik je **2.** vystaven pulsu laserového paprsku (definované vlnové délky a energie) **3.** proběhne strukturální dekompozice a vznik „oblaku částic“- iontů. Ty jsou v elektrickém poli akcelerovány a v TOF (time-of-flight) probíhá detekce: ionty+ se pohybují rychlostí úměrnou velikosti a náboji a počítač provede srovnávací algoritmus s referenčním molekulárním identifikátorem.

Genomika prokazuje v biologickém materiálu DNA/RNA původce. I zde jde o položení otázky: 1. Široce položená otázka: je v daném materiálu jakákoli bakteriální DNA? Jsou užívány primery k identifikaci 16S rDNA, která je komponentem 30S podjednotky ribozomu prokaryont. Pokud je reakce pozitivní, lze dále identifikovat bakterii sekvenací hypervariabilní části. 2. Úzce položená otázka využívá primery pro specifickou část určitého agens. Ptáme se tedy: je tam

DNA bakterie *Staphylococcus aureus*? Výhody metody jsou rychlost, vysoká citlivost a možnost záchytu i po podání chemoterapeutika. Nevýhodou je však možnost snadné kontaminace (2/30)

Průkaz antigenu sérologickou metodou lze použít jen tehdy, když v daném materiálu očekáváme množství původce (a jeho povrchového antigenu), to je dnes využíváno méně často

Význam průkazu specifických protilátek (2/32-34) se zavedením nových metod přímé diagnostiky poněkud snížil. Nadále má význam pro epidemiologii: sérologické přehledy nás informují například o procentu očkované/imunní populace. Význam pro diagnostiku akutní infekce a zacílení léčby je dnes malý. Pozitivita specifických protilátek nadále vypovídá o v minulosti prodělané nebo chronicky probíhající infekci. Diagnózu infekce přímou metodou můžeme potvrdit dodatečným vytvořením protilátek. Vývoj hladiny protilátek ukazuje na nově prodělanou infekci, když jejich hladina v průběhu akutního onemocnění zřetelně vystoupí (například z negativity do pozitivity, do čtyřnásobku titru). Vývoj hladiny protilátek u chronické nemoci však nevypovídá o průběhu, o vyhlídkách a závažnosti nemoci a nebo o úspěšnosti léčby!!

Smyslem diagnózy je zahájení takové léčby, která zlepší osud nemocného. Platí to plně o průkazu vyvolavatele nemoci a jeho citlivosti na antibiotika. Velkým problémem je pak možnost, že následkem chybného odběru, záměny, kontaminace se lékař dozví falešnou informaci a nemůže zacílit léčbu správným směrem (2/21-22 a 2/35-38).

Nejvíce chyb můžeme očekávat v preanalytické fázi vyšetření. Je proto nutné stále vychovávat a kontrolovat zdravotnický personál v technikách správného odběru, skladování, řádného vyplnění žádanky (položení otázky) a transportu materiálu do laboratoře.

Biologický materiál má odlišnou důležitost. Ta záleží na závažnosti stavu nemocného, neopakovatelnosti vyšetření po podání léčby, na zátěži, kterou pro nemocného znamená odběr (odběr krve je méně nepříjemný, než bederní punkce nebo odběr hnisu z hlubokého abscesu). Důležitý materiál, který v NČB označujeme jako VIM (2/41-42) proto musí být vyšetřen všemi dostupnými metodami, tedy musí být pro různé metody správně nabrán a zaslán. Takový materiál má být již při odběru (např. na operačním sále) rozdělen do několika jednotlivých odběrovek (alíkvot) a rozeslán do příslušných laboratoří. Důležitá je u takového materiálu jeho archivace (speciální odběrovka přechovávaná při -80°C (2/40)). V případě nejasného výsledku (rozpor mezi nálezem jednotlivých metod, nutnosti ověření na nezávislém pracovišti) máme materiál k upřesnění.

Materiál (jednotlivé alíkvoty) je postupně zpracován a laboratoře postupně informují o předběžných až definitivních výsledcích. V závažných situacích je ideální průběžný rozhovor mezi klinikem a laboratorními specialisty. Odpovědi z laboratoře přicházejí postupně a mají různou přesnost výpovědi. Rychle ale méně přesně odpovídá mikroskopie a rychlé metody, upřesnění přináší genomika. Definitivní odpověď pak přináší kultivace a citlivost (zpravidla po cca 48 hod). U pacienta v těžkém stavu se takto postupně přibližujeme k jisté diagnóze původce a úpravě nejlepší možné léčby (2/44-46).

3. LÉČBA INFEKČNÍCH NEMOCÍ

Léčba infekční nemoci není pouhým podáním protibakteriálního nebo protivirového léku. Jde o komplexní léčebná opatření, která odpovídají stavu nemocného, jeho imunitě, věku, stavu výživy, dalším přídatným nemocem (komorbiditám) a povaze a závažnosti nemoci. Adekvátní léčba tedy vychází z přesné diagnózy, která tyto okolnosti popisuje (2/2). Terapie jednotlivých nemocí není hlavní náplní tohoto textu. Pokusíme se ale pochopit hlavní souvislosti.

Základní opatření jsou v léčbě infekcí stejná, jako u každé jiné nemoci. Řádná výživa, hydratace, funkce dýchání, odkašlávání, vyprazdňování, močení, hygienický standard kůže a sliznic. Pro osud nemocného je zásadní jeho psychický stav, motivace, podpora personálu a jeho blízkých. Součástí léčby je rehabilitace v nejširším smyslu.

Původce nemoci zasahuje **etiologická** léčba, tedy chemoterapie antibiotiky, antimykotiky, virostatiky. Je však stále mnoho původců (hlavně virových), na které ještě etiologickou léčbu nemáme. Přesto můžeme osud těchto nemocných ovlivnit **symptomatickou** terapií, která je nutná i když specifický protiinfekční lék podáváme: úpravou vnitřního prostředí, v těžkých stavech úpravou či náhradou životních funkcí (plicní ventilace, hemodialýzy). Zásadní je dobrá kontrola **obtíží** nemocného (bolesti, dušnosti, úzkosti, deprese). Konzervativní léčbu musí v indikované situaci doplnit léčba invazivní - **chirurgická**.

Současná medicína řeší některé nové problémy. Změnili se naši nemocní (3/3). mnozí z nich jsou vysokého věku, mají již několik léčených nemocí, které je oslabují (i když jsou léčeny správně). Kromě zmíněné podvýživy je zásadním problémem i obezita. I těžká obezita může být spojena s proteinovou malnutricí – hovoříme o sarkopenické obezitě.

Velký význam sehrála změna medicíny: je mnohem invazivnější: nejen velké operace vedou k riziku infekce (infekce chirurgické rány). Zcela běžná léčba nitrožilními léky vyžaduje opakované vstupy do žil a zavedení kanyl, což zvyšuje riziko infekce krevního řečiště.

Zavedení **cizorodého materiálu** (ve formě totálních endoprotéz, kardiostimulátorů a jiných trvalých pomůcek) ohrožuje nemocného vznikem infekcí spojených s tvorbou biofilmu. Bakterie v biofilmu se chovají odlišně od volně se vyskytujících (planktonických) bakterií a jsou také jinak dostupné léčbě. (3/4)

Další zásadní změnou je používání léků, které snižují reakci **imunitního** systému: kortikoidy, takzvaná biologická léčba, imunosuprese po transplantaci orgánů nebo kostní dřeně. (3/5).

Již zmíněný lehkomyšlný přístup k užívání antibiotik přinesl zákonitě následky. Antibiotikum původně sloužilo mikroorganismu ke komunikaci či potlačení jiných mikroorganismů v určité nise. Masivní užívání chemoterapeutik ovlivnilo složité vztahy mezi mikroorganismy a makroorganismy (nedosáhlo jen cíleného potlačení původce u nemocného člověka) a k selekci rezistentních mikroorganismů.

Průběh onemocnění a její léčby můžeme vnímat jako jakýsi příběh (3/6). Je jen krátkým, ale důležitým úsekem života. Začátek a všechny důvody nemoci jsou mnohdy již staršího data a rozpoznat je a správně použít pro diagnózu a léčbu je prvním úkolem lékaře (odběr anamnézy). Fyzikálním vyšetřením můžeme posoudit celkový stav nemocného. Tento proces je spojen i se skutečnostmi, které je třeba objasnit. Velká závažnost klinického stavu nutí k rychlému podání terapie, která vyplývá z obecné zkušenosti i znalosti lokálních podmínek, nazýváme ji **terapie empirická**.

Indikací jednotlivých vyšetření (biochemických, hematologických, mikrobiologických a zobrazovacích) pokládáme cílené otázky, na které přicházejí postupně odpovědi. Ty upřesňují naše předběžné představy, na to reagujeme úpravou léčby a eventuálně položením dalších upřesňujících otázek/vyšetření). Tak se přibližujeme k stále přesnější znalosti o stavu nemocného (diagnóze) a co nejúčinnější **cílené komplexní léčbě**. Nemoc a její příznaky se vyvíjí v reálném čase a stav nemocného naše léčba ovlivňuje. Tento vývoj musíme průběžně **sledovat a hodnotit**, pokračovat v úspěšných opatřeních, nebo naopak při nežádoucím vývoji doplnit další informace/vyšetření a léčbu změnit. Tento příběh je třeba srozumitelně zaznamenávat jak v etapových epikrizách, tak posléze v závěrečné zprávě, se kterou předáváme péči o nemocného dalšímu ošetřujícímu lékaři.

Cílem našeho snažení při léčbě je vždy zlepšení osudu nemocného. Ne vždy to ale znamená úplné vyléčení bez jakýchkoli následků. I částečné zlepšení kvality života nemocného je přínosem. Nemocní se od sebe liší svým věkem, předchozími nemocemi, oslabením, které jim přinesly předchozí nemoci, životní styl i léky, a proto vyžadují individuální přístup. Lékař by měl mít představu, jaký cíl lze v jedinečné situaci pacienta (této neopakovatelné lidské bytosti s neopakovatelnou osobní historií) dosáhnout. Měl by tedy znát „dosažitelný cíl léčby“ a k němu směřovat takovými prostředky, které nemocného co nejméně zatíží a přinesou co nejlepší efekt. Tuto představu o dosažitelném cíli léčby by měl znát ošetřující personál, ale měl by ho znát i nemocný a jeho rodina. Jejich přání a očekávání jsou však často nereálná a šetrné vysvětlování a podpora jsou proto nutnou součástí léčby. (3/7)

Imperativem současné medicíny je takzvaná medicína založená na důkazech (evidence based medicine). Každý poznatek a diagnostický závěr lékaře by měl být doložen objektivní metodou, nikoli jen pouhými dojmy. Pro jednotlivé popsané nemoci je odbornou společností vydán doporučený postup

(takzvané guidelines). Je v něm shrnuta aktuální znalost o nemoci, doporučená vyšetření, kterou máme diagnózu zajistit a obecně nejvhodnější léčbu.

Pacienti se však často velmi odlišují (předchozí historii, komorbiditami, věkem...). Obecně sepsané doporučení proto nemůže vyřešit vždy a úplně všechny situace u nejrůznějších pacientů. Proto tato guidelines musíme uplatňovat s rozmyslem a vždy zohlednit zvláštnosti "tohoto našeho pacienta" Dnes proto hovoříme o personifikované medicíně. (3/8)

ANTIBIOTIKA A CHEMOTERAPEUTIKA

Definice: Antibiotika jsou látky produkované různými druhy mikroorganismů (bakteriemi, houbami, aktinomycetami), jež suprimují růst jiných mikroorganismů, nebo je mohou zničit. Antimikrobiální chemoterapeutika: pojem je rozšířen o upravené nebo syntetické látky se stejným účinkem.

Antibakteriální léky můžeme dělit podle (3/12):

mechanismu účinku (cílová organela bakteriální buňky, kterou antibiotikum poškozuje) chemické skladby a původu (antibiotikum jako přirozený produkt houby/bakterie, (semi)syntetická látka-chemoterapeutikum

podle vratnosti účinku: **baktericidní** antibiotika způsobují zánik bakteriální buňky **bakteriostatická** antibiotika potlačují růst a množení

Mechanismus účinku:

Inhibice syntézy buněčné stěny: (3/15) Příkladem jsou beta-laktammy (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy). Vazbou na penicilin vázající protein (PBP) blokují tvorbu mureinu, pevné síťovité makromolekuly, která dává pevnost buněčné stěně bakterií. Nepevná buněčná stěna snadno podlehne změnám osmolality prostředí, bakterie puká a zaniká.

Kromě betalaktamů mají účinek na buněčnou stěnu i cykloserin, vankomycin, bacitracin a imidazolová antimykotika (mikonazol, ketokonazol, clotrimazol)

Účinek na buněčnou membránu: změny propustnosti plasmatické membrány vedou k ztrátě intracelulárních látek, jak je tomu u detergentů, polymyxinu, colimycinu. Vazba na steroly membrány hub je podstatou účinku antimykotik nystatinu a amphotericinu B.

Reverzibilní vazba na 30s nebo 50s subjednotku ribozómu (3/17) je podstatou účinku tetracyklinů, chloramfenikolu, makrolidů a linkosamidů. Blokovaný ribozóm se chybně uplatňuje v proteosyntéze. Účinek je bakteriostatický. Vazba na 30s subjednotku ribozómu u aminoglykosidů má však baktericidní efekt.

Ovlivnění metabolismu nukleových kyselin zasahuje bakterii v procesu růstu a množení: rifamyciny postihují enzym zodpovídající za transkripci (DNA dependentní RNA polymeráza), chinolony jiný (gyráza)

Antimetabolity sulfonamidy a trimetoprim zasahují na dvou různých stupních vytváření vitamínu (kyseliny listové).

Analoga nukleosidů a nukleotidů jsou hlavně virostatika (viz dále) zapojují se jako chybný článek do řetězce tvořící se nukleové informace a znehodnocují tak dědičnou informaci viru.

Rezistence na antibiotika

Účinná chemoterapie infekcí je k dispozici jen něco více než 60 let (sulfonamidy). Úspěch penicilinu za 2. světové války a též antituberkulotik v 50. a 60. letech vyvolal naděje, že antibiotika vyřeší celou problematiku infekcí jednou pro vždy. Některé mikroorganismy však od počátku k určitým antibiotikům byly rezistentní (přirozená rezistence). Během doby se však začala objevovat rezistence i u bakterií původně výborně citlivých. To řešili lékaři zvyšováním dávek a používáním stále novějších preparátů. Velkým problémem je ekologie antibiotik. Antibiotika byla

zkrmována (oproti terapii) v mnohonásobných množstvích hospodářskému zvířectvu. Tak byly řešeny epizootologické problémy nadměrně velkých chovů: zneužívání antibiotik se ekonomicky vyplácelo.

Resistence souvisí často s nesprávným podáváním antibiotik i u lidí. Jak v chovech zvířat, tak i ve zdravotnických zařízeních tak vzniká **selekční tlak**: je-li nějaké prostředí (většina pacientů) trvale ovlivněno podáváním určitého antibiotika, vede to k výběru (selekcí) rezistentních kmenů: kmeny citlivé jsou potlačeny a vyhubeny, menšina rezistentních bakterií přežije. Tyto kmeny pak vyplní prázdnou niku v ekosystému, kolonizují těla pacientů a nakonec u nich mohou vyvolat i závažné infekce. Takové nemoci jsou s jen velikými obtížemi a náklady zvládnány rezervními (pro poslední záchranu) určenými novými antibiotiky. Ve skutečnosti vedeme po celých 60 let nekončící závods rezistencí. Proti každému z našich vynálezů si dokáže příroda nalézt obranu. Jakými technikami se tedy brání bakterie a jak jejich citlivost či rezistenci k antibiotikům poznáme? Chceme přece vědět, zda lék bude účinný.

Efekt antibiotika v místě infekce Abychom dosáhli v určitém orgánu žádoucího efektu (to jest abychom vyhubili nežádoucí bakterie či potlačili jejich růst) musí být antibiotikum proti dané bakterii účinné a musí být v daném místě v takové koncentraci a po tak dlouhou dobu, která bakterii skutečně ovlivní. Některá antibiotika ovlivní bakterii jen tehdy, když je v místě udržena většinu času jejich účinná hladina (betalaktamy). Po podání vysoké dávky aminoglykosidu je ale na bakterii dosaženo rychlého efektu, který pokračuje ještě po poklesu hladiny (postantibiotický efekt) (3/19).

Dosažené hladiny antibiotik v tkáni tedy ovlivňuje způsob a interval podání, ale i současné kvality organismu především funkce jater (a jejich schopnost konjugace/detoxikace), ledvin (a jejich schopnost vyloučení) a velikost jednotlivých kompartmentů těla (rozdíly v množství tukové tkáně mezi štíhlým a těžce obézním).

Průnik antibiotika do tkáni se liší podle chemické povahy léku. Některá antibiotika pronikají dobře do nitra buněk (tetracykliny, makrolidy, antituberkulotika) a mohou tedy nitrobuněčné bakterie potlačit, jiná antibiotika jsou na takové infekce neúčinná. Některá antibiotika se výrazně koncentrují v moči a nedosahují dostatečných koncentrací v séru: jsou tedy vhodná pro léčbu močových infekcí. Zvláštním problémem je průnik do kostí a pojiva k léčbě osteomyelitid a artritid (zánětů kostí a kloubů) a do centrálního nervstva, kde některá antibiotika pronikají hematoencefalickou bariérou špatně nebo téměř vůbec: hnisavé neuroinfekce tedy potřebují vysoké dávky vybraných antibiotik (PNC, ampicilin, cefalosporiny III. generace, chloramphenicol) která do mozkomíšního moku pronikají. O účinnosti některých léků rozhoduje i pH v ohraničeném ložisku infekce (například v abscesu mozku).

Vyšetření citlivosti/rezistence: V případě, že známe místo infekce, můžeme zvolit antibiotikum dobře pronikající do cílové tkáně. Navíc ale potřebujeme jistotu, že daný kmen je citlivý. Musíme jej tedy získat (odebíráme biologický materiál ke kultivaci) a nechat vyšetřit citlivost. To se dělá několika způsoby:

Disková citlivost. Mikrobiolog izoluje bakterii, jež narostla na agarové vrstvě ve formě kolonií. Určenou kolonii pak rozetře na jinou agarovou plotnu a na povrch agaru položí disky (malá kolečka nasáklá antibiotikem). Kolem disku s účinným antibiotikem bakterie nerostou, je tam prázdné „haló“. Kolem neúčinného antibiotika je plotna porostlá povlakem bakterií. Lze tak orientačně zjistit, na co je kmen citlivý. Velikost zóny (tedy průměr kruhu, kde není růst) je dána nejen účinností zkoumané látky, ale také velikostí molekuly a schopností difuze v agaru. Proto je nutno zóny inhibice měřit a porovnat s tabulkami (3/22)

MIC minimální inhibiční koncentrace antibiotika je již metodou, která určuje citlivost kvantitativně: je mnohem přesnější a technicky také náročnější. Provádí se na destičkách s agarem, který od výrobce obsahuje zkoumanou látku v postupném ředění (3/23)

E test: je novější pomůckou, která umožňuje poměrně rychlou orientaci a kvantitativní citlivosti. Proužek papíru položený na plotnu již má antibiotikum v gradientu – v něm se uvolňuje do okolí a zóna inhibice tak vyhlíží jako kapka, jejíž hrot odpovídá MIC. (3/24)

Mechanismy rezistence: Rezistence je zajištěna třemi obecnými způsoby:

1. Je zamezen přístup antibiotika k receptoru, na kterém působí, nebo je antibiotikum z tohoto místa aktivně bakterií vypuzováno (eflux)

2. Antibiotikum je inaktivováno.
3. Je změněn receptor, na který antibiotikum působí.

Rezistence může vzniknout čerstvou mutací bakterie a následnou selekcí mutovaných buněk, může ale být zděděna buňkou po mateřské buňce. Častý je však přenos rezistence. V tom případě je informace pro rezistenci (například program na vytvoření betalaktamázy vázaný na epizom, tedy mimochromozomální DNA) předán z jiné bakterie při konjugaci bakteriálních buněk.

Enzymatická destrukce je velmi častým mechanismem. Bakterie produkuje enzym, který antibiotikum rozštěpí, inaktivuje. Typickým příkladem jsou beta-laktamázy, které dnes rozdělujeme do několika tříd. Tyto enzymy rozštípnou betalaktamový kruh a antibiotikum ztrácí svou konfiguraci a účinnost. Tyto enzymy je možno blokovat podobnou molekulou (často slabé antibiotikum s velmi pevnou až ireverzibilní vazbou receptor), která betalaktamázu vyřadí z funkce a tím ochrání současně podané antibiotikum. Kyselina klavulanová, sulbactam a tazobactam jsou užívány již dlouhodobě, kombinace cefalosporinů a karbapenemů s novými blokátory jako je avibactam a relebactam jsou novou nadějí. (3/26)

Rezistence na jednotlivá antibiotika je založena jednak biologicky: producent látky, kterou nazýváme antibiotikum je živý organismus, který produkcí této látky informuje/ovlivňuje/ničící sousední mikroorganismus. To je důvodem přirozené rezistence. Rezistence proti antibiotiku vzniká i mutacemi a velmi důležitým faktorem je selekce rezistentních kmenů vlivem selekčního tlaku (stálým podáváním antibiotika v humánní a a veterinárním společenství) (3/27-29)

Nejdůležitější antibiotika

Beta-laktamová antibiotika se vyznačují společným beta-laktamovým kruhem ve své molekule. Bakteriální enzymy zvané beta-laktamázy tento kruh umí rozštěpit. Všechny beta-laktamy mají stejný mechanismus účinku: blokují penicilin vázající protein (PBP) a tím syntézu mureinu a tím buněčné stěny. Jsou baktericidní. Patří mezi ně peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, monobaktamy a inhibitory betalaktamáz. (3/30)

Peniciliny Jsou nejstaršími a nejrozšířenějšími beta laktamovými antibiotiky.

Penicilin G (3/32) je účinný především na grampozitivní bakterie a na spirochety. PNC -G draselná sůl se aplikuje intravenózně po 4 hodinách při těžkých infekcích. Zůstává lékem volby při těžkých pneumokokových či meningokokových infekcích CNS (rezistence těchto bakterií je u nás zatím zřídka). Depotní forma (pomalu se uvolňující a dlouhodobě hladiny držící) PNC procain se aplikuje do svalu 1x za 24 hodin. Depotní peniciliny vázané na nosič zvláště pomalu uvolňující antibiotikum (dříve Pendepon, nyní léky jen na zvláštní léčebný program), podáváme 1x za cca 14-21 dnů při doléčování recidivujících infekcí.

Penicilin V je chemicky odlišný od PNC -G: je odolný proti žaludeční kyselině a proto jej můžeme podávat ústy při lehčích infekcích po 6 hodinách. Dalším perorálním penicilinem je penamecilin (*Penclen*) díky poněkud odlišné molekule se může aplikovat 3x denně.

Oxacilin a meticilin jsou antibiotika, která mají specifický účinek proti *stafylokokovým infekcím*. Nadále zůstává zásadním lékem těžkých stafylokokových infekcí: sepsí, infekcí krevního řečiště, měkkých tkání, kloubů a kostí. Problémem jsou kmeny MRSA (meticilin rezistentní stafylokoky) (3/33)

Ampicilin je širokospektrý penicilin působící na grampozitivní i gramnegativní flóru. Nevýhodou ampicilinu je poměrně snadný vznik rezistence. Někdy vyvolává ekzantém který má charakter morbilozní (hlavně při léčbě monukleózy). Indikační spektrum ampicilinu je široké: od infekce močových cest až k onemocněním dýchacích cest. Parenterální forma je stále významná v léčbě G-infekcí ledvin, břišních či dýchacích cest (při zachované citlivosti). V běžné praxi nemocnic sledujeme nadužívání chráněných ampicilinů: tyto léky obsahují inhibitor betalaktamázy: kyselinu klavulanovou nebo sulbactam. (3/34)

Perorální forma ampicilinu je dnes nahražena **amoxycilinem**, existuje forma v sirupu a pro malé děti (ester ampicilinu s lepším vstřebáváním ze zažívacího traktu).

Cefalosporiny (3/35) Jedná se o širokospektrá antibiotika, která mají účinky na grampozitivní i na gramnegativní floru. Podle stupně účinnosti a průniku do tkání dělíme cefalosporiny do čtyřech generací.

I. generace: zástupcem těchto cefalosporinů je Cefazolin, v současnosti je používán hlavně k léčení G+ infekcí kostí a kloubů

II. generace: cefuroxim byl s oblibou používán k léčbě mnohých infekcí: respiračních, břišních a jiných. Je v perorální i parenterální formě. V současnosti je odklon od užívání u těžkých septických stavů kromě urosepsí.

III. generace: kromě širokého spektra mají dobrý průnik do centrálního nervstva. Jsou vyhrazeny pro život ohrožující stavy a hnisavé neuroinfekce. **Cefotaxim** je užíván jako první volba u septických stavů nejasné etiologie, někdy v úvodní kombinaci s gentamycinem. **Ceftriaxon** má výhodu vysoké vazby na bílkoviny (proto dlouhý poločas a možnost podání po 24 hodinách). Oba jsou první volbou u hnisavých meningitid. Cefoperazon má navíc výborný efekt na infekce *Pseudomonas aeruginosa*

IV. generace: reprezentantem je například Cefpirom

Karbapenemy: (3/36) mají široké spektrum účinku na G+ i G- bakterie i anaeroby. Jsou proto vyhrazeny pro léčbu problémových infekcí. Imipenem (vždy v kombinaci s cilastatinem) má omezené užití u neuroinfekcí, protože zvyšuje pohotovost ke křečím. **Meropenem** má široké uplatnění v septických onemocněních. **Ertapenem** udržuje hladiny 24 hodin a je zatím výjimečně podáván pacientům, kteří jsou indikováni k dlouhodobé léčbě, kde není alternativa a pro dobrý stav mohou být léčení ambulantně. *Význam karbapenemů a jejich velké použití souvisí s rozšířením ESBL (extended spectrum beta lactamase) přinášející rezistenci na peniciliny a cefalosporiny. Je v současnosti u vysokého procenta Klebsiella pneumoniae (až polovina nemocničních kmenů), ale rozšířila se i na kmeny Escherichia coli. Jejich původní význam v léčbě MDR (multi drug resistant) kmenů je již rovněž omezen šířením karbapenemáz a metalobetalaktamáz.*

Aminoglykosidy (3/37) účinkují na G-bakterie a mykobakterie. Nutností je i. v. podání. Ototoxicita a nefrotoxicita vyžaduje sledování hladin při léčbě. Po podání hladina rychle stoupá a klesá, ale efekt na bakterie je delší. Vyznačují se totiž postantibiotickým efektem, který je delší u G-bakterií. To umožňuje podání 1x za 24 hodin (3/19). **Streptomycin** se využíval při léčení tuberkulózy, měl ototoxické účinky, dnes prakticky nedostupný. **Gentamicin** má poměrně široké spektrum, někdy je dosud užíván v kombinaci na začátku léčby závažných sepsí (endokarditidy) uplatňuje se v léčbě infekcí rezistentními enterokoky, mykobakteriemi, anaeroby. Další zástupci skupiny, Amikacin, Netilmicin, Isepamicin měly výhodnější profil, toxicitu, ale prakticky již nejsou dostupné na našem trhu.

Makrolidy (3/38) mechanismus účinku je reverzibilní vazba na ribozom, tedy účinek na proteosyntézu a bakteriostatický. Důležitý je intracelulární průnik. Spiramycin je výhodný v léčbě G+ infekce, parodontu, a u toxoplazmózy dětí. Clarithromycin G+koky a tyčinky (*Listeria monocytogenes*), G-bakterie (*N.gonorrhoeae*, *B. pertussis*, *L.pneumophila*, *P.multocida*, *Moraxella*, *Haemophilus spp.*, *H. pylori*, *C. jejuni*), anaeroby *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae* a *Ch. trachomatis*, *B.burgdorferi* a na některé mykobakterie

Azalidy: (3/38) Azitromycin, kumulace intracelulárně (1x denně 3 dny). Jeho nadužívání v 90. letech výrazně přispělo k nárůstu rezistence.

Linkosamidy: (3/39) opět reverzibilní vazba na ribozom a účinek na proteosyntézu a bakteriostatický efekt. Mají vynikající průnik do kostí a pojiva. Působení na G+ koky: Stafylokoky je předurčují k pokračovací léčbě infekcí kostí a kloubů (po odeznění známek sepse). Linkomycin kromě toho byl užíván jako alternativní antibiotikum při léčbě streptokokových infekcí při alergii na PNC. Dnes není na trhu. Klindamycin tak zůstává významným antibiotikem pro infekce kostí a kloubů, po útočné i. v. léčbě je vhodný i k dlouhodobé terapii p.o. ambulantně. Je výhodný i působením i na anaeroby Nevýhodou je jeho značné riziko selekce rezistentní střevních bakterií, především *Clostridium difficile*.

Tetracykliny: (3/40) Reverzibilní vazba na ribozom, účinek na proteosyntézu, bakteriostatické, široké spektrum G+ i G- a intracelulární průnik vedly k širokému užívání v

minulosti. Byly zneužívány i v produkci (hlavně drůbežního) masa. Z toho plynul nárůst rezistence. V pediatrii byly významné vedlejší účinky ukládání do kostí a zubů. To silně omezilo užívání a selekční tlak. Dnes jsou ve vybraných situacích opět použitelné. **Doxycyklin** je používán v léčbě zoonóz, borreliové a chlamydiové infekci. Podobný **Tigecyklin** se svým i.v. podáním, dlouhým poločasem a účinkem na problémové kmeny (např. *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter*) je novějším užitečným rezervním antibiotikem.

Chinolony (3/41) Vazba na gyrázu, široké spektrum, bakteriostatické až baktericidní, intracelulární průnik, průnik do biofilmu a skvělá biologická dostupnost i při perorálním podání (téměř se vyrovná podání i. v.) z nich učinily oblíbené a také zneužívané (hlavně na močové infekce) antibiotikum. Ovlivnění růstové chrupavky limituje podání v pediatrii (výjimečně u život ohrožujících stavů kde není nic jiného). Vztah k pojiivu se uplatnil v minulosti rupturou Achillovy šlachy při slouhodobém podání. Opatrnosti je tedy třeba u pacientů s nemocemi pojiiva.

Glykopeptidy: (3/42) U nás je běžně dostupný **Vancomycin**. Účinek na buněčnou stěnu a tedy baktericidní efekt z nich činí cenná antibiotika pro léčbu problémových infekcí G+ baktériemi: *Stafylokoky* rezistentní na peniciliny (MSRA a koaguláza negativní), *Enterokoky*. Pro léčbu celkových infekcí je nutné i.v. podání s monitorováním hladin. Má úzký terapeutický prostor, je nutno držet účinné terapeutické hodnoty a nedosahovat hodnot toxických. Po úvodním vysycení organismu je nutno upravit dávkování podle funkce ledvin a pak upravovat podle údočních hladin léku (to je hladina před podáním další dávky). Při perorálním podání se nevstřebává ze střeva, je účinný proti *Clostridium difficile* je možno podáním p. o. řešit nitrostrévní manifestaci nemoci, ale je možno podat i celkově. Důležité je i užití v ortopedii: kromě výše uvedeného je vankomycin s gentamycinem příměsí cementů – v oblasti endoprotéz tak vysoká hladina po dobu několik týdnů brání vzniku biofilmu.

Teicoplanin udržuje delší hladiny a mohl být podáván 3x týdně. Revolučním lékem svým poločasem je nový Dalbavancin, který při ambulantní i. v. léčbě (OPAT) může být podáván 1x za týden.

Chloramfenikol: (3/43) bakteriostatický, širokospektrý, efekt na proteosyntézu, vynikající průnik do mozku ale významná toxicita: může způsobit těžký dřeňový útlum a syndrom šedého dítěte (gray baby). Proto je dnes užíván výjimečně. Kromě hnisavých zánětů centrálního nervstva byl v minulosti rezervován i pro terapii tyfu a černého kašle. Zůstává i nadále velmi cenným rezervním antibiotikem nitrolebních infekcí, hlavně abscesu mozku.

Rifamyciny: (3/44) jsou produktem bakterie *Amicolaptopsis rifamycina*. Jde o podtřídou ansamycinů, Mechanismus účinku je inhibice bakteriální RNA polymerázy. Spektrum: G- a některé G+ bakterie, mykobakterie. **Rifampicin** v současnosti má zásadní význam pro jeho průnik do biofilmu. Ten učinil z původního antituberkulotika lék užívaný v kombinaci k léčbě stafylokokových infekcí (např. totálních endoprotéz). Aplikace p. o. a i. v. Vedlejší účinky jsou: nausea, zvracení, průjem, nechutenství. Barví moč do cihlové, či červenooranžové barvy. V minulosti byl vyhrazen k léčbě mykobakteriálních infekcí: tuberkulóza, lepra. Dnes se v této indikaci uplatňuje i Rifabutin: *Mycobacterium tuberculosis* multirezistentní, *Mycobacterium avium*, léčba tbc u HIV/AIDS. Rifaximin má zcela jiné užití je podáván k ovlivnění střevní flóry p. o.: průjem cestovatelů, dráždivý tračník, jaterní encefalopatie.

Sulfonamidy, kotrimoxazol: (3/45) sulfonamid i trimetoprim jsou bakteriostatické, zasahují metabolismus kyseliny listové. V kombinaci dvojí zásah na metabolickém řetězci snižuje pravděpodobnost vzniku rezistence. Spektrum G+ i G-. Kotrimoxazol: *trimetoprim + sulfonamid* 1:5 Užití: IMC, dýchací cesty. Ceníme si vysoce efekt na současné české kmeny *Staphylococcus aureus* MRSA, kotrimoxazol je cenným lékem k ambulantnímu dokončení dlouhodobější léčby infekcí kostí a kloubů. Další cennou vlastností je průnik do nitrolebí/CNS, užíváme k doléčení abscesů mozku.

Lipopeptidy: (3/46) Daptomycin je produktem saprofytické bakterie *Streptomyces roseophorus*. Jde o novější rezervní antibiotikum. Je baktericidní. Systémové, těžké G+ infekce. Mechanismus účinku: vazba na cytoplasmatickou membránu, vytváření agregátů, trhlin v membráně. Toxicita: myalgie, myositidy. Rezervní antibiotikum pro léčbu multirezistentních

bakterií: *Enterokoky* (včetně rezistentních na glykopenidy), *Stafylokoky* (včetně MRSA), *Streptokoky*, *Coprynebacterie*. Je nevhodný pro léčbu pneumonie pro vazbu na surfactant.

Oxazolidinony: (3/47) Linezolid účinkuje reverzibilní inhibicí monoamino-oxidázy, efekt je bakteriostatický. Je výborná biologická dostupnost (i.v. i p.o.). Spektrum: jde o rezervní antibiotikum pro léčbu rezistentních bakterií: enterokoky (VRE), stafylokoky, anaeroby
Při renální nedostatečnosti není nutná redukce dávky. Má dobrý průnik do CNS, do plicního parenchymu. Toxicita: myelosuprese, serotoninový syndrom, hlavně při delším podání zvýšení laktátu, poškození očního nervu. Proto je doba podání omezena na 28 dnů a je nutné sledovat krevní obraz. Má četné lékové interakce: antidepresiva (SSRI, inhibitory MAO, tricyklika)
Použití: infekce kostí, kloubů, abscesy mozku

Polypeptidy (3/48) polymyxin B, colimycin (polymyxin E). jsou nově užívané léky pro MDR bakterie. Byly objeveny dávno a dávno byly opuštěny pro vysokou toxicitu. Nyní jsou tedy používány jako východisko z nouze. Baktericidní, jen na G-bakterie. Mechanismem účinku je vazba na cytoplasmatickou membránu, změna permeability. Toxicita: neurotoxicita, nefrotoxicita. Rezervní antibiotikum pro léčbu multirezistentních bakterií: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Podání: inhalační (cystická fibróza), i. v. u život ohrožujících multirezistentních infekcí

Strategie léčby antibiotiky: Podání antibiotika je nedílnou součástí poměrně složité úvahy o nemocném, jeho nemoci, postiženém orgánu, pravděpodobném a později již (v ideálním případě) prokázaném původci nemoci, jeho pravděpodobné (a později prokázané) citlivosti. Přitom je nutné zohlednit, zda „citlivé“ antibiotikum proniká do cílové tkáně, zda mutam místní podmínky (jako je pH) dovolují řádnou funkci, zda dosáhne správných hladin díky funkci orgánů nemocného, jeho ledvin a jater a do jaké míry je pacientova imunita schopna se na potlačení infekce podílet. Nemoc při tom není neměnnou situací: infekce postihující orgán (například kost) je v akutním období rozšířena i do jiných tkání a krve a v tomto období tedy musí antibiotikum oblast krve a extracelulární tekutiny přednostně léčit a až po zvládnutí celkových projevů je možno volit jiné, do cílové tkáně lépe pronikající. Akutní léčba musí být na počátku dostatečně razantní, což zajistí antibiotika krevního kompartmentu, baktericidní, podaná do žíly a v megadávkách. Po zlepšení stavu pak mohou být „přepnuta“ (antibiotic switch) na méně razantní léky nakonec podané ústy (per os = p. o.). Stejně důležité je pak (z klinických i laboratorních známek) rozpoznat, kdy byl problém vyřešen a léčbu lze ukončit. Tento náročný příběh nazýváme „deeskalační princip antibiotické léčby“ (3/49).

Imunizace

Při imunizaci je jedinec vystaven působení látky, která ovlivní jeho imunitní systém. Můžeme ji rozlišit na pasivní a aktivní.

Pasivní imunizace je časově omezený děj navozený podáním předem vytvořené protilátky, nebo specificky senzibilizovaných lymfoidních buněk. Efekt této imunizace trvá jen po dobu přítomnosti takto podané látky/buněk v organismu.

Séroterapie byla používána k léčbě především v minulosti. Imunoglobulin vytvořený jiným organismem (zvířecím nebo lidským) byl podáván parenterální cestou.

Dnes je tato léčba vyhrazena závažným infekcím s cílem vyvázat v těle již přítomný antigen /toxin původce, který zodpovídá za klinické projevy nemoci. Patří sem podání protilátky - antitetanického globulinu - při **léčbě tetanu**. Protilátka se váže na toxin *Clostridia tetani*, který vazbou na nervové mediátory vyvolává projevy nemoci. Další nemoci, kde je tato terapie stále používána jsou **botulismus** (toxin *Clostridia botulini* vstřebený z GIT vyvolává opět příznaky nemoci) a **vzteklina**, kde podání protilátky proti viru současně s podáním vakcíny má zabránit šíření viru z místa inokulace/pokousání vzteklým zvířetem do dalších nervových struktur.

Historicky se opakuje pokus o ovlivnění průběhu nové závažné (epidemicky se šířící) nemoci, na kterou dosud není jiná terapie. Je to vždy pokus o alespoň částečné řešení krize. Naposled jsme tuto terapii - podání séra rekonvalescentů- použili na začátku pandemie COVID 19.

Stejný mechanismus účinku však měly potom i monoklonální protilátky proti definovanému antigenu tohoto viru.

Protilátky (vytvořené jiným organismem nebo průmyslově vyráběné monoklonální) jsou používány v postexpozici profylaxi dalších závažných nemocí: protilátky proti HBsAg u novorozence matky s chronickou infekcí virem hepatitidy B, u novorozence s CMV infekcí (*cytomegalovirus*), u kontaktu s nemocným hepatitidou A.

Aktivní imunitace je proces stimulace tvorby protilátek (a reakce lymfocytů) specifickým antigenem. Lze toho dosáhnout různým způsobem.

Do objevu prvních chemoterapeutik/antibiotik byla jedinou možností, jak ovládnout příčinu/původce infekce **vakcinace**: má velmi starou historii., která je založena na empirických pozorováních/znalostech (3/52)

Vakcíny jsou založeny na různém principu, jakým je antigen původce prezentován imunitnímu systému. Můžeme tak rozlišit vakcíny(3/53):

Toxoidová: podáním změněného antigenu (toxinu v toxoid) například TAT (tetanický anatoxin)

Inaktivovaná: z usmrčeného celého mikroorganismu

Atenuovaná : z živého mikroorganismu, u nějž byla snížena patogenita

Subjednotková: tvořená jen částicemi původce

Konjugovaná: antigen (zpravidla povrchový polysacharid bakterie) je navázán na silně imunogenní nosič (např. difterický nebo tetanický toxoid), tím je dosaženo větší/delší reakce imunity

Vektorová: nepatogenní mikroorganismu/virus nese informaci o antigenu původce.

DNA/RNA: v umělém obalu/vazbě je RNA/DNA pro vytvoření a prezentaci specifického antigenu antigen prezentující buňkou CD4 lymfocytu (3/55,56).

Cílem vakcinace je jednak ochránit vakcinovaného jednotlivce před rozvojem klinických příznaků a následků infekční nemoci - **individuální imunita**, ale i ochránit před ní celé společenství. Pokud se podaří dosáhnout očkováním vysokého procenta imunních jedinců, je chráněno celé společenství, nastala **kolektivní imunita** (angl. termín "herd immunity"- nikdy nepřekládáme výrazem "stádní imunita"!!!).

K dosažení kolektivní imunity vytvářejí jednotlivé státy **program vakcinace**, který má chránit zranitelné bytosti v populaci před infekcí. Očkovací kalendář České republiky (3/58).

4. EXANTÉMOVÁ ONEMOCNĚNÍ

Definice: Onemocnění spojená s výsevem exantému = vyrážky. U některých nemocí je vyrážka typickým projevem, ale mnoho dalších infekcí může mít exantém příležitostně.

Při posuzování vyrážky pozorujeme její vzhled: tvar, barvu a velikost morfy, rozložení na těle a jeho vývoj v čase. Některé projevy na kůži lze posuzovat i hmatem. Tvar a název různých morf je na obrázku (4/3).

Rozdělení dle kliniky: Nejčastější je vyrážka **makulopapulózní**: na kůži vzniká drobná nebo větší skvrnka, která je v úrovni (makula), nebo mírně vystupuje nad povrch (papula). Vyrážka je u některých nemocí soustředěna na typické místo těla a časový postup šíření po těle. Sem patří spála, zarděnky, spalničky.

Vyrážka **vesikulózní** (plané neštovice) se vysévá v podobě skvrnek, které se mění v puchýřky obsahující čirou tekutinu, která se později zakalí a zahustí až v hnis. Nakonec tato morfa zasychá do stroupku-krusty, ten se pak odloupne a zanechá přechodné zarudnutí (nebo někdy i jizvu; tak to bylo u pravých neštovic).

S léčbou antibiotiky a díky očkování proti některým dětským infekcím ubylo typických exantémových onemocnění a jejich vzhled se změnil. V diagnostice stále častěji potřebujeme

pomocná mikrobiologická vyšetření (kultivace výtěru z krku, sérologie, molekulárně biologické vyšetření).

Rozdělení dle původce: Onemocnění s vyrážkou působí **baktérie** (spála), **viry** (plané neštovice, zarděnky, spalničky). Projevy na kůži bývají ale spojeny i s jinými původci (kvasinky) nebo vznikají na jiném mechanismu (alergie, krvácivé stavy). Odlišit tato onemocnění vyžaduje někdy značnou zkušenost

Význam exantémových onemocnění: Právě neštovice, které kdysi ohrožovaly na životě, jsou eradikovány. To znamená, že po celosvětové očkovací akci tento virus (přenášený pouze z nemocného člověka na člověka) zcela vymizel. Po jeho eradikaci a ukončení očkování je však mladší populace vnímavá na jiné poxviry (MPOX)

Většina dětských infekcí s vyrážkou měla kromě lehkých průběhů i závažné komplikace. Vyrážka může být ale i typickým příznakem nebezpečného stavu, jak je tomu u **meningokokové sepse**. Při tomto život bezprostředně ohrožujícím onemocnění se na kůži vysévají drobné až větší červenavé, fialové a fialově-rezavé skvrnky i větší krevní podlitinky.

Angličtí lékaři naučili matky „**zkoušku sklenicí**“: matka, která se obává, že vyrážka je nebezpečná, přitlačí sklenici dnem na kůži dítěte a přes dno pozoruje, jak se skvrny mění. Když zmizí, jde o "běžnou dětskou vyrážku" a další den zajde s dítětem k lékaři. Když skvrny zůstanou i po zatlačení, volá záchranku (4/4-5)

Spála (Scarlatina)

Definice: streptokoková angina je spojena s výsevem vyrážky

Etiologie: Beta hemolytický streptokok ze skupiny A (*Streptococcus pyogenes*) tvoří exotoxin, který se vyskytuje v několika typech. Pokud je jedinec vnímavý na kmen streptokoka i na typ toxinu, vznikne spála. Po nemoci zůstávají antitoxické protilátky: opakované onemocnění streptokokem, který tvoří stejný toxin již nevede ke vzniku vyrážky.

Epidemiologie: zdrojem je nemocný spálou, nebo nemocný s jinou streptokokovou infekcí, kde streptokok tvoří toxin. Infekce vniká do těla hlavně nosohltanem, vzácně i ranou (ranná spála). Nejčastěji onemocní předškolní a mladší školní děti.

ID (inkubační doba): 1-6 dnů, nejčastěji 2-3 dny.

Klinický obraz: Onemocnění začíná náhle horečkou, bolestí v krku a poté se objeví vyrážka. V hrdle vidíme šarlachově rudého zbarvení a zvětšené mandle. Jazyk může být zprvu povleklý, pak se olupuje a připomíná malinu. Obličej je s výjimkou okolí úst difuzně zarudlý. Vyrážka se vyskytuje nejvíce na podbřišku, v tříselech, v podpaží, je jasně růžová, papulózní (vystupuje nad povrch jako husí kůže). Kolem nehtů a na boltcích bývají drobné bělavé papulky. V rekonvalescenci se kůže olupuje ve formě drobných bělavých šupinek. Onemocnění nyní probíhá mírněji než před lety, angina je malá a vyrážka většinou diskrétní (4/9).

Léčba: lékem volby je Penicilin (u nás je nadále zcela spolehlivý), u alergických dětí makrolid nebo linkosamid.

Následky: V éře před antibiotiky šlo o obávanou infekci šířící se v kolektivech. Spála přinášela závažné komplikace: po prodělaném onemocnění docházelo u části dětí k revmatické horečce postižením kloubů a srdce, nebo ke glomerulonefritidě. Řádně léčená spála tyto následky nemá.

Prevence: očkování není možné pro velké množství kmenů streptokoka. Nemocné dítě se izoluje, dnes většinou doma a do kolektivu s vrátí po kontrolní prohlídce cca 10-14 dnů po nemoci.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má význam pro podání cílené antibiotické terapie a zabránění vzniku následných komplikací.

Růže (erysipelas, eryzipel)

Definice: Zánět kůže a podkoží (celulitida) vyvolaný *Streptococcus pyogenes*.

V předantibiotické době šlo o obávané závažné onemocnění vedoucí často k amputaci končetiny i smrti nemocného. V antibiotické éře se výhled nemocného dramaticky zlepšil, i když

závažné streptokokové infekce kůže a podkoží se nadále vyskytují (nekrotizující fasciitidy).

Ložisko zánětu je rudé, bolestivé, ostře ohraničené (okraje vyvýšené), event. až puchýře. Nejčastěji je na nohách (zdrojem je drobných lézí v meziprstí), obličeji (motýlovitý vzhled) Náhly začátek nemoci s horečkou, leukocytózou, schváceností (4/10)

Invazivní streptokokové infekce mohou být plynulým pokračováním zdánlivě banální počáteční nemoci. Na počátku nemoci nejsme vždy schopni zhodnotit toxicitu/patogenitu původce.

Nekrotizující fasciitida: invaze streptokoka nemusí zůstat omezena jen na podkoží, může pokračovat do hlubších struktur končetiny - fasciálních prostor a svalů. Flegmóna (difúzní zánět všech astruktur) je spojena s prudce se rozvíjejícím septickým stavem a může vést až k nekróze (odumření části nebo celé) končetiny a nutnosti amputace či úmrtí.

Léčba: Penicilin zůstává zásadním lékem streptokokových nemocí. U invazivních infekcí je vhodné použít kombinaci antibiotik: baktericidní antibiotikum (penicilin) vede k zániku bakterie, ale její exotoxiny (jež jsou nositeli poškození) je třeba též rychle potlačit, proto do kombinace například linkosamidy potlačující proteosyntézu bakterie.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má význam pro podání cílené antibiotické terapie a zabránění vzniku následných komplikací.

Pozor! Za spálu může být zaměněn **exantém při syndromu toxického šoku (4/11)**

Spalničky (morbilli) (4/12-14)

Definice: vysoce nakažlivé virové exantémové onemocnění. Před očkováním přinášelo závažné komplikace.

Etiologie: virus spalniček (*paramyxovirus*)

Epidemiologie: přenos z nemocného od začátku příznaků do 6. dne vyrážky: šíří se vzduchem, vysoká nakažlivost pro vnímavé. Po prodělaném onemocnění vzniká trvalá imunita.

ID: 8-14 dnů (většinou kolem 10). Povinné hlášení.

Klinický obraz: Onemocnění začíná prodromálním stadiem s teplotou, rýmou, kašlem a zánětem spojivek, potom se vyvíjí vyrážka, která začíná za ušima, na krku a šíří se na obličej, na trup a potom na končetiny (tedy od středu do periferie) a podobně bledne. Tvoří ji velké červenofialové skvrny. Když pokryje celé tělo, dochází poklesu teploty. Zkušený pozorovatel může nalézt na sliznici v dutině ústní Koplikovy skvrny. (4/15)

Průběh může být komplikován zápallem plic působeným virem nebo akutní appendicitidou. Kromě těchto vážných komplikací se nemoc komplikovala často bakteriální superinfekcí (zánět středního ucha, dutin a jiné).

Diagnózu doložíme průkazem specifických protilátek, případně molekulárně geneticky (stěr přináší poměrně rychlou odpověď).

Léčba: symptomatická, specifické virostatikum není. Závažnější průběhy léčíme na infekčních odděleních. Bakteriální superinfekce léčíme antibiotiky.

Prevence: Očkování kombinovanou očkovací látkou (spalničky, příušnice, zarděnky). Imunita získaná po očkování může časem „vyvanout“. K tomu došlo v poslední době. I dospělí lidé očkování v dětství tehdy mohou onemocnět. Kromě toho některé matky toto očkování odmítají. To jsou důvody pro návrat spalniček do naší populace.

Vnímavý kontakt může být ochráněn včasným očkováním nebo imunoglobulinem.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry (sérologické a dnes především molekulárně genetické) a správně provedená virologická diagnóza původce má význam pro epidemiologické zhodnocení nebezpečí epidemického šíření a možnosti sporadického mezilidského přenosu infekce. Podání cíleného účinného virostatika však není zatím možné.

Zarděnky (Rubeola) (4/15-18)

Definice: virové exantémové onemocnění. Pokud probíhá u těhotné ženy, může dojít k poškození plodu

Etiologie: virus (togavirus)

Epidemiologie zdrojem je nemocný člověk. Vylučování začíná v inkubaci a končí po týdnu nemoci. Po nákaze vzniká celoživotní odolnost.

ID: 12-23 dnů. Povinné hlášení.

Klinický obraz: U dětí zduří uzliny za ušima a na šíji, poté se vysévá od obličeje drobně skvrnitý růžový exantém, který se šíří rychle na tělo a končetiny. Přetrvá asi 3 dny. U dospělých bývají výraznější prodromy a častěji bývají postižena játra. Komplikace krvácivým stavem (trombocytopenická purpura) nebo zánět mozku je vzácnější.

Vrozené zarděnky: Neimunní těhotná žena může onemocnět s vyrážkou, ale i bez typických příznaků. Při nákaze v prvních 3 měsících těhotenství dochází podle doby nákazy k postižení plodu (v prvním měsíci jsou nejzávažnější a nejčastější) a potrat. Pokud dítě přežije, pak nejčastějším postižením je trojice: hluchota, vrozené vady srdce, oka, mohou ale být postiženy i další orgány. V 2. trimestru jsou následky menší. Může dojít i k porodu zdánlivě zdravého dítěte, u něhož se následky projeví později (retardace)

Léčba: léčba je symptomatická. Hospitalizujeme jen závažné komplikace.

Následky: Vrozené zarděnky přinášejí trvalá omezení života.

Prevence: Očkování (pravidelné trojvakcinou).

Zvýšenou pozornost je třeba věnovat mladým ženám, které nastupují do rizikových profesí (pedagogické a zdravotnické profese) a zkontrolovat jejich specifické protilátky.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry (sérologické a dnes především molekulárně genetické) a správně provedená virologická diagnóza původce má význam pro epidemiologické zhodnocení nebezpečí epidemického šíření a možnosti sporadického mezilidského přenosu infekce. Podání cíleného účinného virostatika však není zatím možné.

Plané neštovice a pásový opar (Varicella a herpes zoster) (4/19-24)

Definice: onemocnění vyvolává týž virus. U neimunních jedinců vyvolá generalizovaný vezikulózní exantém-plané neštovice. Při reaktivaci infekce vzniká v průběhu nervu vyrážka v pruhu často spojená s bolestí (pásový opar).

Etiologie: virus varicella-zoster (VZV) patří mezi herpetické viry. Po prodělaném akutním onemocnění varicellou přetrvává ve formě proviru v nervových gangliích. Po reaktivaci dochází k pásovému oparu

Epidemiologie: Zdrojem je nemocný planými neštovicemi, vyjimečně nemocný pásovým oparem.

Plané neštovice: Po inkubační době 9-23 dnů (většinou 2 týdny) začíná výsev, který probíhá v několika vlnách, takže vidíme různá stádia vedle sebe: makuly, papuly, vezikuly i krusty. Vyrážka je po celém těle, včetně kštice. děti prožívají onemocnění většinou dobře, u dospělých bývají větší celkové příznaky, velký výsev i častější komplikace. Nemoc ohrožuje výrazně oslabené jedince (hlavně pacienty s nádorovým onemocněním léčeným chemoterapií).

Pásový opar: před výsevem vyrážky předchází často parestázie nebo bolesti (až dva týdny). Tyto bolesti se promítají podél průběhu nervu (například při postižení mezižeberního nervu mohou imitovat infarkt myokardu). Poté se v místě bolesti vysévá vyrážka. Je rozseta v hrozníčcích puchýřků s červeným podkladem. Bolesti jsou palčivé, nebo tupé, stálé nebo přicházejí v záchvatech. Při výsevu v oblasti trojklaného nervu může být postižení oka (rohovky). Komplikací může být postižení plic, zánět mozku. Těžký průběh s komplikacemi bývá u pacientů s těžkým oslabením (4/24)

Onemocnění matky novorozence při perinatální infekci ohrožuje novorozence velmi těžkým průběhem, když začalo těsně kolem porodu. Matka nestačila dítěti předat vytvořené protilátky a proto jej musíme ochránit podáním hyperimunního globulinu.

Léčba: U lehkých onemocnění pláňaty je léčba symptomatická: antipyretika, tekutý pudr. Virostatika (např. Acyklovir) se používají u těžkých průběhů onemocnění. Pásové opary s neuralgií vyžadují kromě virostatické léčby aciklovirem i analgetickou nebo protizáchvatovou léčbu podle typu neuropatické bolesti.

Psychosociální důsledky: Po prodělaném onemocnění pásovým oparem mohou přetrvávat neuralgické bolesti, které výrazně narušují kvalitu života.

Prevence: Existuje oslabená vakcína užívaná pro očkování oslabených jedinců. Kontakty (zvláště novorozence) lze ochránit podáním hyperimunního globulinu.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Klinická diagnóza bývá přesná. Virologická diagnóza původce má význam pro podání cíleného účinného virostatika eventuálně u silně oslabeného kontaktu (novorozence) k podání hyperimunního globulinu.

Exanthema subitum (4/25-26)

Původce: 6 HHV (*Herpesvirus hominis 6*)

Epidemiologie: Promořenost v časném dětství, 60 % infekcí spojeno s vyrážkou – roseola infantum

ID: 10 dní (5-15)

Klinika: 4-5 dnů horečnatého onemocnění je následováno náhlým výsevem makulozní, nebo makulopapulózní vyrážky –krk, trup, proximální část končetin a mizí během 1-2 dnů bez léčby. V horečnatém období mohou být febrilní křeče (4/27)

Význam: možná záměna s alergií na podané ATB

Megalerythema infectiosum (4/27-28)

Původce: *Parvovirus B 19*

Epid.: Výskyt celosvětový, kapénková n., vysoce infekční, epidemie periodicky. Primoinfekce v 4-6 letech

D: 6-10 dní (5-15)

Klinika: 2-4 dny únava, teplota, pocení, pak výsev erytému v obličejí, po 1-2 dnech makulární výsev od krku, ramen do periferie. V něm výbledy. Se změnou teploty se vrací síťovitě nafialovělá kresba kůže až 2 týdny (4/29)

Dospělí: vztah ke kostní dřeni, zvl. prekursorům červené řady: ~RTC, méně leukopénie. Při chorobě krvetvorby (hemoglobinopatie) možnost aplastické krize.

Pravé neštovice (variola vera)

Definice: t.č. eradikované zohyzdňující onemocnění s vysokou smrtností (30 %)

Původce: *Poxvirus* byl výhradně lidským patogenem

Epidemiologie: Šíření sekretem z úst a nosu, materiálem z lézí nebo strupů, přímo z jedné osoby na druhou, byl nutný přímý kontakt s pacienty, jejich oblečením či prádlem.

Klinika: Pacient: charakteristické příznaky varioly se liší od planých neštovic. Výsev probíhá v jedné vlně, takže v určitý den vidíme jednu fázi vývoje morfy, která je větší než u planých neštovic. Převaha morf je na hlavě a končetinách. U těžkého průběhu bylo současně postižení orgánů, jež vedlo k smrti. (4/29-31).

Očkování: Nejstarší očkování virem vakcinie provedl Jenner 1796. Očkování bylo prováděna tlakem jehly naplocho na kůži s kapkou vakcíny a mělo poměrně nepříjemné lokální reakce zanechávalo jizvy (na levém rameni je vidíme i dnes u starších jedinců).

Onemocnění bylo eradikováno celosvětovou očkovací kampaní. Virus byl uchovávan v centrech obou mocností a není vyloučeno, že s ním byly prováděny pokusy o výrobu biologické zbraně (bývalý SSSR). Proto zůstává hrozba použití bioterorismem. Vzhledem k tomuto nebezpečí byly vyvinuty nové očkovací látky, které chrání nejen před tímto nebezpečím, ale i proti dalším poxvirům (MPOX- viz dále)

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry (především molekulárně genetické) a správně provedená virologická diagnóza původce má význam pro epidemiologické zhodnocení nebezpečí epidemického šíření a eventuální vakcinace ohrožené populace. Podání cíleného účinného virostatika však není zatím možné.

MPOX (monkeypox, opičí neštovice) (4/32-33)

Definice: infekční onemocnění některých zvířat (rezervoárem jsou drobní savci) přenosné na opice a člověka. Od r. 2022 v je Evropě poměrně častý mezilidský přenos

Původce: *Poxvirus* (Monkeypox virus, MPXV)

ID: cca 10 dnů

Epidemiologie: virus se sice šíří mezi lidmi i vzdušnou cestou, ale nejedná se o respirační nemoc. Hlavní přenos je slizničním nebo kožním kontaktem. Ochranou je dodržováním základních hygienických pravidel. Šíření viru je částečně vázané na určité skupiny obyvatel – například komunitu gayů– u nichž je riziko nákazy vyšší.

Před virem v minulosti chránilo očkování proti pravým neštovicím. Aso proto bylo prvé lidské onemocnění popsáno až v r. 1970. Původní očkování proti variole mají v ČR (i ve zbytku světa) pouze lidé narození před rokem 1980 (po eradikaci se přestalo plošně očkovat). Jedinci mladší jsou proto vnímaví.

Průběh: u lidí je obvykle mírný i u neléčených pacientů končí jen výjimečně smrtí. Začíná horečkou s bolestí hlavy, svalů, zduřením uzlin a pocitem únavy. To je následováno výsevem exantému (papula - vesikula - krusta). Časová prodleva mezi nákazou a prvními symptomy je přibližně 10 dní a příznaky přetrvávají 2–4 týdny.

U pacientů s infekcí MSM může jít jen o výsev morf v okolí genitálu a řitě. Imunodeficitní pacienti (s rozvinutým AIDS) i při této cestě nákazy ohrožuje systémové, život ohrožující onemocnění.

K léčbě jsou zatím využívána různá virostatika (nejčastěji Tecovirimat).

5. PRŮJMOVÁ ONEMOCNĚNÍ

Definice: infekční záněty zažívací trubice, které se projevují poruchou její funkce: nejčastěji zvracením a průjmovitou stolicí s nebezpečím dehydratace a jejích následků. Příznaky a závažnost onemocnění jsou určeny tím, která část zažívacího traktu a jak těžce je poškozena, nikoli druhem původce (5/2)

Epidemiologie: Jde o nejčastější infekce (5/3). Nákaza je většinou cestou alimentární, tedy vzniká požitím kontaminovaných potravin nebo vody, nebo (u enterotoxikóz) potravin s vytvořeným bakteriálním toxinem. Ke vzniku onemocnění stačí u některých původců malá dávka (shigella, amoeba - 10^2) - ty jsou přenosné mezilidsky, jiní původci se pomnoží před požitím v potravíně a onemocnění u zdatného jedince vyvolá až vysoká dávka (salmonella)

Anatomické a fyziologické poznámky (5/5-13): V zažívacím traktu jsou potraviny zpracovány mechanicky (dutina ústní, žaludek) a rozštěpeny chemicky (žaludeční HCl, trávicí enzymy v žaludku, v sekretu slinivky, žluč). V tenkém střevu jsou živiny z tráveniny vstřebávány obrovským povrchem sliznice. Povrch sliznice je zvrásněn – tvoří klky a na střevním pólu každé jednotlivé buňky (enterocytu) sliznice je povrch dále zvětšen mikroklky, které tvoří takzvaný kartáčový lem. Membrána buňky je vybavena enzymy a receptory. Funkce buňky může být narušena toxinem, který produkují bakterie (například cholery toxin, který se váže na receptor a spustí uvnitř buňky změny, jež vedou k vylučování tekutiny do střeva), ale původci mohou buňky sliznice i přímo poškozovat a invadovat do nich. Průjmová tekutina vzniká únikem vody a minerálů do střeva z buněk funkčně nebo organicky poškozených. Poškození zažívacího traktu není ve všech částech rovnoměrné.

Hospodaření s vodou v GIT shrnuje obrázek (5/7). K sekreci a vstřebávání značných objemů vody dochází za fyziologické situace, je ale vyvážené. V době průjmového onemocnění je produkováno vyšší množství vody a solí do střeva, než je vstřebáváno. Vzniká tak průjmová tekutina, jež vede ke ztrátám tělesné vody. I v této situaci je však zachován mechanismus, který umožňuje v přítomnosti glukózy transport sodíkových iontů (a za nimi dalších iontů a vody podle koncentračního gradientu) do nitra střevních buněk. Ten je fyziologickým podkladem perorální rehydratace (5/18).

Hlavní hrozbou průjmových onemocnění je dehydratace (ztráta celkové tělesné vody spojená se ztrátou minerálů a často i s poruchami acidobazické rovnováhy). Lze ji zdokumentovat ztrátou celkové hmotnosti (do 5 % lehká, do 10 % středně a 15 % velmi těžká dehydratace). Závažná dehydratace vede k redistribuci krevního oběhu (s projevy druhotné ledvinné nedostatečnosti) až hypovolemického šoku.

Dehydratace má své klinické projevy: suchá sliznice dutiny ústní, snížené napětí (turgor) podkoží, u kojenců propadlá fontanela, tvorba malého množství sytě zbarvené moči či dokonce anurie (zcela bez močení)

Poškození střevní sliznice po některých střevních infekcích může vést k následné poruše vstřebávání živin – sekundární malabsorbci.

Rozdělení dle původce: Průjmová onemocnění vyvolávají viry (*adenoviry, rotaviry*), bakterie (*Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni, Vibrio cholerae, Escherichia coli*) a jejich v potravíně vytvořené jedy (*Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Clostridium perfringens A*), prvoci (*Entamoeba histolytica, Cryptosporidium parvum*)

Rozdělení dle kliniky: Klinický obraz závisí na tom, která část trávicí trubice je hlavně postižena: nevolnost a zvracení jsou známkami postižení žaludku, průjem je příznakem postižení střeva. Příměs hlenu, krve a bolestivé nucení na stolici svědčí o postižení hlavně koncových částí střeva.

Otravy z potravin vyvolané toxiny mají krátkou inkubační dobu 1-8 hodin. Bez horečky, náhle a prudce nastupuje úporné zvracení a průjem, obraz je velmi dramatický, ale příznaky pak stejně rychle ustupují. **Bakteriální průjmy** se rozvíjejí po delší inkubační době, mívají na počátku horečku, často je v řídké stolici příměs hlenu a krve. **Virové průjmy** postihují nejen děti ale i starší jedince hlavně v zimní sezóně. Průjmy vyvolané **parazity** se vyskytují především v rozvojovém světě (amoebová dysentérie), ale prvok *Cryptosporidium parvum* vyvolává těžké průjmy u nemocných AIDS, vyskytuje se sporadicky v celém světě u dětí a vyvolal několik velkých vodních epidemií při selhání vodárenských filtrů.

Průjmová onemocnění jsou nejčastější nemocí cestovatelů: takzvaný průjem cestovatelů je vyvolán především bakterií *Escherichia coli*, ale i dalšími původci (*Entamoeba histolytica, Vibrio cholerae*).

Diagnóza: Klinická diagnóza zánětu střeva asi infekčního původu zcela stačí k podání racionální léčby. Původce nemoci nejsme (s výjimkou epidemií s již známým vyvolavatelem) schopni stanovit z klinického obrazu. Výtěr z konečníku na výtěrovku nebo do transportní pudy je kultivován na speciálních půdách. Identifikace bakteriálního původce trvá většinou 2-3 dny. Viry působící průjmy jsou diagnostikovány z řídké stolice latexovou aglutinací nebo ELISA metodou. Parazitologickým vyšetřením (koncentrací, barvením a mikroskopií nátěru stolice) lze prokázat prvoky. Průkaz toxinu u enterotoxikóz je obtížnější.

Léčba: smyslem léčby je zabránit rozvoji dehydratace, která nemocného nejvíce ohrožuje. Současně je třeba zajistit správnou výživu. Léky, které ovlivňují hustotu stolice či působí proti původci (střevní desinficiencia) mají mnohem menší význam. Antibiotika jsou nutná jen u malého procenta nemocných. Léky zpomalující peristaltiku střevní nejsou vhodné!! (5/17)

1. rehydratace – zavodnění a úprava vnitřního prostředí je u těžkých průjmů s výraznou dehydratací nutná infuzí do žíly. Po jejím ukončení a u většiny nemocných s lehčím průjmem je používána **perorální rehydratace**. K tomu jsou vyráběny přípravky (sáček s práškem obsahujícím glukózu, NaCl, KCl a jedlou sodu nebo citrát), jejichž rozředěním vznikne litr rehydratačního roztoku. Firemně vyráběné přípravky lze doma snadno nahradit „lžičkovým nápojem“ (5/18). Na

stejném fyziologickém principu (a s velmi podobným složením vody, cukru a solí) účinkují tradiční nápoje pro kojence: rýžový a mrkvový odvar nebo banán v čaji.

2. realimentace spočívá v postupném upravování diety v souladu se zlepšováním klinického stavu. Dieta začíná u kašovitých a měkkých, škrobových potravin s omezením volného tuku (rýže, bramborová kaše, banán, mrkev, těstoviny, bílé pečivo) a postupně jsou přidávány potraviny těžší. Návrat k normálním dietním zvyklostem trvá zpravidla týden až 10 dnů.

3. inhibice sekrece tekutin z enterocyty thiorphan (prodrug racecadotril) je inhibitorem enkefalinázy v enterocyty. Ochranou před enzymatickou degradací prodlužuje účinek na enkefalinergních synapsích a snižuje hypersekreci z enterocytů.

4. antibiotika nejsou zpravidla potřebná u imunokompetentních jedinců dospělého věku. Podávána jsou však u malých dětí, při septickém průběhu onemocnění, mimostřevních komplikacích a u imunokompromitovaných jedinců.

5. střevní desinficiencia a sorbencia (jako Smecta) mohou přinášet subjektivní úlevu. Probiotika mohou urychlit obnovu normální střevní flóry.

6. antimotilika jsou obecně nežádoucí (loperamid, Imodium): snížená peristaltika při nadprodukcii tekutiny ve střevě a poruše minerálového hospodaření může vyvolat až paralytický ileus (nehybnost a z toho neprůchodnost střevní), množení patogenů s rizikem invaze do tkání.

Význam: Průjmy patří mezi nejčastější onemocnění vůbec. I v rozvinutých zemích onemocní člověk 1–2x ročně průjmem. V tropických zemích je význam mnohem větší. Průběh může být lehký, ale také bezprostředně a rychle ohrožující život. Zvláště nebezpečná jsou průjmová onemocnění pro kojence a malé děti. Epidemie vzniklé při pomnožení bakterií v nevhodně připravené a skladované potravine ohrožují kolektivy dětí, chovanců sociálních ústavů, vojáků i strážníků veřejných a podnikových jídelen.

Dysentérie (5/19-20)

Definice: je akutní průjmové onemocnění s vysokou nakažlivostí. Ohrožuje kolektivy s nižší hygienickou úrovní. Ke vzniku onemocnění stačí malá dávka bakterií (nemoc špinavých rukou)

Etiologie: *Shigella* je Gram negativní střevní tyčinka, sérologicky rozlišujeme 4 sérovary: *S. dysenteriae, flexneri, sonnei a boydii*

Epidemiologie: Přenos je mezilidský, nakažlivost je vysoká, protože infekční dávka je velmi malá. Dysentérie je proto nazývána nemocí špinavých rukou. Zdrojem mohou být i kontaminované potraviny a voda, na potraviny může *shigellu* přenést i hmyz. Po prodělané nemoci přetrvává vylučování i týdny. Hromadným výskytem jsou ohroženy hlavně kolektivy s nízkou hygienou jako jsou psychiatrické a sociální ústavy. V posledních letech se výskyt této nemoci u nás výrazně snížil. U nás je nařízena hospitalizace.

ID: 1-7 dnů (běžně 3 dny)

Klinický obraz: těžký průběh se vyskytuje hlavně u oslabených jedinců (hladovění, války) Po krátké inkubační době se objeví horečka, třesavka, nevěle, bolest břicha. Po počátečním množení ve střevě invadují shigelly do sliznice koncové části střeva (tlustého) a vzniká obraz kolitidy s vředy a pablánami na sliznici. Typická je svíravá bolest břicha a bolestivé nucení na stolicu – tenesmy, po nichž přichází stolice s krví a hlenem, později jen krvavý hlen. U dětí je nemoc často spojena s podrážděním mozkových blan. V našich podmínkách bývá průběh spíše lehký.

Diagnóza: z anamnézy a kliniky můžeme vyslovit podezření, průkaz je kultivační.

Léčba: Spočívá jako u jiných průjmových onemocnění v rehydrataci, dietě, antibiotika podáváme jen na počátku těžkých onemocnění. Antibiotika neovlivní dobu vylučování shigell.

Rehabilitace: Návrat k normální stravě musí být velmi opatrný, jinak může dojít k zhoršení stolic.

Následky: Vyhlídky pro uzdravu jsou dobré

Prevence: hygienické zásady v kolektivech, hlavně mytí rukou po použití záchodu.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má význam epidemiologický a u významně oslabených jedinců též pro podání cílené antibiotické terapie.

Salmonelóza (5/21-22)

Definice: Akutní průjemové onemocnění vzniklé po požití potravin s pomnoženou bakterií. Vyskytuje se sporadicky a v různě velkých epidémiích z hromadně připravovaných potravin.

Etiologie: *Salmonella* je G-střevní tyčinka, rozlišujeme více než 2000 serotypů. V posledních letech převažuje v Evropě *S. enteritidis* Gärtner. Salmonelly vyvolávají gastroenteritidy, ale jsou mezi nimi i vyvolavatelé mezilidsky přenosných infekcí tyfu a paratyfů.

Epidemiologie: Zdrojem gastroenteritických salmonel jsou chovy drůbeže a dobytka. Výskyt onemocnění narůstal s novými technologiemi produkce a zpracování potravin: velkochovy, výroba polotovarů i veřejné stravování. V celé Evropě je vyvíjena velká snaha o zbavení velkochovů salmonel, je to jeden z hlavních úkolů veterinární služby. Přesto nejsou výsledky dokonalé. Salmonely mohou být obsaženy ve vejcích, jejich přítomnost na kůži či v mase drůbeže ovlivňuje metoda zabíjení a chlazení masa na jatkách. Potravina je často kontaminována při přípravě a pak dochází k druhotnému pomnožení následkem technologické chyby v tepelném zpracování a skladování. V takové potravíně je nesmírné množství bakterií (až $10^9/1$ g). U novorozenců, kojenců a oslabených jedinců stačí k vyvolání nemoci i menší dávka. U nás každoročně vznikají malé i větší epidemie z masných i cukrářských výrobků.

ID: 6-48 hodin (často 8-10 hod)

Klinický obraz: Klinické projevy závisí na dávce, odolnosti nemocného, ale i na kyselosti jeho žaludeční šťávy. Nízká dávka salmonel vede u zdravých jedinců jen k bezpříznakovému vylučování. Vysoká dávka bakterií vyvolává akutní průjemové onemocnění s horečkou, nevolností, zvracením. Stolice se z kašovitých mění ve vodnaté, často zelené, někdy s příměsí hlenu a krve. Počet stolic může být vysoký a vést k rychlé dehydrataci s rozvojem komplikací dehydratace (selhání ledvin). Obtíže se zmenšují většinou během několika dní, stolice se zlepšuje. Realimentace trvá déle.

Léčba: Je symptomatická. Antibiotika podáváme jen u těžkých průběhů: u mimostřevní manifestace (zánět pronikl mimo střevo), septického průběhu, těžšího imunodeficitu. Dle zkušenosti mívají u těžkých nemocí větší efekt cefalosporiny III. generace než aminopeniciliny.

Následky: běžně za 1-3 dny dochází k spontánní úzdavě. Po prodělaném onemocnění často přetrvává přechodné vylučování salmonel (i několik měsíců). U potravinářů a jiných epidemiologicky významných povolání nezbyvá než přeléčit nosičství antibiotiky (chinolony). Nosičství může omezovat návrat do kolektivu a vykonávání epidemiologicky významných profesí.

Prevence: Dodržování obecných hygienických pravidel při přípravě potravin (řádná tepelná příprava masných výrobků, pasteurizace vajec před přípravou krémů a majonéz, v kuchyních důsledné oddělení nástrojů a nádobí pro syrové a definitivní pokrmy. Podávání horkých čerstvých pokrmů nebo bleskové zamrazování hotových pokrmů před transportem.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má epidemiologický význam a u významně oslabených jedinců též pro podání cílené antibiotické terapie.

Jiné salmonelové infekce

Salmonely vyvolávají i další infekce, jejichž hlavním příznakem není zánět střeva a průjem a jsou významné především v rozvojovém světě

Břišní tyf (*typhus abdominalis*) (5/23)

Etiologie : *Salmonella typhi* –serotyp 9,12,Vi,d

Epidemiologie: infekční je dávka malá (desítky). Zdrojem je výhradně člověk-nemocný nebo bacilonosič. Cesty přenosu: přímý kontakt, voda, kontaminované předměty, potraviny

ID: 5-21 dnů (7-14),

Patogeneze: po průniku do GIT (Peyrských plaků) probíhá množení intracelulárně v makrofázích, následuje rozsev (játra, slezina, dřeň) a rozvíjí se septické onemocnění.

Dg: je zásadní expozice – odběr cestovatelské anamnézy, nemusí být jasná klinika. Pro průkaz původce jsou nejdůležitější hemokultury, dále stolice, moč a historicky výpovědní byla sérologie: Widalova reakce s průkazem 9, 12, Vi, d – takové kity nyní již nejsou dostupné- jsou směsné firemní kity.

Průběh: často velmi nenápadný začátek, vzestup teplot, cefalgie, nechutenství

2. týden: kontinuální horečky 39-41 °C, schvácenost, apatie, adynamie, zmatenost, halucinace, bradykardie, hypotenze, hepatosplenomegalie (1/2), tyfová rozeola (1/3). leukopenie, ↑relat. lymfo, anemie, ↓trombo

3. týden: komplikace: enterorhagie, perforace střeva, myokarditida, orgánové komplikace

4. týden: pokles teplot postupně, návrat vědomí, alopecie.

Léčba: chinolony (dříve chloramphenicol), kotrimoxazol, cefalosporin III. Dieta.

Úzdrava: Dlouhá rekonvalescence, relaps (10 %), možnost nosičství.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má význam epidemiologický a pro podání cílené antibiotické terapie.

Paratyfy (5/24)

Etiologie: Salmonella paratyphi A, B, C

Paratyf A: lidský patogen, Afrika, méně jinde v tropech a subtropích, průběh podobný tyfu, lehčí

Paratyf B: infekce člověka i zvířat, importovaná infekce (do 50. let byl v Evropě běžný).

Průběh: podobný tyfu, ID 1-8 dnů, nebo i gastroenteritida, smíšená forma

Paratyf C: lidský patogen, JV Asie, ID 3-5 dnů, obvykle postihuje oslabené jedince

Průběh: prudký nástup teplot, sepse s tvorbou metastatických abscesů

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má epidemiologický význam a pro podání cílené antibiotické terapie.

Kampylobakterové průjmy (5/25)

Definice: Akutní bakteriální kolitida získaná kontaktem v chovech hospodářských zvířat nebopozitím jejich nedokonale tepelně zpracovaných produktů.

Etiologie: *Campylobacter jejuni* je malá G-tyčinka, vyžadující k růstu na umělých půdách speciální podmínky. Jako vyvolavatel lidských onemocnění je proto prokazován až od zavedení speciálních transportních půd

Epidemiologie: *C. jejuni* je se salmonelou nejčastějším vyvolavatelem bakteriálních kolitid. Zdrojem bakterie jsou domácí zvířata a drůbež. Přenos na člověka je kontaktem (stačí menší infekční dávka) nebo z kontaminované potraviny (drůbeží maso nejčastěji, ale i mléko apod.). Postihuje častěji děti.

Klinický obraz: Onemocnění začíná teplotou, únavou, nevolností. Později se dostávají řídké stolice, jsou vodnaté, někdy s příměsí hlenu a krve. Mohou být křečovitě bolesti v břiše. Průjem trvá několik dní. U oslabených jedinců mohou nastat septické komplikace

Diagnóza: Je pouze kultura: po odběru na transportní půdu je prováděna kultura za vyšších teplot na speciální půdě.

Léčba: Je symptomatická. Antibiotika u septických onemocnění (především makrolidy)

Prognóza: Je dobrá

Prevence: Dodržování obecných hygienických pravidel při přípravě potravin, zvláště řádná tepelná příprava kuřecího masa.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má epidemiologický význam a u závažně probíhajícího onemocnění a u oslabeného pacienta pro podání cílené antibiotické terapie.

Escherichia coli (5/26)

Escherichia coli je známa jako nejběžnější nepatogenní aerogenní kolonizující bakterie střeva. Existují však kmeny/sérotypy jež jsou patogenní.

Patogeneze a klinika:

STEC-shiga toxin produkující: především O157 – lehčí nekrvavé až krvavé průjmy. Hovězí maso i produkty ale i mezilidsky.

Hemolyticko uremický syndrom HUS (shiga toxin tvoří 80 % případů) za 1-10 dnů po prvých příznacích, se objevují: oligurie (snížená tvorba moči), příměs krve v moči, letargie, laboratorně elhání ledvin, nízké trombocyty, rozpad erytrocytů, může být i žloutenka a vysoký tlak, křeče, projevy krvácení. Léčba musí být intenzivní a zahrnuje dialýzu, podání kortikoidů, transfuzí, plasmaferézy.

ETEC-enterotoxigenní: produkuje enterotoxiny – termostabilní a termolabilní. Častý původce průjmů v rozvojových zemích. Vodnatý průjem většinou bez zvracení a teploty *Průjem cestovatelů!*

EPEC-enteropatogenní: plasmid pro faktor adherence a chromozomální locus pro vyhlazení enterocyty. Původce těžkých dětských průjmů s horečkou, zvracením, prolongovaný průběh s možnou malabsorpcí, neprospíváním a retardací.

EIEC-enteroinvazivní: celosvětově onemocnění podobné dysenterii

EAEC-enteroagregativní celosvětově, mírnější enteritidy bez příměsí, mírná bolest v břiše a teplota

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má význam epidemiologický a pro podání cílené antibiotické terapie.

Cholera (5/27)

Historicky je cholera obávanou chorobou, která se z původní oblasti Indie rozšířila v pandemiích do celého světa. Nyní prožíváme již sedmou pandemii.

Původce: *Vibrio cholerae*, pohyblivá G-tyčinka. O1: genom s kazetou virulence (pilus vedoucí k připoutání k enterocyty a enterotoxin). Klasický biotyp s vysokou fatalitou vyvolal prvých 6 pandemií. Vyvolavatelem současné pandemie je biotyp *El Tor* (hemolýza ovčích ery, rezistence na polymyxin) O139 a non-O1: tropy, subtropy

ID: 16-72 hod

Klinika: Při malé dávce i asymptomatická infekce, nebo lehčí průjmy (až 75 %). Vysoká dávka vede po úvodní napětí v břiše k objemným vodnatým nepáchnoucím stolicím vzhledu rýžového odvaru. Ztráta vody může dosahovat až 20 l/den, následkem je těžká dehydratace („ruce pradelny“). Následuje selhání oběhové, případně ledvin.

Terapie: intenzivní rehydratace i. v., p. o. a realimentace jsou opět zásadními opatřeními, i když vibrio je citlivé na ATB: tetracyklin, chinolony, erythromycin, kotrimoxazol,

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má epidemiologický význam. Zásadní pro včasnou léčbu je zhodnocení historie a klinických projevů.

Clostridium difficile (CDI) (5/28)

Etiologie: *Clostridium difficile*, sporulující G+anaerob, extrémně variabilní genom kóduje cytotoxiny: enterotoxin A a B

Epidemiologie: nosokomiální epidemie i komunitní infekce

Patogeneze: komensál střeva u mnoha jedinců, selekce antibiotickou léčbou nebo infekce novým (nemocničním) kmenem

Klinika: široká škála průběhů od nezávažné kolitidy až po těžkou pseudomembranosní kolitidu. Časté recidivy

Průkaz: antigenu nebo kultivace, průkaz toxinů

Léčba: antibiotika: metronidazol, vankomycin, fidaxomycin.

Transplantace střevního mikrobiomu je metodou volby při recidivách infekce. Snahou je

obnovit velmi složitou komplexní bakteriální kolonizaci střeva, která by měla ideálně odpovídat původnímu složení. Dárce (nejčastěji rodinný příslušník), u kterého jsou vyšetřením vyloučena infekční onemocnění, dodá cca 10 cm váleček formované stolice, ta je homogenizována. Po předchozí farmakologické přípravě tuto suspenzi aplikujeme do střeva pacienta klysmatem do tlustého střeva. (dříve užívaná aplikace sondou do duodena nemá lepší klinické výsledky)

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má velký epidemiologický význam (nosokomiální šíření) a pro podání cílené antibiotické terapie.

Virové průjmy

Viry jsou nejčastějšími vyvolavateli průjmů. V minulosti byly obtížněji prokazatelné laboratorně, z toho plyne falešný dojem, že dříve zde byly jen bakteriální průjmy. Patogeneze průjmu u virů není zcela objasněna.

Rotaviry (5/30)

Etiologie: RNA virus, z čeledi reoviridae, 70nm, dsRNA v 11 segmentech, vzhled „kola s loukotěmi“, dvojitá kapsida, podle ní se dělí do 7 skupin A-G, je 10 serotypů. Skupiny A a B vyvolávají infekce člověka nejčastěji, skupina C sporadicky. Rotavirus infikuje zralé enterocyty v proximální části střeva, ty lyzují, chybějící štěpení cukrů vede k osmotickému průjmu, „virový enterotoxin NSP4“ navíc stimuluje sekreci vody a iontů z epitelu.

Epidemiologie: Celosvětově je 130-140 milionů epizod, až 700 tis úmrtí ročně v rozvojových zemích. Nejtěžší průběhy pod 5 r. věku (6-24 měs.). V mírném pásu sezonní výskyt: zimní a jarní epidemie, přenos: děti, sourozenci, rodiče. Nosokomiální infekce u dětí, ale i starých imunodeficitních pacientů. Přenos je fekálně-orální, ale určitý význam má i přenos vzdušnou cestou.

ID 1-3 dny

Klinika: Průběh je asi v polovině asymptomatický. U klinických onemocnění různý průběh. Horečka, zvracení a vodnatý průjem bez příměsí jsou hlavní příznaky. U poloviny dětí jsou i respirační příznaky. Častější závažná dehydratace. Po prodělaném onemocnění je možná sekundární malabsorbce, která vyžaduje delší dietní opatření. Vzestup CRP bývá mírný.

Očkování v Mexiku vedlo k dramatickému snížení počtu úmrtí dětí. Vakcína je u nás dostupná na přání rodičů.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry na základě klinické úvahy a virologická diagnóza původce (rychlé testy z tekuté stolice) má význam pro epidemiologické zhodnocení nebezpečí šíření infekce. Podání cíleného účinného virostatika však není zatím možné.

Kaliciviry (5/31)

Etiologie: ssRNA viry, 40nm, neobalené. 2 druhy

Norovirus – 5 genotypů, lidské infekce: I, II, IV

Sapovirus – 5 genotypů, lidské infekce: I, II, IV, V

Epidemiologie a klinika: Jsou nejčastějšími původci nebakteriálních průjmů větších dětí a dospělých. Výskyt je celosvětový, přenos kontaktem a kontaminovanou vodou, kontaminovanými povrchy, potravou (plody moře). Infekční dávka je velmi malá. Způsobují i rozsáhlé epidemie v institucích, zdravotnických zařízeních, u posádek lodí.

ID 1-2 dny

Klinika: náhle bolesti břicha, zvracení, nečetné vodnaté stolice. Teploty jen u třetiny nemocných. Nemoc rychle odeznívá. Hospitalizace výjimečně. Neschopnost práce na několik dní

Léčba: většinou dostačuje p. o. rehydratace a dieta.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry na základě klinické úvahy a virologická diagnóza původce (rychlé testy z tekuté stolice) má význam pro zhodnocení nebezpečí šíření infekce. Podání cíleného účinného virostatika však není zatím možné.

Další viry (5/32)

Astroviry: RNA viry, 30 nm

Akutní průjem dětí, epidemie i ve vojenských jednotkách a nemocnicích. Nespecifická klinika

Střevní adenoviry: DNA neobalené viry 100nm, 51 serotypů a 6 podskupin. Průjem vyvolávají: A40 a A41 (podskupina F). Postihuje hlavně děti do 4 let věku, trvání průjmu 5-10 dnů

Coronaviry Picornaviry Toroviry

Otravy z potravin (5/33)

Definice: Explosivní zvracení a průjmy vyvolané toxinem, který vyprodukovala bakterie pomnožená v potravina. Zpravidla krátká inkubační doba, bez teplot, rychlá úzdava, pokud postižený nebyl premorbidně silně alterovaný)

Staphylococcus aureus (5/34) produkuje termostabilní enterotoxin. Do potraviny, která je ponechána k pozdější konzumnaci (saláty, omáčky, paštiky) se dostane například z hnisavé ranky na prstu kuchaře. Toxin nelze poznat chutí. Po krátké inkubační době 1-6 hodin nastává bez teploty úporné zvracení a průjem (nemoc recepcí). Potíže jsou dramatické, ale během jednoho dne odezní. Pacienty se závažným jiným onemocněním však může ohrozit.

Bacillus cereus (5/35): Bakterie produkuje rovněž termostabilní toxin po pomnožení v předem připravené rýži nebo těstovinách. Po inkubační době 1-6 hodin přichází bez teploty zvracení a bolesti v břiše, průjem má jen část nemocných.

Botulismus (5/36): otrava botulotoxinem produkovaným anaerobní tyčinkou *Clostridium botulinum* se v ČR vyskytuje zřídka. Onemocnění vzniká po požití konzerv nedostatečně tepelně připravených v domácnosti - vyrobených z kontaminovaného masa nebo zeleniny. V konzervě/lahvi za nepřístupu kyslíku roste bakterie a produkuje toxin, který blokuje přenos na nervosvalové ploténce. Za 18 až 36 hodin po požití vznikají bez teploty chabé obrny: začínají suchostí v ústech, chraptivostí, dvojí viděním, poklesem víček. Mohou však ohrozit život obrnou dýchacích svalů. Léčbou je podání specifického séra. Někdy vyžadují pacienti umělou ventilaci. Po překonání období obrny dojde k úplné úzdavě.

6. HEPATITIDY

Definice: Zánětlivá onemocnění jater (*hepar = játra, -itis = zánět*) jsou vyvolávána nejrůznějšími organismy (viry, bakterie, kvasinky, prvoci i červi). Nejčastějšími a nejdůležitějšími jsou viry hepatitid. Jde o nehomogenní skupinu virů: liší se biologicky, způsobem přenosu i průběhem onemocnění, jež vyvolávají. A co více; nemocní infikovaní tímž virem mívají širokou škálu průběhů - od bezpříznakových až po život ohrožující.

Anatomie: Játra jsou uložena vpravo v dutině břišní přímo pod bránicí (6/3-4). Tato velká žláza (1300–1500 g) přijímá tepennou krev z jaterní tepny a žilní krev (bohatou živinami vstřebanými ze střeva) z žíly vratnice. Po průtoku jaterním parenchymem pak krev odtéká jaterními žilami do dolní duté žíly. Splodiny, o které byla proteklá krev očištěna, jsou jaterními buňkami vyloučeny do drobných žlučových cévek, které se spojují do větších, nakonec ústí společným žlučovodem do dvanáctníku. Jaterní buňka má dva póly: na jednom je omývána krví, ze které získává živiny a do níž některé své produkty vydává; na žlučovém pólu vylučuje do žlučové

kapiláry. S jinými jaterními buňky, jež naléhají ze stran, tvoří trámec, z trámců je postaven jaterní acinus. (6/5-7)

Žlučové cesty: drobné žlučové kapiláry se postupně spojují do nitrojaterních žlučovodů, do žlučovodu pravého a levého laloku, a nakonec do společného žlučovodu. S vývodem ze žlučníku pak do ductus choledochus, který po průchodu hlavou slinivky břišní vyprazdňuje žluč do dvanáctníku na tzv. Vaterské papile. (6/8)

Fyziologie: Játra jsou nejdůležitější a největší žlázou organismu. Můžeme je přirovnat k velké chemické továrně, která vytváří množství produktů (bílkoviny plasmy), z některých surovin přetváří zcela jiné (kyselina mléčná - glukóza, cukry - aminokyseliny - tuky), je zásobárnou energie (glykogen) a zároveň plní úlohu „čističky“ celého organismu: detoxikuje splořiny metabolismu a nežádoucí látky vstřebané z potravy. Játra nemají schopnost vnímat bolest.

Játra jsou však i důležitým orgánem imunity. Na obrázku (6/10) vidíme, jak tenká je bariéra mezi střevním lumenem a portální krví – jen jedna vrstva enterocytů spojených syndesmózy leží na bazální membráně a dál jen endotelie a portální krev: do té se vstřebává kromě živin i množství nežádoucích látek i mikroorganismy. S tím se musí vyrovnat zvláštní struktura a funkce jater, především makrofágy, které zde nazýváme Kupferovy buňky (6/11-13).

Univerzální odpovědi jater na poškození je aktivace zánětu. Zásadní roli v tom hrají tyto typy buněk: Kupferovy buňky (fagocytóza, cytokiny), hvězdčité buňky (fibroprodukce) a hepatocyty (steatóza, apoptóza).

„Zánětlivý stroj“ aktivují jednak molekuly spojené s patogeny (*PAMPS-pathogen associated molecular patterns*), jednak vznikající při poškození jaterní tkáně (*DAMPS –damage associated molecular patterns.*) (6/14-16).

Vyšetření: Vyšetření jater a jejich funkce je poměrně složitou záležitostí. Pro diagnózu jaterního onemocnění a pochopení původu, rozsahu a vývoje poškození je nutno shromáždit značné množství informací a posoudit i jejich vývoj v čase. Můžeme tento proces připodobnit ke skládání mozaiky: teprve při složení většího množství barevných kaménků rozpoznáme celkový obraz nemoci. (6/17)

Biochemické vyšetření séra (tzv. „jaterní testy“): Bilirubin-žlučové barvivo je výsledkem zpracování hemu (z hemoglobinu z rozpadlých červených krvinek). V krvi se zvyšuje při nadměrné nabídce (velký rozpad krvinek při hemolytické anémii), při neschopnosti jaterních buněk nabídku zpracovat, nebo při ucpání žlučových cest. Při větším nahromadění v těle se projeví sežloutnutím kůže a bělimy očí: žloutenkou. Enzymy cytolýzy (poškození jaterní buňky) transamináza ALT a AST mají svou funkci uvnitř jaterní buňky, do oběhu se uvolní až při jejím poškození. Zvýšení transamináz je citlivým ukazatelem poškození či rozpadu jaterních buněk. Enzymy cholestatické (městnání žluči) především ALP (alkalická fosfatáza) a GGT: zvýšení ukazuje na městnání žluči v nitrojaterních nebo mimojaterních žlučovodech. (6/18)

Zobrazovací metody:

Ultrazvukové vyšetření jater a žlučových cest zobrazuje na základě odrazu ultrazvukových vln zvětšení jater, změnu jejich stavby a echogenity, například uzlovitou přestavbu u cirrhózy, absces jater, metastázu nádoru do jater, difusní změnu echogenity při ztukovatění jater alkoholika. Důležité je rozpoznání rozšířených žlučovodů při žloutence z ucpání žlučovodu (obstrukční žloutenka), kaménků ve žlučníku a žlučovodu. (6/19)

Elastografie je novější metoda k posouzení množství vaziva v jaterní tkáni na základě měření, jak se v jaterní tkáni šíří vlnění. Vlnění v tkáni je vyvoláno buďto mechanicky (Fibroscan), nebo ultrazvukovým impulsem (SWE) a je registrováno ultrazvukovou sondou. Podle rychlosti, jakou se vlna šíří tkání pak vyvozujeme množství vaziva v jaterní tkáni. (6/20-21)

CT jater zobrazuje na základě výpočtu řezu rengenovým paprskem (tedy jiný fyzikální princip) stejné skutečnosti jako ultrazvuk, ale rozlišovací schopnost a použití jsou odlišné. (6/22)

Cholangiografie (6/23) je zobrazením žlučových cest kontrastní látkou pod rentgenovým přístrojem. Ukazuje kaménky žlučové, ucpání, rozšíření či zúžení žlučových cest. V současnosti se užívá **ERCP**, kdy při fibroskopii je nasondován společný žlučovod a naplněn kontrastní látkou, která nám ukáže místo a povahu překážky v odtoku žluči.

Izotopová vyšetření jater mohou zobrazit schopnost vylučovat izotop jaterní tkáni, nebo funkci jater a žlučových cest.

Průkaz nukleové kyseliny viru: umožňuje stanovit virovou nálož a potažmo závažnost množení viru v organismu u hepatitidy B a C.

Jaterní biopsie: vpichem speciální jehlou je získán váleček jaterní tkáně, zalit do vosku, prokrájen a obarven. Histolog pod mikroskopem vidí uspořádání jaterních buněk v acinu, vzhled, ztukovatění či rozpad jaterních buněk. Dále hodnotí nakupení zánětlivých buněk ve tkáni, nahražování jaterních buněk vazivem, nebo nádorový zvrát. Biopsie je důležitým vyšetřením v diagnostice chronických jaterních zánětů. (6/24)

Sérologické a molekulárně genetické vyšetření: (6/25). v séru prokazujeme přítomnost antigenů (přímý průkaz původce) nebo protilátek proti původci (nepřímý průkaz). Slouží nám k rozpoznání infekčního původce nemoci. Molekulárně genetickými metodami prokazujeme přítomnost DNA či RNA viru, můžeme stanovit i kvantitu viru a jeho mutace spojená s rezistencí na určitá virostatika (RAS).

Rozdělení dle původce: (6/26-27). V našem sdělení se zabýváme virovými hepatitidami: jsou způsobeny několika známými a patrně ještě dalšími dosud nerozpoznanými viry. Ze známých virů se enterální cestou (nákaza ústy vodou či potravinami kontaminovanými výměty nemocného člověka) přenáší *virus hepatitidy A (HAV)* a *virus hepatitidy E (HEV)*. Parenterální cestou a sexuálně se mohou přenést *viry hepatitidy B (HBV)*, *virus hepatitidy C (HCV)* a *virus hepatitidy D (HDV)*. U *viru hepatitidy B* je důležitým přenosem i přenos z matky na dítě, u viru C je přenos s menší pravděpodobností.

Rozdělení dle kliniky: Někteří jedinci nemají subjektivní, objektivní ani laboratorní známky nemoci-mluvíme o inaparentním průběhu, virus však vylučují. Anikterickou hepatitidu spojenou často s únavou a nechutenstvím, nebo s chřipkovými příznaky rozpoznáme jen laboratorním vyšetřením: zvýšená hladina transamináz v krvi svědčí pro poškození jaterních buněk. Ikterická hepatitida má vyjádřeny klinické i laboratorní známky většího postižení funkce jater, kromě zvýšených transamináz i zvýšená hladina žlučového barviva bilirubinu, což se projevuje žlutavým až sytým žlutým zbarvením bělma očí a kůže. Fulminantní hepatitida je nejtěžším průběhem virového zánětu jater. Postihuje asi 1 % nemocných tak těžce, že dochází k selhání jaterních funkcí s druhotným postižením ledvin (hepatorenální syndrom) mozku (hepatocerebrální syndrom), krvácivými komplikacemi a dalšími závažnými projevy, jež vedou bez transplantace jater zpravidla k úmrtí postiženého jedince (6/28)

Význam: *Virus hepatitidy A* se vyskytuje celosvětově u jednotlivců i v různě rozsáhlých epidemiích, v tropech a subtropích se podobně šíří ve vodních epidemiích *virus hepatitidy E* (Indie, Afrika, Jižní Amerika).

Parenterálně přenosné viry hepatitidy jsou u části infikovaných spojeny s rozvojem chronického jaterního zánětu, který snižuje kvalitu života postiženého po zbytek života. Následkem je vysoká nemocnost a omezení schopnosti práce. U části takto nemocných končí zánět po létech cirrhózou jater či dokonce primární rakovinou jater (hepatocelulární karcinom) a významně pak zkrátí život nemocného.

Léčba chronických jaterních zánětů patří k nejnákladnějším léčbám vůbec. Při použití nových virostatik se daří u chronické VHB ovlivnit replikaci viru a progresi zánětu. Virová hepatitis C se nyní stala vyléčitelným onemocněním – virostatickou léčbou lze virus eliminovat.

Virová hepatitida A

Definice: Enterálně (střevní cestou) přenosný akutní virový zánět jater. Tato infekce má širokou škálu průběhů. Nemoc se vyskytuje celosvětově v jednotlivých případech až velkých epidemiích.

Etiologie: *Virus hepatitidy A (HAV)*, malý RNA virus zařazený jako *HepaRNA virus*. Je dosti odolný na zevní vlivy. Ničí jej pětiminutový var, sterilizační postupy i běžné dezinfekční prostředky. (6/29)

Epidemiologie: (6/30) Zdrojem nemoci je infikovaný člověk, který vylučuje virus stolicí a močí. K nákaze dochází přímým stykem s nemocným, kontaminovanou vodou, potravinami, ale krví jen vzácně. Období nakažlivosti: ve stolici je virus 1-2 týdny před začátkem příznaků, po objevení se protilátek se rychle vylučování viru snižuje. Výskyt: je celosvětový sporadicky a v epidémiích.

V rozvojových zemích je promoření populace vysoké a začíná již v útlém věku, proto je hepatitida A častou nemocí cestovatelů. Na území našeho státu vzplanula na konci 70. let rozsáhlá epidemie ze zmražených ovocných výrobků. Výskyt byl v dalších letech malý, ale v posledních době proběhly opět menší epidemie. Vnímavost: je všeobecná, v naší populaci je nyní vysoká zvláště v mladších věkových skupinách. Po prodělaném onemocnění je celoživotní imunita. U kontaktů se nařizuje na dobu 50 dnů zdravotní dozor s aktivním vyhledáváním nemocných (klinické a laboratorní vyšetřování).

ID: 14-50 dnů.

Diagnóza: Je založena na doložení jaterního zánětu (transaminázy, bilirubin) a průkazu původce-viru hepatitidy A pomocí vyšetření specifických protilátek. Pro akutní infekci svědčí protilátky IgM (IgM anti HAV). Po prodělané nemoci a po očkování zůstávají dlouhodobě protilátky IgG (anti HAV totál), které potvrzují zároveň imunitu jedince. Vyšetření PCR ze stolice je možné, klinicky nevýznamné.

Klinický obraz: S věkem infikovaných stoupá manifestace i závažnost nemoci. U dětí je většina infekcí inaparentních. Při *inaparentní* infekci se infikovaný cítí dobře, nemá laboratorní známky postižení jater, ale vylučuje virus! To má zásadní význam v šíření epidemie v kolektivech. Infekce se projeví jen objevením se specifických protilátek IgM anti HAV v séru. *Anikterická* hepatitida A připomíná často chřipku: bývá spojena s únavou, nevolností, horší chutí k jídlu, zvýšenou teplotou a jinými necharakterickými klinickými příznaky, prokážeme ji zvýšením enzymů ALT, AST a sérologií. *Ikterická* hepatitida se po častých „chřipkových příznacích“ projeví nakonec sežloutnutím bělimy oka a kůže. Při vyšetření bývají zvětšena játra a slezina. U asi desetiny nemocných dochází k prodlouženému nebo relabujícímu (nová vzplanutí) průběhu, kdy jaterní testy se normalizují až po týdnech i měsících. *Fulminantní* hepatitida se vyskytuje v našich podmínkách vzácně.

Léčba: Není dostupný specifický protivirový lék. Léčba je pouze symptomatická: lehké formy vyžadují tělesné šetření a dietu. U těžších forem jsou kromě klidu a diety používány i léky podporující hojení jaterní tkáně: vitaminové preparáty, další léky podporující jaterní metabolismus, infúzní léčba. Nemocní hepatitidou A jsou v ČR povinně léčeni v nemocnici.

Rehabilitace: Po prodělané VHA drží pacient asi po dobu 1 roku šetřící dietu s vyloučením alkoholu a přepálených tuků (pečení, smažení), omezením dráždivých látek (koření). Tělesné šetření je součástí rekonvalescence.

Následky: Úzdrava nastává u naprosté většiny nemocných. VHA nepřechází do chronického zánětu jater. Obtěžuje však nemocného dlouhodobým omezením v životosprávě. Přináší značné technické obtíže a náklady při výskytu v kolektivech, zvláště dětských, vojenských a v ústavech sociální péče.

Prevence: Aktivní imunizace: očkování proti hepatitidě A pomocí inaktivované očkovací látky je možné preventivně i při předcházení nemoci v ohnisku infekce. Nejvhodnější jsou takzvané jednodávkové vakciny, kdy ochrana vzniká za 2-4 týdny po první dávce a po druhé dávce (po roce) je prodloužena imunita na více než 10 let. Je velmi žádoucí před cestou do zahraničí, zvláště rozvojových zemí. (6/35). Tato infekce může zhoršit průběh již existujícího jaterního onemocnění, proto by se lidé s nemocnými játra měli očkovat proti VHA. Pasivní imunizace: podání normálního lidského imunoglobulinu je možné k ochraně kontaktů při výskytu v kolektivech.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry (sérologické) a správně provedená virologická diagnóza původce má význam pro zhodnocení: nebezpečí epidemického šíření, možnosti sporadického mezilidského přenosu infekce, cíleného očkování ohrožené populace. Podání cíleného účinného virostatika však není zatím možné.

Virová hepatitida E

Definice: enterálně přenosná virová hepatitida. V Evropě je zoonotického původu hlavně z vepřového masa. V jihovýchodní Asii (a v Africe) se vyskytují vodní epidemie s vysokou smrtností u těhotných žen.

Etiologie: RNA virus *Hepevirus*, ssRNA+. Objeven počátkem 80. let. Genotyp 1 a 2 působí jen lidská onemocnění. Genotyp 3 (a 4) působí lidská onemocnění a infekce zvířat (6/36).

Epidemiologie: Jde o prastarou lidskou nemoc, 4 genotypy vznikly již v 18. století a v 19. stol. byl HEV 1 v Evropě běžný, později se posunul do Asie a Afriky. HEV 3 a 4 byl rozpoznán u zvířat, hlavně u prasat, poměrně nedávno. (6/37-38). Byl prokázán v potravinovém řetězci v mnoha vyspělých zemích. Pro šíření nemoci má význam nedostatečná tepelná příprava masa (6/40).

Rizikové faktory hostitele: mužské pohlaví, alkohol > 22 j /týden, vyšší věk, diabetes.

V rozvojovém světě představují zásadní problém velké epidemie postihující častěji mladší lidi genotypem 1 s přenosem fekálně-orální a infikovanou vodou. Zvláště nebezpečná je tato nemoc pro těhotné se smrtostí dosahující až 25 %.

Klinika: Asymptomatické infekce jsou pravděpodobně velmi časté. Symptomatické infekce mají opět širokou škálu od pouhé elevace transamináz, přes ikterickou hepatitidu až po selhání jater. U imunokompetentních jedinců nepřechází do chronicity. Nejčastěji u nás vidíme průběh s vysokou hladinou transamináz, jež velmi rychle klesají v čase. Pripomíná to poškození jater například léky nebo alkoholem (tzv. DILI-drug induced liver injury). To je nutné odlišit v diferenciální diagnóze. Tato infekce může zhoršit průběh již existujícího jaterního onemocnění. Horší prognózu má i u imunodeficitních nemocných, například transplantovaných, kde přechod do chronicity je možný a může vést k rychlé progresi do cirhózy.

Léčba: je symptomatická. Interferon a ribavirin byly použity zkusmo u těžkých průběhů.

Prevence: v našich podmínkách dostatečná tepelná úprava hlavně vepřového masa.

Očkování: nadějně výsledky se popisují u vakcíny GSK i čínské.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry (sérologické a molekulárně genetické) a správně provedená virologická diagnóza původce má význam pro posouzení nebezpečí pro okolí (na rozdíl od VHA zde není). Jsou potřebné k odlišení DILI - poškození jater lékem a jeho eventuální náhradou lékem jiným. Podání cíleného účinného virostatika není zatím možné.

Virová hepatitida B

Definice: akutní virový zánět jater, který asi u 10 % nemocných přechází do chronického. Přenáší se krví, krví kontaminovanými předměty, z matky na dítě. Ohrožuje zdravotnické pracovníky. Účinné očkování je dostupné, je součástí základního očkování dětí.

Etiologie: virus hepatitidy B je DNA virus se složitou stavbou. (6/43). Vyšetření jeho antigenů, protilátek proti nim a nukleové kyseliny nám umožňuje určit fázi nemoci a virologickou aktivitu. Povrchový antigen HbsAg se vyskytuje u aktivní infekce i při nosičství viru. Antigen HBe prokazujeme při aktivním množení viru. Protilátka anti Hbs svědčí o vyhojené nemoci nebo očkování. Dále lze prokazovat anti HBe a anti Hbc protilátky. Průkazem nukleové kyseliny viru v séru lze znázornit rychlost množení viru v těle, virovou nálož, a také efekt protivirové léčby.

Virus prodělává v buňce složitý vývoj (6/44): po odstojení proniká do jádra buňky, kde je pak trvale přítomen ve formě takzvané cccDNA (kovalentně vázané cirkulární DNA). Při replikaci je tato DNA přepsána na provirovou RNA, ta je pak již tvořená kapsidě přepsána na DNA pomocí RNA dependentní DNA polymerázy. Při tomto procesu vzniká v nadbytku HBsAg, který je prezentován i na povrchu jaterní buňky. Virus sám není cytotoxický, při zánětu poškozuje buňku reakce imunity.

Epidemiologie: (6/45-47). Hepatitida B je závažným celosvětovým problémem - asi 5 % lidí je infikováno. U nás je situace mnohem příznivější. Pětina chronických nosičů umírá na cirhózu. Zdrojem nákazy je akutně nebo chronicky infikovaný člověk. Infekce je přenesena

minimálním množstvím krve. Přenos je především parenterální cestou: transfúzí, kontaminovanými nástroji, je možný i při sexu a jiném těsném kontaktu s nosičem. Kromě příjemců krevních produktů a pacientů na hemodialýze (v minulosti) jsou v současnosti výrazně ohroženi i.v. uživatelé drog (při sdílení stříkaček a jehel), riziková je i tetováž a piercing (při nedokonalém dodržení sterility použitých nástrojů). Nebezpečí přenosu z infikované matky na novorozence při porodu je značné, dítě infikované v perinatálním období je ohroženo závažnými následky chronické infekce v dospělém věku. Zdravotničtí pracovníci jsou ohroženi hlavně při poranění kontaminovaným nástrojem (bodnutí o jehlu). V našich podmínkách, kdy jsou již dlouhodobě očkováni zdravotníci a děti, postupně narůstá počet imunních jedinců. Díky tomu pravděpodobnost a následky této nemoci postupně klesají.

Nemocní chronickou hepatitidou B vyžadují celoživotní sledování, péči a léčbu. Virostatickou léčbou je možno udržet nízkou replikaci viru, zasáhnout tak progresi klinických projevů nemoci, ale trvalá eliminace viru je zatím dosažena jen u malé části léčených.

ID: 50-180 dnů

Klinický obraz: Množství infekcí je inaparentních. Akutní jaterní zánět probíhá jako anikterická a ikterická hepatitida. U starších a vyčerpaných jedinců se častěji rozvíjí i jaterní selhání. Již v období inkubace může mít pacient nepříjemné problémy, například bolesti kloubů, vyrážky. Onemocnění se rozvíjí v delším čase než hepatitida A. Po prodělané nemoci se pacient buďto uzdraví a vyloučí virus (což se projeví vymizením HbsAg a DNA viru z krve), nebo zůstane nosičem viru (nebezpečí přenosu). Bezpriznakový nosič nemá klinické ani laboratorní známky infekce, má pouze pozitivní HbsAg a DNA.

Asi desetina pacientů s akutní infekcí přechází plynule v chronický jaterní zánět. To souvisí s imunitním stavem pacienta (6/49-51), stejně jako další vývoj nemoci až do případné cirrhózy nebo hepatocelulárního karcinomu. O reakci imunitního systému na tuto infekci svědčí vývoj DNA viru a jednotlivých protilátek proti němu. Tento vývoj ukazují grafy u akutní (6/50) i chronické (6/51) hepatitidy. Podle vývoje těchto laboratorních markerů je nově popisován přirozený průběh chronické VHB, který je podkladem pro zahájení léčby virostatiky. To provádí pouze zkušený specialista (6/53-54).

Zásadní informace: pacient, který byl kdysi infikován živým virem VHB je vzhledem k životnímu cyklu viru **doživotně nositelem integrované DNA** viru. Tato DNA může být u „uzdraveného, bezpriznakového“ člověka replikována, když dojde k velkému imunitnímu deficitu. Aktivaci infekce zprvu nemá zřetelné klinické a laboratorní příznaky (je jen vzestup DNA), později vzestup transamináz je příznakem jaterního zánětu. Taková aktivace infekce má různý i tragický osud (6/53). Je proto zásadním úkolem všech lékařů a laboratorních pracovníků rozpoznat před podáním immunosupresivní léčby každého nositele cccDNA VHB. Poznáme jej na základě positivity anti Hbc total protilátek! Takový nemocný má být před podáním immunosuprese vyšetřen hepatologem a ten zváží podání virostatik!

Vyšetření pacienta s virovou hepatitidou B vychází z potřeb výše zmíněného. Zásadní otázkou je, zda imunitně kompetentní /deficitní pacient rozvíjí závažné chronické a progredující onemocnění, které ho může v budoucnu ohrozit na životě.

Léčba: Akutní hepatitida B je léčena zpravidla symptomaticky (dietou, klidem, vitaminy, infúzní terapií). U těžké akutní hepatitidy je možno podat virostatikum (Lamivudin). Těžká až fulminantní hepatitida může vést i k transplantaci jater.

Chronický aktivní zánět lze dnes léčit. Léčba pegylovaným interferonem u naivních pacientů je méně často používanou léčbou. Léčba je úkolem specialisty, který určí, v jakém okamžiku je vhodné podání virostatik. V současnosti jsou v ČR podávány hlavně entecavir a tenofovir, které mají nízkou pravděpodobnost vzniku rezistence viru na lék i při dlouhodobé léčbě (6/54). Pokud se při léčbě podaří potlačit replikaci viru, klesne zánětlivá odpověď v játrech, hepatocyty nezanikají a zpomalí se i tvorba vaziva. Při úspěšné léčbě lze u některých nemocných prokázat i pokles stupně fibrózy (6/55).

Pacienti s již rozvinutou chronickou hepatitidou musí být sledováni doživotně a dle stavu léčení virostatiky. Pravidelná kontrola ultrazvukovým vyšetřením má u nich odhalit eventuální vznik hepatocelulárního karcinomu.

Následky: Chronický aktivní zánět, cirrhóza a karcinom jater zkracují život postiženého. Nákaza novorozence v období kolem porodu s vysokou pravděpodobností vede k chronické infekci s aktivací zánětu již v juvenilním věku.

Psychosociální důsledky: Akutní hepatitida B je dlouhodobějším onemocněním, které vyžaduje dietní a režimová omezení v rekonvalescenci po dobu asi 1 roku. Chronický jaterní zánět výrazně omezuje kvalitu života nemocného: je často spojen s jaterním typem únavy, nechutenstvím, nevykonností.

Prevence: Po expozici infekčním materiálem lze podat lidský imunoglobulin proti viru hepatitidy B (pasivní imunizace). Aktivní imunizace: u nás se nyní používá rekombinantní očkovací látka. Plošné očkování dětí (je součástí hexavakcíny) a očkování rizikových skupiny (zdravotníci, pacienti na hemodialýze, novorozenci matek-nosiček) dává naději, že po současném poklesu akutních infekcí tato nemoc přestane být v ČR zásadní hrozbou.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry na základě klinické úvahy (sérologické a molekulárně genetické) a správně provedená virologická diagnóza původce má význam pro epidemiologické zhodnocení nebezpečí šíření infekce.

Dostupná virostatika mají dobrou schopnost zastavit replikaci viru (a tím pokračování jaterního zánětu). Nemají však schopnost infekci eliminovat, neboť cccDNA je trvale integrována v jádrech buněk.

Virová hepatitis D

V roce 1977 bylo objeveno delta agens - nukleární Ag u pacientů s těžkou VHB. Později byl rozpoznán inkompletní virus, který může infikovat člověka jen za pomoci viru hepatitidy B.

Etiologie: nejmenší virus infikující živočichy (sférický 36 nm). Církulární ssRNA 1679kb Je popsáno 8 genotypů. Zevní obal je ze 3 druhů povrchových antigenů VHB a vnitřní kapsida z hostitelových lipidů. HDAg má 2 formy (6/55)

Epidemiologie: Přenos je stejný jako HBV, hlavně: IVDU (aplikace drog i.v.), transfuze, sex. Infekce může probíhat dvojím způsobem: a/ jako současná koinfekce s virem HBV, nebo b/ jako superinfekce u osoby již dříve infikované virem hepoatitidy B. Celosvětově se odhaduje počet koinfikovaných na 15-20 milionů osob. Poměrně vzácné je to v rozvinutých zemích – tam IVDU Větší rozšíření je ve Středomoří, v Subsaharská Africe, na Středním východě a v Jižní Americe

ID: 2-7 týdnů

Onemocnění: akutní nebo chronické, pacienta s chronickou VHB superinfekce ohrozí: fulminantní hepatitidou, rychlou progresí cirrhózy, vyšším rizikem rozvoje HCC (karcinomu) Tato koinfekce má nejvyšší **fatalitu** mezi hepatitidami 20 % (6/56)

Prevence: Vakcinace proti viru HDV není možná, ochranou je ale vakcinace proti HBV. HBV již infikovaní by měli být zvýšeně opatrní, safer sex!! MSM (men having sex with men)!!!

Léčba: pegylovaným IFN α – snižuje replikaci viru po dobu podávání, Myrecludex je zatím experimentální lék VHB a VHD

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry na základě klinické úvahy (sérologické a molekulárně genetické) a správně provedená virologická diagnóza původce má význam pro epidemiologické zhodnocení nebezpečí šíření infekce. To má význam pro léčbu virostatiky proti VHB, eventuálně u těžkých infekcí pro pokus o další terapii „of label“.

Virová hepatitida C

Virus hepatitidy C (HCV) se přenáší především parenterální cestou. Vyvolává značnou část chronických jaterních zánětů. Vývoj onemocnění je záluďný a může unikat dlouho pozornosti nemocného i lékaře.

Etiologie: *virus hepatitidy C* je RNA virus, který snadno mutuje. V různých částech světa se vyskytují odlišné typy (nyní je rozlišeno již 7 základních genotypů), které se liší i závažností postižení a citlivostí k léčbě (6/60)

Epidemiologie: HCV se přenáší především parenterální cestou: krví, kontaminovanými nástroji, je možný i přenos při těsném kontaktu s nosičem. Kromě příjemců krevních produktů a pacientů na hemodialýze jsou v současnosti výrazně ohroženi i.v. toxikomani (při sdílení stříkaček a jehel), riziková je i tetováž a piercing (při nedokonalém dodržení sterility použitých nástrojů). Přenos z matky na novorozence je vzácnější než u hepatitidy B. Zdravotníci pracovníci jsou ohroženi méně, než hepatidou B. Jsou významné rozdíly mezi jednotlivými zeměmi (6/61-63)

Klinický obraz: akutní symptomatický jaterní zánět je diagnostikován po nákaze jen u 20-25 % infikovaných (jsou rozdíly mezi populacemi) Bývá anikterický a jaterní selhání vzniká při něm vzácně.

Záludnost nemoci je však v tichém, bezpříznakovém, plynulém přechodu infekce do chronického jaterního zánětu. Dochází k tomu u 80 % ze všech infikovaných (dle populace). Asi u poloviny z nich jde o závažný aktivní jaterní zánět. Nemoc se rozvíjí dlouhá léta, její příznaky jsou velmi necharakteristické: nejčastěji únava, někdy horší chuť k jídlu, nevykonnost. Průběh nemoci zhoršuje alkohol a současná infekce jinými viry (VHB). 20 - 40% pacientů s chronickou hepatidou končí v cirrhóze jaterní či hepatocelulárním karcinomem (6/64).

Životní cyklus viru: V životním cyklu viru je zásadním poznatkem, že nedochází k integraci genomu do jádra buňky (na rozdíl od VHB). Cyklus a místa zásahu virostatik jsou na obrázcích (6/65-66) .

Diagnóza: Průkaz probíhající/proběhlé infekce je sérologický (anti HCV). Průkaz replikativní infekce je molekulárně genetický. Rozlišit stupeň postižení jater při replikativní infekci je úkolem komplexního vyšetření hepatologem. Praktickou cestu k řádné diagnóze je trojstupňový model diagnózy (6/63)

Léčba: chronický aktivní zánět a nověji i akutní hepatitidu C lze léčit kombinací léků. V minulosti užívané virostatické léky (ribavirin) v kombinaci s interferonem přinášely časté vedlejší účinky. Zásadním obratem je zavedení takzvaných DAA (přímo působících virostatik). Přineslo výrazný posun v účinnosti terapie. V současnosti dostupná virostatika shrnuje obrázek (6/67). Pokud tedy je zastavena replikace RNA po určitou dobu, virus (který není integrován v jádře buněk) můžeme považovat za eliminovaný a infekce je vyléčena.

Následky: chronický jaterní zánět VHC v počátečních obdobích nemoci nemusí být nemocným vůbec vnímán, později však omezuje prognózu infikovaného. Následky dlouhodobě trvající infekce (fibróza) i po vyléčení infekce přetrvávají, ale v čase může dojít i k snížení stupně fibrózy jater, vždyť tvorba a odbourávání vaziva je dynamický proces.

Prevence: Dosud není dostupné očkování. Je nutno předcházet infekci: vyšetřování dárců a veškerých krevních produktů snížilo pravděpodobnost infekce ve zdravotnickém zařízení. S významným rizikem je spojeno sdílení stříkaček u i.v. toxikomanů, zvláště „vyplachování stříkaček krví“, dále piercing a tetováž.

Snížení počtu infikovaných jedinců tak, že známí infikovaní jedinci budou vyléčeni virostatiky, by mělo vést ke kontrole a snad i postupnému vymizení této infekce. To je předmětem současné evropské kampaně.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry na základě klinické úvahy (sérologické a molekulárně genetické), správně provedená virologická diagnóza původce má význam pro epidemiologické zhodnocení nebezpečí šíření infekce. Stanovení citlivosti viru na virostatika je v současnosti méně zásadní pro úspěšnou virostatickou léčbu (díky pangenotypovým virostatikům) a osud nemocného. Vyšetření citlivosti však bude nadále důležité v situaci selhání této léčby.

NEUROINFEKCE

Definice: Jsou zánětlivá onemocnění centrální a periferní nervové soustavy

Anatomické a fyziologické poznámky: Mozek je uložen v pevné schánce – lebce (7/3).

Tato ochrana je v určitých situacích i nevýhodou: při otoku mozku není prostor pro expanzi, dochází k útlaku důležitých center a otok mozku je proto život ohrožujícím stavem. Mozek je kryt třemi obaly- plenami mozkovými (7/4-5) z nichž vnější je tuhá, kožovitá blána-dura mater.

Mezi měkkými plenami cirkuluje mozkomíšní mok, který je vytvářen aktivní sekrecí v chorioidálních plexech komor mozkových. Z nich proudí mokovodem a rozlévá se po povrchu mozku i míchy. Je vstřebáván do splavů (velké nitrolební žilní kmeny) v takzvaných Pacchionihových granulacích. Vzhledem k tomu že mozkomíšní mok proudí po povrchu mozku a na své cestě je ovlivněn tím, co se děje v přilehlých tkáních, poskytuje jeho vyšetření důležité informace. Současně se však jeho proudění může podílet na šíření infekce.

Mozková a míšň tkáň je na řezech rozlišitelná na šedou a bílou hmotu. Šedá hmota tvoří kůru mozku a dále je rozložena kolem komor mozkových v takzvaných bazálních gangliích a kmeni mozkovém, zatímco v míše je šedá hmota uložena ve středu. V této hmotě převažují nervové buňky, zatímco hmota bílá je tvořena především nervovými vlákny a buňkami gliie s podpůrnou a výživnou funkcí. Zvláštní uspořádání kapilár mozku (mezi kterými nejsou póry jako u jiných kapilár) a gliie tvoří funkční jednotku, kterou nazýváme **hematoencefalická bariéra** (7/6). Je funkční překážkou ve výměně mnohých látek jako jsou léky ale i překážkou v pohybu buněk imunitního systému. Mozek, který dozrává ve své antigenní skladbě až po vzniku této bariéry je tak pro imunitní systém neznámou tkání, která při porušení bariéry může být vnímána jako nevlastní. To je důvodem, proč se na patogenézi infekcí CNS podílí i autoimunita.

Patogenéze: K poškození nervových buněk může dojít přímým působením mikroorganismu, je tak porušena funkce, nebo nervová buňka zaniká (typickým příkladem je virus vztekliny). K poškození však může dojít i interakcí imunitního systému s původcem a s antigeny centrálního nervstva, které vnímá tělo jako nevlastní (autoimunita je příčinou postvakační encefalidity). U mnoha onemocnění se na rozvoji postižení podílejí oba tyto mechanismy.

Hlavní příznak: Hlavním příznakem postižení CNS zánětem je takzvaný meningeální syndrom. Jde o bolestivost a zvýšené napětí svalstva kolem páteře, které omezuje předklon hlavy, těla a flexi v oblasti kyčelních kloubů (s nataženými nohama) (7/8-11). Tento příznak se vyskytuje i u jiných onemocnění, nežli zánětů CNS: zvláště u dětí je často vyjádřen při teplotě. Je důvodem k bedlivému sledování a evetualně k vyšetření mozkomíšního moku.

Lumbální punkce: (7/12) je prováděna při vědomí nemocného zpravidla v poloze vsedě, při poruše vědomí na boku. Vpich standardní nebo atraumatickou jehlou proniká kůží, podkožím, vazem mezi obratlovými trny, tvrdou plenou míšň do prostoru, kde v měkkých plenách plavou v mozkomíšňím moku jednotlivé nervové kořeny. V této oblasti tedy již není přítomna mícha, ale tyto kořeny tvoří takzvou *cauda equina* (koňský ocas, jehož tvaru se tento útvar dokonale podobá).

Mok: Vyšetření mozkomíšňního moku je jedním z nejdůležitějších diagnostických nástrojů. (7/13). Nález vysoké bílkoviny, tisíců až desítek tisíc buněk na 3mm³ a nízké glukózy svědčí pro hnisavou meningitidu, která je nejčastěji vyvolána bakteriemi či vzácně houbami. Mírně zvýšená bílkovina a desítky až stovky mononukleárních buněk svědčí pro nehnisavý zánět nervstva-aseptickou meningoencefalitidu (který vyvolávají kromě virů i některé bakterie). Rozlišení na hnisavou a nehnisavou infekci je důležité pro včasné podání antibiotické léčby u bakteriálních hnisavých meningitid, které bezprostředně ohrožují život nemocného.

Další vyšetření: Základem vyšetření je vyšetření **neurologické**. Posuzujeme stav vědomí, řeč, funkci jednotlivých částí CNS, stranové rozdíly hybnosti, výbavnost reflexů atd. V posuzení funkce mozku pomáhá elektroencefalogram (EEG), při podezření na ložiskové postižení mozku (absces, krvácení, ložisková odumrtí, nádor) pomáhají **zobrazovací metody**: počítačová tomografie -CT (7/14-15), magnetická rezonance MRI (7/16-20) a obě tyto metody lze provést k zobrazení cév (CTAg, MRAg), nebo lze provést klasickou angiografii.

Dělení neuroinfekcí: (7/22) Neuroinfekce lze dělit podle různých kritérií: místa postižení (centrální či periferní, tedy více je postižen mozek a mícha či naopak periferní nervy), postiženého typu nervové tkáně (více postiženou je šedá nebo bílá hmota tj. polio- a leukoencefalitidy například), dle nejvíce postižené funkční části nervstva (mozečku, plen mozkových), vyvolávajícího původce (viry, bakterie, houby, paraziti), nálezu v mozkomíšním moku (hnisavé a nehnisavé).

Průběh: Podle průběhu lze infekce CNS rozdělit na akutní, subakutní a chronické

Histologie: Podle převažujícího postižení tkáně lze záněty mozku rozdělit na ty, které postihují hlavně šedou mozkovou tkáň (polioencefalitidy), nebo převážně bílou hmotu (leukoencefalitidy), nebo obě (panencefalitidy).

Původci infekcí CNS: široký okruh původců (7/23): priony (kuru, spongiformní encefalopatie, „nemoc šílených krav“), viry arboviry (virus klíšťové encefalitidy), enteroviry (dětská obrna), virus vztekliny. Bakterie vyvolávají hnisavé záněty (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, střevní tyčky) i nehnisavé záněty (*Leptospira*, *Borrelia*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*). Méně často jsou původci neuroinfekcí prvoci (*Toxoplasma gondii*, amoeba) a houby (*Cryptococcus neoformans*). Červi (*Cysticercus celulosae*) by mohli být příčinou importovaných nákaz.

Diagnóza původce: Mikroskopie je důležitá v diagnostice především bakterií, po barvení dle Grama lze rychle popsat nejen vzhled mikroorganismu, ale i vztah k leukocytům, podobně rychle určí druh bakterie latexová aglutinace v dif. dg. purulentních meningitid. O něco časově náročnější je průkaz nukleové kyseliny původce (DNA nebo RNA). Zásadní informace a upřesnění empirické terapie umožňuje kultivace bakterií (agarové pěstování) a hmotnostní spektrometrie a citlivost metodou MIC. Kultivace virů na tkáňové kultuře ztratila značně na významu (byla velmi časově náročná a průkaz nukleové kyseliny ji prakticky nahradil). Podobně pro diagnózu akutní infekce ztratila na významu sérologie, slouží však nadále k potvrzení nálezu z rychlejších metod.

Hnisavé (purulentní) meningitidy

Definice: Závažné život ohrožující hnisavé záněty mozkových blan. Neléčeny vedou k úmrtí a jsou spojeny s rizikem závažných následků. I při řádné léčbě jsou zatíženy smrtností dle stavu pacienta, věku a původce. (7/25)

Rozdělení: Primární purulentní meningitidy vznikají zanesením infekčního agens na pleny krevní cestou (hematogenní) například z nosohltanu. Při sekundární meningitidě pronikne zánět na pleny mozkové z hnisavého ložiska v okolí: z dutin nosních, ze středouší, zlomenou lební kostí. Zvláštní skupinu tvoří meningitidy spojené s moderními neurochirurgickými zákroky, kdy se infekce uchytlí na cizím tělese, například shuntové meningitidy. Zdrojem je například shunt ventrikuloperitoneální, tedy cévka, jež odvádí při hydrocefalu nadbytečný mok z komory mozkové do dutiny břišní.

Etiologie: (7/26) Původcem primárních meningitid je především *Neisseria meningitidis* (meningokok) vyskytující se sporadicky nebo v epidemiích, často ve vojenských kolektivech a podobně. U dětí do 6 let se uplatňuje *Haemophilus influenzae*. Všechny věkové skupiny ohrožuje *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok). Meningitidy novorozenců jsou odlišné původcem (často G-tyčinky) i příznaky. Jsou proto značným diagnostickým i léčebným problémem, stejně jako meningitidy u těžce oslabených jedinců (například s HIV infekcí): zde se podílejí i houby (*Cryptococcus neoformans*, *Candida*). Sekundární meningitidy jsou často vyvolány *Str. pneumoniae*. Výjimečně se u nás uplatnili prvoci - měňavky při nákaze z bazénu, s většinou smrtelným průběhem.

Klinický obraz: (7/27) Primární meningitidy se vyznačují prudkým horšením stavu. Z plného zdraví nebo malého nachlazení vznikne horečka, krutá bolest hlavy, zvracení a rychle se rozvíjí porucha vědomí. Během hodin může dojít k rozvoji šoku, poruše dýchání, rozvoji krvácivého stavu (DIC). Někdy se nemoc rozvíjí tak prudce že připomíná „mrtvici“, pacient je pak přivezen do nemocnice již v hlubokém bezvědomí s těžkým drážděním mozkových blan. Jindy je v popředí neklid, agresivita, pacient se brání vyšetření. Sekundární purulentní meningitidy mívají vývoj pozvolnější. Průběh

onemocnění je někdy ovlivněn podáním antibiotika. Příznaky pak mohou být mírnější, setřelé a diagnóza je pak obtížnější. Meningitidy novorozenců a kojenců mají pomalejší vývoj, dítě je dráždivé, špatně pije, meningeální dráždění se rozvíjí pomaleji. Meningitidy starých a velmi oslabených jedinců mívají odlišný průběh.

Meningoková meningitida bývá spojena se sepsí. Meningokokový výsev (7/28-30) je alarmujícím příznakem může vést k rozsáhlým nekrotickým kůže a podkoží, někdy až ztrátě části těla.

Diagnóza: Při podezření na purulentní meningitidu je bez jakéhokoli odkladu provedena bederní punkce, mozkomíšní mok je často na první pohled zkalený či dokonce vzhledu hnisu. Původce nám napoví mikroskopie a moderní metoda latexové aglutinace moku. PCR přináší poměrně rychlou informaci. Upřesní ji pak po 24-48 hodinách kultivační záchyt původce a citlivost na antibiotika. Často je původce vykultivován i z hemokultury.

Léčba: Je zahájena ihned po provedení punkce a musí být komplexní, zpravidla na jednotce intenzivní péče, při hlubší poruše vědomí na ARO. Ihned po odběrech jsou urgentně podány kortikoidy (dexamethazon) a antibiotika pronikajících do moku. Ve vybraných situacích je možno podat i osmoticky aktivní infúze (manitol). Léčba je vždy komplexní, zahrnuje úpravu vnitřního prostředí, zajištění nutrice a další opatření. Část pacientů vyžaduje podporu základních životních funkcí na resuscitačním pracovišti (ventilační podpora) (7/31)

Následky: Řádně léčené purulentní meningitidy mají smrtnost v průměru 12 %. Pacienti, kteří přežijí, mohou mít následky: postižení zraku a sluchu, centrální obrny, postencefalitický syndrom. U dětí se po hemofilových meningitidách vyskytuje hluchota, dále psychomotorická retardace, rozvoj hydrocefalu.

Psychosociální důsledky: Jsou dány závažností postižení. Hluchota, psychomotorická retardace nebo hydrocefalus ovlivňují život dítěte trvale.

Prevence: očkování je možné proti *Neisserii meningitidis* konjugovanou vakcínou A, C, Y, W, zvláště je podávána vakcína proti sérotypu B, dále proti *Streptococcus pneumoniae* (dříve polysacharidová, nyní konjugovaná) a proti *Haemophilus B* (je součástí hexavakcíny). Při epidemickém výskytu *N. meningitidis* v kolektivu chráníme kontakty podáním antibiotik (7/33).

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Včasné podání empirické antibiotické léčby na základě klinického syndromu a následný kvalitní průběžný dialog klinik-laboratoř (jenž vede k postupnému upřesňování informací o vyvolávajícím původci infekce a jeho citlivosti), má zásadní význam pro včasnou kontrolu této život ohrožující nemoci a nakonec k podání cílené antibiotické terapie. To zvyšuje pravděpodobnost přežití nemocného. Snižuje pravděpodobnost zásadních komplikací a zvyšuje pravděpodobnost eventuálního úplného uzdravení nemocného.

Absces mozku

Definice. Absces (hnisavá hlíza) uvnitř mozkové tkáně. (7/34).

Původ: Hnisání přestupuje nejčastěji kontinuálně z okolních tkání: paranasálních dutin (frontálně nebo temporálně), středouší (mozeček, temporální lalok) a jde pak zpravidla o jednotlivý (solitární) absces. Při penetrujícím kranocerebrálním traumatu vzniká hnisavá komplikace většinou časně. Někdy však se zacelí zlomenina (fissura) lební kosti měkkou gliovou jizvou a tudíž pak může opakovaně pronikat infekce například v oblasti čichové kosti a působit purulentní meningitidu nebo absces.

Metastatický absces vzniká zavlečením původce krevním proudem ze vzdálených orgánů, je často mnohočetný. Mohou být obtížně odlišit jej od metastáz nádoru. Je uložen často v povodí a. cerebri media, mívá zubní původ, ale zdrojem může být i divertikulitida, osteomyelitida, endokarditida, cyanotické srdeční vady,

Původci: (7/35). Objasněnost se uvádí v 80-90 %. Oproti minulosti dnes méně často nacházíme Stafylokoky, Beta streptokok (silná kapsula). Poměrně častými jsou mikroaerofilní nebo anaerobní streptokoky (33-50 %), vyvolavatelem bývá i mnohočetná flóra (záchyt záleží na technice: PCR, mikroskopie, kultivace). Anaeroby: *Bacteroides fragilis*, *melanogenicus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Veilonella*, *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Enterobacterie*, *Haemophilus*.

Klinika: Je často velmi necharakteristická. Pokud je absces uložen v oblastech mozku, jejichž poškození vyvolává topický neurologický nález, je možno diagnózy dosáhnout zobrazovacím vyšetřením (CT, MR) (7/36). Pokud ale topický příznak chybí, pak nenacházíme jasný specifický projev. Většina projevů je pak k intrakraniální hypertenzi: zvracení, porucha vědomí. Městná papila (prosáknutí na očním pozadí) se vyskytuje vzácně do 2 let věku. Prvým příznakem může být epileptický záchvat.

Absces se vyvíjí v reálném čase a tomu odpovídá i vývoj na obraze: od pouhého zánětlivého prosáknutí (cerebritidy) až po útvar se zřetelným ohraničením, pouzdrem – kapsulou a hnisem uvnitř. Celý vývoj trvá až 14 dnů (7/37). Pro pochopení a zdokumentování tohoto vývoje často musíme zobrazovací vyšetření opakovat.

Laboratoř: (7/38). Leukocyty bývají normální nebo lehce zvýšené u 60-70 %. Sedimentace erytrocytů. FW bývá zvýšena v 90 %, ale toto vyšetření je dnes na mnoha pracovištích opuštěno. CRP bývá vysoké. Ani mozkomíšní mok nepřináší jednoznačný nález: lehká pleiocytóza do 300/3 může připomínat nehnisavou neuroinfekci, u 1/3 je dokonce normální nález, bílkovina bývá zvýšená. Objasnění původce je rovněž problém: Hemokultura bývá negativní, podobně jako mok (pokud není purulentní). Zásadním vyšetřením je tedy vyšetření hnisu z nitra abscesu. Neurochirurg zpravidla po navigaci MR provádí návtř a punkci hnisu, který musí být vyšetřen všemi dostupnými metodami.

Léčba: Je vedena vždy s neurochirurgem, který se rozhoduje pro punkci z diagnostických nebo léčebných důvodů (7/39). Při drobných a mnohočetných abscesech je snaha o konzervativní léčení, větší abscesy či selhání antibiotické léčby vyžadují obvykle operaci. Léčba je vždy dlouhodobá (6-8 týdnů) (7/40). Volba mezi pouze konzervativní léčbou a léčbou chirurgickou + konzervativní vychází z dokonalé znalosti o velikosti, počtu a umístění abscesů. Konzervativní léčba má naději, když je podána v počátku rozvoje (cerebritida), abscesy jsou malé a po nasazení se dostaví klinické zlepšení. Velký opouzdřený absces k chirurgickému zásahu vede, ale někdy je jeho umístění velmi rizikové (blízkost zásadních center).

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Včasné podání antibiotické léčby na základě klinického syndromu je zásadním opatřením. Je to ale zpravidla jen léčba empirická, jež se opírá někdy o historii nemocného (pacient má také někde absces, má silně defektní chrup s "váčky") a o obecnou zkušenost autorit. O to je důležitější kvalitní průběžný dialog klinik-laboratoř (jenž vede k postupnému upřesňování informací o vyvolávajícím původci infekce a jeho citlivosti), má zásadní význam pro správnou volbu této empirické léčby a posléze i k podání léčby cílené. To zvyšuje pravděpodobnost přežití nemocného. Snižuje pravděpodobnost zásadních komplikací nemoci.

SERÓZNÍ NEUROINFEKCE (7/41)

Vzteklina – Rabies, Lyssa

Definice Virová encefalitida s fatálním průběhem. (7/42)

Původce: rhabdovirus, málo odolný vlivům zevního prostředí.

Epidemiologie: přenos viru zraněním ze slin vzteklého zvířete. Virus se dostává z místa zranění do CNS. Byl popsán přenos i při transplantaci rohovky od zemřelého. V naší zemi je příznivá epizootologická situace, ČR byla prohlášena za „*Rabies free country*“. V minulosti byla nemoc vázána především na lišky, další psovité šelmy, větší savce. Problémem zůstává netopýr, který má velký dolet. Proto je zranění netopýrem i nadále indikací k očkování. Obtížné je rozhodnutí u turistů, který byl zraněn psem v jiné zemi/kontinentu. Tam je očkování často jediným přijatelným řešením.

Průběh: inkubační doba 2-8 týdnů (10 dnů – 1,5 roku). Z místa zranění se virus šíří do CNS po neuronech (axonální transport 8-20 mm/den). V *prodromálním* stadiu se objevují parestezie, přecitlivělost, deprese. Následuje *excitační* stadium s dráždivostí, křečemi, záchvaty zuřivosti a úzkostí (zuřivá forma). Typickými projevy jsou záchvaty křečí polykacího svalstva při pokusu o

napítí (hydrofobie). V paralytické fázi může být pacient apatický (němá forma), následují obrny mozkových nervů a smrt nastává při plném vědomí. Při dlouhodobé resuscitační péči je popsáno z poslední doby raritní přežití nemocného člověka. Pro všechny praktické případy však musíme vzteklinu považovat za vždy smrtící onemocnění.

Prevence a profylaxe: nové vakcíny již mají málo vedlejších účinků (na rozdíl od starých) Je tedy možné i preventivní očkování při cestě do endemických zemí. Po zranění zvířetem v endemické oblasti je nutné postexpoziční podání séra a vakcinace. V ČR je vždy indikováno očkování po zranění netopýrem.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Klinická diagnóza by měla být potvrzena i virologickou diagnózou. Podání cílené účinné terapie není zatím možné.

HSV 1 encefalitida (7/43-45)

Původcem je herpes virus 1 (HHV1), který vyvolá v mozku ložiskový zánět. Působí rychlou nekrózu (odumření) postižené oblasti mozku. Jde o závažný život ohrožující stav.

Klinika: po několika dnech „chřipkových příznaků“ může vzniknout fatická porucha (řeč a porozumění), později rozvoj poruchy vědomí, parézy, často křeče. Topická symptomatologie dle rozsahu postižení. Prognóza je vážná, u přeživších následky časté

Průkaz nemoci: PCR moku, DNA viru HSV1. Nález v moku bývá poměrně malý (desítky buněk). Ložiskový nález na MR mozku, nález na CT bývá až opožděně.

Terapie: aciklovir neodkladně již při podezření.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Včasně podání virostatika na základě již klinického podezření a správně zacílené odběry (především molekulárně genetické), z nich plynoucí virologická diagnóza, mají zásadní význam pro přežití nemocného a snížení pravděpodobnosti trvalých následků.

Další herpesvirové neuroinfekce , VZV

Postižení CNS je častou komplikací pásového oparu na hlavě a krku. Postižení bývají staří, imunosuprimovaní, polymorbidní lidé. Oproti HSV1 encefalitidě jde o méně závažné onemocnění. Projevy pásového oparu jsou zřejmé a vedou k včasnému podání acykloviru.

Dětská obrna – poliomyelitis anterior acuta

Jde o epidemické onemocnění s postižením šedé hmoty předních rohů míšních a vznikem chabých obrn.

Etiologie: Poliovirus má 3 subtypy: PV 1-3 (ty musí být ve vakcíně)

Epidemiologie: je vázán pouze na člověka. Přenos fekálně-orálně. V epidemii je v povrchních vodách, infikuje všechny vnímavé. V ČR se nevyskytuje, ale je možný import (turistika, migranti).

Klinika: (viz prezentace 1- historie: 1/21-22) U většiny infikovaných je virus pouze v zažívacím traktu. Příležitostně pronikne do krve a napadne jiné tkáně i nervovou: postižení motorických neuronů v šedé hmotě předních rohů míšních je důvodem vzniku obrn končetin, vznikají po období bolestivých spasmů, ale výsledný obraz jsou chabé obrny (t.j. bez reflexů) asymetrické s větším postižením dolních končetin. Na životě ohrožuje postižení neuronů v prodloužené míše s obrnou dýchacích svalů.

Infekce má tedy u různých jedinců velmi odlišný průběh: asi 95 % má bezpříznakovou infekci, asi 4-8 % má malé příznaky - „chřipka“: méně než 1 % má postižení CNS (trvalé ochrnutí), z nich 5-10 % umírá na ochrnutí dýchacích svalů.

Následky: obrny vedly často k trvalé invaliditě. Závažnost u úmrtnost stoupá s věkem nemocných.

Očkování: celé populace probíhá od 50. let. Zprvu byla používána živá (Sabinova) a v současnosti inaktivovaná (Salkova) vakcína. Ta je součástí hexavakcíny.

Evropa – eradikace: přeočkování je vhodné při cestě na jiné kontinenty

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry u nemocného s chabou obrnou (především molekulárně genetické) a správně provedená virologická diagnóza původce má význam pro epidemiologické zhodnocení: 1. nebezpečí epidemického šíření a 2. ohrožení významného jedince. Podání cíleného účinného virostatika však není zatím možné.

Jiné enteroviry (7/46)

Etiologie: viry odlišné od polioviru z rodu enterovirus, především Coxsackie a ECHO vyvolávají hlavně „letní chřipky“

Epidemiologie: mezilidský přenos, výskyt je sporadický i v malých epidemiích. Většina onemocnění má meningitický průběh

Klinika: nervové formy probíhají převážně jako meningitidy nebo meningoencefalitida, méně časté je postižení mezižeberních nervů s velkou bolestivostí (Bornholmská nemoc). Při zasažení motorických nervů mohou vznikat obrny, je možný i vznik zánětu míchy-myelitidy.

Diagnóza je klinická s průkazem RNA viru z moku metodou PCR.

Klíšťová encefalitida

Definice: Nehnisavý virový zánět mozkových blan a mozku přenášený klíšťaty v přírodních ohniscích. V našich podmínkách je přenašečem *Ixodes ricinus*, na východě *I. persulcatus*. (7/47-50)

Etiologie: Původcem je virus klíšťové encefalitidy, flavivirus s jednovláknitou RNA (11000 nukleotidů). (7/51) Rozlišují se tři typy (evropský, sibiřský a dálně-východní) (7/52)

Epidemiologie: infekce s přírodní ohniskovostí. Ohnisko tvoří rezervoárové zvíře- především myšovití hlodavci a přenašeč.

Klíště je členovec se složitým vývojovým cyklem: drobná larva se mění v nymfu a ta v pohlavně rozlišeného dospělého. Mezi vývojovými fázemi saje klíště krev. Virus cirkuluje mezi klíštětem a rezervoárovým zvířetem, přenáší se však i mezi jednotlivými vývojovými fázemi klíštěte. (7/53). Přírodní podmínky (teplota, vlhkost) hrají důležitou roli v udržení aktivního ohniska. K tomu je potřebný přenos viru z nymfy na larvu při současném sání na myšce (7/54-57).

Do přírodního ohniska náhodně vstupuje člověk. K infekci dojde v místě, kde se vyskytují infikovaná klíšťata, při takovém chování člověka, jež přisátí klíštěte umožní. (7/58). Změna chování lidí v přírodě, zvýšená mobilita především starší generace a rozšíření ohnisek v posledních desetiletích ohrožuje i lidi z velkých měst (7/59) Výskyt klíšťové encefalitidy a subtypů viru ukazují mapy (7/60). Změna životního stylu starších lidí vedla i k jejich ohrožení KME (7/61).

Jihočeský region patří mezi nejvýznamnější oblasti výskytu v Evropě. Výskyt infekčních klíšťat výrazně kolísá místo od místa (jsou dramatické rozdíly na vzdálenost jen stovek metrů). V našich podmínkách dochází k infekci především při rekreaci v přírodě od jara do podzimu s vrcholem v letních měsících.

Klimatické podmínky ovlivňují nejen chování klíšťat (nízká aktivita v horkých suchých měsících) tak i chování člověka. Z toho vyplývají odlišné křivky výskytu onemocnění v různých letech (7/62). Alimentární infekce požitím mléka nakažených koz či krav je v našich podmínkách vyjimečná.

ID: 3-30 dnů (7-14)

Klinický obraz: Část infikovaných prodělává inaparentní onemocnění. To je důvod, proč v hyperendemických oblastech má část lidí protilátky, i když o nemoci nevěděli. Neznamená to ale, že dlouhodobý život v ohnisku automaticky residenty chrání (7/63).

Klinické onemocnění může probíhat v jedné nebo dvou fázích.

První fáze onemocnění připomíná chřipkové onemocnění s teplotou, bolestmi hlavy, kloubů a nevolí a trvá zhruba týden. Lékař zpravidla diagnostikuje „letní chřipku“ a dál nemá důvod vyšetřovat. Pokud odebereme laboratorní vyšetření, lze u některých nemocných nalézt změny v krevním obraze a jaterních testech, protilátky proti viru jsou ale negativní (7/64). Po intervalu bez příznaků mohou (ale nemusí) následovat příznaky postižení centrální nervové soustavy. (7/65-66)

Druhá fáze: znovu se objeví teplota, bolest hlavy, dále světlolachost, závrať, zvracení a

meningeální dráždění, po několika dnech dochází k ústupu teplot a postupnému ústupu i dalších potíží. Takto probíhá **meningitická forma** onemocnění. **Encefalitická forma** je charakterizována závažnějším postižením funkcí mozku: poruchami spánku, paměti, třesem až poruchami vědomí: zpomalením psychomotorického tempa, spavostí až bezvědomím, objevují se i delirantní stavy, zmatenost. Někteří pacienti mají poruchy hybnosti (obrn) hlavových nervů, hlavně nervu lícního. Obáváme se postižení kmene mozku: je spojeno s ohrožením vitálních funkcí (dýchání, oběh). **Encefalomyelitická forma** je charakterizována rozvojem chabých obrn, často jde o postižení kořenových částí horních končetin. V posledních letech byla popsána i onemocnění postihující kořeny nervové. Jde o závažný a obtížně diagnostikovatelný stav s vysokou smrtností nebo s následky.

Závažnost nemoci je spojena s věkem nemocných (7/67). Dětská onemocnění probíhají většinou jako krátce trávající meningitická forma, těžká onemocnění jsou řídká, ale možná (7/68). I meningitidy však přinášejí v rekonvalescenci problémy, hlavně horší soustředění ve škole. Díky očkování dětských pacientů ubylo, o to důležitější jsou nemoci starších jedinců. S narůstajícím věkem je pravděpodobnost encefalidity a těžkého průběhu větší a onemocnění nejvyšších věkových skupin jsou zpravidla poměrně vážná (7/69).

Diagnóza: nehnisavý zánět CNS je doložen vyšetřením mozkomíšního moku, původce je doložen nepřímým průkazem pomocí protilátek třídy IgM a IgG v séru.)

Léčba: Léčba u meningitických forem je symptomatická: klid, analgetika, antipyretika. U těžkých průběhů je léčba rozsáhlejší: nootropika, infúzní, léčba psychických příznaků a další. Kortikoidy jsou u nás u těžkých forem užívány, v německých zemích je odmítají. Malá část nemocných s hlubokou poruchou vědomí či postižením životních funkcí vyžaduje resuscitační péči.

Prognóza: je dobrá co do přežití, u nás je úmrtí vyjímečné. Vyhledky na návrat plné kvality života jsou u encefalitických forem nejisté. **Rehabilitace:** U pacientů s rozvitou obnou je náročná rehabilitace s použitím fyzikálních metod. Obrny při KE jsou poměrně obtížnější k rehabilitaci. Starší pacienti mívají značné potíže se závratěmi: vertikalizace a nácvik chůze a rovnováhy je u nich nutností. Návrat do běžné zátěže je pozvolný a trvá několik týdnů. Nepřiměřená zátěž může vyvolat obtíže v období rekonvalescence

Následky: Úmrtí je v zemích západní a střední Evropy kolem 1-1,5 %. Po prodělaném onemocnění s ochrnutím mohou přetrvávat zbytkové obrny.

Psychosociální důsledky: Mnohem důležitější je však ovlivnění kvality života po prodělaném zánětu mozku: čtvrtina našich nemocných se potýká s postencefalitickým syndromem. Jde o soubor zdánlivě malých příznaků, které však v kombinaci velmi obtěžují pacienta: bolesti hlavy, nesoustředivost, závratě, nejistota ve styku s lidmi, nespavost a další. Takto rozvinuté obtíže trvají týdny a měsíce a jsou poměrně obtížně zvládnuty.

Kvalitu života po prodělaném onemocnění je možno objektivizovat Oxfordským testem SF-36. Je snížena, hůře toto období snášejí ženy (7/71-72)

Prevence: Očkování inaktivovanou očkovací látkou po 3 dávkách poskytuje dobrou imunitu. Po 3 letech je doporučeno přeočkování a poté vždy po 5 letech (7/73-74). Měli by je podstoupit lidé, žijící nebo přijíždějící do endemické oblasti za rekreací v přírodě. Hladiny protilátek proti viru klesají rychleji u starších lidí, proto právě lidé starší 50 let by měli být přeočkováni pravidelně. (7/75)

Kromě očkování je žádoucí snížit pravděpodobnost přisátí klíštěte: vhodné chování v přírodě, oděv a repelenty. Po návratu domů je důležitá prohlídka těla (klíště se přisává zvláště v méně přístupných místech, kde přiléhá těsně oděv) a včasné odstranění klíštěte. (6/71)

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry (průkaz IgM protilátek) a správně provedená virologická diagnóza původce vede k uklidnění obav (lidé v kontaktu s nemocným nejsou ohroženi). Léčba je symptomatická, podání cíleného účinného virostatika však není zatím možné.

West Nile virus, WNV

Etiologie: Flavivirus, obalený 45-50 nm, pozitivní ss-RNA kóduje strukturální a

nestrukturální proteiny, je uložena v nukleokapsidě a obalu z membrány hostitele s 2 virovými glykoproteiny. (7/76)

Epidemiologie: Izolován r. 1937–v povodí Nilu, šíření v Severní Americe v r. 1999. V ČR je již velmi pravděpodobně přítomen v některých jižních oblastech.

ID:2-6dnů (2-15)

Klinika: (7/77) Asymptomatická infekce u většiny lidí (70-80 %). Jindy horečnaté onemocnění u asi 1/5 infikovaných: teplota, bolest hlavy, celého těla, svalů, kloubů, zvracení, průjem, vyrážka. Většina se pak kompletně uzdraví, ale únava a slabost může přetrvávat týdny i měsíce. Závažné onemocnění má méně než 1 % infikovaných - rozvine neurologické příznaky: paréza n. VII, meningitis, meningoencephalitis, encephalitis, WN poliomyelitis (chabé parézy).

Riziko těžkého onemocnění: vysoký věk, +50, mužské pohlaví, imunosuprese, nádorová onemocnění, diabetes, hypertenze, renální selhání, HIV. Režimová opatření při cestě do endemických oblastí (7/78)

Rekonvalescence po prodělané neuroinfekci několik týdnů až měsíců

Trvalé následky: po závažnější neuroinfekci

Fatalita: asi 10 % nemocných s neurologickým onemocněním

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Správně zacílené odběry (sérologie metodou *virus neutralizačního testu*) a správně provedená virologická diagnóza původce má význam pro odlišení od KME a pro uklidnění obav ze šíření infekce. Podání cíleného účinného virostatika však není zatím možné.

Lymeská borrelióza

Definice: Bakteriální nemoc přenášená klíšťaty.

Etiologie: *Borrelia burgdorferi (sensu lato)* je velká pohyblivá bakterie šroubovitého tvaru Endoflagella v periplasmatickém prostoru umožňují rotační pohyb. (7/79-80) Má složitou stavbu těla, k ní používá dědičnou informaci na chromozómu a na plasmidu, který nese informaci pro povrchové proteiny (Osp A-E). Během vývoje v těle klíštěte a savce tyto povrchové proteiny mění. Vyšetřením genetické informace lze odlišit podtypy bakterie. V lidské patologii se uplatňují především: *B. afzelii* častěji postihující kůži, *B. garinii* častěji postihuje nervovou soustavu a *B. burgdorferi sensu stricto* (v užším slova smyslu) se vyskytuje hlavně v Americe a postihuje často klouby. *B. valaisiana*, *B. lusitaniae* a další vyvolávají lidské infekce výjimečně.

Epidemiologie: K nákaze dochází přisátím klíštěte, k vlastnímu průniku bakterií do podkoží dochází až při regurgitaci po delší době sání.

Klinický obraz: (7/81-84) Většina nákaz proběhne bezpříznakově. Projevy klinického onemocnění lze rozdělit do třech stadií:

I. stadium: Erythema migrans je červená nebolestivá skvrna, která se vyvine za několik dnů po přisátí klíštěte a šíří se do okolí, ve středu může blednout. Vymizí i bez léčby během několika týdnů. Projevem prvního stadia může být i zánět uzlin (lymfadenitida) či necharakteristické „chřipkové příznaky“. Po vymizení erytému, nebo i bez jeho objevení se může vyvinout:

II. stadium, období časně diseminace vzniká za 2-3 měsíce po přisátí klíštěte, je spojeno obvykle s postižením nervstva. Typickým projevem je meningoradikulitida (Garin-Boujadoux-) Banwartův syndrom, s kořenovou bolestí, parestéziemi a obrnou. Poměrně časté jsou obrny mozkových nervů, hlavně nervu lícního, bývá asymetrická. Dalším postižením může být aseptická meningoencefalitida bez výše popsaných projevů. Vzácněji u nás dochází k postižení postižení srdce, oka.

Při delším trvání infekce se rozvíjejí i změny imunopatologické, které se podílejí na příznacích pozdního III. stadia: acrodermatitis chronica se vyvíjí hlavně na koncových částech nohou a rukou. Červené zduřelé plochy kůže se časem změň v bledou atrofickou kůži vzhledu cigaretového papíru. Projevem pozdní infekce může být i chronická encefalitida, myelitida, chronická polyneuritida. Toto postižení mává kolísavý průběh s bolestmi hlavy, parestéziemi, únavou, emoční labilitou. Lymeská artritida je u nás málo častým projevem.

Po prodělaném onemocnění i správně léčeném může přetrvávat únava, emoční labilita, porucha spánku, pobolívání hlavy (takzvaný postborreliový syndrom).

Diagnóza (7/85) Spočívá v pečlivém posouzení klinických příznaků a je doplněna vyšetřením specifických protilátek. Může být doplněna o provedení bederní punkce a vyšetření mozkomíšního moku u podezření na postižení nervstva. Pro neuroinfekci svědčí průkaz intrathekální produkce specifických protilátek. Vypočítává se z hladiny protilátek v moku a hladiny protilátek v séru (modifikovaný Reiberův vzorec)

Sérologie má své záludnosti: samotné protilátky bez projevů nemoci nemají význam, jsou velmi časté. Naopak někteří nemocní protilátky nevyvinou. Záchytná reakce (zpravidla metodou ELISA) je při pozitivě doplněna o reakci Western blot prokazující jednotlivé antigeny v třídách IgM i IgG. Průkaz původce může doplnit PCR. Výsledky musí zhodnotit zkušený lékař spolu s klinickými projevy nemoci!

Léčba: (7/86) Antibiotická léčba v prvním stadiu spočívá v podání antibiotik (tetracykliny, peniciliny) ústy. Neuroinfekce vyžaduje nitrožilní podání cefalosporinového antibiotika nebo krystalického penicilinu.

Některými alternativními centry a názorovými skupinami je doporučovaná dlouhodobá (měsíce až 2 roky trvající) léčba kombinací antibiotik. Odbornými společnostmi je považována za nežádoucí a škodlivou.

Rehabilitace: Přichází u obrn lícního nervu nebo Banwartova syndromu. Vyhledky jsou dobré

Následky: Výhled pacienta co do přežití je výborný, u akutních onemocnění 1. a 2. stadia po léčbě dochází k uzdravě. U chronických průběhů (3. stadia) antibiotika odstraní původce, ale rozvinuté změny mohou přetrvávat a omezovat kvalitu života.

Psychosociální důsledky: (7/87) Lymeská borrelióza je velmi medializovanou nemocí. U části populace vyvolává značné obavy a představu nevléčitelné nemoci. Vzhledem k poměrně běžně se vyskytujícím IgG protilátkám v populaci je tato diagnóza stanovena někdy mylně u různých funkčních a psychogenních poruch (krycí diagnóza). Přes obecně špatnou pověst však jde o onemocnění, které má dobré vyhlídky.

Prevence: Obecná opatření v přírodě: vhodný oděv, repelenty, prohlédnutí těla po návratu domů, odstranění klíštěte. (7/88)

Vakcína byla vyvinuta a schválena k použití zatím u psů. Pro lidi zatím není.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Včasná podání empirické antibiotické léčby p. o u klinicky jasných projevů migrujícího erytému je důležité. Hlavním přínosem laboratorního vyšetření je u 2. fáze průkaz intrathekální produkce protilátek (jež svědčí pro neuroinfekci), má význam pro podání cílené a do kompartmentu CNS pronikající intravenózní antibiotické terapie. To zlepšuje osud nemocného a zvyšuje pravděpodobnost úplného uzdravení nemocného.

Leptospiróza (7/89)

Etiologie: tenké spirálovité spirochéty.

Epidemiologie: zoonóza, různé druhy postihují zvířata: potkany (*icterohemorrhagiae*), drobné hlodavce (*grippytyphosa*, *bratislava*, *soejroe*), vepře (*pomona*), psy (*canicola*), krávu (*tarassovi*) a jsou přenosné na člověka. Vyžadují vlhké prostředí-zde přežijí i týdny. Endemický výskyt celosvětově. U nás tradičně „blata“, veterináři, pracovníci jatek. Výskyt se může zvýšit například v období povodní.

ID: 5-14 dnů

Klinika: široké spektrum: od bezpříznakových po velmi závažné. Obvykle je dvojfázový průběh: akutní fáze je septická, leptospiry v krvi a moku, moči. Po intervalu nastává druhá fáze s postižením orgánů (objevují se IgM). U velmi těžkých průběhů přechází prvá fáze do druhé bez intervalu a bývá pak vysoká smrtnost.

Žňová horečka: L.grippytyphosa: chřipkové onemocnění I. fáze může následovat serózní meningitida. Jen malé laboratorní známky postižení ledvin, jater, někdy splenomegalie

Weilova nemoc je závažné onemocnění. *Vyvolavatel: L. icterohemorrhagiae*. Septická fáze je závažná, II. fáze často plynule následuje z první, zvětšení jater a sleziny, cholestatický ikterus, renální insuficience (selhání), oligurie až anurie. Krvácivé projevy na kůži a sliznicích.

Diagnóza: klinický syndrom, expoziční anamnéza jsou nejdůležitější. PCR se zdá slibnou včasné diagnostice, ale stále spoléháme až na opožděné potvrzení metodou MAL (mikroaglutinace-lýza)

Léčba je zahájena co nejdříve na základě kliniky: u lehkých forem Doxycyklin, u těžkých i.v. Ampicilin, Ceftriaxon a komplexní intenzivní péče.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Včasné podání empirické antibiotické léčby; až následné opakované sérologické kontroly vedou ke confirmaci diagnózy. U závažných průběhů je však léčba vedena dlouhou dobu jen na základě klinického zhodnocení syndromu.

Tetanus

Etiologie: (7/90) *Clostridium tetani*, anaerobní G⁺ sporulující tyčinka. Spóry jsou vysoce rezistentní k vlivům prostředí (teplota, sucho, O₂). Producent toxinů: tetanospasmin a tetanolysin

Epidemiologie: běžně se vyskytuje ve střevě koní, hovězího dobytka i člověka, na pozemcích hnojených přirozeně je půda kontaminována spórami. Roční světová incidence je cca 1 mil. případů. V rozvinutém světě jsou ohroženi lidé starší 60 let (hladina jejich postvakcinačních protilátek?) a IVDU. Zdrojem nemoci je zpravidla hluboké zmožděné zranění kontaminované hlinou.

Patogeneze: Spóry v tkáni vyklíčí a produkují toxiny. Tetanospasmin je protein 151 kDA, má část A, B, C. Vychytává se z krve v synapsích periferních motoneuronů, axonem je dopraven do CNS, kde se ireverzibilně váže. Působí především v prodloužené míše, mozkovém kmeni, kde blokuje uvolňování inhibičních mediátorů na synapsích, to vyvolává svalové spazmy. Působí i na vegetativní nervový systém (pocení, excitace)

ID: několik dní až týdny (ID kratší než týden – vážná prognóza) 38

Klinika: (7/91) Pocit namožení svalů, neklid, nespavost, potivost, pálení a bolest v ráně následují další příznaky: Trismus: žvýkácí svaly jsou stažené, nelze otevřít ústa. Risus sardonius vzniká stažením mimických svalů. Spasmus hltanu, porucha polykání. Tuhá šíje. Postupně se rozvíjí povšechný hypertonus, paravertebrální kontraktury. Narůstají záchvaty tonických křečí (až opistotonus) při plném vědomí jsou spojeny s úzkostí a bolestí. Frekvence záchvatů se zvyšuje, laryngeální spasmus a apnoe vedou k smrti. Vývoj k vrcholu onemocnění trvá 2-3 týdny. Novorozenecký tetanus vzniká infekcí pupečního pahýlu při porodu v přírodě, za nehygienických podmínek.

Diagnóza je čistě klinická z rozboru příznaků. V době, kdy musíme rozhodnout o léčbě, laboratoř nepomůže. Za poměrně typický příznak se považuje zatlačení špátlí na kořen jazyka: zdravý člověk dává, ale tetanický pacient dostane křeče polykacích svalů.

Léčba: (7/92) komplexní intenzivní péče, tiché zatemněné prostředí, tlumení křečí (benzodiazepiny ve vysoké dávce) až nutnost relaxace na resuscitačním oddělení a umělá plicní ventilace (tracheostomie). Do 24 antitetanický imunoglobulin a zahájena aktivní imunizace anatoxinem. Co nejlepší chirurgické ošetření rány. Antibiotika: dříve užívaný penicilin je v současnosti spíše nahrazen metronidazolem.

Mortalita: je vysoká i při poskytované intenzivní péči: novorozenecký až 90 %, lehký a středně těžký kol 6 %, těžký přes 60 %. (ještě vyšší u starých a polymorbidních).

Prevence: Původce nelze eradikovat, jeho spóry budou v prostředí vždy. Ochranou je tedy **plošné očkování a pravidelné přeočkování** každého jednotlivce. Očkování spočívá v podání anatoxinu (toxoidu)- tedy inaktivovaného toxinu, trvání imunity je tedy krátkodobé. Základní očkování je 3 dávkami hexavakcíny, přeočkování v 5-6 letech a 14-15 letech. Přeočkování lidí středního věku by mělo být po 10-15 letech, starší jedinci udržují imunitu hůře a měli by být přeočkováni vždy po 5 letech.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: diagnóza je čistě klinická. Ta vede k časnému zahájení komplexní empirické léčby, podání velkých dávek protikřečových léků (benzodiazepin),

z chirurgického ošetření rány, podání hyperimunního globulinu, celkové resuscitační péče a antibiotické léčby. Původce se zpravidla nepodaří vykultivovat. Pravděpodobnost přežití nemocného je dána rozsahem postižení CNS v okamžiku diagnózy a zahájení léčby. I při maximální komplexní resuscitační péči je smrtelnost vysoká. To podtrhuje význam očkování.

8. RESPIRAČNÍ INFEKCE

Za fyziologických podmínek jsou horní dýchací cesty (HCD-nos až epiglottis) kolonizovány bakteriemi. Dolní dýchací cesty (DCD-hrtan až plicní sklípky) jsou téměř sterilní, stejně jako vedlejší dutiny nosní a středouší. S každým vdechem se do dýchacích cest dostávají mikroorganismy z prostředí, to vyžaduje značnou schopnost lokální imunity.

Dýchací cesty jsou vystlány řasinkovým epitelem, v něm přítomné pohárkové buňky tvoří hlen, který pokrývá povrch a je pohybem řasinek odnášen do orofaryngu a pak spolknut. S ním jsou odnášeny také částice prachu i mikroorganismy, které ovlivňuje i produkce lysozymu a sekreční protilátky IgA. Podslizniční vrstva obsahuje množství lymfatické tkáně: v HCD nasofaryngeální (sem patří i tonsily –mandle) a DCD bronchiální. Lymfatická tkáň tvoří tzv. Waldeyerův lymfatický kruh (2 patrové, 2 tubární a jazyková mandle). Lymfatické buňky prostupují epitel a tak jsou v přímém kontaktu s plochou sliznicí i antigen prezentující buňky, B lymfocyty, plasmatické buňky. Tak systém monitoruje přicházející antigeny a navozuje specifickou odpověď. Při vzniku virové infekce hraje důležitou roli interferon (omezuje replikaci viru ovlivněním metabolismu nukleových kyselin v sousedních buňkách). Bakteriální infekce jsou spojeny s produkcí bílkovin akutní fáze, komplementu a reakcí polymorfonukleárních leukocytů.

Anatomicko – fyziologické poznámky:

Sliznice nosu a paranasální dutiny tvoří spojenou funkční soustavu (8/2). Při hnisavém zánětu čelních, čichových (etmoidálních) či sfenoidální dutiny (ta je umístěna prakticky ve středu lebky) je tento zánět oddělen od lební dutiny a měkkých obalů mozku jen tenkou kostí a tvrdou plenou mozkovou, kontinuálním přestupem hrozí hnisavý zánět mozkových blan nebo absces mozku.

Mandle jsou součástí lymfatického kruhu, jehož účelem je zachytit nové antigeny a zahajovat imunitní odpověď. Těsně sousedí s fasciálními prostory krčních svalů. Pokud přestoupí hnisavý zánět z mandlí do okolí, vznikne peritonsilární absces, odkud hnisání může rychle sestoupit do mezihrudní- mediastina, zde jsou v měkkém vazivu uloženy ty nejdůležitější orgány (srdce, velké cévy, jícen, průdušnice). Mediastinitida je život ohrožující stav!

Horní dýchací cesty a horní úsek zažívacího traktu jsou spojeny-kříží se. Polykací akt uzavřením záklopky hrtanové (epiglottis) chrání dolní dýchací cesty před vniknutím potravy. Pokud tento reflex selže, hrozí vdechnutí potravy-aspirace a následná (obávaná) pneumonie.

Štěrbina hrtanová je nejužším místem dýchacích cest: otok hlasivek, nebo těžký otok záklopky hrtanové snižuje až zamezuje průchodu vzduchu do plic (8/3)

Úkolem této soustavy je výměna plynů-tedy dýchání. Umožňuje to jednak **mechanika dýchání**: proudění vzduchu vytváří rozpínání a smršťování hrudníku a tím také změna objemu plic a dýchacími cestami daný přiměřený odpor. Obrázek (8/4) ukazuje větvení dýchacích cest a řez jejich sliznicí s řasinkovým epitelem i pohárkovými buňkami, produkujícími hlen. Otok sliznice a zmnožení hlenu sužuje průsvit dýchací trubice, zvyšuje tak odpor a svalovou práci nutnou k výměně plynů. To je spojeno s pocitem dušnosti (dyspnoe). Třetí část obrázku ukazuje dýchací sklípky a jejich prokrvení.

Obrázek (8/5) ukazuje skelet hrudníku a význam pohybu žeber, bránice a břišních svalů pro zvyšování objemu hrudní dutiny a tedy nasávání vzduchu při nádechu a opačný proces při výdechu.

Obrázek (8/6) pak ukazuje **koncentrace O₂ a CO₂** v prostředí, plicním sklípku a cévách. K difuzi plynů dochází přes tenkou vrstvu jedné epitelialní buňky, bazální membrány a jedné endotelie (výstelky kapiláry). Povrchové napětí na vzdušné straně epitelie ovládá takzvaný

surfaktant. Díky němu sklípek nesplaskne. V tělese plíce je mezi hrozny sklípků a průdušinkami vazivo, v něm jsou cévy. Pokud je postiženo nemocí, hovoříme ve zkratce o intersticiu (například intersticiální zánět).

Denně projde plicemi asi 10 tisíc litrů vzduchu, ten obsahuje i alergeny, prach, chemicky dráždivé látky, mikroorganismy. Většina cizorodého materiálu je zachycena v HCD, do plicních sklípků pronikají jen částice menší 5 mikronů. Jejich likvidaci zajišťují makrofágy (produkují zánětlivé mediátory). Infekční agens do plic může proniknou aspirací, hematogenně (endokarditida pravého srdce), prostupem z bronchu, nebo okolních tkání (úraz).

Hlavním příznakem špatné funkce dýchání je dušnost (dyspnoe) a porovatelná změna prokrvení sliznic a kůže (zabarvení domodra - cyanóza).

Podpora dýchání je v takové situaci zásadní (8/7) Při akutně vzniklé poruše (úraz, bezvědomí, topení se) je touto podporou laická resuscitace (dýchání z plic do plic a masáž srdeční). Ve zdravotnickém zařízení je k dispozici celá škála prostředků:

Oxygenoterapie tedy podání kyslíku nostrilami, nebo efektivnější podání maskou.

HFNO (high flow nasal oxygen)- pacient je při vědomí, spontánními vdechy však nedosahuje dokonalé sycení krve kyslíkem. Speciální přístroj mu aplikuje speciálními nostrilami vysoký objem plynů. Je to definovaná směs kyslíku a vzduchu, jež má ideální teplotu a vlhkost. Ten plní a tím i vymývá horní dých. cesty a vytváří i mírný odpor při výdechu (rozpínání sklípků)

Neinvazivní ventilace NIV, „těžká maska“, i zde pacient spontánně dýchá, na obličej má pevně připoutanou masku, jež je spojena s ventilátorem, který zaznamená přirozený nádech pacienta a (nastaveným) tlakem pomůže vdechu a/nebo brzdí výdech (rozpínání plic)

Invazivní ventilace - UPV vyžaduje relaxaci dýchacích svalů. Pacient je tedy v umělém spánku, je nutná intubace nebo tracheální kanyla. Ventilátor řídí celý dechový cyklus.

ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) je už výjimečná metoda vyžadující operativní zákrok - kardiopulmonální bypass a v přístroji probíhá membránová oxygenace.

Infekce dýchacích cest (8/8-9): Jde o jednu z hlavních příčin morbidit celosvětově, jež postihuje všechny věkové skupiny. Sezónní výskyt znamená chladné období v mírném pásmu. Závažnost onemocnění závisí na věku. Nejvíce jsou ohroženi novorozenci, staří a imunodeficitní. Infekty se často opakují: to je dáno množstvím serotypů, krátkodobou imunitou i antigenní změnou původce (viz chřipka a antigenní drift, shift).

Přenos virových infekcí je především vzrušnou cestou – kapénkovou infekcí, ale i kontaktem, často rukama, sekretem jsou potřísněny i předměty (například držadla ve veřejné dopravě).

Etiologie: viry, bakterie, paraziti, patogenní houby

Infekce horních dýchacích cest: postihují nos, paranasální dutiny, střední ucho, hltan včetně epiglottis.

Infekce dolních dýchacích cest: jsou infekce hrtanu, průdušek a průdušinek, plicních alveolů.

Virové infekce působí často **postižení více úrovní** dýchacích cest: jako virová rhino-faryngo-tracheobronchitida. Klinické projevy pak zahrnují zvýšenou teplotu, rýmu, pálení očí, dráždivý kašel různé intenzity, bolest hlavy (*common cold* v anglosaské literatuře). Původci bývají: *rhinoviry*, *picornaviry*, *koronaviry*, *viry parainfluenzy*, *respirační synciciální viry (RSV)*, *adenoviry*, *enteroviry*.

Rýma, rhinitida (8/10)

Definice: Akutní zánět nosní sliznice zpravidla způsobený rinoviry (více než 100 druhů), pokud je rhinitis součástí nemoci i dalších úrovní dýchacích cest, pak je vyvolána některými z dalších respiračních virů (viz výše).

ID 1-3 dny

Klinika: pálení v nose, kýchání, bohatá sekrece z nosu. Průběh je zpravidla afebrilní s bolestí hlavy, pocitem rozladění, pálení v krku. Vodnatá sekrece se mění po 2-3 dnech v hlenohnisavou (bakteriální). Prakticky vždy je postižena i sliznice paranasálních dutin. Celkové trvání je 5-7 dnů.

Komplikace: bakteriální sinusitida (2-5 %), záněty středouší. U kojenců jde o závažnější onemocnění (průsvit dýchacích cest se vzhledem k primárně malým rozměrům významně zúží a dítě neumí dýchat ústy).

Příznaky mohou napodobovat alergickou rýmu, zde je ale vazba na sezonní výskyt alergenů, například pylů.

Léčba: symptomatická

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Terapie je symptomatická a eventuální virologická diagnostika má význam jen epidemiologický. Nemá však praktický význam.

Tonzilitida a faryngitida

Tonzilofaryngitida je jedno z nejčastějších onemocnění dětského věku

Původci: viry (80 %) do 3 let: adenoviry, enteroviry. **Bakterie: *Streptococcus pyogenes***
10- 20 % tonzilofaryngitid a až 30 % v epidemii spály

Klinika: příznaky působené jednotlivými agens se mohou překrývat.

Virové faryngitidy: bolest v krku a polykací obtíže. Sliznice nosohltanu je prosáklá, zarudlá, mandle zduřelé, horečka bývá vyšší u dětí. Pro nebakteriální etiologii svědčí zánět spojivek, rýma a kašel.

Herpangína: bolestivý výsev vesikul na měkkém patře, obloučích a mandlích způsobený *Coxsackie A* bývá spíše v letních měsících.

Akutní gingivostomatitida a aftózní stomatitida mají maximum výsevu na jazyku, bukálních a vestibulární sliznici

Streptokoková tonzilofaryngitida vyvolavatelem je *Streptococcus pyogenes*, méně často *Streptokoky skupiny C a G*, které ale nevyvolávají revmatické komplikace.

Klinika: náhle vysoká horečka, bolest v krku, někdy i bolesti břicha a zvracení. Šarlatové zbarvení hrdla a tonzil ~ povlázky od 2. dne, podčelistní uzliny jsou zduřelé, citlivé. jazyk bílý, olupuje, až „malinový“, u naivních ~ spálová vyrážka (erytrogenní toxin)

Komplikace: Hnisavé komplikace: otitidy, sinusitidy, peritonzilární flegmóna či absces. Sterilní komplikace poststreptokokové: revmatická horečka, glomerulonefritida

Léčba: Penicilin! U alergiků linkosamid nebo makrolid. (8/12)

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má význam pro podání cílené antibiotické terapie a zabránění vzniku následných komplikací.

Další tonsilofaryngitidy (8/14)

Infekční mononukleóza vyvolavatelem je herpesvirus *EBV (Epstein-Barrové virus)*, podobné onemocnění mohou vyvolat i Cytomegalovirus (CMV), méně pravděpodobně i *HIV* nebo *Francisela tularensis*. Při EBV a CMV je persistence DNA a možnost reaktivace-viz str. (13/7-10)

Záškrt – diftérie je vyvolán toxigenním kmenem bakterie *Corynebacterium diphtheriae*,

Epidemiologie: u nás díky očkování již dlouho není, možnost importu ale je (například Ukrajina) a je nutno na něj myslet.

Klinika: Povolky jsou bělavé, pevně lpící a sklovitě se lesknoucí a přecházejí i do okolí mandlí. Z úst je cítit nasládlý zápach. Horečka. Může být porucha polykání při paréze měkkého patra.

Maligní diftérie: vysoká horečka, mohutné zduření uzlin na krku „collum caesareum“, „difterický krup“ –dušení na povlacích v krku. Mohou následovat parézy časně i pozdní. Život ohrožuje toxická myokarditida, může způsobit náhlá úmrtí. (8/13).

Arkanobakteriová tonzilofaryngitida *Arcanobacterium hyemolyticum* postihuje adolescenty a mladé dospělé onemocnění připomíná spálu: nález v krku, někdy i pablány (jež nepřesahují) a skarlatiniformní exantém. Spolehlivě odlišit od spály lze jen mikrobiologicky.

Akutní retrovirový syndrom projevy podobné infekční mononukleóze nebo virové faryngitidě. Makulopapulosis exantém. Myslíme na něj u sexuálně aktivních osob se syndromem infekční mononukleózy s negativní sérologií EBV a CMV.

Plautova-Vincentova angina vyvolaná smíšenou flórou (*Fusobacterium a spirochéty*) je vzácná, jednostranná nekroticko-ulcerózní tonzilitida postihující především mladé. Putridní zápach z úst, regionální lymfadenopatie a absence celkových příznaků. Význam této diagnózy je pro nasazení antivirové terapie a celkový osud nemocného.

Noma podobné onemocnění podvyživených, oslabených dětí, šíření nekrózy na okolní tkáň, rozpad i tváře apod.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má význam epidemiologický a pro podání cílené antibiotické terapie (eventuálně hyperimunního globulinu) a zabránění vzniku následných komplikací.

Sinusitida

Při zánětech v oblasti nosohltanu je zánět dutin prakticky vždy: *rhinoviry, adenoviry, influenzy a parainfluenzy*

Hnisavý zánět dutin: způsobuje *H. influenzae, S. pneumoniae. méně: Moraxella, S. pyogenes, S. aureus*. Pro zjištění původce jsou výtěry z nosu bezcenné, pouze aspirát z dutin je přesvědčivý.

Patogeneze: nasedá na infekci HCD, kdy je omezená drenáž dutin. Může být i odontogenní původ.

Klinika: bolest hlavy, někdy prosáknutí kůže nad dutinami (děti), citlivé výstupy n VII. Pro diagnózu svědčí rhinoskopický nález. Nejčastější je postižení maxilární dutiny. Vyšší riziko komplikací má postižení etmoidální, frontální a sfenoidální dutiny. Zde hrozí průnik poměrně tenkou skořepinou kosti do nitrolebí.

Chronická sinusitis-trvání více než 3 měs. Při Rtgja na místě opatrné hodnocení. Empyém-hladina hnisu.

Komplikace: purulentní meningitis, absces mozku, zánět nitrolebních splavů

Léčba empirická: Amoxicilin, ev. Amoxicilin –klavulanát. Cefalosporin II. Lokální léčba: snah snížit otok (dekongesce), nosní kapky. Chirurgická léčba je nutná hlavně u chronických onemocnění. (8/15).

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má význam pro podání cílené antibiotické terapie a zabránění vzniku následných komplikací.

Otitis media (8/16-17)

Původci: katarální otitidy jsou vyvolány především viry (rhino-, RSV, adeno-, chřipky, parainfluenzy). Hnisavé otitidy vyvolávají bakterie (50-90 %): *Str. pneumoniae, Haemophilus infl. Moraxella catarrhalis, Str. pyogenes*, méně často: *St. aureus, Ps. aeruginosa*, pod 3 měs. věku: enterobakterie, *St. aureus*

Epidemiologie: častá u malých dětí v souvislosti s infekcí HCD, věk 6-18 měs.

Patofyziologie: vzniká častěji u dětí s adenoidní vegetací (nosní mandle), důležitá je nezralost imunitního systému, pohyb ciliárního systému, průsvit Eustachovy trubice. Vznik při rýmě je dán i tím, že malé děti neumějí smrkat.

Kongestivní fáze: otoskopicky je bubínek zarudlý, jemný, nevyklenuje 42

Purulentní fáze: Dítě cítí silnou bolest, je neklidné, nespí, má teplotu, nechutenství. Otoskopicky je zánět bubínku, který vyklenuje, ve středouší je tekutina. Dítě má být urychleně

vyšetřeno odborníkem ORL, ten rozhoduje o paracentéze: punkce bubínku uvolňuje přetlak, bolest a umožňuje kultivační vyšetření.

Komplikace: spontánní perforace bubínku. Přestup zánětu do okolích kostí může vyvolat mastoiditis (zánět sklípků v soscovitém výběžku), zánět se může protavit i do dutiny lební a vyvolat sekundární purulentní meningitidu nebo absces mozku

Léčba: podání antibiotik závisí na klinickém obrazu a věku. U dětí pod 2 roky je iniciální podání antibiotika časté.

Katarální mesotitidy nad 2 roky věku jsou léčeny nejprve symptomaticky (antipyretika, nosní kapky, ev. tzv. salicylový cípek do zvukovodu) s ORL kontrolou za 48-72 hod – v případě rozvoje hnisavého zánětu pak paracentéza a antibiotikum.

Empiricky podané antibiotikum musí krýt nejčastější kmeny: *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*
Lékem prvé volby bývá Amoxicilin, u rezistentních kmenů je podáno antibiotikum dle citlivosti, nejčastěji Amoxicilin klavulanát.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Diagnóza je klinická. ORL odborník při paracentéze získá hodnotný materiál na kultivaci. Rozpoznání skutečného původce v kolonizované oblasti má význam pro podání cílené antibiotické terapie a zabránění vzniku následných komplikací.

Epiglottitida

Etiologie: Tento perakutní, život ohrožující, stav prakticky vždy vyvolá *Haemophilus influenzae typ B*. Podstatou je flegmona záklopky hrtanové, která zcela ucpe dýchací cesty. (8/18)

Epidemiologie: Výskyt hlavně v zimě: děti 2-5 let nejčastěji. U dospělých je onemocnění vzácné, jeho závažnost je ale stejná!

Klinika: náhle horečka, schvácenost, může být zimnice. Slabý hlas, slinění. Dítě je ve vynucené poloze: sedí v předklonu, šetří dechem, vleže je zhoršení dušnosti. Laboratorně leukocytóza, vysoké CRP. Při vyšetření / laryngoskopii (pohled pomocí zrcátka) vidíme místo záklopky jasně červenou kuličku („třešeň“), která ucívá vstup do hrtanu.

Léčba: okamžitý transport záchrankou, hospitalizace na JIP s možností intubace a ventilace. Cefalosporin III. Hydratace, vnitřní prostředí

Očkování: pravidelné očkování proti *H. influenzae B* vedlo k výraznému snížení výskytu (je součástí hexavakcíny).

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Diagnóza je urgentní klinická, především ze vzhledu zduřelé rudé epiglottis. Z toho vyplývají urgentní život zachraňující aktivity otolaryngologa. Ověření původce je dodatečné a má menší význam.

Laryngitida a tracheitida (8/19)

Akutní infekce hrtanu a průdušnice často probíhá společně pod obrazem tracheobronchitidy.

Původci: viry v 90 % (*chřipky, parainfluenzy, adenoviry, RSV*). Dříve (před zavedením očkování) se vyskytovala velmi nebezpečná difterická laryngitida (při záškrtu) – takzvaný krup.

Klinika: pro postižení hlasových vazů má nemocný chrapot až afonii, při postižení průdušnice je pálení za hrudní kostí, kašel. Teplota bývá spíše subfebrilní. Toto postižení bývá při chřipce: tam je náhlý horečnatý začátek, celkové příznaky, hemoragická tracheitis

Komplikace: hlavní komplikací je bakteriální superinfekce, nejčastěji *S. aureus*. Stav se zhorší, vzestup teploty, schvácenost, dušnost, vykašlávání velkého množství hnisavého hlenu (sputa).

Léčba: virové infekce je symptomatická léčba: antitusika, antipyretika, tekutiny, někdy i antihistaminika. U těžké chřipky jsou zvažována virostatika.

Subglotická laryngitis: je zvláštní formou zánětu hrtanu u dětí ve věku 6 měs. -3 roky. Vzhledem k rozměrům dýchacích cest vede i malý otok sliznice hrtanu k závažnému zúžení průsvitu a dušnosti. Jde o onemocnění především zimních měsíců je vyvoláno zpravidla viry

(*parainfluenzy, chřipky i RSV*). Po předcházejících mírných příznacích infekce dýchacích cest se dítě probudí v noci záchvatem suchého štěkavého kašle, má inspirační stridor (kokrhavý zvuk při nádechu), inspirační dušnost, spíše subfebrilie.

Diagnóza je klinická, lékař musí odlišit epiglottitidu.

Léčba: lehčí onemocnění lze léčit i ambulantně, jinak hospitalizace. Léčba je symptomatická: klid, vlhký stan, dostatek tekutin, antipyretika, sedativa. U těžších forem i kortikoidy, adrenalin v aerosolu.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Diagnóza je klinická, eventuální rozpoznání původce má jen epidemiologický význam, pro léčebná opatření malý.

Akutní bronchitida

Horečnaté onemocnění s dráždivým kašlem (8/20)

Původci: viry v 90 % (*adeno-, chřipky, parainfluenzy, rhino-, metapneumo-*), bakterie: *Mycoplasma pneumoniae*, jiné bakterie výjimečně.

Výskyt: Zimní a jarní období, častěji děti.

Klinika: kašel zprvu suchý, dráždivý, později produktivní s mírnou expektorací (vykašláváním), může být horečka, ale často je subfebrilie, poslechově jsou bronchitické fenomény (pískoty, vrzoty)

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Diagnóza je klinická, eventuální rozpoznání původce má jen epidemiologický význam, pro léčebná opatření malý.

Pertusse, parapertusse:

pro černý kašel je typická postupná progresse kašle do paroxysmálního stadia, kdy se vracejí záchvaty kašle (staccato zakončené inspiračním zakokrháním), počet záchvatů může být veliký (i desítky za den). Kojenci jsou při záchvatu ohroženi apnoí (zástavou dechu)! Kašel obvykle trvá 5-6 týdnů, reflexně se fixuje a při minimální stimulaci (i rozrušení) se vrací týdny i měsíce!

Diagnóza Laryngeální výtěr vyšetřený PCR a kultivačně

Pertusoidní syndrom: má mírnější příznaky, průběh je prolongovaný, vyvolaný často viry někdy i bakteriemi (*M.pneumoniae, H.influenzae, M.catarhalis*)

Léčba: virová bronchitis: symptomatická, klid, vlhký stan, antipyretika, sedativa, ~kortikoidy. Pertusse: makrolidy, antitusika (někdy je ztišení kašle obtížné) Očkování proti pertussi je součástí kalendáře (hexavakcína). Moderní vakcíny jsou acelulární (není v nich celá bakterie) a časem po nich odolnost klesá.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má význam pro podání cílené antibiotické terapie a zabránění vzniku následných komplikací.

Chronická bronchitida

Chronický nebo opakovaný kašel s vykašláváním sputa trvajícím alespoň 3 měsíce v roce a to nejméně 2 roky. (8/21)

Akutní exacerbaci vyvolá většinou virová nebo bakteriální infekce. Onemocnění postihuje hlavně starší osoby, kuřáky.

Klinika: zhoršení kašle, zvýšená expektorace, změna charakteru sputa, často i dušnost, někdy zvýšená teplota. Dlouhotrvající chronická bronchitida vede k rozvoji CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc). V čase se může rozvinout emfyzém (rozedma plic), cor pulmonale (plicní srdce).

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Diagnóza je klinická, rozpoznání původce je při běžných odběrech (sputum) zatíženo chybou (kolonizace HCD) a pro léčebná opatření má menší význam.

Bronchiolitida

Závažné horečnaté onemocnění kojenců a batolat s těžkou dušností. (8/22)

Etiologie: obvykle *RSV (respirační syncytiální virus)*, méně viry *influenzy a parainfluenzy*, v minulosti *spalniček, Mycoplasma pneumoniae*.

Infekce vede ke zúžení terminálních průdušek a průdušinek (bronchiolů) zánětem, tím zvýšení odporu dýchacích cest a rozvoji hypoxie a klinicky dušnosti.

Epidemiologie: vyskytuje se v zimních měsících, příležitostně i malé epidemie v kolektivu.

ID: 4-5 dnů

Klinika: po krátké době s rýmou, kašlem a teplotou se kašel změní v dusivý, je tedy dušnost, tachypnoe (zrychlené dýchání). Dušnost se rozvíjí pomaleji, než u laryngitidy nebo epiglottitidy, během dnů. Na plicích jsou pískoty, chrůpky, nález bývá velmi měnlivý. Prošednutí kolem úst nebo povšechně zamodralá kůže (cyanóza). Nemoc ohrožuje na životě zvláště nedonošené, nebo děti se srdeční vadou.

Pneumonie

Definice: akutní zánětlivé onemocnění plicní tkáně (bronchiolů, alveolů a intersticia). Je charakterizována čerstvým infiltrátem na rtg. a alespoň dvěma příznaky svědčícími pro infekci DDD (horečka, kašel, dušnost s tachypnoí, bolesti na hrudi při dýchání, leukocytóza, posun doleva, typický poslechový nález). (8/23-27)

Epidemiologie: ročně v ČR onemocní 100–150 tisíc lidí, asi 20 tisíc vyžaduje hospitalizaci. Letalita závisí na věku, závažnosti nemoci, etiologii a komorbiditách.

Dělení pneumonií: Historicky byly rozlišovány pneumonie typické (pneumokokové, hemofilové, klebsielové a podobně) a atypické (mykoplasmové, legionelové, chlamydiové, virové). Termínem specifické se označovaly tuberkulózní. Dnes užíváme dělení klinicko-epidemiologické: komunitní, nosokomiální a ventilátorové pneumonie, protože představují odlišné problémy svou etiologií, způsobem vzniku i náročností péče a prognózou.

Komplikace pneumonií: mohou nastat v kterékoli fázi nemoci: výpotek, respirační insuficience (nedostatečnost), méně často může vzniknout i: absces plic, opouzdřený empyém (hnisavý výpotek v dutině hrudní), pyopneumothorax (hnis a vzduch v dutině hrudní), atelektáza (splasknutí plic), fibróza.

Vyšetření: základem je rtg plic. Podle něj můžeme rozlišit lobární pneumonie (homogenní zastření plicního laloku), bronchopneumonie (nehomogenní skvrnitě zastření, které nerespektuje hranice segmentů), intersticiální pneumonie (neostře ohraničený stín nejčastěji perihilózně -kolem hilů plicních), miliární pneumonie (vzniká při hematogenním rozsevu a tvoří mnohočetná drobná ložiska rozptýlená po obou plicích), abscedující pneumonie (kulovitá ložiska s hladinkou hnisu a vzduchem nad ní), pleuropneumonie (infiltrát v plíci a přilehlý výpotek pohrudniční). Při nejasném nálezu upřesní vyšetření HR-CT (high resolution CT).

Mikrobiologické vyšetření: sputa má význam při správném čase a technice odběru. Mnohem větší výtěžnost a přesnost má **BAL** (vyšetření bronchoalveolární laváže při bronchoskopii). Dobrý záchyt má vyšetření hemokultur, při hrudní punkci získáváme cenný materiál k odlišení hnisavého výpotku a jeho původce. Vyšetření antigenů typických původců z moči (pneumonokok, legionela), molekulárně genetické metody z kvalitně získaného materiálu DDC. Sérologie má stále význam u virových pneumonií.

Komunitní pneumonie (community acquired p.-CAP) vznikají v přirozeném prostředí pacienta, jsou vyvolány různými bakteriemi a viry (8/28)

Pneumonie vyvolané pyogenními bakteriemi: především *Streptococcus pneumoniae*, méně *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis*. Vyznačují se hnisavým sputem, zánětlivý proces běží v alveolech, ale je postiženo i intersticiem. Začínají prudce horečkou, pocením, dušností, kašel zprvu dráždivý se mění rychle na produktivní. Poslechově bývají slyšet chrůpky, eventuálně trubicové dýchání. Na rtg. často lobární nebo segmentární infiltrát. V laboratoři jsou známky bakteriálního zánětu: leukocytóza, vysoké CRP, které mohou u imunodeficitních chybět.

Pneumonie vyvolané *Chlamydomphilla pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*: jde o nehnisavou intersticiální pneumonii, začíná pomaleji, ale může být dušnost, poslechový náález je chudý. Často vedou mimoplicní příznaky jako bolest hlavy, svalů, malátnost, nechutenství. Nebývá leukocytóza a jen lehce vyšší CRP. Na rtg neostrý infiltrát spíše jednostranný.

Virové pneumonie: *chřipky A i B*, *parainfluenzy*, *RSV*, *adenoviry*, *koronaviry*, *varicelly*: po 4-5 dnech trvání teplot narůstá dušnost, tachypnoe, může být cyanóza. Zánětlivé parametry jsou nízké. Na rtg jsou známky intersticiální pneumonie. Pacienti jsou ohroženi dechovou nedostatečností a bakteriální superinfekcí a možností rozvoje fibrotické přestavby v budoucnosti. Často vyžadují hospitalizaci na JIP .

Pneumonie *Legionella pneumophilla*. Postihuje typicky muže vyššího středního věku, kuřáka s dalšími komorbiditami (diabetes, ICHS). Po horečnatém začátku s řídkými stolicemi se rozvine pneumonie. V laboratoři zvýšené transaminázy, kreatinkináza, laktátdehydrogenáza a často je zmatenost při rozvíjející se encefalopatie. Jde o vážný stav vyžadující péči na JIP. Zdrojem Legionel může být teplá voda v klimatizačních systémech, která je rozptýlena do klimatizovaného prostoru.

Pneumonie *Pneumocystis jiroveci* se vyskytují u osob s těžkým imunodeficitem, nejčastěji ve stadiu AIDS, ale i po transplantaci orgánů/kostní dřeně, při zhoubném nádoru. Pacient trpí nějakou dobu teplotami, splabostí, dušností, kšlem a na snímku plic obostranné neostře ohraničené infiltráty parahilózně. Často současně pacient hubne, má průjmy. Takového je třeba vždy nabírat na HIV!

Léčba: první akce se snaží pokrýt empiricky hlavní nebezpečná agens: *S. pneumoniae*, *Legionella pneumophilla*.

Lehká pneumonie je léčena ambulantně: amoxycilin, „atypická“ doxycyklinem, clarithromycinem
Těžká pneumonie za hospitalizace, cefalosporin II-III + clarithromycin nebo chinolon.

Nozokomiální pneumonie (hospital acquired HAP) (8/28) vzniká v souvislosti s pobytem v nemocnici. Vyvolavatelem může být endogenní i exogenní agens. Patogenem mohou být i kmeny, které působí komunitní pneumonie, často jsou to však nemocniční kmeny (*Pseudomonas*, *Proteus*, *S. aureus*) a mohou to být i multirezistentní kmeny.

Aspirační pneumonie vznikají vdechnutím obsahu dutiny ústní/žaludku, na vzniku se podílí poleptání sliznice a invaze vlastních kmenů z GIT. Mohou být i MDR kmeny

Ventilátorová pneumonie (ventilator associated VAP) je spojena s intubací a umělou plicní ventilací a je výsledkem mikroaspirací obsahu. Může být endogenní i exogenní agens, MDR kmeny, volba ATB dle lokální situace. Mají odlišný průběh a závažnou prognóza. Klinické zhodnocení závažnosti stavu, zpravidla podání rezervních antibiotik, než je eventuálně objasněn původce.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Včasné podání empirické antibiotické léčby, správně provedené odběry (hemokultury, antigeny z moči, sekret z dolních dýchacích cest, cenný materiál získaný bronchoalveolární laváží u těžkých pneumonií) má zásadní význam pro včasnou kontrolu ohrožující infekce a nakonec k podání cílené antibiotické terapie. To zvyšuje pravděpodobnost přežití nemocného. Snižuje pravděpodobnost zásadních komplikací nemoci a zvyšuje pravděpodobnost eventuálního úplného uzdravení nemocného.

Chřipka (8/30)

Je závažné onemocnění lidí vyskytující se v epidemiích až pandemii. Vysoká měnlivost viru způsobuje, že po prodělaném onemocnění nejsme proti viru příštího roku chráněni a můžeme onemocnět znovu.

V češtině je nesmyslně používán termín „chřipka“ pro jakékoli nachlazení na rozdíl od jiných jazyků (v angličtině rozlišují „common cold“ a „flu“). Tento historický nesmysl vede v naší společnosti k chronickému podceňování skutečné myxovirové chřipky.

Chřipkové viry A, B, C patří mezi orthomyxoviry. Viry A a B jsou řazeny do rodu influenzavirus. Virus C nezpůsobuje epidemie a vyvolává lehčí respirační infekce.

Stavba viru chřipky A: (8/31) Viry chřipky jsou pleiomorfni kulovitého až vláknitého tvaru 80-120nm. Hlavními povrchovými antigeny jsou hemagglutinin [HA] má 16 subtypů (vazba k receptoru), neuraminidáza [NA] má 9 subtypů (uvolnění, sialotytická). Obaly tvoří protein M1 (maturace virionu a uvolnění) a transmembranozní protein M2 (fúze virového obalu s membránou endozomu a odstojení viru). Dědičnou informaci nese ss RNA: je lineární ale segmentovaná. Vyskytuje se v buňce v 7-9 oddělených úsecích/zlomečích – tím jaksi připomíná chromozomy vyšších organismů, obsahuje strukturální a nestrukturální geny. Replikaci viru ukazuje (8/32)

Genom viru chřipky je velmi měnlivý. Rozeznáváme dva mechanismy změny genomu: **Antigénní drift:** nakupení bodových mutací v genech pro HA a NA-kmen tak uniká imunitě. **Antigénní shift:** v duálně infikované buňce (buňka je infikována najednou dvěma viry a má tedy v sobě dvě sady segmentů RNA) dojde k náhodnému novému seskupení těchto segmentů. Tak vzniká zcela nová kombinace těchto segmentů ve viru, vzniká tedy nový kmen. Ten může být oproti „rodičovským kmenům“ lépe nebo hůře vybaven pro infekci dalších buněk (mít zcela odlišné kvality virulence a šíření) a může tak vzniknout i nebezpečný pandemický kmen. (8/32)
U lidí se obvykle vyskytují kmeny: H1N1, H1N2, H3N2

Klinika: (8/34) chřipka A i B má náhlý začátek se zimnicí, během 24 hodin vystoupí teplota na 38-39 °C. Pacient je vyčerpaný, má bolesti kloubů, svalů, zad, bolesti hlavy, často světloplachost. Příznaky postižení respiračního traktu jsou zprvu mírné: škrábání v krku, ucpaný nos, neproduktivní dráždivý kašel s malým množstvím bělavého sputa. Zarudlá kůže obličeje, zarudlé hrdlo.

Při těžkém průběhu se během hodin může rozvinout virová hemorhagická bronchitida a pneumonie s příznaky narůstající dušnosti, cyanózy, někdy vykašlávání krve. Smrt může nastat během 2 dnů. Bakteriální superinfekce hlavně stafylokokem nebo pneumokokem se rozvíjí (na rozdíl od primární virové pneumonie) po několika dnech trvání chřipky, jde hlavně o pneumonii s expektorací hnisavého sputa. Zvláště stafylokoková superinfekce může vést k tvorbě abscesů, empyému hrudníku (hnisavý zánět pohrudnice).

Zvýšené riziko závažného průběhu chřipky mají následující pacienti: těhotné, imunodeficitní: (zvláště pacienti na biologická léčba- např. anti CD 20, onkologické léčbě, transplantovaní, nebo na jiné chronická imunosupresi), pacienti s chronickou obstruktivní chorobou bronchopulmonální (CHOPN), s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a těžce obézní. Tito nemocní vyžadují zvláštní pozornost a zpravidla virostatickou léčbu. Důležitým rizikovým faktorem je věk nemocných. Nejvíce jsou ohroženy malé děti a lidé vysokého věku.

Nejhorší pandemie chřipky byly spojeny s vysokou úmrtností. Zvláště se to projevilo u válkou vyčerpané populace v roce 1918 (Španělská chřipka). V této pandemii byly těžce postiženi i lidé mladšího středního věku. (8/36)

V době chřipkové epidemie probíhá (vzhledem k povaze sezóny) současně i množství jiných infekcí dýchacích cest, které mají podobnou kliniku. Z epidemiologických důvodů a u rizikových pacientů je odlišíme jen laboratorně (8/39).

Léčba chřipky musí být prováděna diferencovaně (8/37). Praktický lékař v sezóně respiračních infekcí denně vyšetří i desítky nemocných. Musí při tom odlišit, kdo je nemocný těžce a kdo je svým oslabením v riziku těžké nemoci. Takový pacient bude sledován se zvýšenou pozorností, při bětších příznacích za hospitalizace a dostane virostatikum, v současnosti patrně oseltamivir (8/38).

Mezinárodní monitorování chřipky probíhá trvale. V období našeho léta jsou již sbírány a identifikovány kmeny, které by mohly způsobit příští pandemii a je doporučeno složení vakcíny pro další rok a farmaceutické firmy zahajují výrobu. V případě, že se začíná někde šířit virus s pandemickou potencí, je možno zahájit opatření vedoucí k mitigaci pandemie. Po včasném rozpoznání tohoto nebezpečí je snaha ohraničit populaci se šířícím se virem vakcinací, léčbou virostatiky, epidemiologickými opatřeními (metoda kontejntentu) (8/40-41).

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Praktický lékař v epidemii provádí výběr rizikových pacientů, těm se dostane zvýšené pozornosti a léčby. Správně provedené odběry (především molekulárně genetické) u rizikového pacienta a virologická diagnóza původce má význam pro výběrové podání virostatika.

COVID 19

Covid-19 (z angl. *coronavirus disease 2019*) je vysoce infekční onemocnění, vyvolané koronavirem SARS-CoV-2. Ss-RNA je uložena v kapsidě (N protein) a má tři povrchové proteiny: M (membrane), E (envelope) a S (spike), proti němuž vznikají protektivní protilátky a je zatím zaměřen vývoj vakcín. (8/42)

Epidemiologie: První případ identifikován v čínském Wu-chanu v prosinci 2019, virus se rozšířil po celém světě, pandemie měla velké ztráty na životech. Virus se šíří hlavně vzdušným přenosem v blízkém kontaktu s jinou osobou. Aerosol obsahující virus se šíří z HCD infikované osoby při dýchání, kašli, nebo řeči, méně často kontaminovaným povrchem. Infikovaný jedinec může vylučovat 2 dny před projevy nemoci. Infekčnost trvá 10 až 14 dnů.

Patogeneze (8/43) Virus se váže na ACE₂ receptor, RNA se uvolní do cytoplasmy, následuje translace proteinů a replikace RNA. Proteiny a nukleokapsidy se sestavují v endoplazmatickém retikulu. Po transportu fúzuje s plasmatickou membránou a exocytózou opouští buňku. Při infekci dochází k aktivaci makrofágů a dendritických buněk. Antigeny viru jsou prezentovány v souvislosti s MHC I i MHC II antigeny lymfocytům CD4 a CD8 s následnou produkcí protilátek a cytokinů. Vysoká produkce cytokinů - "cytokinová bouře" může vyvolat systémovou reakci odpovídající syndromu sepse. Infikované pneumocyty podléhají apoptóze

Klinika: (8/44) Nemoc má širokou škálu průběhů: od bezpříznakového (1/3) po závažné onemocnění. Časté příznaky: horečka, kašel, únava, dýchací obtíže a ztráta čichu a chuti. Začínají 1-14 dnů po expozici viru.

Většina klinických onemocnění probíhá s mírnými příznaky, ale rozvíjí postižení i mnoha orgánů (8/45)

Těžké onemocnění: rychle se rozvíjí rozsáhlý zánět plic (dle rtg i CT), rozvíjí se dušnost, objektivně respirační insuficience (dechová tíseň). Zvláště u některých subtypů se postižení plic, dušnost a nález na rtg rozvíjí velmi prudce a nemocného je tedy třeba klinicky i přístrojově a laboratorně monitorovat a rozvíjet léčbu (podpora dýchání, kortikoidy, tlumení dušnosti atd).

Kritické onemocnění Cytokinová bouře, multiorganové selhání, septický šok, tromboembolické projevy.

Bylo pozorováno dlouhodobější poškození orgánů (zejména plic a srdce).

U část rekonvalescentů přetrvávají dlouhodobé obtíže, které se označují jako "**Long COVID**": silná únavnost, poruchy paměti, a další kognitivní problémy jsou nověji spojovány s poruchou limbického systému. Dále zvýšené teploty, svalová slabost a dušnost (objektivně i plicní fibróza), poruchy chuti a čichu.

Diagnóza: (8/46). Klinická diagnóza vychází s epidemiologické situace, kontaktů pacienta s nemocným a příznaků. Z kliniky nelze jednoznačně tuto nemoc prokázat, obdobně probíhají jiné infekce dýchacích cest. Důležité je však zhodnocení závažnosti stavu, dušnosti, komorbidit, věku nemocného. Významně napomáhá standardně prováděné měření oxymetrie. Takto lze z množství pacientů vybrat takové, kteří vyžadují hospitalizaci.

Laboratorní vyšetření teprve potvrdí etiologii a tak umožní eventuální cílenou terapii.

Standardní je reverzní PCR v reálném čase (RT PCR) z výtěru z nosohltanu.

Orientační metodou jsou rychlé testy (kity) na průkaz antigenu.

U pacienta s probíhající nemocí lze stanovit N antigen a protilátky a z toho pak lze odhadnout stáří nemoci/infekce

Terapie: odpovídá závažnosti onemocnění (8/47)

Lehčí onemocnění je léčeno ambulantně symptomaticky (distek tekutin, antipyretika, klid, domácí izolace).

Pacienti s klinickými příznaky dušnosti, sepse a nemocní, kteří mají na počátku nemoci již sníženou oxymetrii (zvláště, pokud jsou staří a polymorbidní) jsou hospitalizováni.

Cílem léčby je snížení replikace viru (virostatika Remdesivir, Molnupiravir či Paxlovid) V cdobě, kdy nebyla virostatika byla velmi užívána séroterapie (rekonvalescentní sérum a poté monoklonální protilátky. Nyní je od této léčby již ústup.

Zajištění správné oxygenace při postižení plic. Stav nemocných musí být monitorován klinickým sledováním, vyšetřením oxymetrie (či ASTRUP, opakovaním RTG vyšetření a při vývoji dechové nedostatečnosti podpora dle závažnosti poruchy (O₂, HFNO,neinvazivní a invazivní ventilace, případně ECMO).(8/7)

snížení pravděpodobnosti systémových reakcí (sepsé, cytokinová bouře) napomáhají kortikoidy

Pravděpodobnost tromboembolických komplikací snižuje antikoagulační léčba - nízkomolekulární heparin.

Důležitá v léčbě je rehabilitace: polohování-pronace a samozřejmostí je komplexní další léčba.

Prevence:společenský odstup, karanténa ohrožených osob, větrání vnitřních prostor, zakrývání úst a nosu při kašli a kýchání, mytí/desinfekce rukou, použití roušek a respirátorů.

Pandemie, jež přinesla i množství úmrtí (v ČR cca 40 000) vyvolávala velké společenské napětí a konflikty. Strach z nemoci, opatření státu (karanténa, vynucená domácí práce a výuky dětí) měly a dosud mají značné psychologické následky, nárůst úzkoství a depresí, nanejichž množství nebyl zdravotnický systém připraven.

Vakcinace: Velmi rychle byly vyvinuty RNA vakciny (3/55) (k širokému podání muselo ovšem proběhnout řádné klinické zkoušení)o něco později i vakciny vektorové a subjednotkové.

Ve většině států světa probíhá masivní očkování, podpořené očkovacími kampaněmi. V části společnosti u nás i v zahraničí byla vakcinace odmítána (antivaxeri) a to často společně s dalšími politickými postoji.

Během pandemie s extrémním počtem infikovaných se poměrně rychle uplatnily nové a nové mutace viru. Proto u rekonvalescentů či očkovaných jedinců mohlo v dalším období dojít k nové nemoci jiným kmenem. Mutace viru lze očekávat i v budoucnosti a proto bude nutné udržovat kolektivní imunitu opakovaným přeočkováním novými upravenými vakcinami (každoroční jako u chřipky?).

Tuberkulóza

Epidemiologie Asi třetina světové populace je infikována. Nejhuře zasažené oblasti světa jsou subsaharská Afrika a chudé země jihovýchodní Asie (8/48-51). Situace v Evropě je příznivější, závisí na ekonomické situaci země a na počtu imigrantů z rozvojových zemí: významnou část nemocných tbc tvoří v západní Evropě přistěhovalci. Významným faktorem v šíření je infekce HIV: specifická buněčná imunita narušená při HIV/AIDS je hlavní obranou proti mykobakteriím. Proto je tuberkulóza jednou z nejčastějších nemocí, komplikujících průběh AIDS (8/42). Třetím nepříznivým faktorem je rozšíření rezistence na antituberkulotika (většinou sekundární následkem jejich chybného užívání). Multirezistentní kmeny jsou v ČR zatím poměrně vzácné, byly již ale importovány.

Incidence (to je počet nově hlášených onemocnění v roce) je v Evropě ve většině zemí kolem 20/ 100 tisíc obyvatel. V České republice onemocnělo v r 2017 celkem 505 lidí, incidence **4,8/100 tisíc** obyvatel. Z toho 86% plicní tuberkulóza. Muži tvoří 70 %. V Jihočeském kraji jen 2,5/100 tisíc obyv.

Etiologie a patogenese tuberkulózy (8/52)

Rod *Mycobacterium* zahrnuje více než 50 druhů, z nichž většina je pro člověka nepatogenní nebo podmíněně patogenní. Hlavním původce u člověka je *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* působilo dříve onemocnění dobytka, ale i infekce ptáků a savců a také člověka.

Mycobacterium africanum v tropické Africe. Tzv. **atypická mykobaktéria** tvoří skupina potenciálně patogenních mykobaktérií: *M. avium* v poslední době působí záněty uzlin u dětí. *Mycobacterium leprae* vyvolává lepru (malomocenství), u nás se nevyskytuje.

Mycobacterium tuberculosis jsou štíhlé tyčinky, 0,5 x 1-4 mikronů, s pomalým růstem, odolné vůči řadě zevních vlivů (kyselinám, zásadám, alkoholu) - hovoříme o acidorezistenci, snáší nízké teploty, běžné dezinfekční prostředky. Teplota 60-90 °C denaturuje důležité proteiny a stejně jako

sluneční světlo je prostředkem k ničení mykobaktérií. Ve vlhkých prostorech (suterén) je možná persistence mykobakterií.

Zdrojem je téměř vždy nemocný člověk, přenos se děje kapénkovou infekcí, branou vstupu je v 80 % dýchací ústrojí. Zdrojem však může být zvíře, obvykle kráva. Branou vstupu může být gastrointestinální ústrojí, např. při pití nakaženého mléka. Pasterizace prováděná v mlékárnách mykobaktéria ničí. Vstupní branou může být i kůže v místě drobných poranění. Takto jsou někdy infikováni chirurgové, patologové, veterináři, akvaristé. Z infikovaných jedinců se asi u 10 % vyvine onemocnění.

Tuberkulóza jako sociální problém: v minulosti postihovala zejména chudší vrstvy obyvatelstva. Sociální, hygienické a kulturní podmínky obyvatel se podílejí na morbiditě i dnes. Přelidněné oblasti s nízkým kulturním a hygienickým standardem (slumy) se vyskytují na periferii velkých měst mnoha zemí. Riziko zvyšuje podvýživa. V takových komunitách vznikají mikroepidemie tuberkulózy. Dědičnost nehraje při vzniku onemocnění zásadní roli, rodinný výskyt nemoci je dán vzájemným přenosem patogena.

Diagnostika: (8/54-55) sedimentace erytrocytů, krevní obraz, vyšetření biochemie séra a moče nebývají přínosem. Bakteriologická diagnostika: vyšetřujeme sputum, sekret odebraný při bronchoskopii, pohrudniční (pleurální) výpotek, moč, tkáň uzliny. Mikroskopie barvení na acidorezistenci a fluorescenci je rychlá, ale méně přesná metoda: acidorezistentní tyčinky jsou vidět, pokud je jich ve vzorku větší počet. Kultivace je pro diagnózu zásadní: časová náročnost je velká – 6 někdy až 9 týdnů. Automatický kultivační a detekční systém BACTEC ji urychluje. PCR pozitivitu považujeme za spolehlivou pomocnou metodu. Vyšetření protilátek proti antigenům mykobaktérií a pokus na zvířeti byly opuštěny. Quantiferon (interferon gamma release assay): indikuje celulární odpověď organismu proti TB, je pozitivní u latentní i aktivní TB, ale ne po očkování. Rentgenové vyšetření plic: Zadopřední (přehledný) snímek plic, bočný snímek plic a snímky vrtomogramy) ozřejmí rozsah onemocnění. CT (HR-CT = high resolution) je nyní dostupnou upřesňující metodou. Tuberkulínová zkouška: Čištěný proteinový derivát tuberkulínu (protein purified derivative, PPD –) je aplikován do kůže předloktí. Výsledek se odečítá za 48-72 hodin. Při pozitivním výsledku se v místě vpichu vytvoří zatvrdnutí v šířce 6 a více mm. Tento výsledek znamená jednu ze dvou možností: buď byl vyšetřovaný infikován bacilem tuberkulózy, nebo byl úspěšně očkován. Pomocná vyšetření: Bronchoskopie se provádí k odlišení dalších nemocí, je přínosem pro odběr sekretu (BAL-bronchoalveolární laváž), sliznice punkcí jehlou nitrohručních mízních uzlin. Hrudní punkce výpotek na bakteriologické, biochemické a cytologické vyšetření. Excize, nejčastěji podkožních mízních uzlin nebo různých kožních útvarů na bakteriologické a histologické vyšetření.

Klinický obraz tuberkulózy (8/53) Příznaky onemocnění jsou typicky plíživé: nechutenství, hubnutí, únavnost. Teploty většinou pod 38 st.C (subfebrilie), někdy i horečka nad 38 °C. Typickým příznakem jsou noční poty, které mohou být profuzní (pacient se potí tak silně, že se musí převléci, a to i několikrát za noc). Tyto příznaky mohou být přítomny všechny nebo také zcela chabě žádný. Hemoptýza je přítomna jen v menšině případů. Kašel je většinou mírný, až v pokročilých fázích je kašel úporný, s expektorací hnisavého sputa. Dušnost není příznakem tuberkulózy. Bolest se může vyskytnout a je pak pleurálního charakteru. Fyzikální nálezy jsou u onemocnění tuberkulózou chudé. Poslechem a poklepem lze dobře zjistit přítomnost pleurálního výpotku. Někdy lze také zjistit přítomnost velké dutiny v plíci, například tbc. kaverny.

Tuberkulóza za zvláštních podmínek (8/456) těhotná žena, která onemocní tuberkulózou, může dítě donosit. Může dostávat všechna základní antituberkulotika (kromě streptomycinu). Léky v malém množství pronikají do mateřského mléka v nízkých hladinách, kojení nepřerušujeme. Diabetes mellitus je predispozičním faktorem, léčba se neliší. Imunosepresivní léky, biologická léčba (anti TNF), kortikosteroidy: mohou aktivovat latentní tuberkulózní infekci.

Mimoplicní tuberkulóza: Asi 15 % všech případů tuberkulózy jsou formy mimoplicní. Příznaky se pak odvíjí od postiženého orgánu a diagnostiku provádí příslušný odborník (ortopéd, urolog, gynekolog, dermatolog ...). Tbc. podkožních mízních uzlin je nejčastější lokalizací mimoplicní tuberkulózy, obvykle na krku. Mohou a nemusí být bolestivé, kůže nad nimi není zanícena, je tendence k provalení a tvorbě píštělí. Diagnózu lze stanovit snadno z excidované

uzliny, jejím vyšetřením histologickým a bakteriologickým. Tbc. kůže – úkol pro zkušeného dermatologa za pomoci histologického vyšetření z ložiska. Tbc. močového a pohlavního ústrojí, kostí a kloubů, obratlů a zažívacího traktu: všechny tyto formy se vyskytují sporadicky ale i v současnosti je třeba na ně myslet, zvláště když je rozpor mezi velikostí zánětlivého postižení a minimální klinikou a markry zánětu. Tbc. meningitida je nejzávažnější formou tuberkulózy vůbec, naštěstí díky očkování proti tuberkulóze je vzácná. Postihuje obvykle děti nebo silně oslabené jedince, zanechává těžké následky. Miliární tuberkulóza : při infekci lokální (například z uzliny) dojde k hematogennímu rozsevu, na rtg jsou mnohočetná drobná rozptýlená ložiska v obou plicích. Bývala u dětí a starých oslabených jinou probíhající nemocí.

Léčba: léčba tuberkulózy je vždy kombinovaná vzhledem k riziku vzniku rezistence na jednotlivé antituberkulotikum. Tradičně se rozlišují základní a náhradní.

Antituberkulotika základní Isoniazid (zkratka INH): baktericidní, tablety.

Rifampicin (RMP): baktericidní, a to i na mykobaktérie „spící“. je induktorem jaterních enzymů, proto snižuje účinek těch, léků metabolizovaných v játrech. Barví moč do oranžova

Etambutol (EMB): bakteriostatický. Pyrazinamid (PZA): baktericidní, intracelulární efekt

Streptomycin (STM) je bakteriostatický až baktericidní Pro časté vedlejší účinky: ototoxicita (porucha sluchu, rovnováhy), nefrotoxicita (poškozuje ledviny) a nutnost intramuskulární aplikace a dostupnost z něj učinily již historický lék.

Antituberkulotika náhradní (second-line drugs) jsou používána, když nelze použít léky základní, nejčastěji z důvodu vzniku rezistence. Patří sem ethionamid, kanamycin, cykloserin a další. Jsou to zpravidla látky toxické. Některá antibiotika pro antituberkulotické působení jsou užívána jako náhradní: ciprofloxacin. (8/57):

Léčebné režimy: (8/58) mají vždy dvě fáze: fázi úvodní a pokračovací. Fáze úvodní (útočná) trvá obvykle dva měsíce a je v ČR podávána za hospitalizace: tři nebo čtyři antituberkulotika. Během této fáze přestává být pacient infekčním a odezní příznaky nemoci. U plicních forem přestanou být ve sputu prokazovány mykobaktérie (konverze sputa). V pokračovací fázi podáváme obvykle dva léky, přednostně nidrazid a rifampicin, a to po dobu dalších čtyř až šesti měsíců. Celková denní dávka daného léku se podává vždy v jediné denní dávce, a to denně. Lze také podat vyšší dávky léků třikrát týdně, čili intermitentně. V některých případech je výhodné, aby u méně spolupracujících podávala antituberkulotika sestra u praktického lékaře (kontrolovaný režim pacientů).

Kontrola tuberkulózy: (8/59) Při rozdílnosti epidemiologické situace ve světě jsou i rozdílné metody, jak rozsah onemocnění kontrolovat. Proto vznikly **národní programy kontroly tuberkulózy**. Cílem je přerušit řetězce přenosu nemoci: nemocný člověk – přenos– zdravý příjemce.

Vyhledávání a řádná léčba nemocných (= zdrojů) je proto prvou zásadou kontroly tuberkulózy. Vyhledávat nemocné můžeme pasívně a aktivně. Pasívní vyhledávání znamená úkol pro lékaře na onemocnění myslet a provést včas diagnostické vyšetření. Kdysi prováděné „snímkování ze štítu“ bylo opuštěno. Dnes je screeningové rtg. vyhrazeno pro rizikové skupiny (žadatelé o azyl, vězni a někteří další). Tuberkulinový test je standardně používán k vyšetření kontaktů. Pacienti, kteří prodělali tuberkulózu, jsou dispenzarizováni.

Ochrana zdravé populace před nákazou: očkování plošné bylo nahrazeno očkováním dětí z rizikových sociálních skupin. Nemoc podléhá povinnému hlášení.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Ze správné klinické úvahy vyplývají i správně provedené odběry zacílené kromě jiných agens i na *Mycobacterium tuberculosis* (mikroskoopie sputa barvená na acidorezistenci, PCR, quantiferon a kultivace sputa). To má zásadní význam pro řádnou diagnózu a podání cílené antituberkulotické terapie. Snižuje pravděpodobnost zásadních komplikací nemoci a zvyšuje pravděpodobnost eventuálního úplného uzdravení nemocného.

9. UROGENITÁLNÍ INFEKCE

MOČOVÉ INFEKCE:

Anatomicko-fyziologické poznámky: Základní funkcí orgánů močového systému je odstraňování rozpustných produktů metabolismu z krve: kromě filtrace a zahušťování filtrátu sem patří mechanismy navrácení některých látek z filtrátu do krve, jejichž ztráta je nežádoucí, a naopak aktivní vylučování jiných látek. (9/3/4)

K močovému systému patří **ledviny** a **močové cesty** (9/2): ledvinné kalichy, jimiž moč z ledvin odchází do ledvinných pánviček. Předávají moč do močovodů, které aktivně (peristaltickou vlnou) transportují moč do močového měchýře. Vyústění močovodu do měchýře (prochází šikmo stěnou a svaly měchýře) svým napětím brání zpětnému proudění moči (refluxu). Tvar močového měchýře závisí na náplni a tlaku okolních orgánů. Fyziologicky vzniká nucení na močení při náplni 250-300 cm³, ale pojme 500-700 cm³. Močová trubice a k ní přiléhající orgány se liší u muže a ženy.

Močová trubice muže (9/5) prochází předstojnou žlázou (prostatou), kde do ní ústí vývody prostatických žlázek, měchýřkových žlázek a chámovodů, pokračuje tělesem penisu k zevnímu ústí na žaludu v celkové délce 20-22 cm.

Močová trubice ženy (9/6) je dlouhá 3-4 cm, jde z měchýře (za symfýzou a před vaginou) k zevnímu vyústění mezi stydkými pysky.

Tyto anatomické rozdíly vysvětlují, proč je vzestup infekce z vnějšího prostředí u ženy tak snadný.

Neporušená sliznice a zachovalá peristaltika močových cest je obranou proti bakteriální infekci. Důležitý je antirefluxní mechanismus vesikouretrálního spojení a evakuační schopnost močového měchýře. K tomu přispívá i antibakteriální působení moči (nízké pH, urea, IgA a uromodulin - Tammův-Horsfalův protein). Pouhý průnik bakterií do močového měchýře vyvolá u zdravého člověka projevy infekce jen zřídka.

Diagnóza zánětu močových cest: je klinická: časté a obtížné (dysurie) močení při zánětu dolních cest, zánět horních močových cest je spojen s celkovým postižením, horečkou až sepsí.

Laboratorně je zásadní vyšetření moči: základní ukazuje na přítomnost bílých krvinek (močový sediment) a bílkoviny. Pokud je zánět způsobený bakteriemi, je zásadní kvantitativní bakteriurie. Jde o zdánlivě jednoduché vyšetření, které je ale spojeno s tím největším množstvím chyb a falešných výsledků.

Bakteriurie: množství bakterií/ml odebrané řádným způsobem z moči. Nález se tedy liší způsobem (a velmi zranitelným místem), odkud je moč ke kultivaci získána. Zevní ústí močové trubice je vždy osídleno bakteriemi a podle toho musíme nález hodnotit.

Střední proud moči: první část proudu moči do mísy, pak vlastní odběr do sterilní zkumavky a pak opět do mísy. normální nález 10³, jasně patologický 10⁵

U **cévkované moči** lze hodnotit jen odběr moči ze zcela nově zavedené cévky .

Zánět močových cest a zánět ledvin nejsou zcela totožné pojmy. Zánět ledvin probíhá v parenchymu této složité tkáně. Může být součástí pyelonefritidy, kdy hlavní zánět probíhá v pánvičkách ledvin a v tkáni ledvin zasahuje hlavně vývodné kanálky a intersticiu kolem nich.

Glomerulonefritida je odlišný zánět. Zánět sice probíhá také v tkáni ledvin, ale postihuje hlavně glomeruly a má zpravidla odlišnou patogenezi i kliniku.

Epidemiologie: Infekce močových cest patří k nejčastějším bakteriálním infekcím. Jsou častější u žen než u mužů. Ve školním věku jsou infekce močových cest u děvčat 50x častější než u chlapců. U dospělých žen (35-65 let) je bakteriurie až 100x častější než u mužů. Nad 65 let se dostávají obstrukční poruchy u mužů (hlavně ze zvětšení prostaty) a výskyt infekcí mezi pohlavími se vyrovnává.

Původci: U primárních infekcí močových cest (dál IMC) je v 95 % jen jeden patogen. *E. coli* vyvolává 80 % IMC, dalšími původci jsou: *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Providentia*,

Serratia, *Pseudomonas* ale i G+ koky: *Enterococcus faecalis*, *St. saprophyticus*. U sekundárních infekcí je E coli jen v polovině případů a častěji jsou způsobeny více bakteriemi.

Patogeneze: (9/9) mezi faktory patogenity bakterií patří: fimbrie, jež umožňují adhezi na epitel, hemolysin (E coli), ureáza *Proteus*, *Morganella* zase štěpí močovinu na amoniak a CO₂, což podporuje tvorbu kaménků. Přestup bakterií do uretry je především z anorektální oblasti, hematogenní infekce je jen kolem 5 %. K přestupu bakterií do močových cest přispívá množství faktorů: u žen chybné návyky při hygieně, sex, hypoestrogenismus v menopauze i antibiotika narušují přirozenou kolonizaci zevních rodidel bakterií *Lactobacillus acidophilus*, jež má ochranný efekt. Ascendentnímu šíření bakterií u muže i ženy napomáhá stáza moči, diabetes, poruchy imunity. Na perzistenci infekce v močových cestách se podílí biofilm na kaméncích a jiných cizích tělesech (močová cévka, stent) a malformace močových cest.

Infekce močových cest (9/10) můžeme dělit podle původce (bakterie G-, G+, tbc, kvasinky), podle lokalizace (infekce horních a dolních močových cest, zvláštní problém představuje uretritis a prostatitis), podle místa vzniku (nosokomiální a komunitní) a podle patogeneze (primární = nekomplikované a sekundární = komplikované)

Klinické projevy se podle lokalizace zánětu (vzhledem k anatomické stavbě) výrazně liší. Rozlišujeme:

Infekce dolních močových cest jsou zánět uretry a močového měchýře. Jde o nepříjemné onemocnění, které ale není nebezpečné.

Infekce horních močových cest: zánět je v ureteru, pánvičkách ledvinných, parenchymu ledvin. Jde o závažná onemocnění. Vzhledem ke stavbě tkáně ledvin a jejich prokrvení hrozí vznik urosepsy!

Diagnostika: Základním příznakem je pozitivní bakterurie, která je provázena pyurií (leukocyturií). Vzhledem k tomu, že zevní konec močové trubice je kolonizovaný, je nutný odběr **bakteriurie** metodou středního proudu moči (močení začíná do mísy WC, střední část proudu je zachycena do sterilní odběrovky a konec proudu opět do mísy – patologický nález je $\geq 10^5$, cévkování s patologickým nálezem $\geq 10^3$). Vzorek musí být zpracován do 2 hodin, nebo udržován v chladu. Jinak by hrozilo zkreslení nálezu- kvantity bakterií. Nález je nutno interpretovat individuálně (u gravidních, dětí a mužů je 10^4 možno považovat za suspektní)

Zobrazovací metody: Ultrazvukové vyšetření a v případě nejasného nálezu CT vyšetření jsou obecně dostupné metody, podle kterých posuzujeme velikost a tvar ledvin, rozšíření pánviček či močodů, kamének v močových cestách, velikost močového měchýře, prostaty, eventuální zbytkový objem moči (residuum) po vymočení.

Asymptomatická bakteriurie (9/11)

Jde o nález významné (signifikantní) bakteriurie + leukocyturie bez klinických příznaků. Takový nález potvrzujeme ještě dalším vyšetřením. Vyskytuje se u dívek školního věku, u pacientů s močovým katetrem nebo abnormalitami močového traktu. Častý je vyšším věku (nad 65 let).

Léčba: Antibiotika jsou indikována u těhotných, u ostatních jen přísně individuálně (poruchy imunity). Jednorázové podání ATB provádíme před instrumentálním výkonem na močových cestách.

Zánět močového měchýře – cystitis (9/11)

Akutní cystitis postihuje hlavně mladé ženy, jde o ascendentní cestu infekce. Předchází jí kolonizace vagíny a periuretrálně patogenem, který pak způsobí nemoc. Je jím E. coli v 80-90%

Klinika: dysurie (bolestivé močení, pálení, řezání), bolesti v podbříšku, subfebrilie. Moč je zkalená, může být hematurie (příměs krve)

Léčba: je zpravidla krátkodobá antibiotikem s vysokou koncentrací v moči 3-5 dnů. Empiricky podáváme cotrimoxazol, nitrofurantoin, event. aminopenicilin. Symptomaticky analgetika a spasmolytika, klidový režim, pitný režim, sexuální abstinence.

Chronická a recidivující cystitis: postihuje hlavně ženy ve fertilním věku, které mají rizikové faktory (je třeba vyšetřit, zda nejsou anatomické odchylky). Mezi epizodami zánětu bývá interval týdnů i měsíců. V jednotlivých epizodách jsou i různé záchyty bakterií

Postihuje i muže vyššího věku se zbytnělou prostatou (mají neúplné vyprazdňování)

Vyšetření: při každé epizodě vyšetření moči + kultivace, u žen i výtěr z pochvy

Léčba: dle citlivosti. Při opakovaných atakách je možno podávat nitrofurantoin profylakticky v jedné dávce na noc, nebo zkusit imunomodulaci antigenními lyzáty (Uro-Vaxom).

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Léčba vyplývá z klinického zhodnocení a spočívá zpravidla v podání empirické chemoterapie. Upřesnění léčby na základě kvantitativní terapie přichází spíše u recidivujících a rizikových pacientů.

Akutní pyelonefritida (9/13)

Epidemiologie: Postihuje především ženy, to vysvětlují již zmíněné anatomické a epidemiologické předpoklady, především ascendentní šíření infekce. Zánět postihuje nejen sliznici pánviček, ale prakticky vždy i renální parenchym, hovoříme o tubulointersticiální nefritidě

Etiologie: nejčastějším vyvolavatelem je *E. coli* 80%

Klinika: septické teploty, schvácenost, lumbalgie (bolest v bedrech) postižené strany, třesavky, slabost, nevolnost, zvracení. Je tedy velmi odlišnou nemocí od infekcí dolních močových cest. Rozdíly shrnuje tabulka (9/14)

Vyšetření: fyzikálním vyšetřením nalezneme citlivost při pohmatu oběma rukama na oblast ledviny (Israeliho příznak) a na poklep pěstí na bedra (tapottement). V moči je nález bílkoviny, leukocytů, eventuálně granulovaných válců. Kultivačním vyšetřením nalezneme významnou bakteriurii. V krevním obrazu je leukocytóza s posunem doleva. V dalším vyšetření je vysoké CRP. Urea a kreatinin jsou někdy zvýšené. Důležitým vyšetřením kromě bakteriurie je odběr hemokultury! Ultrazvukovým vyšetřením je nutno rychle vyloučit obstruktivní pyelonefritidu (tedy infekci nad překážkou, jež je spojena s městnáním moči).

Terapie: je za hospitalizace, po provedených odběrech urychlené parenterální podání antibiotické léčby empiricky: volíme zpravidla potencované aminopeniciliny, či cefalosporiny II. až III. generace (alternativou jsou chinolon či cotrimoxazol.). Po zjištění citlivosti mikroorganismu pak zacílíme léčbu.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Včasné podání empirické antibiotické léčby a následné kvalitní zhodnocení bakteriurií a hemokultur vede k podání cílené ATB terapie. Snižuje to pravděpodobnost zásadních komplikací nemoci a zvyšuje pravděpodobnost eventuálního úplného uzdravení nemocného.

Absces ledviny a perinefritický absces (9/15-16)

Jedná se o hnisavé ložisko ve tkáni ohraničené zánětlivou (pyogenní) membránou. V této oblasti může vzniknout hnisavé ložisko v parenchymu ledviny, nebo vně jejího pouzdra. Může vzniknout jako komplikace pyelonefritidy (pak bývají vyvolavatelem *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*), vyvolávající bakterie může být zanesena také z oběhu, tedy septickou embolizací při sepsi a endokarditidě (tam bývá vyvolavatelem *S. aureus*), infikovat se může cysta ledviny. Absces vně pouzdra ledviny, tedy perinefritický absces může vzniknout provalením (rupturou) abscesu ledviny.

Klinika: septické teploty, slabost, schvácenost, někdy třesavky, mohou být i jiné septické projevy: bolesti hlavy, zvracení, meningismus, bolesti břicha

Vyšetření: Jde o závažný stav. Při klinickém podezření, že v oblasti retroperitonea, beder je pravděpodobný zánět, pomůže laboratoř (krevní obraz, další známky zánětu, hemokultury, bakteriurie a další komplexní vyšetření). Je nutné kvalitní zobrazovací vyšetření: rychlou orientaci poskytne ultrazvukové vyšetření, přesné informace přinese CT. Urolog může provést i cílenou punkci s vyšetřením punktátu.

Terapie: Je nutné odstranění (derivace) hnisu, kterou provede urolog: punkce či drenáž

abscesu, empiricky jsou většinou podány beta-laktamy i. v. ve vysoké dávce, dále dle citlivosti agens

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Včasné podání empirické antibiotické léčby a následný kvalitní průběžný dialog klinik-laboratoř (jenž vede k postupnému upřesňování informací o vyvolávajícím původci infekce a jeho citlivosti), má zásadní význam pro včasnou kontrolu ohrožující infekce a nakonec k podání cílené antibiotické terapie. To zvyšuje pravděpodobnost přežití nemocného. Snižuje pravděpodobnost zásadních komplikací nemoci a zvyšuje pravděpodobnost eventuálního úplného uzdravení nemocného.

Chronická pyelonefritida (9/17)

Jde o chronický zánět ledvin s ložiskovou destrukcí parenchymu, fibrózou, částečným zánikem glomerulů. Makroskopicky vidíme jizvami sraštělou ledvinu. Tento obraz je **konečným stavem** zánětu ledvin. Podobné změny mohou být následkem i jiných nemocí, jako je chronická obstrukce močovodu, fenacetinová nefropatie, vaskulitida (autoimunitní zánět cév)

Chronická infekce často probíhá s minimálními příznaky (ledviny nebolí). Následné selhání ledviny může být tedy „náhodným nálezem“ při vyšetření pro únavu nebo z jiného důvodu.

Diagnóza: Svědčí pro něj biochemické hodnoty: urea, kreatinin, funkční vyšetření ledvin (clearance kreatininu, koncentrační pokus). Zobrazovací metody (UZ, CT, CT urografie) ukáží změny tvaru ledvin, pánviček ledvinných atd. Bakteriurie bývá intermitentní

Terapie: je problematická. ATB dle citlivosti, ale jejich efekt je nejistý.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Vzhledem k povaze nemoci je cílená antibiotická léčba obtížná. Nefrolog ji užije v období zhoršení příznaků na základě bakteriurie nebo empiricky.

Infekce ledvin jiné etiologie

Hemorhagická horečka s renálním syndromem je vyvolána Hantavirem. Zdrojem jsou hlodavci, virus přetrvává v zevním prostředí (i v prachu). Nemoc se vyskytuje i u nás a má zde poměrně mírný průběh: horečka, třesavka, bolesti břicha, hlavy. V laboratoři známky renální poškození různého stupně

Leptospiroza renální postižení je součástí nemoci spolu s postižením CNS, jater a koagulopatií– viz kapitola Neuroinfekce (7/72)

Tuberkulóza: ledviny mohou být postiženy jako mimoplicní manifestace nemoci.

SEXUÁLNĚ PŘENOSNÉ INFEKCE (STD)

Definice: Jde o velkou skupinu onemocnění, které se přenášejí většinou pohlavní cestou. Jen menší část z nich nazýváme pohlavní nemoci.

Anatomie: Pohlavní nemoci postihují primárně zevní a vnitřní orgány močopohlavního systému, v případě chronického nebo komplikovaného průběhu mohou postihnou i ostatní systémy (kardiovaskulární, pohybový, zažívací, imunitní, centrálně nervový, zrak, sluch).

STD postihují primárně všechny výše zmiňované systémy i kožní a slizniční povrch.

Fyziologie: V případě pohlavních nemocí je přenos takřka výhradně pohlavním stykem, protože původci onemocnění jsou vysoce citliví na zevní fyzikální a chemické vlivy.

Rozdělení dle původce: mohou být vyvolány bakteriemi, viry, parazity, prvoky, houbami

Význam: (9/21) Problematika STD je stále aktuální, vzrůstá počet nemocí rezistentních na běžná antibiotika. Vzrůstá i počet komplikací následkem špatné diagnózy a nedostatečné léčby bez znalosti citlivosti původce. To se běžně stává při (velmi populárním) samoléčitelství.

Zvýšený výskyt je u mladších 18 let, u promiskuitních a homosexuálních jedinců.

Dalšími zásadními faktory jsou prostituce a sexuální turistika, které ohrožují naši populaci importem multirezistentních kmenů z ciziny (například jihovýchodní Asie).

Všeobecná bezpečnost pohlavního styku (ve smyslu otěhotnění při hormonální antikoncepci) nenutí k užívání prezervativů.

Dokonce i AIDS dnes nebudí tak velké obavy. Někteří velmi promiskuitní muži mající sex s muži (MSM) zvolili preexpoziční profylaxi HIV infekce (tzv PREP). Užívají tak profylakticky antiretrovirové léky a mají falešný pocit bezpečí - to je však nechrání před jinými STD.

Přítom komplikace pohlavních nemocí jsou závažné. Úplné vyléčení je možné v časném, nekomplikovaném období nemoci, léčení neznamena vždy automaticky plné vyléčení.

Syfilis (lues, příjice) (9/22-25)

Definice: Jde o závažnou pohlavní nemoc s chronickým průběhem. Probíhá klasicky ve 3 stadiích. V poslední době přibývá získaných (čerstvých a vysoce infekčních) a vrozených onemocnění.

Etiologie: *Treponema pallidum* je spirochéta s 10-14 závitů. Je citlivá k vlivům zevního prostředí: vyschnutí, nedostatek kyslíku, var a běžné desinfekční prostředky.

Epidemiologie: Přenos infekce se děje zanesením původce onemocnění do mikrotraumat kůže a sliznice při pohlavním styku, kontaktem s vysoce infekčními projevy onemocnění, nebo přenosem infekce z matky na dítě během těhotenství. Přenos infekce mimopohlavní cestou je vzácný.

ID: 3 týdny

Klinický obraz získané syfilis se vyvíjí v čase, můžeme rozlišit 3 fáze nemoci.

I. stadium onemocnění. tzv. tvrdý vřed se vytvoří v místě infekce: je nebolestivý, mělký (jakoby seříznutý žiletkou) masové barvy, tuhé spodiny, tkáňový mok ze spodiny je vysoce infekční. Zhojí se spontánně jizvou za 3-6 týdnů. Za další 2 týdny dojde k nebolestivému zduření spádových uzlin.

II. stadium: vzniká 8-10 týdnů od nákazy, je projevem generalizace onemocnění. Typické jsou „chřipkové“ příznaky, zduření mízních uzlin ve všech lokalizacích, je nebolestivé!! Typické jsou vysoce infekční projevy na kůži (corona Veneris) a sliznicích, mokvajících výrůstky na genitálu a kolem konečníku, ložiskovité padání vlasů a ztráta pigmentu. Po 2 letech od nákazy dojde k vymizení všech příznaků, onemocnění přechází do stadia latence. Nakažená osoba je zevní (nekrevní) cestou neinfekční.

III. stadium – vzniká za 10-15 let od nákazy. Typická je tvorba uzlů s rozpadem (gumma) a orgánové postižení cév, kostí, nervového systému. Patří sem výduť srdečnice, patologické zlomeniny kostí, změny psychiky.

Progresivní paralýza (někdy se též hovoří o kvarterní lues) je dnes vzácná díky dostupnosti účinné léčby a význam má jistě i přelčení jiné nemoci antibiotikem u člověka, který o syfilis nevěděl. V minulosti se tedy po 10-25 letech nemoci rozvinula chronická encefalitida s atrofií mozkové kůry a míchy. Kdysi tvořili paralytici až pětinu pacientů psychiatrických léčen. Měla několik různých forem: po období neurastenických obtíží se objevily poruchy řeči, hyperreflexie, chřadnutí, smyslové poruchy (hluchota), poruchy chování (například vulgární vtípkování). Známa je megalomaniacká forma s velkášskými bludy, agresivitou. Jindy mohla naopak dominovat melancholie, deprese. Taboparalýza (tabes dorsalis) se projevovala atrofií zadních provazců míchy se ztrátou polohocitu, typickou poruchou chůze a bolestmi (viz film Petrolejové lampy). Postupná deteriorace osobnosti a neurologická progresse vedly k úmrtí během několika let. Před rozvojem nejtěžších změn bylo popisováno u některých osobností neobyčejné vzepětí jejich tvořivých schopností, to bylo spojováno mnohými vynikajícími uměleckými díly i politickými katastrofami.

Vrozená syfilis: Vzniká přenosem infekce z matky na dítě po 5. měsíci těhotenství. Tíže postižení plodu závisí na stadiu onemocnění matky. Těhotenství v časném infekčním stadiu končilo porodem mrtvého plodu. Těhotenství ve II. stadiu vedlo k porodu živého dítě s nízkou porodní váhou, poruchami dýchání, vyrážkou, syfilitickou rýmou, spontánními zlomeninami kostí, jizvami kolem úst a mělo malou pravděpodobnost přežití. Matka v období latence porodila živé dítě s celoživotními následky: hluchota, slepota, soudkovité řezáky a další kostní deformity.

Průkaz onemocnění: z infekčních projevů lze mikroskopicky v zástinu treponemy. Serologický průkaz je pozitivní od 2. týdne trvání onemocnění, ve 3.-4. týdnu trvání onemocnění je můžeme prakticky s jistotou potvrdit.

Léčení: je prováděno vždy za hospitalizace, základní ATB je penicilin parenterálně po dobu 3- 4 týdnů. V poslední době je u zcela nespolupracujících jedinců užívána i léčba jednorázově podaným depotním penicilinem.

Následuje dlouhodobé sledování pacienta v dermatovenerologickém centru. Je nutné vyloučit orgánové postižení – oka, centrálního nervového a kardiovaskulárního systému. Syfilitické matky jsou léčeny 2x v průběhu každého těhotenství, následuje sledování. Zákaz pohlavního styku po dobu léčení a dále podle výsledků léčby.

Následky: Neléčená nebo špatně léčená syfilis se zdánlivě spontánně zhojí, generalizace ale může vést k systémovému postižení i s následkem smrti.

Psychosociální důsledky: Velká psychická zátěž pro pacienta vyžaduje individuální přístup: povinná mlčenlivost zdravotnického personálu.

Prevence: Chráněný sex, vyvarování se nitrožilní narkomanie, základní znalost klinického obrazu onemocnění. Pokud vznikne podezření, je třeba se vyvarovat zbytečného ostychu a včas navštívit odborného lékaře venerologa.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Diagnóza vyplývá z klinického zhodnocení a sérologie, výjimečně z mikroskopie tvrdého vředu. Podání správné a dostatečně dlouhé antibiotické léčby snižuje pravděpodobnost progresu nemoci do dalších fází se systémovým postižením a rozvojem popsaných zásadních komplikací nemoci a zvyšuje pravděpodobnost eventuálního úplného uzdravení nemocného.

Gonorrhoea (kapavka)

Definice: Hnisavý zánět močopohlavních cest. Může postihnout i jiné sliznice: oční spojivku, v konečníku, v dutině ústní a nosohltanu. Při rozšíření infekce do krve vzniká obraz sepse s možností postižení vnitřních orgánů: oční duhovky, srdce, pohybového aparátu.

Etiologie: gramnegativní diplokok *Neisseria gonorrhoeae* je extrémně citlivý na vlivy zevního prostředí, tomu musí odpovídat technika odběru. Má primárně afinitu k cylindrickému epitelu.

Epidemiologie: Bývala nejčastější pohlavní nemocí, poslední roky případů celosvětově ubývá. Přenos infekce je výhradně pohlavním stykem, původce onemocnění je citlivý na vyschnutí, přístup kyslíku, světlo a chlad. Nelze zcela vyloučit přenos infekce (např. ručníkem, plavkami, mycí houbou) u žen a malých děvčátek (pozor na sexuální zneužívání!).

Klinický obraz: se odlišuje podle pohlaví, je to dáno odlišnou anatomií a funkcí této krajiny

Kapavka muže: (9/26) Inkubační doba 3-5 dní. Poté tzv. přední kapavka, tj. pálení při močení, zduření a zarudnutí zevního ústí močové trubice, hlenový, čirý, později hnisavý, žlutozelený výtok. Komplikací je zánět žaludu a předkožky. Tzv. zadní kapavka vzniká u neléčené nebo špatně léčené akutní kapavky. Ubývá výtoku, infekce se šíří na předstojnou žlázu, semenné vajíčky a nejzávažnější komplikací je zánět nadvarlete. Při oboustranném postižení hrozí ztráta plodnosti.

Kapavka ženy: (9/27) Inkubační doba je 5-7 dní s možností přechodu do chronického stadia. Typické je postižení močové trubice a děložního čípku. Pálení při močení, zduření a zarudnutí zevního ústí močové trubice, hlenový, postupně hnisavý výtok z močové trubice a pochvy. Zánětlivá eroze na děložním čípku. Ve 30 % případů jsou potíže minimální, onemocnění pak není poznáno a může přejít do chronicity.

Komplikací je zánět Bartholinské žlázy (mezi malým a velkým pyskem), dále zánět dělohy, vejcovodů a vaječníků. Zde v akutním stadiu i náhlá příhoda břišní, v chronickém hrozí ztráta plodnosti.

Kapavka dětí: (9/28) U novorozenců bývala postižena spojivka při průchodu infikovanými porodními cestami (proto po porodu vykapávání spojivky očními kapkami).

Průkaz onemocnění: Mikroskopický preparát – odběr hnisavého sekretu na podložní sklo, obarvení modří nebo dle Gramma. Kultivační vyšetření anaerobní na čokoládovém agaru (za nepřístupu kyslíku).

Terapie: kmeny gonokoka nejsou již spolehlivě citlivé na penicilin a běžně používaná antibiotika. Léčba má tedy být prováděna odborníkem na základě kultivace a výsledků citlivosti.

Depistáž a dispenzarizace. Úspěšnost léčby potvrdí 3 kultivační kontroly v týdenních intervalech po skončení léčby, u žen musí být jedna kontrola v průběhu menses. Do té doby zákaz pohlavního styku.

Součástí péče je i odběr krve na protilátky proti syfilis a viru HIV před zahájením léčby a za 3 resp. 6 měsíců po skončení léčby.

Následky: Neléčená nebo špatně léčená kapavka může přejít do chronického stadia se zachováním přenosu na další osoby. Pro samotného jedince představuje riziko systémového poškození a ztráty plodnosti. Dnes jde o velmi častou kombinaci s dalšími STD.

Prevence: Důsledné používání preservativu a vyvarovat se rizikovým formám pohlavního styku. Jakékoli projevy výtoku z močopohlavních cest je nutné řešit ve spolupráci s venerologem.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce a vyšetření citlivosti vyžaduje kvalifikovaný odběr sekretu dermatologem a anaerobní kultivaci. Má význam pro podání cílené antibiotické terapie a zabránění vzniku následných komplikací a šíření rezistentních kmenů.

Chlamydia trachomatis (9/29)

Etiologie: kmen chlamydie je zvláštní svou odlišnou evolucí, mají defektní metabolismus ATP, energeticky jsou závislé na hostitelské buňce. Kromě urogenitálního traktu postihují i jiné tkáně: oči, plíce, ale i CNS, klouby.

Epidemiologie: Patří mezi nejčastější STD, nejsou ale zařazeny mezi pohlavní nemoci, neprovádí se depistáž. Přenos infekce je sexuální, v případě sníženého hygienického standartu i nesexuální (ručníky apod.). Časté jsou kombinace s kapavkou. Způsobují 35-55 % nekapavčitých zánětů močopohlavních cest.

ID: 10-14 dnů

Klinický obraz:, velké procento žen je bezpříznakových. U **mužů** se objevuje pálení, svědění při močení, velmi slabý, vodnatý, sklovitý nebo mléčně zkalený výtok. Komplikací je zánět předstojné žlázy a konečníku hlavně u homosexuálních, dále zánět kloubů s pestrými kožními projevy. U **žen** slabý výtok z pochvy často leta recidivuje v období krátce před a po menses.

Komplikace: chronický zánět pánevní s nebezpečím ztráty plodnosti, dále zánět pouzdra jaterního. Poruchy otěhotnění, nízká porodní hmotnost a zvýšená možnost spontánního potratu. Při průchodu novorozence infikovanými porodními cestami hrozí chlamydiové zápalý plic a zánět spojivek.

Léčba: Zvláště u chronických případů obtížná a dlouhodobá. Jako u všech STD nutno léčit všechny sexuální partnery. Léčba je ambulantní, podávání antibiotik širšího spektra účinku.

Průkaz infekce: Speciálním kultivačním vyšetřením sekretu z močové trubice, kanálu děložního čípku či dalších postižených orgánů.

Prevence: nepromiskuitní chování a chráněný sex-prezervativ.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rozpoznání původce má význam pro podání antibiotické terapie a zabránění vzniku následných komplikací.

Lymfogranuloma venereum LGV (9/30)

Etiologie: specifické sérotypy bakterie *Chlamydia trachomatis* (L-1, L-2 a L-3).

Epidemiologie: sexuálně přenosná nemoc v minulosti výskyt hlavně v tropickém a subtropickém pásmu, endemická v Asii a Africe.

Od roku 2012 výrazně narůstá výskyt v rozvinutých zemích. V MSM komunitě je nejčastější formou zánět konečníku.

Nemoc postihuje lymfatické uzliny většinou inguinální (tříselné) u mužů a pánevní u žen a mizní cévy. Začíná vznikem malého puchýřku (1–3 mm) na penisu či vulvě, který se následně rozpadne a zhojí. Nemoc pak postupuje do mizních uzlin a po několika týdnech způsobuje jejich zduření, zhnisání, prasknutí a vytvoření píštěle, kudy vytéká žlutozelený hnis s příměsí krve. Může rovněž dojít k zánětu v okolních oblastech, který může vést k zánětu terminální části tlustého střeva a konečníku se vznikem vředů i zúžení. V důsledku LGV dojde k i k elefantiáze pohlavních orgánů. Dalšími typickými symptomy jsou horečka, zimnice, nechutenství, bolest hlavy a kloubů

ID: 3 až 30 dní u primární léze a 3 až 8 týdnů do zduření mizních uzlin

Léčba: lékem první volby je doxycyklin

Další STD

STD vyvolané houbami: Infekce mužů i žen, často v souvislosti s dalším postižením (kůže) vyvolané

nejčastěji kvasinkami rodu *Candida*, v 80-90 % je to *Candida albicans*. (9/31)

Epidemiologie: *Candida* působí jako saprofyt kožního povrchu, vyskytuje se v dutině ústní a v pochvě bezpříznakově. K pomnožení a objevení se klinických projevů je třeba dalších faktorů, jako je oslabení organismu (infekční nemoc, imunodeficit, nádorová onemocnění, cukrovka, antibiotika apod.). Klinický obraz: se liší u mužů a žen. U mužů zánět žaludu a předkožky se projevuje palčivým svěděním, s tvorbou červených, mokvajících ploch s bělavými povlácíky. U žen se projevuje svěděním zevního genitálu, jeho zduřením a zarudnutím, hustým bělavým výtokem z pochvy.

Průkaz infekce: Vyšetření nativního mikroskopického preparátu, kultivace na agaru Sabouraudově.

Léčení: všech sexuálních partnerů. Lokálně i celkově léky s protikvasinkovým efektem.

Prvoci STD (9/32) Nejčastějším vyvolavatelem je *Trichomonas vaginalis* adaptovaná na pochvu, muž funguje často jako bezpříznakový nositel onemocnění. Přenos je pohlavním stykem, i nepohlavní cestou je ale častá. Prvok dobře přežívá ve vlhkém prostředí a tělesných tekutinách, proto je možný přenos infekce plavkami, žínkami, ručníkem apod.

Onemocnění u ženy je charakterizováno výtokem z pochvy, který je řídký, vodnatý, žlutavý, zpeněný. Muž má minimální potíže nebo je bezpříznakovým nositelem onemocnění. Je nutno léčit všechny sexuální partnery.

Virové STD Množství virů lze přenést kromě jiných cest i pohlavním stykem: *HIV*, *Herpes simplex*, *Papilloma virus* a *viry hepatitidy A a B, méně C*.

Papilloma virus-HPV (human papilloma virus). Z asi 100 druhů papillomaviru asi 30 způsobuje u člověka bradavice a postižení v oblasti genitálu: tzv. kondylomy, fičky (nejdříve konické, postupně květákovité až bradavičnaté výrůstky v místě vlhké zapárky). Některé kmeny infikují buňky v oblasti děložního hrdla, po velmi dlouhé době může vyvolat změny epitelu až zvrát do nádorového bujení.

K infekci dochází během krátké doby (2-3 let) po začátku sexuálního života. To je důvodem, proč je **očkování proti HPV** doporučeno u dívek před začátkem sexuálního života (v 11-13 letech). Nověji se očkují i chlapci, neboť tyto kmeny mohou být důvodem nádorového bujení i u muže (i orofaciální oblast). (9/29)

10. INFEKCE HIV / AIDS

Definice: infekce RNA virem zvaným HIV. Cílovou buňkou viru je především CD4 pomocný lymfocyt, který hraje centrální roli v řízení imunity. Projevy rozvinutého onemocnění jsou dány rozvratem regulace imunitní odpovědi.

Historie konec 70 let byla v USA popsána podivná onemocnění homosexuálů spojená s výskytem oportunních infekcí a nezvyklým výskytem některých nádorů. Epidemiologickým rozbohem bylo zjištěno, že jde o neznámou novou infekci. V roce 1985 byl objeven virus nazvaný HIV. Tento objev podnítil dosud nepoznaný rozvoj vědních oborů, především molekulární biologie. Postupně byla popsána struktura viru, zmapována jeho dědičná informace. V roce 1996 vedly poznatky v patogenéze nemoci k vzniku nové strategie: vysoce aktivní léčby HAART, nyní nazývané kombinační terapie CART. Strategie léčby se s poznatky dále měnila a v současnosti je zahajována po diagnóze infekce včasná léčba, nečekáme na rozvoj imunodeficitu. Existují nové tendence u vysoce rizikových pacientů, brát virostatikum preventivně.

Etiologie: Virus HIV 1, 2 je RNA virus z rodiny retrovirů. Kapsida tvaru dvacetistěnu je obklopena membránou odvozenou z buňky hostitele, z ní vyčnívá povrchový protein GP 120. Uvnitř kapsidy je ss RNA a je zde přítomen i enzym reverzní transkriptáza. Dědičná informace viru je značně měnlivá: s vývojem nových generací viru vznikají četné mutace, které jsou mimo jiné příčinou vzniku rezistence na virostatika (10/4-5).

Vývoj viru: Virus se váže proteinem GP 120 na CD4 receptor a CCR5 koreceptor cílové buňky a poté s pomocí proteinu GP41 fuzuje s membránou buňky a je uvolněna jeho RNA. Reverzní transkriptáza přepisuje virovou RNA na dvouvláknovou DNA, která je enzymem integrázou zapojena do chromozomální DNA hostitele. Tam může přetrvat po celý život buňky. Po různě dlouhé době dojde k transkripci provirové DNA do dvou vláken RNA: virové a mRNA. Podle mRNA je na ribozómu buňky vytvořen polyprotein. Proteinázy jej rozdělí na jednotlivé strukturální a nestrukturální bílkoviny viru. Ze strukturálních bílkovin se pak skládá nový virus a vypučí z hostitelské buňky, přičemž dozrává. Infekce buňky je spojena posléze s její zkláskou. Terče léčby jsou znázorněny na obrázku (10/6).

Patogenéze: Po průniku do těla se virus prvotně pomnoží a potom nalezne svou cílovou buňku: jde hlavně o CD4 pomocné lymfocyty (ale i makrofágy či gliové buňky CNS). Virus se v buňce pomnoží a pak napadá další. Zánik postižených buněk organismus dlouho nahrazuje zvýšenou produkcí, ale i tyto kompenzační schopnosti se po čase vyčerpají: CD4 lymfocyty pak ubývají, nezvládnou již své úkoly, to vede nakonec k rozvratu odolnosti.

Po celou dobu infekce se virus množí a pacient je infekční. Rychlost množení viru a z toho plynoucí rychlost destrukce CD4 lymfocytů rozhoduje o délce přežití. Již v období akutní infekce se ustálí určitý poměr sil mezi virem a jeho hostitelem: rychlé množení viru a z toho plynoucí vysoké koncentrace viru v krvi jsou špatným znamením. Upozorňují totiž na rychlý zánik CD4 lymfocytů a předpovídají rychlou progresi nemoci. To řeší včasně nasazení virostatické léčby. Virostatika chrání cílové buňky zásahem do množení viru a zastavují nebo alespoň zpomalují progresi nemoci. Správně vedená terapie se projeví úbytkem virové RNA v krvi.

Epidemiologie: (10/7) Zpočátku epidemie v USA byla infekce vztahována ke čtyřem rizikovým „H“: homosexuálům, heroinistům, hemofilikům a Hait'ánům. Teprve později byla definována riziková chování, která obecně zvyšují pravděpodobnost získání této infekce.

Sexuální promiskuita (10/8): homosexuální i heterosexuální promiskuita byla důvodem šíření infekce v USA i Evropě na počátku světové pandemie, v současnosti však heterosexuální přenos hraje stále významnější roli i v rozvinutých zemích, ne tolik u nás. V rozvojových zemích, hlavně v Africe, byl heterosexuální přenos nejdůležitější vždy.

Krví a krevními výrobky byl na počátku epidemie nakažen velký počet příjemců, mezi nimi i hemofiliků. Od roku 1986 jsou v naší zemi všichni dárci a všechny konzervy krve a krevních výrobků povinně testovány na HIV. Zpřísnění všech sterilizačních a desinfekčních postupů dramaticky snížilo i pravděpodobnost přenosu HIV lékařskými nástroji potřísněnými biologickými tekutinami.

Toto riziko však zůstává u pokoutně prováděných invazivních výkonů jako je tetováž či piercing.

Za zvlášť nebezpečné je třeba považovat aplikaci drog do žíly. Toxikoman v abstinenčním stresu často „zapomene“ na hygienu aplikace: sdílení stříkaček a jehel a „vyplachování stříkaček krví“ v komunitách toxikomanů stále ještě přetrvává.

Přenos z matky na dítě je častý v rozvojovém světě, v rozvinutých zemích byl zásadně snížen. Riziko lze snížit podáváním virostatik těhotné ženě, nebo alespoň podáním rodiče před porodem a vhodným vedením porodu. (10/9)

Profesionální infekce při poranění kontaminovaným lékařským nástrojem jsou možné. Bodnutí o kontaminovanou jehlu (například při aplikaci léku HIV pozitivnímu) přináší riziko infekce asi 0,5 %. Po zranění je lze dále snížit profylaktickým podáváním virostatik. (10/10)

Pandemie : zasahuje celou planetu (10/12). Nejvíce postiženy jsou země subsaharské Afriky. V některých z těchto zemí je infikována značná část mladých žen, přenos z matky na dítě je častý. V těchto zemích běžní lidé nemají peníze ani na testování HIV, natož na nejjednodušší léčbu. Šíření infekce napomáhá i přetrvávání starých praktik a pověr (obřízka žen, léčení pomocí soulože s pannou, odmítání chráněného sexu). V Africe lze hovořit o ohrožení existence celých národů. Situaci tam zlepšuje jak politika farmaceutických firem (výrazně snížené ceny léků) tak pomoc soukromých nadací (Gates) Výrazně jsou postiženy i země jihovýchodní Asie a jižní Ameriky.

Veliký nárůst epidemie byl i ve východní Evropě po rozpadu východního bloku (Rusko, Ukrajina, Rumunsko a další): došlo tam k hromadným nákazám ve zdravotnických zařízeních, k poklesu životní úrovně, prudkému nárůstu prostituce i intravenózního užívání drog. (10/13)

V rozvinutých zemích se naopak v posledních letech daří šíření infekce omezovat díky masivní edukační kampani, změně technologií ve zdravotnických zařízeních a včasné virostatické léčbě.

Situace České republiky byla od počátku dobrá. V době prudkého nárůstu epidemie v USA a západní Evropě bylo naše území politicky i prakticky izolováno a po otevření hranic nedošlo k tak dramatickému nárůstu. Epidemická křivka však stoupala a osob s rizikovým chováním je u nás stále mnoho. Po roce 2017 se jevil vývoj příznivěji, počty nově infikovaných narostly v r 2022 (10/14).

Klinický obraz: Infekce a z ní plynoucí příznaky se vyvíjejí v reálném čase. Můžeme tedy hovořit o přirozené historii infekce jak z hlediska vývoje laboratorních hodnot (10/15), tak z hlediska klinických příznaků (10/16-19). Po inkubační době se u části infikovaných rozvine akutní onemocnění, „**akutní retrovirový syndrom**“ připomínající chřipku s teplotou celkovými příznaky nevolle, únavy, bolestí ve svalech někdy i s podrážděním mozkových blan. Může být zaměněno s množstvím běžných infekcí: někdy připomíná infekční mononukleózu, nebo dokonce serózní neuroinfekci. Po něm přichází další bezpříznakové období, takzvaná **druhotná latence**. V této době nemá infikovaný obtíže, cítí se zdravý a v běžném styku na něm nelze vypožorovat známky jakékoli nemoci. Je však infekční! Toto období může trvat léta.

Později může dojít k zvětšení uzlin, začnou objevovat takzvané malé infekce a projevy (kvasinkové infekce úst a hltanu, rodidel, vlasatá leukoplakie v ústech).

Po výraznějším poklesu imunity se objevují závažné oportunní infekce a nádory (takzvané indikativní infekce = infekce ukazující na to, že jde již o rozvinutý AIDS).

Původné nemoci: Pojem oportunní infekce znamená „příležitostná“: mikroorganismus, který u zdatného jedince nevyvolá žádné, nebo jen lehké onemocnění, využije svou příležitost-oslabení hostitele a způsobí mu závažnou až ohrožující nemoc. Mezi tyto původce patří například *Pneumocystis carinii*, která vyvolává život ohrožující zánět plic. *Toxoplasma gondii*, jež může způsobit těžký zánět mozku, závažné kvasinkové infekce, *mykobakterie*, *Cytomegalovirus*, který se může projevit těžkým zánětem sítnice, bez léčby vedoucím k oslepnutí. (10/20-21) Mezi onemocněními svědčícími pro AIDS patří i nádory: *Kaposiho sarkom*, *lymfomy*.

Diagnóza: (10/22). Původce prokazujeme sérologicky. Protilátky se mohou objevit v krvi se zpožděním tzv. „černé okno“. Každý pozitivní nález je potvrzen v národní referenční laboratoři (to znamená že pozitivita je potvrzena jinými metodami). Pro stanovení závažnosti replikace viru a sledování efektu léčby slouží kvantitativní průkaz virové RNA, takzvané „kopie viru“.

Léčba podle stavu klienta (10/23): Současná úroveň šíření viru, dostupnost vyšetření i pro rizikové skupiny (cestou street-workers, rychlými metodami) a dostupnost péče o infikované vedla k výrazné změně úkolů pro specialisty HIV. Infikovaný jedinec dnes přichází do AIDS centra ve dvou zcela odlišných situacích:

1. „Zdravý pozitivní“: jeho pozitivita byla zjištěna při screeningovém vyšetření poměrně krátce po nákaze. Jeho celkový stav je dobrý, jeho imunita nebyla zatím zásadně postižena. Po větším vyšetření je zahájena virostatická léčba: ta má zastavit/snížit replikaci viru, tím snížit/zastavit destrukci buněk imunitního systému a tím snížit/zastavit progresi poruchy a pozdější pokles imunity. Takový klient bere léky a bude potřebovat celoživotní specializovanou ambulantní péči. Ta se intenzitou a organizací podobá péči o chronického nemocného v jiných oborech (jako diabetolog poskytuje diabetikovi, nebo internista pacientovi s ischemickou chorobou srdeční).

2. „Pozdě odhalený pacient“ s těžkou poruchou imunity a příznaky AIDS. Takový pacient je na infekci přeložen z jiného oboru. Byl tam vyšetřován specialistou pro závažné potíže (například plicní, nervové či kožní), které se nelepšily a někdy se vracely v čase. Po často složitém vyšetření mu je mimo jiné nabrána i serologie na HIV a výsledek je "reaktivní". Pacienta přebíráme do péče a nacházíme laboratorní i klinické známky rozvinutého AIDS. Tehdy je nutno zahájit ihned léčbu, zvládnout infekci, která je v daném okamžiku zásadní, podat léky proti vzniku očekávatelných oportunních infekcí a poté zahájit antiretrovirovou léčbu. Zahájení antiretrovirové léčba může být u takového nemocného spojeno se vznikem IRIS (imunorestitučního syndromu), kdy zlepšující se imunitní mechanismy mohou vyvolat nežádoucí účinky. V takto rozvinutém onemocnění AIDS je velká komplexní terapie.

Virostatika v současnosti používáme v kombinacích většinou 3 protivirových léků (takzvaná CART). V současnosti používáme virostatika z následujících skupin: 1. inhibitory reverzní transkriptázy, 2. inhibitory virové proteinázy, 3. inhibitory fúze, 4. inhibitory integrázy. Tyto léky se kombinují. Pacienti žádají co největší komfort, proto jsou již tablety s obsahem dvou až tří látek. (10/25-27)

Rehabilitace: Pro osud nemocného má značný význam, jak se vyrovná se skutečností své infekce, jak přizpůsobí životosprávu (výživa, přiměřený pohyb). Někteří nemocní dobře spolupracují se svým lékařem a vystačí s jeho psychologickou podporou, upraví své zvyky a dklouhodobě si určí výbornou kvalitu života. Někteří však potřebují odbornou psychosociální podporu. V pokročilejších fázích může být žádoucí i fyzikální rehabilitace.

Následky: Nemoc zatím nemůžeme považovat za vyléčitelnou. Ojedinelí pacienti, u nichž došlo k trvalému vymizení RNA z krve po léčbě (mimo jiné se současnou transplantační léčbou) na tomto poznatku nic nemění. Jde tedy o chronické onemocnění, které bez léčby s různou rychlostí progreduje a nakonec by vedlo k úmrtí nemocného. Doba kvalitního života a přežití byla v minulých letech spíše spojena s komplikujícími nemocemi, jako chronickou hepatitidou B a C. I to se však nyní mění. Životní očekávání u dobře léčených HIV pozitivních se tak nyní přiblížilo zdravým.

Counselling: Klient reaguje na svou nákazu velmi silně a chvíle sdělení pozitivivity je pro něj těžkým okamžikem. V takové chvíli často není schopen vnímat důležité informace, které by jeho situaci skutečně objektivně zhodnotily. Proto nelze sdělit takovou pravdu nepřipravenému klientovi. Před odběrem je proto prováděn pohovor (pre-counselling), kde je klient informován o dopadu pozitivivity i negativity v testu, o dlouhodobých vyhlídkách pro život v případě pozitivivity a o současných léčebných možnostech. Podobná informace je pak opakována před sdělením výsledku (post-counselling). Smyslem je dosažení spolupráce a předcházení zkratkovitým řešením (jako je sebevražda).

Psychosociální důsledky: od počátku jsme vnímali celkem 3 světové pandemie: vedle neviditelné pandemie HIV i pandemii zjevných onemocnění AIDS. Třetí pandemie byla a dosud je psychosociální. Výrazná úzkost vedla na počátku epidemie k odmítání péče nemocným od rodiny, rozvraty vztahů. Změnila ale také postoj k sexuální promiskuitě v rozvinutých zemích. Tato situace se v době dobře léčitelné nemoci změnila.

Dnes již nemoc budí menší úzkost a je vnímána jako léčitelná, nikoli zcela beznadějná onemocnění. U některých to může vést k lehkomyšlnosti a odmítnutí metody bezpečnějšího sexu...

Význam klinické a laboratorní diagnózy: základním úkolem je včasná diagnóza infekce virem a zahájení včasné péče a podání virostatik: to zvyšuje pravděpodobnost kvalitního a velmi dlouhodobého života infikovaného. Laboratorní vyšetření, které stanoví reaktivitu, konfirmuje pozitivitu, stanoví výši virémie, hloubku poruchy imunity je podmínkou pro správnou léčbu jednotlivého pacienta. Vyšetřování na HIV u nejasných stavů ve všech oborech umožní rozpoznat dosud nepoznanou pokročilou infekci a poskytnout potřebnou (zpravidla dosti rozsáhlou intenzivní) péči. To zvýší pravděpodobnost přežití a při úspěchu léčby i dosažení lepší kvality života.

11. SEPSE

Definice: Seps je syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS- systemic inflammatory response syndrome) vyvolaný infekčním procesem.

Jde o tak obecný a při tom složitý proces, že se během let měnila a stále zevšeobecňovala definice.

Současná 3. definice seps zní: Seps je definována jako život ohrožující orgánová dysfunkce vyvolaná dysregulovanou odpovědí hostitele na infekci.

Orgánová dysfunkce může být rozpoznána změnou SOFA skóre o více než 2 body (riziko mortality 10% u obecné nemocniční populace s infekcí).

Seps je život ohrožující stav vznikající, když odpověď organismu na infekci poškozuje vlastní tkáň a orgány.

qSOFA (Quick SOFA): dechová akce $\geq 22/\text{min}$, Alterace vědomí, systol. tlak ≤ 100 mm Hg

Onemocnění je charakterizovaná ložiskem infekce, z kterého jsou vyplavovány mikroorganismy nebo cytokiny do oběhu a generalizovanou odpovědí imunitního systému, která vede k závažným následkům ohrožujícím život. Bakteriémie tedy nemusí být vždy: může dojít k masivní odpovědi makrofágů (například Kupferových buněk v játrech), ty sice vychytaly bakterie z portální krve, ale při tom vyloučily tolik prozánětlivých mediátorů, že se dostaví zánětlivá systémová odpověď.

Klinická definice: K rozpoznání závažné infekce nemohou být z časových důvodů použity jen mikrobiologické metody. Průkaz bakterií je sice velmi užitečný, ale rychle probíhající onemocnění se závažnými systémovými důsledky je nutno odhadnout rychle na základě klinických příznaků a okamžitě léčebně zareagovat

K sledovaným příznakům patří: teplota, puls, tlak krevní, počet leukocytů. Závažnost situace popisují dílčí definice/kritéria (11/7-10): bakteriémie, seps, těžká seps, multiorgánové selhání, septický šok

Riziko vzniku seps shrnuje obrázek (11/11). Vyplývá z něj, jaké množství faktorů se na vzniku podílí

a jaké množství dat je třeba zhodnotit u jednotlivého pacienta.

Původci: Mohou být nejrůznější bakterie, kvasinky a jiné organismy. Bakteriální původ je ale v cca 90 % případů. Spektrum původců se odlišuje podle místa infekce. Komunitně získané seps jsou často způsobeny *stafylokoky*, *pneumokoky*, *Escherichia coli* nebo *meningokoky*.

Jiná je situace u nemocničních infekcí: tam je spektrum organismů velmi široké a zabírá často problémové multirezistentní kmeny bakterií (*Stafylokoky*, *Klebsielly*, *Enterobacter*, *Pseudomonády*, *Acinetobacter atd*).

Patofyziologie: Ve tkáni se vyskytuje ložisko, ve kterém se množí bakterie. Na takovou infekci může zareagovat přirozeným způsobem imunitní systém pomocí fagocytózy a později adaptivní reakce a na místě pak zlikvidovat původce. Za určitých okolností však může dojít k vyplavování původce a/nebo jeho působků do oběhu a dojde k systémové imunitní reakci, která je ve svých důsledcích pro organismus zhoubná. Takový stav nazýváme sepsí.

Imunitní systém reaguje na molekulární znaky bakterií eventuálně dalších mikroorganismů: jde především o endotoxin (lipopolysacharid), který je stavební součástí stěny G-bakterií. Podobou roli

může hrát i peptidoglykan, který je součástí stěny G+ bakterií. Mohou se tak uplatnit i další antigeny a antigeny stěny kvasinek. (11/12-14)

Odpověď makrofágů shrnují obrázky a tabulky. Po vazbě molekuly na receptor následuje buněčná aktivace prostřednictvím toll receptorové cesty (8/15) makrofág vysílá do okolí chemické podněty (TNF a interleukiny) které vybudí i další složky imunitního systému.

Odpověď imunitního systému a orgánových systémů má dvojí úroveň: lokální a systémovou. K pochopení tohoto složitého řízení odpovědi na infekci uvádím „*Pohádku o špatně vedené válce*“, která přibližuje scénář lokální infekce: identifikace agens, aktivace odpovědi, pomocí vasodilatace a cytokinů přivolání polymorfonukleárů a poté nutnost ohraničit ohnisko a původce zničit s ochranou vlastních hibernovaných buněk (11/5). Neúspěšné ohraničení ložiska a systémová odpověď je přiblížena v obrázku (11/6). Povahu zánětu, úlohu lokální a systémové úrovně zánětu shrnují obrázky (11/17-21)

Informace takto vyvolaná se šíří po celém organismu a na tyto impulsy reaguje imunitní systém generalizovaně a stejně tak reagují endotelie kapilár. Výsledkem je spuštění nebrzděných celkových reakcí, biologických kaskád: takovou je generalizovaná odpověď komplementu, koagulace krve, která vede k vyčerpání bílkovin potřebných ke srážení krve a k následnému nekontrolovanému krvácení (diseminovaná intravaskulární koagulace). Celková reakce vede i k poklesu tlaku krevního následkem změny tonu malých tepének. Postižení endotelií vede k úniku tekutiny do tkání, ztrátě intravaskulární tekutiny a dalšímu poklesu krevního tlaku. Rozvíjí se šok: porucha prokrvení orgánů vede k postižení funkce četných orgánů (ledvin a dalších) (11/23). Postižení plic vede k dechové nedostatečnosti, jež bez léčby vede k smrti.

Klinický obraz: Podezření na sepsi vyslovuje lékař na základě zhodnocení anamnézy a klinických známek. Typické příznaky sepse jsou shrnuty v tabulce (11/24). Jde tedy o větší počet příznaků, které bývají i u jiných stavů. U pacienta s již známým onemocněním (například hnisáním ve tkáni), nebo dosud bezpříznakovým, se zpravidla objeví třesavka a prudce stoupá horčka. Teplota může být kontinuální, ale častěji je „septická“, „skákavá“ (stoupá a poté klesá a opět se s třesavkou vrací). Pravidelnými příznaky jsou tachypnoe a tachykardie (ta je ale častým znakem i jiných stavů). S různou rychlostí na tento stav nasedá pokles tlaku krevního, zhoršení prokrvení koncových částí končetin (chladné ruce a nohy při vysoké horečce v konečniku). Pacient je celkově alterovaný, sledujeme změněné chování, desorientaci, obluženost hlavně u starších osob. Následkem zhoršení prokrvení ledvin klesá tvorba moči. Zásadní pro osud pacienta je prokrvení orgánů, známky poruchy makro- i mikrocirkulace jsou shrnuty v tabulce (11/25). Poruchy prokrvení orgánů mohou trvat i po úpravě krevního tlaku infusí vasopresorů. Objevují se příznaky krvácení (do kůže i do orgánů), příznaky dušnosti ukazují na postižení plic. Bez pomoci se rozvíjí těžká porucha vědomí, selhání dalších orgánových, jež vede bez účinné léčby k smrti.

Laboratorní znaky musí být hodnoceny spolu s klinickými: výrazná leukocytóza anebo naopak leukopenie s posunem doleva, trombocytopenie (↓ trombo) bývá často u G- sepsí, nebo *S. aureus*, CRP bývá vysoký i u jiných nemocí, vysoký prokalcitonin je cenný. **Odběr hemokultury** ihned po prvním podezření je zásadní. Měl by být proveden alespoň 2-3krát a opakovaně při dalších epizodách třesavky a teploty. Odběr se dnes provádí do hemokultivačních nádobek aerobních a anaerobních (po podání antibiotika do speciálních se sorbentem). Další biologický materiál se snažíme získat z orgánu, který je pravděpodobným zdrojem. Vždy je nutné kultivačně vyšetřit extrahované katery z centrální či periferní žíly. Laboratorní výsledky přicházejí se zpožděním (bývá menší při záchytu agens z hnisu rychlými metodami či PCR, záchyt z hemokultur a citlivost je podstatně pomalejší-i při použití moderních detekčních systémů růstu trvá 2-4 dny). Hodnocení výsledků patří mezi nejobtížnější.

Léčba: Rychlé přivolání lékaře ošetřujícím personálem, rychlost, s jakou rozpozná rozvíjející se sepsi, odběr biologických materiálů, z nichž po 2-4 dnech bude možno rozpoznat původce a okamžité zahájení léčby rozhodují o osudu nemocného. Léčba sestává z antibiotik podaných do žíly a z komplexu zásadních opatření, jež rozhodují o udržení životních funkcí (doplnění objemu cirkulující tekutiny, udržení krevního tlaku, obnovení tvorby moči, udržení nebo podpora dýchání). Probíhá zpravidla na jednotce intenzivní péče nebo na resuscitační jednotce.

Léčba nemůže čekat na mikrobiologický průkaz původce, je empirická/presumptivní ihned po urgentním odběru materiálu a vychází z odhadu, který orgán/procedura je pravděpodobným zdrojem, kde pacient agens získal (doma nebo v nemocnici) a jaká je v tomto místě známá citlivost bakteriálních kmenů. Každá doporučující tabulka (11/26) je proto jen orientační.

Léčba musí být komplexní, patří k ní kromě zajištění ventilace, oběhu, diurézy, úpravy metabolických parametrů, profylaxi trombózy, nutrice, profylaxe vzniku peptického vředu a dekubitů i chirurgické řešení ložiska infekce. Nalezení ložiska výrazně urychlily moderní metody použitelné v akutním stavu. Vždy je nutno myslet na cizí tělesa, která mohou být zdrojem infekce (katetry, kanyly, totální endoprotézy, kardiostimulátory) a dle možností je vyměnit.

Sepsi je věnována velká pozornost v základním i aplikovaném výzkumu. Klinické studie jsou velmi obtížně proveditelné a interpretovatelné. Skupina lidí, kteří sepsi podlehnou, je velmi nehomogenní, jak vyplývá z předchozích informací.

Příběh sepse se při tom odvíjí v reálném čase a laboratorní parametry získané z krve před 30 minutami již v této chvíli mohou být zcela změněny a jejich ovlivnění léky může být neúspěšné, či dokonce škodlivé. Je proto nesmírně obtížné vytvořit jakási jednotná a obecně použitelná řešení. Velké naděje spojené s blokátory TNF nebo antitrombinu III se ukázaly posléze jako marné. Současné možnosti ovlivnění jsou shrnuty v obrázku (11/27).

Význam: Jde o jeden z nejzávažnějších stavů v medicíně. I při rychlé a řádné léčbě je sepsi zatížena velkou smrtností.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Diagnóza sepse je klinická a vede k urgentnímu odběru hemokultur a pokud možno dalšího biologického materiálu, který může ozřejmit původce. Léčba je zahájena empiricky podaným i. v. baktericidním antibiotikem spolu s komplexní další léčbou. K objasnění původce je třeba použít všechny dostupné metody a průběžně s laboratořemi komunikovat. Jen tak se postupně přiblížíme k poznání agens a jeho citlivosti a na toto poznání můžeme včas reagovat. Kvalitní komunikace a spolupráce klinika a laboratoře je zde extrémně důležitá.

12. INFEKCE KREVNÍHO ŘEČIŠTĚ

Infekční endokarditida

Infekční endokarditida (dál IE): je život ohrožující onemocnění, které představuje značný diagnostický problém, má necharakteristické příznaky, není vyšetření se 100 % senzitivitou a specifitou. V minulosti množství diagnóz bylo až sekčních (při pitvě).

Dělíme ji na endokarditidu postihující nativní chlopně a na endokarditidu na chlopenních náhradách. Dále ji dělíme dle původce a postižené chlopně. Obojí ovlivňuje klinické projevy.

Epidemiologie: Zdá se, že incidence narůstá. Důvodem je změna spektra nemocných. Ubylo sice revmatických vad v mladším věku (to býval jeden z důvodů), ale populace stárne, přibývá IE na protetickém materiálu a IE u intravenózních toxikomanů (IVDU). Nosokomiální IE ve vyspělých zemích tvoří 5-29 %, vznikají v souvislosti s výkony v oblasti srdce (například katetrizace) ale i s jinými invazivními výkony.

Etiologie: (12/3) 80-90 % IE vyvolávají G+ koky. Může ji však vyvolat prakticky jakákoli bakterie včetně anaerobů nebo mykotické agens. *Staphylococcus aureus* infikuje patologicky změněné i zdravé chlopně, IE probíhá jako akutní sepsi s embolizacemi do kůže i vzdálených orgánů s tvorbou metastatických abscesů. *Koaguláza negativní stafylokoky* (*S. epidermidis*, *S. hemolyticus*) vyvolávají IE na umělých chlopních a na vodiči pacemakeru. Protože jsou běžnými komenzály kůže, může pozitivní hemokultura svádět k podcenění, desinterpretaci. *Viridující streptokoky* vyvolávají IE na postižených chlopních. Průběh bývá subakutní. Jsou komenzály dutiny ústní a střeva, jsou citlivé na ATB, po jejichž podání může být problém se záchytem.

Enterokoky jsou běžné ve střevu, způsobují subakutní IE, na chlopně se dostávají krví při infekcích močových cest. Jsou značně rezistentní na ATB. **Gramnegativní bakterie** vyvolávají akutní až subakutní IE pod obrazem sepse. Houby vyvolávají IE při těžkém imunodeficitu.

Klinika: (12/4) Příznaky jsou variabilní a nespecifické! Pro adekvátní diagnostický a terapeutický postup je stále praktické rozlišovat akutní a subakutní IE.

Subakutní IE: nezřetelně ohraničený nástup, teploty a různé příznaky po týdny až měsíce: slabost, únava, nechutenství, noční poty, váhový úbytek, artralgie, myalgie. Máme větší čas na záchyt agens a pak léčbu.

Akutní IE: jasnější nástup teplot, třesavky, artralgie, bolesti v zádech, myalgie. Je nutná urgentní dg a léčba. Periferní příznaky (embolizace, metastatické abscesy)

Na IE myslíme: při nemocech srdce: vada revmatická, vrozená, degenerativní onemocnění. Intravenózní pomůcka (katetr, výživa do žíly, dialýza, elektroda pace makeru), výkon na močových cestách, infekce ran, nyní častěji věk nad 50 r.

Klinické známky IE (12/5):

Kardiální příznaky: poslechově šelest v 85 % případů (na aortální, mitrální, u IVDU trojcípé chlopni). Dále městnavá slabost srdeční, poruchy rytmu, perikarditida

Embolizace do periferie a do CNS mohou být prvými zřetelnými projevy IE. Na kůži může být výsev mikroembolů (nafialové, nemizí po tlaku sklenicí) především v takzvané embolizační lokalizaci- na postranních částech trupu, na končetinách, pod nehty mohou být "ve tvaru třísky" revmatické projevy (myalgie, bolesti v zádech, kloubů, septická artritida). Ve vysokém věku mohou být příznaky minimální, což může vést k podcenění.

Laboratoř: (12/6) sledujeme známky zánětu: FW, CRP, PCT, v krevním obraze jsou leukocyty normální až mírně vyšší, u akutní IE někdy velká leukocytóza. Anémie je častá u subakutní IE, narůstá s dobou nemoci. Trombopenie bývá u akutní IE, u subakutní společně se splenomegalií **Mozkomíšni mok** vyšetřujeme stejně jako CT a MR při příznacích z CNS. Typická purulentní meningitis je vzácnější, ale při mikroembolizacích do mozku nacházíme obraz aseptický s převahou polynukleárů, kultivačně bývá ale negativní.

Hemokultura: je pozitivní v 85-95 %. V zájmu záchytu je nutný opakovaný odběr aerobních i anaerobních, pokud nacházíme persistenci bakteriémie nebo vysoké procento pozitivních, svědčí to pro IE.

Echokardiografie (12/7) může být vyšetřena transthorakálně, nebo mnohem přesnějším vyšetřením jícnovou sondou (sonda leží několik milimetrů za srdcem). Chceme zobrazit vlající vegetace, dysfunkci chlopně nebo absces v úponu chlopně). Negativní nález na UZ nevylučuje spolehlivě IE.

Tento výčet nejistých a obtížně hodnotitelných výsledků i variabilita příznaků vysvětluje, proč je tato diagnóza nesmírně obtížná. Nemoc při tom pacienta zásadně ohrožuje na životě. Proto jsou k diagnóze užívány **skórovací systémy**.

Kritéria Duke univerzity jsou takovou užitečnou pomůckou (12/8-10)

IE u srdeční umělé chlopně: (12/11) výskyt je nejvyšší v prvním roce po operaci, poté četnost výskytu klesá, příznaky jsou opět nespecifické, atypické.

Endokarditis u i.v. toxikomanů (IVDU) souvisí s nesterilní aplikací drogy do žíly, odtud je původce zanesen do pravého srdce (trojcípá chlopně v 50 %), emboly z pravého srdce končí v plicích, proto může být kašel, vykašlávání krve, dušnost, pleurální bolest. Filtrační schopnost plic snižuje možnost záchytu agens z hemokultury. U IVDU jsou časté návraty nemoci (rekurence) a původci bývá nejčastější *S. aureus*, dále *G - bakterie (P. aeruginosa)*, *Candida sp.* Přímou v srdci mohou být komplikace (ruptura šlašinky, perforace chlopně rostoucí vegetací, absces v lůžku chlopně) které vedou k selhání srdce. Další zásadní komplikace přinášejí embolizace do CNS i jiných orgánů, na životě ohrožuje pacienta sepse sama.

Léčba: (12/12) probíhá na jednotce intenzivní péče, ideální je péče ve specializovaném kardiocentru kde v případě některých komplikací je po včasné diagnóze dostupný chirurgický zákrok na srdci. Základním opatřením je extrakce veškerého infikovaného materiálu. V případě endokarditidy „na drátu pacemaeu“ i tohoto cizího tělesa. Úvodní empirickou léčbou se snažíme pokrýt výše uvedené původce a snažíme se co nejdříve nalézt vyvolavatele z hemokultur. Léčba je

vždy dlouhodobá (4 týdny a déle, vždy tak dlouho, aby alespoň 14 dnů nebyly celkové příznaky a klesly známky zánětu a byly negativní kultivace.

Antibiotická terapie začíná při podezření na IE ihned po odběrech hemokultur! Je-li nebezpečí z prodlení, nabíráme povinné 3 hemokultury v jednom okamžiku z různých žil těla.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Urgentní a opakované odběry hemokultur, kultivace všeho extrahovaného infekčního materiálu (například katetrů), včasné podání empirické antibiotické léčby a následný kvalitní průběžný dialog klinik-laboratoř (jenž vede k postupnému upřesňování informací o vyvolávajícím původci infekce a jeho citlivosti), má zásadní význam pro včasnou kontrolu ohrožující infekce a nakonec k podání cílené antibiotické terapie. To zvyšuje pravděpodobnost přežití nemocného. Snižuje pravděpodobnost zásadních komplikací nemoci a zvyšuje pravděpodobnost eventuálního úplného uzdravení nemocného.

Myokarditida infekční etiologie (12/13)

Je difusní nebo ložiskovité zánětlivé poškození srdečního svalu. Závažné formy jsou u nás vzácné, subklinické patrně budou poměrně časté. Na vzniku se kromě vyvolávajícího agens podílí i autoimunita.

Etiologie: z virů je nejčastější Coxsackie B, z bakterií spirochéty: *borrelie*, *leptospiroy*, *treponemy*. Borreliová karditida je v Evropě méně častá, než v Americe. V minulosti byly významnými důvody difterie a revmatická horečka. Import parazitární myokarditidy (*Trypanosoma cruzi*) je možný.

Klinika: projeví se v průběhu základní nemoci jako bolest na hrudi, dušnost, klidová tachykardie (↑akce srdeční), poruchy rytmu. Na EKG jsou změny v repolarizační fázi (ST-T) a různé extrasystoly.

Diagnóza: echokardiografie může ukázat poruchu funkce difuzní, nebo ložiskovou, někdy je zvýšení „srdečních enzymů“ hlavně kreatinkinázy, CKMB. Diagnóza není snadná. Opakovaně byla popsána rychle se rozvíjející kardiopulmonální selhání (například v epidemii chřipky) u nichž povahu poškození odhalila až sekce.

Léčba: pokud se zjistí například bakteriální vyvolavatel, podání antibiotika. Další léčba je především klidový režim, v případě velmi těžkého stavu resuscitační péče. Význam kortikoidů a imunosuprese je snad tam, kde se podílela autoimunita.

Prognóza je nejistá.

Perikarditida infekční etiologie (12/14)

Perikard je obalem srdce. Skládá se ze zevní a vnitřní membrány, mezi kterými se fyziologicky vyskytuje malé množství tekutiny. Nevelké a pomalu vznikající zmnožení této tekutiny nemusí působit problémy. V případě vzniku zánětu (v tomto prostoru) dochází ke zmnožení výraznějším. Podle etiologie a povahy výpotku rozdělujeme perikarditidy na:

Serozní je většinou způsobena virem podobné jako u myokarditidy a spirochéty. Postižení svalu a perikardu nemusí běžet současně.

Hnisavá: je nyní vzácně. Vznikala při sepsi (*S. aureus* i jiné bakterie), často jako komplikace endokarditidy.

Tzv. **obrovskobuněčná** perikarditida může být komplikací tuberkulózy.

Klinika je zcela necharakteristická, někdy dušnost, bolest na hrudi. Při velkém nahromadění tekutiny vzniká tamponáda srdce (v poměrně pevném zevním listu perikardu je srdce stísněno množstvím výpotku)

Diagnóza: k dalšímu vyšetření srdce vyzve dušnost, eventuální elevace ST-T na EKG, na rtg zvětšení stínu srdce. Věc ozřejmí ultrazvukové vyšetření srdce a CT hrudníku. Punkce je potřebná jen u větších výpotků, z ní lze také stanovit agens. V případě hnisavé etiologie antibiotika.

Infekční endarteritis a mykotické aneurysma (12/15)

Infekční endarteritis je zánět stěny arterie se vznikem a nebo bez vývoje aneurysmatu (výdutě stěny tepny eventuálně hrozící rupturou). Mykotické aneurysma (Osler) je stále užívaný termín pro mimosrdeční aneurysma infekční etiologie (ač není vyvolané houbami!)

Výskyt: je velmi vzácný, v minulosti mohlo být vyvoláno syfilidou, v poslední době jsou ojedinělé diagnózy v souvislosti se sepsí (například salmonelovou) a při IE.

Patogenéze: Septický embolus může být náhodně vmeten do vasa vasorum (to jsou cévy ve stěně velkých cév), nebo může zánět přestoupit z okolí. Zánět také může proniknout z nitra cévy při poškozeném endotelu nebo traumatu stěny tepny

Hnisavá tromboflebitida (12/16)

Hnisavý zánět žilní stěny spojený zpravidla s trombózou a bakteriemií. Podle lokalizace zanícené cévy hovoříme o tromboflebitidě:

povrchní: výskyt výrazně narostl při naprosto rutinní kanylaci periferních žil za hospitalizace, podávání infusních roztoků a léků do kanyly. Riziko plastových kanyl se uvádí až 40x vyšší než u ocelových. Nutností je proto každodenní kontrola těchto vstupů sestrou. Nyní měníme kanylu po 3 dnech i bez známek zánětu! Zánět periferních žil při kanylaci ze jedním z hlavních důvodů stafylokokových nosokomiálních sepsí.

centrálních hrudních žil po centrálním katetru je velkým nebezpečím pro pacienty intenzivních pracovišť. Zvláště nebezpečná je infekce portu u onkologických pacientů. Flebitida pánevních žil ohrožuje ženy při pokročilé graviditě (žíly jsou stísněny dělohou) a po porodu. Velmi závažná je tromboflebitida nitrolebních žil, hlavně kavernosního splavu. Závažné následky má tromboflebitida v. portae (vrátnice) s následným vznikem portální hypertenze. Zvláštním problémem je péče o spáleniny.

Klinika: Projevy na periferní žíle jsou jednak místní - teplá, zarudlá, zduřelá, citlivá kůže až hmatná „brkovitá rezistence“ v průběhu žíly nad kanylou, celkově může být teplota.

Projevy na velkých žilách například hrudních jsou diagnostický problém, zánět často není poznán, probíhá jako septický stav trvající i po vynětí centrální kanyly a podání ATB.

Pánevní tromboflebitis vzniká 1-2 týdny po porodu: horečka, třesavka, anorexie, zvracení, bolest v břiše v pravém dolním kvadrantu převažuje.

Diagnóza: zásadní je každodenní inspekce periferních žil se zavedenou kanylou a okamžité vyjmutí při známkách zarudnutí kolem kanyly. Na náplasti, fixující kanylu je vhodné zapsat datum aplikace a po 3 dnech je pak jasná výměna.

Centrální kanyly musí být neprodleně vyjmuty, pokud se dostaví teplota nejasného původu. Kultivace je prováděna dvojí: podezřelou kanylou nabereme krev na hemokulturu (biofilm na vnitřním povrchu kanyly?) a z vyjmuté kanyly odstříhneme sterilně 2-3 cm do sterilní zkumavky, bakteriolog pak kultivuje podle Makkiho („po poválení“ na plotně).

K dalšímu upřesnění postižené žíly, její trombotizace, změny průchodnosti rozsahu slouží poměrně náročná vyšetření, kam patří ultrazvuková, CT-Ag, MR-Ag i klasická angiografie.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Včasné rozpoznání příznaků zánětu kolem kanyly sestrou, posouzení lékařem, výše zmíněný odběr materiálu, extrakce kanyly a podání empirické antibiotické léčby má zásadní význam pro včasnou kontrolu infekce a k podání cílené antibiotické terapie. Snižuje pravděpodobnost vzniku nosokomiální sepse a zvyšuje pravděpodobnost eventuálního úplného uzdravení nemocného.

13. INFEKCE LYMFATICKÉHO SYSTÉMU

Lymfatický systém (mízní soustava) je jednosměrná soustava, vedoucí z mezibuněčných prostor do krve lymfatickými (mízními) cévami.

Lymfadenopatie je obecný nález pro onemocnění mízních uzlin, zpravidla zánět nebo nádorové postižení.

Normální uzliny jsou oválné do 1,5 cm x 1 cm, měkké, nebolestivé, nefixované k okolí novorozenci a kojenci mají uzliny fyziologicky nehmátné. Předškolní a mladší školní děti mají uzliny hmatné často jako reakci na infekční i neinfekční podněty. (13/2)

Lyfadenitida je užší pojem označující zánět uzliny. Podle délky trvání rozlišujeme: akutní: 1-7 dnů, subakutní 8-21 dnů a chronické více než 21 dnů.

Uzlinový syndrom je lokální nebo generalizované zvětšení uzlin, termín se používá, když zvětšení uzlin v klinickém obraze dominuje. (13/3)

Při zánětlivé lymfadenopatii jsou uzliny bolestivé, měkké až tuhé, nikdy ale tvrdé. Vzniká během dnů při virových či bakteriálních zánětech ve spádové oblasti (nosu, dutiny ústní, hltanu, ucha, kůže). Je součástí klinického obrazu dalších onemocnění: bartoneloza, listerioza, tularémie, difterie, yersinioza, tularémie, CMV, EBV a další. V dětském věku je zbytnění často prodloužené zejména u tzv. „lymfatického typu“ dítěte

Uzliny podél kývačů jsou příznakem generalizovaných virových zánětů, mononukleózy ale i lymfomů. Nadklíčkové uzliny zvětšené nad 1 cm hodnotíme jako podezřelé (jejich spádová oblast je nejen pro krční oblast. Zbytnění uzliny nad levou klíční kostí může být v dětském věku prvním příznakem neuroblastomu, u dospělých může být příznakem nádoru žaludku.

Zvětšení uzlin vyvolávají různí původci (13/4) Viry: *EBV, CMV, HSV 1 a 2, adenoviry, enteroviry, rubeola, morbilli, HIV, HHV-6, HHV-8, coxackie, parotitida, VZV*. Bakterie - *Str.pyogenes, Staphylococcus aureus, Francisella tularensis, Listeria monocytogenes, Bartonella henselae, Chlamydia trachomatis, Yersinia spp., Neisseria gon., Treponema pallidum, Salmonella typhi, Campylobacter spp.* TBC či *atypická mykobakteria*. Paraziti: *Toxoplasma, Leishmania, Trypanosoma, Pediculus capitis (veš), Toxocara*. Houby: *Candida, Histoplazma, Aspergillus* a další

Klinika (13/5) Generalizované zvětšení uzlin je tedy důležitým příznakem a nutí nás odlišit infekční příčinu od obávaných nádorových onemocnění. U dětí a dospívajících je nejčastější příčinou zánět, zatímco u osob nad 40 let je převaha nádorů.

Bolestivost je typická pro zánět, můžeme ji vidět i u rychlé progresse nádorového onemocnění. *Zvláštní pozornost vyžaduje asymetrické zduření na krku. Rychlá progresse a systémové příznaky mohou upozornit na nádor: takzvaná B symptomatologie u lymfoproliferativních onemocnění (noční pocení či horečka, váhový úbytek, anémie, zvýšení LDH), pro nádor svědčí velmi tuhé, fixované (proti okolí nepohyblivé) nebolestivé uzliny nad 2-3 cm.*

V anamnéze hledáme rizikové faktory: kontakt s nemocí, se zvířaty, rizikový sex, cestování, poštípání hmyzem, poranění ve spádové oblasti zvětšených uzlin, kožní potíže, léky, očkování.

Celkové vyšetření indikujeme u generalizovaná lymfadenopatie, hepatosplenomegalie

Laboratoř (13/6) v krevním obraze hledáme leukocytozu, změny v diferenciálním obraze, atypie leukocytů (u hematologických malignit), zánětlivé markery (FW, CRP). LDH bývá zvýšena u nádorových onemocnění, někdy i u EBV. Serologie na nejčastější infekční agens, vyšetření na tbc. Zobrazovací vyšetření: ultrazvukové vyšetření krku, oblasti zvětšených uzlin, břicha, rtg hrudníku, upřesňují vyšetření CT, MR, PET/CT. Povahu nemoci někdy ozřejmí biopsie nebo úplné vynětí (extirpace) uzliny: histologie, mikroskopie, kultivace (i na BK) a PCR vyšetření

Některé nemoci projevující se významným postižením uzlin

Syndrom infekční mononukleózy je vyvolán v 80 % EBV, v 10 % CMV, zbytek působí jiné viry (adeno-, influenza, hepatitidy, HIV)

EBV (Epstein-Barrové virus) (13/7-8) je herpesvirus

Epidemiologie: přenos je kapénkovou cestou a těsným kontaktem. Infekce je kosmopolitní, promořenost populace až 90 %, nikdy nevznikají větší epidemie. Je možný přenos i krevními deriváty. Primoinfekce proběhne převážně v mladším školním věku, ale i u předškolních a batolat (záleží na expozici dítěte kolektivnímu zařízení). Čím později se člověk infikuje, tím pravděpodobněji se rozvine obraz infekční mononukleózy (u menších dětí v 10 %, v adolescenci a u mladších dospělých v 50-70 %)

ID 2-7 týdnů

Patogeneze: virus proniká do B lymfocytů tkání Waldeyerova okruhu, zde probíhá replikace, prostřednictvím B lymfocytů se šíří do celého těla (hematogenně a lymfogenně). Infekce B lymfocytů stimuluje buněčnou imunitu (hlavně NK a T cytotoxické bb.)
Je onkogenní (Burkitův lymfom v Africe)

Klinika: V úvodu výrazná únava, nechutenství. Projevy nemoci se týkají třech oblastí: lymfadenopatie krční a generalizovaná, eventuálně s hepatosplenomegalií a déle trvající teploty a různá manifestace v oblasti Waldeyerova okruhu: tonsilofaryngitida katarální až povlaková (u 30 %), poměrně typické je narůstání obtíží během několika dnů: polykací obtíže, zarudnutí nosohltanu, zánět mandlí a vznik povlaků, na měkkém patře jsou petechie (Holzeho příznak), prosáknutí očních víček (Bassův příznak). Nemoc vrcholí zpravidla kolem 7. dne, ústup potíží nastane během 1-3 týdnů, zvětšení uzlin a sleziny regreduje do 4 týdnů. Uzliny mohou být zvětšeny výrazně, dokonce tvořit až pakety na krku. Hepatosplenomegalie: zvětšení měkké sleziny může být výrazné. Exantém vzniká makulopapulosis (až vzhledu spalničkového) zvláště po podání aminopenicilinu.

Laboratoř: KO: leukocytóza, lymfocytóza, lymfoidní monocyty. Jaterní testy: elevace transamináz ALT, AST. Sérologie: Paul Bunellova reakce je nespecifická, pro určení stáří/aktivity infekce můžeme použít panel vyšetření proti specifickým antigenům (NA, EBNA). DNA viru v plasmě a plné krvi je při replikativní infekci.

Léčba: virostatická léčba je problematická, virostatika proti jiným herpesvirům nepřinášejí stejně dobrý efekt. V akutním onemocnění (těžká povlaková angina) kortikoidy. Dieta, šetrná dlouhá rekonvalescence.

Cytomegalovirus (13/9-10)

Herpesvirus 3, HHV 3, největší virus infikující člověka.

Epidemiologie: Nákaza je zpravidla bezpříznaková, kromě infekce plodu (vrozené vývojové vady), novorozence a imunodeficitu, kdy se projeví zánětlivé poškození různých orgánů. Po primoinfekci je virus integrován trvale v organismu, možnost reaktivace při imunodeficitu, není onkogenní. Promořenost stoupá s věkem.

Zdroj: člověk v těsném kontaktu (v krvi, slinách slzách, moči, MM, spermatu, poševním sekretu), vylučování dlouho. Dále transfuzí, transplantací orgánu, mlékem, vertikálně.

ID 20-60 dnů,

Klinika: primoinfekce u dětí je většinou bezpříznaková, v 10 % proběhne pod obrazem syndromu infekční mononukleózy, nález v hrdle mává menší než EBV.

primoinfekce v dospělosti: i několik týdnů trvající teploty s chudou klinikou, únavou, elevací transamináz, lymfocytózou, změnami v buněčné imunitě, splenomegalií, zvětšením uzlin. Infekce po transplantaci jater, ledvin a srdce se vyvine v 60-100 %, závažný průběh je zvláště po transplantaci kostní dřeně. V období rozvinutého AIDS byly obávané CMV komplikace: poškození plic, mozku, sítnice, GIT

Diagnóza: na nemoc pomyslíme z KO, biochemie, serologie, především však z PCR, důležité u klinických projevů je i vyšetření buněčné imunity. Specializovaná trasplantační a hematologická centra monitorují nemocné laboratorně k včasnému odhalení infekce/reaktivace a léčbě

Terapie: u imunokompetentních jedinců je symptomatická, u hepatitidy či protražovaného průběhu mohou být podány krátkodobě kortikoidy

Imunokompromitovaní nemocní vyžadují antivirotika: ganciclovir, cidofovir (foskarnet dříve, silně toxický). Hyperimunní globulin – Cytotect.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: V onkohematologických centrech jsou pacienti na tyto infekce (EBV, CMV) monitorováni laboratorními kontrolami (především po transplantaci dřene). Rozpoznání původce má zásadní význam pro podání cílené virostatické terapie a zabránění vzniku následných komplikací.

Tularémie (13/11)

Původce: *Franciscella tularensis* je G-intracelulární bakterie, značně rezistentní v prostředí

Epidemiologie: Celovětová zoonóza s přírodní ohniskovostí. Zdrojem je zajíc, krtek, myš, krysa, vyšší savci. Vylučují bakterie všemi exkřety a sekřety. Cyklický výskyt při přemnožení hlodavců. Klíšťaty probíhá šíření mezi druhy. V ČR ročně kolem 100 případů (jižní a západní Čechy, jižní Morava).

Nákaza člověka: stahováním a porcováním zvířat, infikované klíšťe, vdechnutím aerosolu či prachu (infekční dávka je malá: 5-10 bakterií), alimentární infekce vznikají po větší dávce.

Vnímavost je všeobecná, po prodělání se vytváří imunita, ale opakované nákazy jsou známé.

Je obava z použití jako biologické zbraně, stačí extrémně nízká infekční dávka ve formě aerosolu

ID 4-12 dnů

Klinika: všechny formy onemocnění mají teplotu, slabost. Další projevy dle místa nákazy.

Ulceroglandulární forma: nejčastěji je po stahování zvěře léze na ruce (vřed, krusta) a reakce spádové uzliny-v kubitě, v podpaží. Uzliny jsou zvětšené, zarudlá kůže nad nimi, postupně se zánět rozvíjí: zhnisání, kolikvace (hnis v centru, můžeme hmatat), provalení a vznik píštěle.

Okuloglandulární forma: průnik do spojivkového vaku, zde těžký zánět, uzliny před boltcem.

Plicní forma: závažné ohrožující septické onemocnění

Střevní forma

Diagnóza: z kliniky, serologie (až za 2-3. týdny), jsou charakteristické změny v buněčné imunitě. Histologie uzliny potvrdí granulomatozní zánět

Terapie: většinou dvojkombinace Doxycyklin + Gentamycin - 2-3 týdny, alternativně fluorochinolony, u dětí azitromycin. Při kolikvaci uzlin je nutná extirpace celé uzliny

14. INFEKCE KOSTÍ A KLOUBŮ

Bakteriální artritidy (14/2-4)

Infekční artritida je zánět kloubního prostoru způsobený invazí mikroorganismů. Onemocnění má značnou závažnost: bolest, imobilita a ztráta funkce kloubu.

Rizikové faktory: imunosuprese – revmatoidní artritida, diabetes, zhoubná onemocnění, vyšší věk, HIV, abnormity kloubu po úrazu, operace v anamnéze, bakteriémie.

Patogeneze: Hlavním mechanismem je hematogenní rozsev při bakteriémii, primární fokus infekce je nalezen u 50 % postižených. Při náhodné bakteriémii je kloub náchylný k průniku a uchycení bakterií díky svému bohatému cévnímu zásobení synovie (výstelky kloubu), jež není vybavena basální membránou.

Dalším mechanismem je přímá inokulace bakterie do kloubu při otevřeném úrazu, ale i při punkci kloubu či artroskopii z diagnostických a léčebných důvodů.

Kontinuální přestup infekce z okolí při zánětu kůže a podkoží, nebo osteomyelitidě přilehlé kosti je méně častý.

V době zánětu je nejvíce ohrožena kloubní chrupavka, která je vystavena působení leukocytů, cytokinů, enzymů a hrozí jí rychlá destrukce. To je důvod, proč každá artritida musí být řešena urgentně: hnis z kloubu musí být vypuštěn a ideálně je zavedena proplachová laváž a drenáž.

Etiologie: *Staphylococcus aureus*, *Streptokoky B* (ale i *S. agactiae* a *S. dysgalactiae*) stafylokoky koaguláza negat. G-bakterie častěji nacházíme u starších jedinců s komorbiditami, *Neisseria gonorrhoeae* (dramatická komplikace kapavky mladých mužů), *Anaerobní bakterie*-pokousání zvířetem; diabetická noha. Zvláštní komplikací byla *klostridiová* infekce při transplantaci šlachy od zemřelého dárce. *Pseudomonas aeruginosa* a *S. aureus* jsou častější u IVDU.

Klinika: většinou se jedná o akutní zánět jednotlivého kloubu (koleno, kotník, zápěstí, rameno, kyčel, loket, sakroiliakální). Mnohočetné postižení hnisavou artritidou je jen u 15 % (mnohočetný zánět kloubu je spíše u revmatických onemocnění). Subjektivně pacient cítí velkou bolest v kloubu, uvádí omezenou hybnost. Teplota je, ale jen vzácně nad 39 °C, třesavka nebývá.

Při vyšetření nacházíme otok, v kloubu je velký výpotek, omezená pasivní i aktivní hybnost. U hluboko uložených kloubů je vyšetření kloubu obtížnější, nevidíme zduření, prokazujeme jen omezenou hybnost. Tak je tomu u zánětu kyčelního a ramenního kloubu.

Zvláště obtížná je hnisavá artritida u nemocných s revmatoidní artritidou léčených kortikoidy. Příznaky pak mohou být minimální, častěji je vícečetné postižení kloubů, vyvolavatelem bývá *S. aureus*.

Zvláštním případem je gonokoková artritida kdy bývá asymetrické postižení. Musíme na ni myslet u mladých sexuálně aktivních mužů s teplotou, postižením kloubu a vyrážkou. Vyšetřujeme (bakteriémie, teplota, polyartralgie, kožní projevy) a rychle zahajujeme léčbu, která má téměř vždy výborné výsledky.

Diagnóza: vychází z klinického podezření, hemokultura je pozitivní u 70 % nemocných. Laboratorně jsou většinou: vysoká sedimentace, CRP a leukocyty. Ortoped provádí punkci kloubu, získá synoviální tekutinu, je zkalená až hnisavá (ale zákal může být i krystaly kys. močové, to musí odlišit biochemie). Výpotek musí být vyšetřen mikroskopicky, kultivačně, PCR. Hematologickou metodou jsou kvantitativně stanoveny leukocyty nad 50000/mm³, z nichž je více než 75 % segmentů a to prokazuje hnisavý zánět

Léčba: Včasná drenáž a laváž kloubu (ortoped zavede několik cévek do dutiny kloubu, který je promýván roztokem, který je odsáván tzv. Redonovou lahví) a antimikrobiální terapie předchází destrukci chrupavky a umožní budoucí funkční schopnost kloubu. Součástí léčby je klid postiženého kloubu, pro rehabilitaci je nutné pouze měnění polohy končetiny.

Někdy je nutná i větší chirurgická intervence: synovektomie je odstranění zánětlivě těžce změněné výstelky kloubu.

Antimikrobiální terapie musí být zahájena bez prodlení po vyslovení podezření a punkci!!! Iniciální terapie je empirická a opírá se o Grammovo barvení: G+ koky v hloučcích jsou patrně stafylokoky a podáváme Oxacilin nebo Cefazolin i.v. Na G-tyče podáme cefalosporin III případně chinolon. Při negativní mikroskopii zahajujeme léčbu k pokrytí proti *S. aureus*, streptokokům, ev. gonokokům. Léčbu upravujeme podle kultivace a citlivosti.

Další artritidy

Virové artritidy (14/5) komplikují infekce viry: hepatitidy, parvovirus B 19, rubeoly, HIV, vzácněji i jiné. Při virémii virus invaduje do kloubu, na zánětu se podílejí imunitní mechanismy
Klinika: typicky je polyartikulární postižení včetně drobných kloubů ruky, často spolu s vyrážkou.
Obvykle zánět odezní samovolně, někdy ale může přejít i do chronického zánětu
Diagnóza: se opírá o anamnézu a průkaz vyvolávajícího agens

Reaktivní artritida vzniká po začátku infekce kdekoli v těle. Původce nelze z kloubu vykultivovat, někdy je možný průkaz nukleové kyseliny. *Reiterův syndrom* (artritida, uretritida a konjunktivitida) spojen často s HLA B27 a s infekcí. Tou může být *Chlamydia trachomatis*, *Shigella flexneri*, *Salmonella enteritidis*, *S.typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*.

Klinika: několik týdnů po začátku infekce se objeví asymetrický zánět jednoho nebo několika málo kloubů (oligoartritida). Obvykle odezní samovolně, ale v 15-30 % přechází do chronické artritidy či sakroilitidy.

Léčba: je podáním protizánětlivých léků, efekt antibiotik je kontroverzní.

Infekce kloubních náhrad (14/6)

Epidemiologie: infekce totální endoprotézy (TEP) vzniká většinou v prvních 5 letech po implantaci, umělý kloub je ale spojen se zvýšeným rizikem infekce celoživotně. Riziko představují povrchní infekce rány v anamnéze, zhoubné onemocnění, prolongovaná drenáž a hematoma operační rány, staří, polymorbidní, obézní, diabetici, lidé v proteinové malnutrici.

Osteosyntéza uzavřených fraktur (chirurg inciduje neporušené tkáně a vkládá sterilní materiál) nemá vysoké riziko, u komplikované fraktury narůstá riziko s poškozením měkkých tkání, cév a kontaminací.

Patogenéze a etiologie: vznik infekce souvisí s adhezí bakterií k umělému materiálu s tvorbou *biofilmu*: na jeho vzniku se podílí jeden či více druhů bakterií, které přilnou k povrchu, produkují polysacharidy a společně s proteiny a lipidy tak vzniká hmota zvaná matrix. Ta vytváří prostorovou síť, jež stabilizuje bakterie mechanicky, je odlišně prostupná pro antibiotika a ovlivňuje i imunitní reakci hostitele. 5 fází zrání biofilmu ukazuje obrázek (3/4).

Klinika: (14/7) příznaky infekce závisí na době, která uplynula od operace TEP. Rozlišujeme: *Akutní* vznikající do 3 měsíců od implantace. Jde většinou o infekce rány v souvislosti s operací a ošetřováním. Vyvolávají ji spíše mikroorganismy s vyšší patogenitou: *stafylokoky*, *aerobní G- tyče*, *beta streptokoky*. Klinicky je teplota, lokální známky zánětu, nutnost drenáže někdy i tvorba píštěle. Laboratorně je zvýšená FW, CRP a leukocyty. Sonograficky je kolekce tekutiny nebo hematoma. Je nutná revize rány s odběrem materiálu!

Mitigované vznikají 4-12 měsíců po operaci: bolest a eventuální otok se rozvíjejí v průběhu hojení a rehabilitace. Pacient někdy říká: „tenhle implantát nebyl nikdy dobrý“. Jsou vyvolány spíše mikroorganismy s nižší virulencí: *stafylokoky koaguláza neg.*, jiní kožní komenzálové. Projevují se menšími příznaky, protože potřebují delší čas k dosažení kritického množství a vyvolání příznaků.

Pozdní infekce se rozvinou za více než 12 měsíců: často jde o hematogenní infekce. Na tom se může podílet množství různých mikrorganismů (G+ kožní komenzálové, bakterie chronicky infikující) některé tyto kmeny jsou obtížně kultivovatelné. Směsné infekce jsou relativně časté.

Diagnóza u pozdní infekce je velmi obtížná. Pacienti nemívají systémové příznaky, laboratorní známky zánětu mohou být normální. Rtg snímek časem prokáže uvolnění komponenty. U TEP kyčle někdy pomůže artrografie. MR a CT jsou opět obtížné: prosáknutí kolem kloubu je do jisté míry i při normálním hojení, na CT je kolem kovového materiálu množství artefaktů. Přínosem může být PET nebo PET CT: ukáže zvýšenou metabolickou aktivitu v místě zánětu. Peroperační biopsie může pomoci při rozhodování (jednofázové /dvoufázové řešení). Píštěl s hnisavou sekrecí je nepochybným důkazem zánětu.

Odběr na mikrobiologii je nesmírně citlivou záležitostí, chybný odběr může vést k nesprávné volbě antibiotika. Před operací nikdy nenabíráme hnis ze zevní části píštěle, ta je kolonizována kožními a jinými bakteriemi. Punkce je prováděna z incize, aby nedošlo ke kontaminaci kožní flórou. Skutečně kvalitní informaci přinese pečlivý, mnohočetný odběr při operaci: ortoped získá sekret, kousky tkání, celý prostetický materiál (komponenty z kovu a plastu) zasílá sterilně do laboratoře (například kus kovu v sterilní chirurgické rukavici). Mikrobiolog provádí mikroskopii, kultivaci, komponenty jsou vystaveny účinku ultrazvuku (sonifikace), což uvolňuje bakterie z biofilmu a zvyšuje kultivovatelnost i molekulárně genetický záchyt. Materiál je vždy archivován.

Léčba: (14/8) Jde o mimořádně náročný problém, pouze chirurgický zákrok a správně zvolené antibiotikum zde nestačí! Péče musí být komplexní. V NČB o pacienta pečuje tým: ortoped operuje, o celkový interní stav nemocného pečuje infektolog a zásadní je kvalitní komunikace a spolupráce s bakteriologem a genetikem.

Při akutní infekci je nutné řešit naléhavou situaci: hrozí bakteriémie a sepse, proto musí být proveden včasný radikální zákrok (revize rány, odstranění nekrotických hmot a hnisu a inspekce protéz) a presumptivní ATB léčba.

U mitigované a pozdní infekce je nutno učinit vše pro identifikaci agens a jeho citlivosti a zásadní je pečlivé plánování ortopeda. Chirurgická léčba musí odpovídat stavu kloubu i celkovému stavu pacienta. Ortoped se snaží **zachránit endoprotézu** a budoucí dobrou hybnost v kloubu různými prostředky, začíná proto často méně radikální aktivitou, kterou nazýváme **DAIR: Debridement** (očistění od nekrotických tkání), **Antibiotika**, **Irrigace** (laváž, drenáž), **Retence** (ponechání TEP). Pokud tento přístup není úspěšný, je naplánován **replacement (náhrada) endoprotézy**. Jde o operaci/e ještě náročnější a pacienta více zatěžující, než bylo původní vložení TEP. Může být proveden **jednodobý replacement**: při jedné operaci a anestezii je odstraněna původní TEP a po radikální očistě je vložena revizní TEP. Takový výkon je extrémně náročný na indikaci i čistotu provedení. Častěji je prováděn **replacement dvoudobý**: při prvé operaci je odstraněna TEP, do kloubu bývá vložen spacer vyrobený z cementu s antibiotiky, někdy musí být do druhé operace pacient na trakci a probíhá zpravidla 3 a více týdnů intenzivní antibiotická terapie. Poté následuje druhá operace: implantace revizní endoprotézy.

Někteří nemocní jsou vzhledem ke svému špatnému stavu neschopní náhrady kloubu. Tam pak musí být použito náhradní řešení, které spočívá v týdny trvající trakci a čekání na rozvoj pakloubu (na místě kloubu vznikne vazivová hmota, která se částečně ohýbá), někteří mají spacer trvale, ale u některých nezbyvá, než provést znehybnění kloubu (artrodézu) nebo vytvořit píštěl aby mohl odtékat hnis a podávat dlouhodobou supresivní ATB léčbu. Amputace je krajním řešením.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: tato nemoc vyžaduje jednu z nejsložitějších spoluprací mezi interními, chirurgickými a laboratorními pracovníky. Jen kvalitní průběžný dialog klinik-laboratoř (jenž vede k postupnému upřesňování informací o vyvolávajícím původci infekce a jeho citlivosti), má přínos pro včasnou kontrolu infekce a nakonec k podání cílené antibiotické terapie. Nedílnou součástí léčby spolu s chirurgickým řešením: ponechání či náhrady kloubu.

Záněk kostí (osteomyelitis)

Epidemiologie: Výskyt a závažnost osteomyelitidy se v éře antibiotik změnila. Ztratila svoji původní vysokou mortalitu a trvalé následky. Přibyla naopak chronická onemocnění, těžké úrazy a stavy po chirurgickém řešení úrazů (osteosyntézy a umělé klouby).

Patogeneze a etiologie: Do kosti může vstoupit mikroorganismus těmito cestami: 1. hematogenní 2. sekundárním přechodem z okolního hnisavého ložiska 3. zánět může být spojen s nedostatečným prokrvením.

Typ osteomyelitid viz obrázek (14/9) a celkový stav nemocného jsou podklady pro rozhodování o léčbě. Medulární osteomyelitis vyžaduje antibiotickou léčbu, superficiální osteomyelitika vznikla z okolního hnisání, které musí být chirurgicky ošetřeno. Lokalizovaná a difusní o. vyžaduje radikální chirurgické řešení, pokud je pacient schopen podstoupit zátěž operací.

Akutní hematogenní osteomyelitida dlouhých kostí (14/10) se vyskytuje hlavně u dětí, častěji postihuje chlapce, vyvolavatelem je v 50 % *S. aureus*, dále *G-střevní bakterie*, *streptokoky*. Příznakem je horečka, neschopnost aktivního a bolestivost pasivního pohybu končetiny. Ložisko bývá v metafýze (tedy v blízkosti kloubu) a rozlišení od artritidy je proto nesnadné. Lokální otok, zarudnutí a zvýšená teplota měkkých tkání přichází až později. Rtg v prvních 10-14 dnech neproказuje změny kostí, někdy je vidět zduření měkkých tkání (důvodem tohoto zpoždění rentgenových známek je to, že na rtg vidíme až odvápnění kostní tkáně), MR přináší obraz zmnožení tekutiny-zánětu rychleji. Diagnóza a léčba musí být provedena rychle, aby nemoc nepřinesla trvalé následky (zastavení růstu končetiny, přechod do sepse). Přechod do chronické infekce (3 %) bývá důsledkem neadekvátní či opožděné léčby.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Empirická i.v. terapie musí být zahájena ihned. Rozpoznání původce má význam pro podání cílené antibiotické terapie a zabránění vzniku následných komplikací.

Chronická osteomyelitida dlouhých kostí vzniká často po traumatu, méně jako komplikace akutní. V kosti současně můžeme nalézt: bakterie v hnisu, nekrózu kosti s tvorbou sekvestru (mrtvý neprokrvený kus kosti, nepronikají do něj antibiotika), novotvorbu kosti i jizvení.

Klinika: nebývají celkové obtíže, je lokální bolest a sekrece z chronické píštěle.

Diagnóza: rtg zřetelné změny.

Terapie: operační odstranění sekvestru, někdy fixace, plastika. Komplikace: patologická fraktura, sepse, amyloidóza, karcinom v jizvě

Zvláštní skupiny nemocných:

Komplikace proleženiny: těžce nemocní, polymorbidní, imobilní, podvyživení

Chronicky hemodialyzovaní s bolestí v kostech nebo s patologickou frakturou. Obtížná diagnóza. *Stafylokoky, Pseudomonas*

IVDU s bolestí v kosti: je nutno vyloučit osteomyelitidu, ale častější je septická artritida. *Stafylokoky, streptokoky, Pseudomonas*

Diabetická noha: vzácně teplota a celkové příznaky, lokální postižení je těžké (gangréna, fasciitida, nekróza, hluboký absces) i když nemocný působí poměrně dobře.

Spondylodiscitidy

Definice: Toto označení znamená osteomyelitidu obratle a zánět meziobratlové ploténky.

Anatomické a fyziologické poznámky: Obratel je tvořen tělem obratle a směrem dozadu je oblouk tvořený z lamin a obratlových trnů. Tento oblouk vytváří mechanickou ochranu pro vak tvrdé pleny, v němž je mícha a kořeny nervové (14/12).

Páteř je hlavním pilířem těla. Její zakřivení (lordózy a kyfózy) a její schopnost rotovat jsou podmínkou pro pružnou chůzi. Pevnost a pružnost páteře umožňuje její jedinečné uspořádání: váhu nese trojúhelník struktur: pružná meziobratlová ploténka a dva meziobratlové klouby. (14/12)

Postižení obratle ohrožuje tuto schopnost a také zásadní nervovou strukturu-míchu a kořeny nervové. Když je páteř postižena zánětem, může se z ní šířit do okolních tkání.

Zánět může postihovat různé části obratle, meziobratlové ploténky a kloubů (14/14). Různé úrovně páteře procházejí odlišnými krajinami těla a to přináší odlišné riziko šíření zánětu na okolní orgány. Mícha a nervové kořeny, které páteřní kanál ochraňuje, jsou v těchto různých etážích také ohroženy s odlišnými následky. (14/14)

Epidemiologie: problém spondylodiscitid je poměrně nový. Důvod, proč před 30 lety tato diagnóza nebyla stanovována je patrně dvojitý: nebyly kvalitní diagnostické metody a nebyli pacienti tak oslabení závažnými a mnohočetnými nemocemi, že je toto onemocnění postihne. Pacienti se spondylodiscitidou jsou obecně oslabení jedinci. Jedinci mladší 50 let mají většinou nějakou zásadně oslabující nemoc (jsou po léčbě nádoru, biologické léčbě a podobně). Starší jedinci, kteří převažují, jsou polymorbidní (mají množství sice i dobře léčených nemocí, ty je však přesto oslabují) (14/15).

Klinika: nemocní jsou většinou vyšetřeni metodou magnetické rezonance (méně často CT nebo PET-CT) pro několik týdnů trvající bolest v zádech. Indikace tohoto vyšetření (náročného ekonomicky i dostupností) je poměrně obtížná: bolest v zádech je od určitého věku zcela běžnou stížností. Způsob a místo zánětu a z něj plynoucího postižení se dramaticky odlišuje, jak již uvedeno.

1. na úrovni obratle: hnis se vylil do epidurálního prostoru a utlačuje nervové struktury, nebo se vylil do okolních tkání a rozšířil tak zánět. (14/13)

2. Postižený segment páteře je spojen s dvojitým nebezpečím:

A/ Útlak míchy a nervových vláken/kořenů: V oblasti krční páteře je ohrožen pacient vznikem obrny všech končetin (kvadruparéza/plégie). V oblasti hrudní a počátku bederní páteře pak obrna dolních končetin (paraparéza/plégie). V oblasti bederní páteře (kde již není mícha, ale kořeny nervové „cauda equina“) pak vznik syndromu kaudy (porucha ovládní svěračů, tedy močení a vyprazdňování).

B/ Šíření zánětu do okolí znamená riziko (14/13): V oblasti krční páteře je ohrožen pacient

šířením zánětu do fasciálních prostor krku a sestup zánětu do mezihrudí-extremně nebezpečná mediastinitida.

V oblasti hrudní a počátku bederní páteře hrozí přestup zánětu do hrudních dutin a vznik hnisavého zánětu pohrudnice. V oblasti bederní páteře hrozí přestup zánětu do retroperitonea, především do musculus psoas, který je nesmírně obtížný jak k vyšetření, tak i k operativě. Z uvedených údajů je zřejmé, jak složitá a jak odlišná je situace u jednotlivých nemocných

Léčba: (14/16) Je složitá a probíhá v dlouhém čase. Měla by mít určitý plán, situace pacienta se ale v čase mění, mění se jeho schopnost podstoupit chirurgický zásah, septický stav se ideálně po léčbě změní v lokální infekci kosti. Těmto změnám v čase musí odpovídat změny terapeutického přístupu. Vždy je nutné rychlé zvládnutí bolesti a deprese (kruté obtíže prožívá nemocný i několik týdnů a bývá zcela vyčerpaný a bez naděje).

Léčba musí kompenzovat všechny již existující nemoci (komorbidity) a zlepšit stav výživy, který bývá obvykle špatný. Je nutné učinit vše (včetně punkcí a jiných invazivních odběrů) pro objasnění původce zánětu.

Antibiotika jsou zprvu podávána baktericidní s vysokými sérovými hladinami (pacient bývá septický). Po zlepšení stavu pak mohou být podána antibiotika s vysokou dostupností do kosti. Léčba je dlouhodobá, v našich podmínkách průměrně 6 týdnů.

Chirurgická léčba (14/17-19). je někdy nutná bez odkladu (když je ohrožena nervová struktura), často je pacient ve velmi těžkém stavu a musí být připraven několik dnů trvající komplexní léčbou, aby byl schopen velmi náročnou operaci přežít. Dekompresní operace (hemilaminektomie, odstranění jedné ploténky a uvolnění prostoru kolem durálního vaku) znamená pro pacienta operaci v poloze na břicho trvající 90 minut.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Diagnóza (nemoc skutečně vyvolávajícího původce) je obtížná, znamená často opakované i invazivní odběry materiálu, odhalení předchozích chybných závěrů o původci a jejich odmítnutí. Úzká spolupráce ošetřujícího internisty/infektologa, chirurga a laboratoře s využitím všech metod k identifikaci původce má zásadní význam pro podání cílené antibiotické terapie. Komplexní péče o pacienta, dostatečně dlouhodobá antibiotická léčba jež reaguje na vývoj nemoci (aktivní nitrožilní, pokračující antibiotikum pronikajícím do kosti, následná ambulantní) a správně načasovaná a stavu pacienta odpovídající chirurgická léčba zvyšují pravděpodobnost přežití nemocného. V tomto smyslu se jedná o jednu z nejsložitějších situací.

15. VYSOCE NEBEZPEČNÉ NÁKAZY

Definice: Etiologicky, epidemiologicky a klinicky nehomogenní skupina nemocí má společné znaky: vysokou úmrtnost (10-90 %), nebezpečí šíření v populaci mezilidským přenosem a omezené diagnostické, preventivní a léčebné možnosti. Toto označení tedy není etiologickou diagnózou.

Diferenciálně diagnostický závěr, vyslovení podezření na VNN, je výsledkem epidemiologické a klinické rozvahy a je výzvou k zahájení celého souboru opatření, jež mají zabránit možnému šíření infekce a poskytnout řádnou léčbu za přísné izolace. To znamená kvalifikovaný transport, izolaci, adekvátní vyšetřovací program a léčbu i protiepidemická opatření v ohnisku.

Epidemiologie: Tyto nemoci se v Evropě nevyskytují, je tedy nutný import nákazy z endemické oblasti. Rizikové aktivity k tomu jsou: turistika, migrace obyvatel jak z ekonomických, tak i politických důvodů, dále vojenské, humanitární či výzkumné mise. Ve zvýšeném riziku jsou i chovatelé exotických zvířat (zejména při nelegálním dovozu zvířat), veterináři, ale i pracovníci v letecké dopravě.

Biologickým základem může být také vznik nové varianty viru s pandemickým potenciálem, nebo bioterorismus či užití biologické zbraně

Virové hemoragické horečky (Viral Hemorrhagic Fevers -VHFs)

Jsou nehomogenní skupinou nemocí, jsou tedy vyvolané různými viry. Mají však společné následující: jsou to akutní horečnatá onemocnění s nevolností, myalgiemi, cefaleou, celkovou vyčerpaností s generalizovanou poruchou cévní permeability a regulace, s rozvojem krvácení a rozvojem multiorgánového selhání.

Epidemiologie (15/3-6) k nákaze může dojít v přírodním ohnisku přenosem aerosolem (vyschlé výměty hlodavců, krvavý aerosol při zachycení zvířete zemědělskými stroji nebo při porážce infikovaného dobytka). Zdrojem mohou být i kontaminované potraviny (*bush meat*) a voda. Viry jsou přenášeny i hmyzími vektory (komáři, klíšťata, mouchy).

Mezilidský přenos pak může být krví a tělními tekutinami (*Arena, Bunya, Filo a Flaviviry*), vzduchem kapénkami (*Arena, Bunya a Filoviry*),

Patogeneze: je složitá, neúplně vysvětlená a patrně různá u jednotlivých virů. Hraje v ní roli aktivace kaskád (komplement/cytokiny, koagulační kaskáda). Dochází k systémovému selhání orgánů jako jsou játra, ledviny. Klíčovým momentem je poškození cévního endotelu.

Anamnéza a diagnóza: Pro vyslovení podezření na VHF hraje zásadní roli cestovatelská a expoziční anamnéza: v době kratší než 3 týdny se vrátil z Afriky, Jižní Ameriky, Jihovýchodní Asie. Pobýval v přírodě a ve vesnických oblastech, bydlel a jedl s domorodci. Byl v místní nemocnici jako pacient nebo ošetřující personál. Byl poštipán hmyzem, v kontaktu s hlodavci, s krví zvířat, například pil mléko s krví u Massajů.

ID: většinou **5-10 dní (2 – 21) hantaviry: 9 - 35 dnů (15/7)**

Klinika: Příznaky nejsou nijak charakteristické: horečka, bolest hlavy, nevolnost, závrať, nauzea, zvracení, myalgie, vyčerpanost, bolest hltnanu, hrudníku či břicha

Příznaky počáteční bývají: zarudnutí kůže, exantém, nasťříklé spojivky, oteklé oči, později kožní krvácivé projevy (petechie), pokles tlaku. **Následuje** krvácení do sliznic a kůže, rozvíjí se šok. Obvykle během týdne se rozhodne, zda dojde k postupnému zlepšení stavu, nebo se prohloubí multiorgánové selhání a dojde k smrti. Výraznější krvácení, postižení CNS, úporné škytání, vysoké AST svědčí pro špatnou prognózu. Mortalita závisí na agens (<10-90%) ale také na dostupné zdravotnické pomoci a její úrovni.

Arenaviry: (15/15) Komplex VHF nového světa: argentinská (*Junin*), bolivijská (*Machupo*), brazilská (*Sabia*), venezuelská (*Guanarito*). Komplex VHF starého světa Lassa (*Lassa*)

Bunyaviry: (15/16) rod Phlebovirus: Horečka riftového údolí *RVFV*, rod Nairovirus: Krymsko- konžská HF *CCHF*, rod Hantavirus: HFRS, HPS (Haantan, Seoul, Pumala)

Flaviviry: (15/17) Komáři: Dengue 1-4, Žlutá zimnice . Klíšťata přenášejí horečku kyanurského lesa či Omskou HH

Filoviry: (15/18-19) Marburská VHF a Ebola VHF

Ebola VHF : (15/20) virus má 5 typů z nichž 4 jsou schopné způsobit lidské onemocnění. Ebola byla poměrně dlouho považována za onemocnění vyskytující se jen v Kongu. Velká epidemie v západní Africe v roce 2014-15 vedla k zavlečení infekce i do několika evropských zemí. V letech 2018-19 probíhá vleklá epidemie v Kongu.

Přenos: je tělesnými tekutinami, kontaktem s nemocným nebo tělem zemřelého na Ebolu. Postihuje člověka a primáty: opise, gorily, šimpanze, zdrojem mohou být i infikovaní netopýři. K nákaze může dojít po jídání „bushmeat“ – vaří se z různého i opičího masa. Kontakt s krví a tělesnými tekutinami nemocného představuje například tradiční africký pohřeb s kolektivním omýváním těla, líbáním atd. Přenos kontaminovanými předměty: šatstvo, ložní prádlo, jehly, jiné nástroje. Nejvyšší riziko během epidemie: zdravotníci pečující o nemocné, rodina nemocného

ID: 2-21 dní

Smrtnost: je v Africe cca 50 %, ale výrazně ji snižuje u „vlhké formy“ (s průjmy a zvracením) již dostupnost perorální nebo dokonce infuzní rehydratace

Vakcína: byla nově vyvinuta v době epidemie v západní Africe. Cesta do země, kde je riziko této infekce vyžaduje ochranná opatření (15/20)

Koronaviry : shrnuje tabulka , COVID 19 je probrán v kapitole respiračních nemocí (15/21-22)

Význam WHO a mezinárodní spolupráce: výskyt významných infekcí je monitorován, podléhají mezinárodnímu hlášení. V situaci podezření na epidemii vysílá WHO a CDC do země týmy expertů. Cílem je zlepšení laboratorní diagnostiky, stanovení definicí (podezření, prokázaná nemoc, úmrtí), edukace zdravotníků a veřejnosti, doporučení dostupné/reálné léčby, protiepidemických opatření a doporučení pro mezinárodní cesty. WHO a ECDC (Evropské centrum pro kontrolu nemocí) vydává pravidelné zprávy epidemiologické službě zemí. (15/19)

Diagnóza VNN: 15/24-25) Počáteční příznaky jsou nejasné, dlouho pracujeme s podezřením, diagnóza spotřebuje čas, který nemáme: situace je příliš nebezpečná. Zdůrazňujeme cestovatelskou anamnézu! Diagnostický cíl je odlišný od jiných nemocí: 1. diagnóza veřejného ohrožení má přednost před 2. diagnózou stavu člověka.

Vzhledem k vysokému riziku se musíme přibližovat k pravdě v etapách:

a/ Vyslovení podezření kterýkoli lékař

b/ Stanovení rizika VNN: odbornou analýzou podložený odhad provede epidemiolog + infektolog

c/ Až do vyloučení VNN je vynucen redukováný diagnostický program!!

d/ standardní diagnostika s užitím všech vyšetřovacích metod až po vyloučení VNN

Izolace VNN 15/26) probíhá podobně v etapách:

a/ Po vyslovení podezření na místě nezbyvá než improvizovat. Zamezit novým kontaktům, sepsat stávající. Pacient je opatřen ústenkou (aby vydechoval kapénky co nejméně), personál užije takové ochranné pomůcky, které má k dispozici (ústenka, empír, jednorázový ochranný oblek, rukavice)

b/ Po stanovení rizika VNN epidemiolog rozhodne o místě izolace: Bulovka, Těchonín?

c/ Izolační transport zajistí specializovaný tým a vůz záchranky

d/ Izolace do vyloučení VNN je striktní ve stanoveném centru. Diagnostika s použitím prostředků v izolačním boxu. Izolace si vynutí i omezení diagnostiky, léčby a občanských práv!

e/ Po vyloučení VNN standardní dg a terapie

Izolační režimy BSL 1-4 a ukázky vybavení pracoviště viz (15/27-36)

NĚKTERÉ PARAZITÁRNÍ CHOROBY

Toxoplazmóza

Epidemiologie: (16/2) *Toxoplasma gondii* je intracelulární kokcidie s dvěma hostiteli: v zažívacím traktu koček probíhá sexuální cyklus, oocysty jsou vylučovány stolicí, jsou odolné, ve vlhké půdě přežijí i rok. Asexuální cyklus probíhá v savcích včetně lidí (i někteří ptáci), tkáňové cysty požití kočkovitou šelmou pak umožňují pokračování sexuálního cyklu.

Člověk se nakazí přímým kontaktem se zvířetem, požitím masa, inhalací, spojivkovým vakem i transplacentárně. Je nakažena asi 1/3 lidské populace s velkými národními rozdíly

Patogeneze: Po požití se ve střevě uvolní sporozoit, invadují do enterocytů (a jsou fagocytováni), v parazitoformní vakuole probíhá rychlé množení (tachyzoiti) a po rozpadu buněk rozsev infekce. Během 14 dnů začíná tvorba protilátek, IFNg, IL-1, TNF. Vlivem imunitní reakce klesá rychlost množení (transformace v bradyzoity), ti v CNS, oku a svalovině postupně vytvoří tkáňové cysty, jež zůstávají po celý život hostitele.

Klinika: 80-90 % infekcí probíhá asymptomaticky. U 10-20 % může probíhat pod obrazem mononukleózy, méně často jsou obtížně výraznější: krční lymfadenopatie s nebolestivými uzlinami do 3 cm horečka, malátnost, noční pocení, myalgie, bolesti v krku, bolesti břicha, mesenterální lymfadenitida, exantém). Klinické příznaky spontánně odezní během několika týdnů, výjimečně měsíců. Závažné komplikace jako myokarditida, pneumonie, hepatitida a encefalitida vyžadují léčbu.

Chorioretinitida (16/3) může být následkem vrozené, ale i získané infekce. Je častěji jednostranná, projeví se bolestí oka, poruchou zraku, na očním pozadí vidí oftalmolog nekrotické léze v oblasti centrální makuly, které se posléze zjizví. Tento nálezn je zásadní pro diagnózu, sérologie nespolehlivá.

Imunosuprimovaní: jsou ohroženi jak při primoinfekci, tak i při reaktivaci s projevy: postižení CNS, myokarditida, pneumonie

Toxoplasmóza u HIV/AIDS pacientů: (16/4) je nejčastější oportunní infekce u AIDS vyvolaná prvokem. Zpravidla vzniká, když CD4 klesly pod 200/mm³. V 80 % se jedná o postižení mozku: solitární nebo mnohočetný absces s ložiskovou neurologickou symptomatologií se rozvíjí v době dnů až týdnů. Projevuje se teplotou, bolestí hlavy, fokální neurologickým nálezem, epileptickým záchvatem. Diagnóza je zobrazením CT, nebo MR. Dalším projevem u HIV může být zánět sítnice, pneumonie.

Vrozená toxoplasmóza: (16/5) Postižení závisí na době infekce matky ve vztahu k datu početí. K postižení plodu vede u imunokompetentní matky jen primoinfekce! 1. trimestr: potrat, vrozené vývojové vady: Sabinova trias či tetráda (chorioretinitida, kalcifikace CNS, křeče, hydrocefalus) postihuje malou část postižených, zatímco infekce v 2. a 3. trimestru jsou častější, ale nejsou zde již malformace. Může však být postižení zánětem jak viscerální (pneumonie, myokarditida, hepatosplenomegalie), tak mozku (encefalitida, hydrocefalus, kalcifikace v mozku, poruchy oka)

Diagnóza: infekce je průkazem specifických protilátek. Je možno vyšetřit KFR (1:32 a vyšší = akutní infekce), dále ELISA IgG, IgM a IgA. Zvláště při otázce, kdy vznikla infekce těhotné, může pomoci avidita protilátek. Po toxoplasmóze (léčené i bez léčby) přetrvává pozitivita KFR a IgG, pouhá přítomnost protilátek tedy není diagnózou nemoci!

Léčba: (16/6) je určena především pro ohrožené jedince (viz výše) s klinickými příznaky a spočívá v kombinaci chemoterapeutik. Běžná u nás je kombinace pyrimethaminu (Daraprim), sulfadiazinu a kyseliny listové. U oční toxoplasmózy bývá podán klindamycin pro průnik do oka. U gravidní ženy je lékem volby spiramycin.

Prevence: ohroženou skupinou jsou mladé ženy, které se chystají otěhotnět. U nic by bylo velice výhodné odebrat sérologii toxoplasmózy: pozitivní IgG protilátky by vedly k uklidnění budoucí matky. Žena, která naopak protilátky nemá, by se měla v průběhu těhotenství (hlavně před a v prvním trimestru) chránit. Doporučení jak, je na (16/6)

Význam klinické a laboratorní diagnózy: řádný rozbor, zda k primoinfekci matky došlo v období prvního trimestru, opřený o výsledky laboratorního vyšetření, je zásadním podkladem pro rozhodování matky a genetika o dalším ponechání těhotenství. Včasné rozpoznání poruchy CNS u HIV/AIDS pacienta se opírá hlavně o zobrazovací vyšetření, to vede k podání empirické antibiotické léčby a laboratoř i znalost anamnézy rozhodnutí napomáhá. Postižení oka retinitidou je diagnostikováno oftalmologem, nálezn je typický a výsledek serologického vyšetření pro nasazení léčby není zásadní.

Malárie:

Etiologie: Původcem jsou 4 druhy plasmodia: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* nyní dělené do dvou subspecies a *P. malariae* přenášené na člověka komárem Anopheles. Na člověka je přenosné i páte *P. knowlesi* vyvolávající malárii makaků v jihovýchodní Asii. Vyvolávají tři druhy onemocnění: terciánu, kvartánu a tropiku.

Epidemiologie: výskyt je endemický, malarické oblasti se nacházejí přibližně mezi 45° s. š. a 40° j. š., kde žije téměř polovina lidské populace. Ročně onemocní asi 300 milionů lidí z nichž 2 miliony zemřou. Do Evropy je importováno asi 10 tisíc a do ČR několik desítek onemocnění ročně. Osoba, která zde onemocněla si infekci nejspíš přivezla z cest, ale je známá i letištní malárie (infikovaný komár vylétne z letadla a přisaje se na místního člověka).

Patogeneze: Vývojový cyklus plasmodia (16/9) ukazuje sexuální cyklus v komáru (mužské a ženské gametocyty, oocysta, ruptura a sporozoity injikované při sání). V člověku probíhá exoerytrocytární cyklus v hepatocytu a erytrocytární cyklus (trofozoit invadující erytrocyt, vznik

schizontu, jeho ruptura, uvolnění 16-18 merozoitů, které během hodiny invadují další erythrocyty) i tvorbou gametocytů.

V patogeneze maligní malárie hraje důležitou roli změna membrány infikovaného erythrocytu.

„Erythrocytární membránové proteiny“ jsou produkovány zralým schizontem, jsou exprimovány na membráně erythrocytu a zodpovídají za zvýšenou adhezivitu, tvorbu rozet a sekvestraci erythrocytů do kapilár následkem cytoadherence k endoteliím. To vede k obstrukci kapilár důležitých orgánů, především mozku. Ruptura erythrocytu je rovněž spojena s uvolněním množství antigenů a cytokinů, reakce imunitního systému se na patogenezi podílí.

Klinika: Hlavním příznakem je horečka, která v prvních dnech může být nepravidelná, ale pak se synchronizuje do pravidelných intervalů. Onemocnění působená různými plasmodii mají odlišný interval mezi záchvaty, ale i odlišnou závažnost. Hovoříme o „benigní malárii“: terciána vivax a ovale i kvartána. Jsou jen vzácně smrtelné. Maligní malárie vzniká zpravidla při primoinfekci *P. falciparum*, ale i tropika má u semiimunních jedinců průběh mírný.

Terciána vivax: (16/10) Tato malárie má záchvat teploty obden („třetidenní“ se nazývá podle řeckého způsobu počítání). Po nepravidelné teplotě se během týdne ustálí pravidelný cyklus: třesavka, nausea, zvracení, vzestup T na 39-41 °C, jež trvá 2-6 h., při tom bývá pokles TK. Teplotu provází bolest hlavy, žízeň, neklid. Následuje velký pot, což vede k poklesu teploty. Další den je pocit vyčerpání. Záchvaty trvají většinou 3-6 týdnů, pak je postupný ústup.

Terciána ovale: se projevuje podobně, většinou má lehčí průběh.

Kvartána (*P. malariae*): má takzvaně čtyřdenní cyklus, tj. záchvat je každý 3. den. Bývá polední záchvat. Příznaky mizí po 8-14 záchvatech, ale přetrvává trocha erythrocytárních parazitů. Recidiva je možná i po 50 letech

„**Tropická malárie: (16/11)** 3 dny před vzestupem teplot bývá bolest hlavy, myalgie, nevolnost, bolesti břicha, zvracení. Někdy jsou několik dnů kontinuální teploty a až potom synchronizace.

U neimunních jedinců je začátek náhlý: horečka, bolest hlavy, kloubů, svalů. Pacient cítí nevolnost, zvrací, má bolesti břicha, nechutenství, průjem. Záchvat začne v kteroukoli denní dobu (ráno, odpoledne). Začne třesavka, teplota 39-41 °C, velké poty. Postupně se dostaví i poruchy vědomí. Bolest v levém podžebří vyvolalo rychlé zvětšení sleziny (za 10 dnů). V laboratoři nacházíme: zvýšený bilirubin, v KO spíše leukopénie, pro postižení ledvin svědčí temná barva moči, v níž jsou ery, válce, bílkovina. Život ohrožuje rozvoj mozkové malárie, jež bez léčby vede k smrti během 3-4 dnů. Projevuje se neklidem, křečemi, rozvíjí se kvantitativní porucha vědomí (spavost, sopor, koma), na závěr areflexie. Na životě ohrožuje i akutní selhání ledvin, které je pro zmíněnou barvu moči nazýváno „black water fever“.

Diagnóza: (16/8, 12) Tlustá kapka je koncentrační metoda, lékař na sklíčku defibrinuje mechanicky kapku krve, současně udělá tenký nátěr, nechá zaschnout a transportuje urgentně do laboratoře. Mikrobiolog na lyzovaném materiálu tlusté kapky hledá prstýnky (vzhledem k síle kapky jsou snadněji k nalezení). Krevní nátěr barvený Romanovski-Giemsma umožňuje určit typ plasmodia (plasmodium je v erythrocytu, lze posoudit jeho uložení a velikost). Při nejistotě určení typu vyšetřuje NRL geneticky. Nyní jsou dostupné rychlé testy na malárii, které podávají orientační výsledek během 10 minut.

Léčba záchvatu: K léčbě *P. vivax, malariae, ovale* stále ještě dostačuje chlorochin. V případě nejistoty o vyvolavatel (nedostupná způsobilá laboratoř) je třeba zvážit artesunat.

P. falciparum bývá rezistentní: artemisin, chinin + doxycyklin nebo klindamycin (meflochin v současnosti není dostupný). Pacient s maligní tropikou zpravidla vyžaduje léčení na JIP, při poruše vědomí je nutno podat antimalarickou terapii i.v. (chinin, artemisin) a léčba je komplexní a náročná.

Antirelapsová léčba: ovlivňuje jaterní hypnozoity: primachin (vivax, ovale)

Profalyktické užívání antimalarik: podle plánu cesty, sezóny, rizika infekce a výskytu rezistentních plasmodií v cíli cesty doporučuje lékař v centru cestovní medicíny.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Rychle dostupné kvalitní vyšetření tlusté kapky a nátěru zkušeným lékařem a z toho plynoucí určení druhu plasmodia je důležitou podmínkou úspěšné léčby. Kontrolní vyšetření kvantitativní parazitémie je dobrým ujištěním, že léčba probíhá

úspěšně. Pokud není tato laboratorní diagnostika k dispozici, je nutno při pozitivním rychlém testu podat terapii empiricky. Dodatečné určení druhu plasmodia je podmínkou pro podání antirelapsové léčby u terciány. Snižuje to pravděpodobnost zásadních komplikací nemoci a zvyšuje pravděpodobnost eventuálního úplného uzdravení nemocného.

Leishmanióza (16/14-17)

Protozoární onemocnění člověka a zvířat vyvolaná bičíkovci r. *Leishmania*, přenáší krev sající samičky Flebotomů (v nich promastigot bičíkatý), v lidském těle se vyskytuje intracelulární amastigot (bez bičíku) v retikuloendotelové soustavě. Podrod *Leishmania* se zařazuje do 4 druhových komplexů, jež jsou morfologicky stejné, lze je rozlišit molekulárně geneticky, nebo monoklonálními protilátkami.

Kožní L.: asi 10 druhů podrodu *Leishmania* vyvolává kožní onemocnění Starého světa a podrod *Viannia* kožní leishmaniózu Nového světa. Takzvaný leishmaniom vzniká jako skvrna v místě sání, mění se v pupen, pak se rozpadne ve vřed s navolitým okrajem a krustou, někdy je výraznější reakce spádové uzliny. Léčba je lokální chirurgická, podání antiparazitárních léků (antimonové preparáty) například v lokálním „opichu“ nebo i celkově.

Viscerální L.: Na rozdíl od kožní formy jde o závažné onemocnění. Výskyt ve Středomoří *L. infantii/L. chagasi* (Chorvatsko, Iberský poloostrov, v Portugalsku je ohniskem vázaným na psy Lisabon!) je důvodem, proč je toto onemocnění do ČR občas importováno. Našemu lékaři neznámá klinika však může vést k pozdnímu rozpoznání a rozvoji těžkého stavu. Indická (kala-azar, *L. donovani*) a východoafrická (*L. archibaldi*) jsou zde méně pravděpodobné.

ID: nejčastěji 3-8 měs.

Klinika: Prodromální období: malátnost, nechutenství, bledost, kolísavá nepravidelná teplota s třesavkou. V horečnatém období, jež trvá většinou 2-6 týdnů jsou často nepravidelné teploty někdy intermitentní, jindy remitující (teploty střídá období bez teploty). Později se objevuje únava, velké noční poty, nápadná bledost, nechutenství, zvracení, průjem. Zvětšuje se slezina, uzliny (tuhé, elastické, nebolestivé), méně játra. Nápadná je velmi bledá kůže u bílé rasy!

Onemocnění progreduje, svým průběhem připomíná lymfom: postupná kachektizace, ascites, otoky, krvácivé projevy pokračují a většinou během roku až tří končí smrtí. Někteří imunokompetentní pacienti mají průběh méně závažný a zhorší se po poklesu imunity. Leishmanióza je na Iberském poloostrově častou příčinou zhoršení stavu u HIV/AIDS pacientů.

Diagnóza: je obtížná, v našich podmínkách se na ni nemyslí, příznaky jsou neurčité, připomínají chlátrání při nádorovém onemocnění (jako je lymfom) nebo chronickou hepatitidu. Laboratorně je anémie, leukopénie s relativní lymfocytózou, trombopénie, hypoalbuminémie, vysoká sedimentace erytrocytů (FW), Ig vysoké, zvýšení transamináz. Pátrání po příčině a snaha o vyloučení lymfomu vede k punkcím a biopsiím uzlin, jater, sleziny i kostní dřeni. Nález při běžném barvení může být nejasný, zásadní je barvení podle Giemsy nebo trichrom. Patolog/parazitolog pak nalezne nitrobuněčné oválné amastigoty.

Terapie: Za hospitalizace je podáván Amphotericin B v současnosti se používá Amphotericin liposomální. Dříve užívané antimonové preparáty byly opuštěny.

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Diagnóza je v našem prostředí málo očekávaná a tím obtížnější. Postupně progredující vážné onemocnění vede k mnoha vyšetřením včetně bioptických. Zásadní přínos ale mají jen tehdy, když jsou preparáty obarveny i na parazity (Giemsa, trichrom). To má zásadní význam pro etiologickou diagnózu a k podání cílené terapie. Ta zvyšuje pravděpodobnost přežití nemocného. Snižuje pravděpodobnost zásadních komplikací nemoci a zvyšuje pravděpodobnost eventuálního úplného uzdravení nemocného.

Amébová dyzentérie (16/18-20)

Je občas importována turisty, hlavně z Indie.

Etiologie: *Entamoeba histolytica* vyvolává kromě asymptomatické střevní infekce i invazivní onemocnění střevní i mimostřevní.

Epidemiol: endemická, přenos mezilidsky, voda, potraviny i hmyz

Klinika: jen 20 % infikovaných, (často oslabení) má příznaky nemoci. Dobře živení imunokompetentní turisté proto mohou pocítit potíže až u mimostřevního onemocnění, jako je absces jater. Akutní onemocnění se projeví postupně mírným průjmem (někdy vzhledu malinového želé), bez teploty, bolest břicha vede k vyšetření. Na kolonoskopii jsou pak nalezeny vředy. Těžký průběh je při smíšené infekci. Při chronickém průběhu se objevují kolísavě zn. poškození tlustého střeva, průjem, neprospívání, mohou se vytvořit píštěle konečníku, stenózy střeva jizvením nebo kulovitý améboom ve stěně střevní. Odběr stolice na parazitologii musí být proveden s vědomím možné amébozy: stolice se odebírá 3x a musí být dopravena do laboratoře do 2 hodin, pokud chceme prokázat trofozoity.

Absces jater je nejčastější mimostřevní komplikací: pacienta přivede k vyšetření bolest v pravém podžebří vystřelující někdy do ramene, teploty, palpačně jsou játra citlivá. Diagnózu navrátilce z exotické země objasní ultrazvukové a CT vyšetření.

Terapie metronidazol, ornidazol. U abscesu jater metronidazol i. v. někdy v kombinaci s chlorochinem a antibiotiky, chirurgická evakuace abscesu

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Podstatnou informací je cestovatelská anamnéza. Následující odběry na parazitologické vyšetření a hlavně včasné vyšetření ultrazvuku (při obtížích se stolicí a lokalizovaných do pravého podžebří) vedou k diagnóze. Cílená léčba snižuje pravděpodobnost zásadních komplikací nemoci a zvyšuje pravděpodobnost uzdravení nemocného.

Další střevní prvoci (16/21)

Výskyt infekcí v endemických oblastech je spojen s ošetřením vody ve vodovodní síti, prvoci nejsou ničeni chlórem, jen ozonací vody.

Giardia lamblia: vodovody, sekundární malabsorbční syndrom

Cryptosporidium parvum : zoonóza, vyskytuje se u mláďat zvířat i v tomto kraji. Průjmem se vykytuje sporadicky, ale je prokázán jen tehdy, když na něj lékař pomyslí a provede odběr. Vyšetření je prováděno standardně u pacientů s HIV/AIDS, kde může být důležitým vyvolavatelem průjmu. Celosvětově byly prokázány mohutné vodní epidemie spojené většinou s poruchou filtrů ve vodárnách s chlorací vody. V mnoha městech to vedlo k zahájení ozonace vody.

Tasemnice

Na hostitele specializovaný plochý červ má dva hostitele v prvním probíhá larvární stadium a v druhém žije definitivní červ

Taenia saginata (15/22) hovězí tasemnice, v mase je boubel (cysticercus) 5-10 mm, kterou diagnostikuje veterinář při vyšetření poražených zvířat na jatkách. Člověk je definitivní hostitel. Bílý dospělý červ měří 2-5 (i 10) m. Hlavička (scolex) má přísavky bez háčků. Články s vajíčky se uvolňují na konci pentlice, jsou pohyblivé. Pacientovi přináší minimální nebo žádné problémy, pozoruje jen odchod článků.

Hymenolepis nana: (15/23) trpasličí tasemnice 3-4 cm. V dětských kolektivech. Až několik set červů

Diphyllobotrium latum: je možná nákaza rybím syrovým masem, v současnosti je populární suši. Člověk je definitivním hostitelem až extrémně dlouhého červa
Léčba u nás nyní: Albendazol, Praziquantel p.o.

T. solium a cysticercóza (16/24) člověk je jediným definitivním hostitelem, mezihostitel je prase. Je možná autoinfekce s rozvojem larválního stadia v lidském těle: cysticercózy
Červ má na skolexu přísavky a 2 kruhy háčků, články jsou nepohyblivé. Epidemiologicky jde o import z jihovýchodní Asie, Afriky, Jižní Evropy, Mexika, Jižní Ameriky. Larvální stadium se projeví vznikem cyst v orgánech, obávané jsou v oku a v CNS (bolesti hlavy, nitrolební hypertenze, epileptické záchvaty). Jejich chirurgické řešení (oko, CNS) představuje problémem u mnohočetných cyst. Farmakoterapie je metodou volby: Praziquantel, Albendazol. Léčba je

dlouhodobá, po nasazení farmakoterapie je někdy zhoršení příznaků (kolem odumřelých cysticereků se akcentuje zánět), řeší se to podáním kortikoidů. Komplikace jsou časté.

Prevence infekce tasemnicemi: nepožívat syrové hovězí a rybí maso, léčit nemocné. Na cestách nepřebývat ve vesnických domech, kde jsou chováni i vepři.

Echinokokóza (hydatidóza) (16/25)

Epidemiologie: infekce je vázána na psovitě šelmy (lišky). Vajíčka jsou odolná vyschnutí (i týdny)

Patogeneze: Požitím se vajíčka dostávají do GIT, larvy invadují do oběhu, dostávají se hlavně do jater, ale i jiných orgánů, méně do plic, nebezpečná je CNS. V orgánech vzniká boubel: je to hydatidózní cysta, která pomalu roste léta i desítky let a dosahuje i extrémních rozměrů. Asexuální tvorba

Klinika: často jde o náhodné zjištění (například u cystického útvaru v játrech na ultrazvuku), jindy vyvolává cysta tlakové příznaky. Prasknutí cysty do tělní dutiny (peritoneum) může vést až k anafylaktickému šoku a současně proběhne sekundární rozsev v dutině břišní.

Diagnóza: podezření vznikne po vyšetření rtg, ECHO, obsah a počet komor cysty upřesní CT nebo MRI. Sérologie je prováděna v národní referenční laboratoři.

Terapie: chirurgická resekce musí být zajištěna albendazolem, mebendazolem. Konzervativní terapie inoperabilních cyst například v CNS je prakticky doživotní. V některých zemích (Turecko, Olmerzi) je problém řešen jinak (do každé jednotlivé cysty je nabodnuta jehla, odsána trocha obsahu a nahrazena sklerotizačním roztokem, cysty pak regredují v čase).

Schistosomiáza

Etiologie: Endemicky se vyskytující dvoupohlavní červ

Vývojový cyklus a patogenese: Samička červa klade vajíčka do žil střeva či močového měchýře, vajíčka vyvolávají chronický lokální zánět ve střevě, ale i v orgánech, kam embolizovala. Tak také proniknou sliznicí do stolice nebo moči a jsou vyloučena. Ve vodě se uvolní obrvená larva (*miracidium*), jež invaduje do plže teplých sladkých vod, tam se vyvine invazivní bičíkatá larva (*cerkárie*), jež invaduje pokožkou do těla. Při této invazi vzniká lokální zánětlivá reakce zvaná cercáriová dermatitis. Následuje migrace do cílového orgánu, zraní červů a kopulace. (16/26)

Původce: je dvoupohlavní červ, má 2 přísavky. Sameček je větší, má gynekoformní rýhu a 2 pohlavní spikuly. Do rýhy se zanoří vlasovitá samička, trvale kopuluje a klade vajíčka.

***S. haematobium*:** (16/27) cílovým orgánem je močový měchýř. Z něj se uvolňují vajíčka a působí to příměs krve v moči. Zvlášť důležité je povodí Nilu, lidé tam věří na „menstruaci chlapců“, jako známku jejich zralosti.

S. mansoni a intercalatum má za cílový orgán střevo. Vyskytuje se v Africe a Jižní Americe. Významný pro nás je velký výskyt na středoafričských jezerech (Malawi), která jsou nyní turisticky atraktivní pro Evropany. Reakce na embolizovaná vajíčka může být nejen v játrech (chronická hepatitis), ale i v jiných orgánech, například v gynekologické oblasti, kde byl již vzniklý zánět zaměněn za nádor.

S. japonicum se vyskytuje na dálném východě (Japonsko, Čína, Filipiny). Kromě popsaného má zvláštnost, takzvanou Katayama disease, což je reakce v době migrace červů plicemi: akutní syndrom s horečkou, podobný sérové nemoci až anafylaktická reakce.

ID: 4-14 týdnů

Klinika: Invaze cercárií do kůže vyvolává cercáriovou dermatitidu (16/28), tu ale mohou vyvolat i jiné druhy schistosom, nepatogenních pro člověka. Migrace červů plicemi může vyvolat respirační příznaky, u japonské schistosomy jsou častější celkové projevy Katayama disease (viz výše). V době pohlavní dospělosti červů je produkce vajíček a embolizace do orgánů důvodem vzniku zánětu s tvorbou granulomů. To se projevuje eosinofilií, při rozvoji jaterního zánětu zvětšením jater, sleziny, zvýšením transamináz. Tíže a po létech (u japonské schistosomózy rychleji) přijdou následky: fibroproduktivní změny orgánů: cirhóza jater, fibróza plic. Mohou být i změny dalších orgánů a chronický zánět může vést až k nádorovému bujení. (16/24)

Diagnóza: Zásadní je cestovatelská anamnéza (koupání ve sladké vodě v tropech). Cercáriová dermatitida je významným upozorněním, po ní by opakovaně měl proběhnout odběr

sérologie do NRL a stolice (mikroskopie na vajíčka). Sérologie bývá v době dermatitidy ještě negativní.

Terapie: praziquantel

Význam klinické a laboratorní diagnózy: Včasnou diagnózou v tomto smyslu rozumíme průkaz průniku schistosom do těla metodou sérologie, nebo již produkci vajíček do střeva a moči. V této době nasazená léčba snižuje pravděpodobnost masivní produkce vajíček a následných pozdních fibroproduktivních změn a orgánového poškození. Zvyšuje tak pravděpodobnost uzdravení nemocného.