

Sepse, endokarditidy, systémové virózy, neuroinfekce

Etiologie a diagnostika sepsí a
endokarditid, odběry a
interpretace nálezů

Infekční hepatitidy a AIDS

Etiologie a dg. purulentních
meningitid

Etiologie a dg. virových infekcí
CNS a boreliózy



Mikrobiologie a imunologie – BSKM021p + c

Téma 3A (pro PA)

Ondřej Zahradníček

Dnes nás čekají

- **Infekce krevního řečiště (IKŘ)** – sepse a endokarditidy
- **Virové systémové infekce** – hepatitidy a AIDS
- **Neuroinfekce** – meningitidy, encefalitidy a meningoencefalitidy

Ve všech případech jde o infekce mnohem vzácnější, než např. respirační. Jsou však velmi závažné a i dnes s sebou nesou riziko úmrtí, popř. trvalých následků (chronické hepatitidy, neuroinfekce)

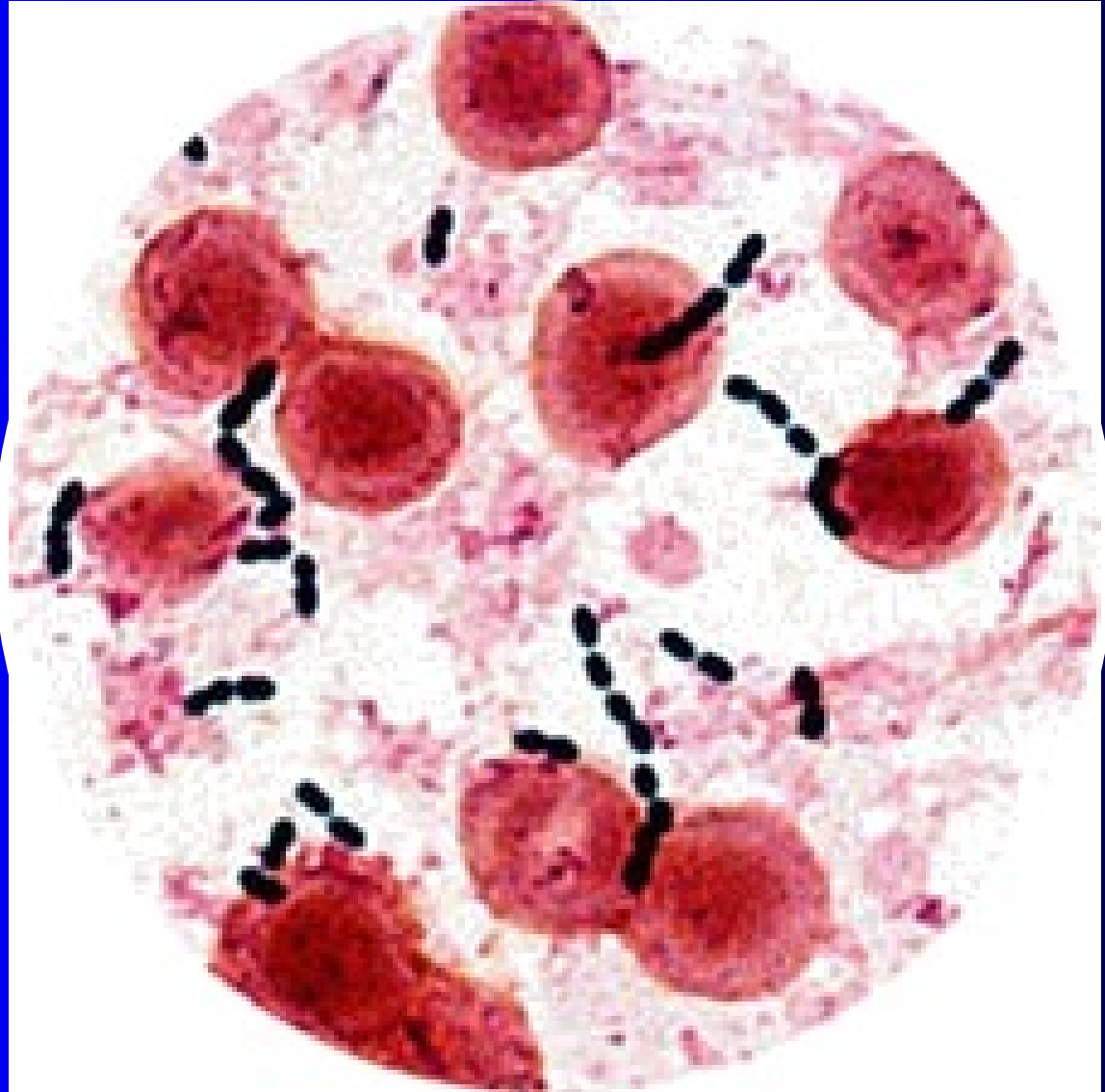
Infekce krevního řečiště

- **Sepse** postihují krevní řečiště jako takové, zároveň jsou to systémové infekce postihující celý organismus. Mohou být primární (např. u tyfu) nebo sekundární (katetrové sepse, urosepse)
- **Endokarditidy** s předchozími těsně souvisejí, ale kromě přítomnosti mikroba v krvi je zde těsnější vazba na nitroblánu srdeční, obvykle v případě, že je narušena nějakým předchozím onemocněním (revmatická horečka, implantát)

Důležité pojmy

- **Sepse** je komplexní pojem, zahrnující mikrobiologickou stránku (přítomnost bakterií v krvi), ale také a především klinický stav organismu – rozvrat vnitřní rovnováhy
- **Bakter(i)émie** je pouhé konstatování přítomnosti bakterií v krvi, bez hodnocení jejich klinického významu. Transientní bakteriémie nastává i za fyziologických okolností či při šíření některých infekcí v rámci organismu
- **Pseudobakter(i)émie** je situace, kdy hemokultivace je pozitivní bez skutečné přítomnosti bakterií v krvi. Probereme dále.

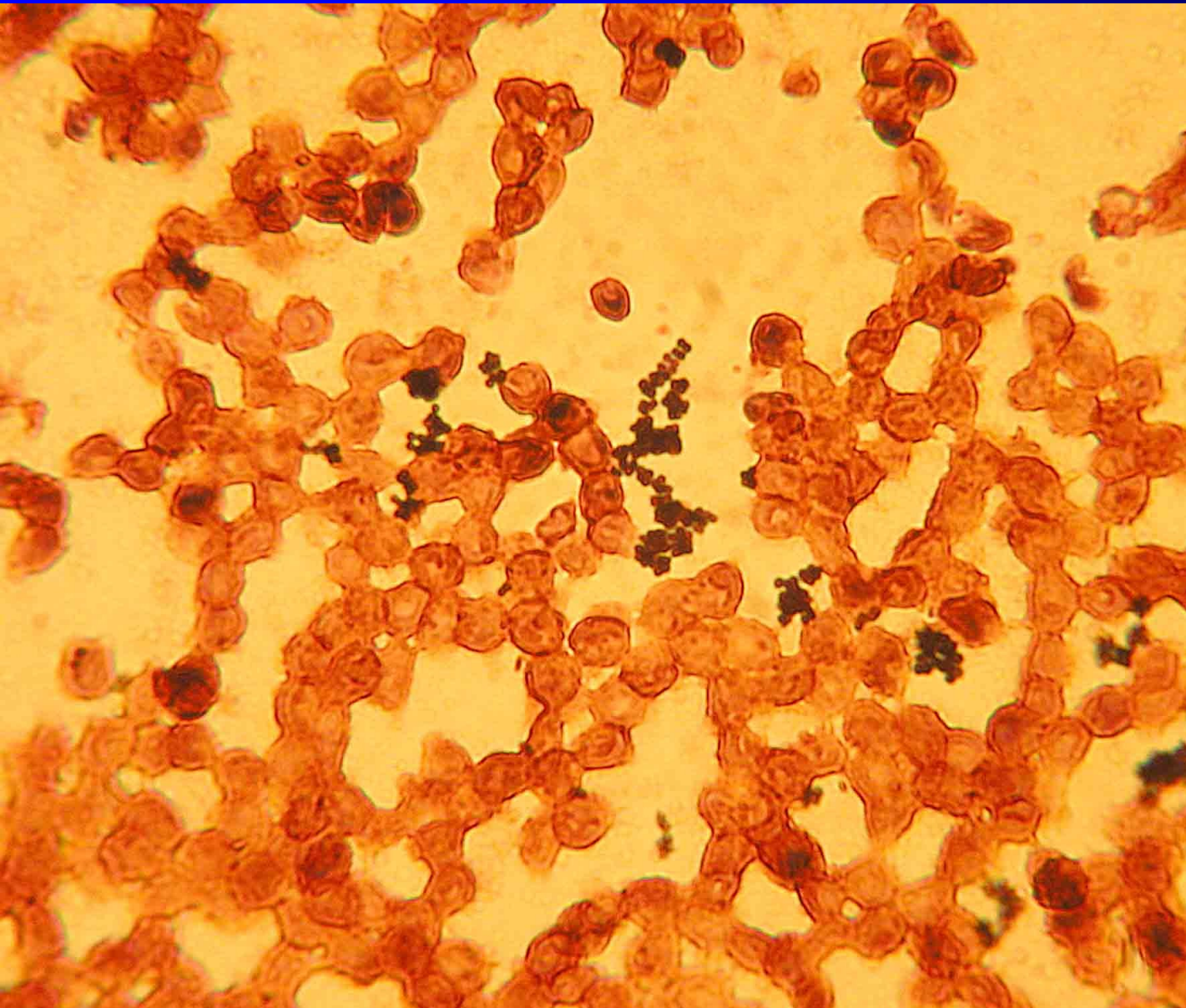
Enterococcus faecalis v hemokultuře



Druhy sepsí

- **Primární sepse** – některé bakterie mají sepse „v popisu práce“, třeba tyfové salmonely nebo do jisté míry i meningokoky
- **Sekundární sepse** – sepse následující po předchozím postižení nějakého orgánu
- **Zvláštní typy sepsí:**
 - **urosepsy** – sepse při onemocnění ledvin
 - **katetrová sepse** jako nozokomiální onemocnění (většinou působí stafylokoky)

Stafylokoky v hemokultuře



Sepse – klinický obraz

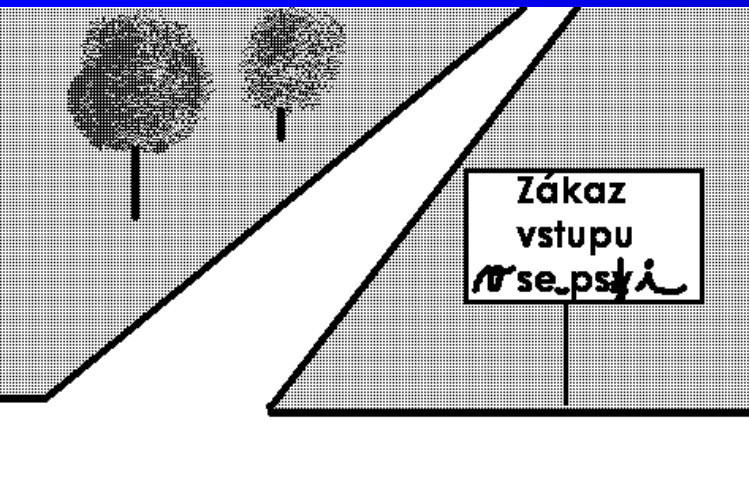
- nestabilní **tělesná teplota**
- porucha **svalového tonu**
- **nesnášenlivost stravy, průjem**
- **poruchy dýchání** – zrychlené, nepravidelné, dechové pausy, selhání
- **poruchy krevního oběhu** – zrychlený či zpomalený puls, pokles TK, apod.
- **často** žloutenka, hyper/hypoglykemie, metabolický rozvrat, krvácení, nervové příznaky apod.

Nejčastější původci sepsí

- **Dnes patří k nejběžnějším** stafylokoky, enterokoky, enterobaktérie, gramnegativní nefermentující tyčinky, popřípadě kvasinky (fungémie)
- **„Klasičtí původci“** (tyfové salmonely, meningokoky, pneumokoky) jsou dnes méně častí

Další k sepsím

- **Diagnostika:** biochemické markery, hemokultury, transesofageální echo (diagnostika endokarditidy) apod.
- **Mikrobiologická dg.** – hemokultury
- **Léčba:** zajištění funkcí organismu plus likvidace původce antibiotiky



Hemokultury – odběr krve

- Jedná se o **nesrážlivou krev**, principiálně zcela odlišné vyšetření než vyšetření serologická
- Dnes zpravidla odběr do **speciálních lahviček** pro automatickou kultivaci
- Nutno odebrat **dvě, ale ještě lépe tři hemokultury** při vzestupu teploty
- Ideálně **pokaždé z nového vpichu**, nebo aspoň jedna venepunkce + centrální žíla + periferní žíla (odlišení bakteriémie od kolonizace vstupu)

Zásady odběru krve

- **Odebírat asepticky!!!** Nejen kvůli pacientovi, ale i kvůli vzorku. Nestačí očistit kůži benzinem, nutná desinfekce
- **Desinfekci nechat působit dostatečně dlouho**, u alkoholových prostředků do zaschnutí (nechat skutečně zaschnout)
- **Nejlépe použít tři stejné hemokultivační nádoby**. Případně doplnit např. jednou anaerobní
- **Hemokultury popsat**, nezapomenout na čas odběru a místo odběru (CVK, flexila, odpich)

Pseudobakteriémie – příčiny

- **Nevhodně provedený odběr**, nedostatek asepse při odběru krve
- **Odběr pouze ze zavedených vstupů** (zachytí se bakterie kolonizující vstup, která však nemusí být původcem skutečné bakteriémie, natož sepse)

Jak zamezit pseudobakteriemií – I

- Odebírat hemokultury **cíleně**, když je přítomnost bakterií v krvi pravděpodobná, naopak neodebírat „z rozpaků“ když je indikováno jiné vyšetření
- Odebírat hemokultury **v dostatečné kvantitě**: jedna je k ničemu, i dvě jsou málo, tři je optimum
- Odebírat hemokultury **z vhodných míst**: nejméně jednu z nové venepunkce, ideálně tři venepunkce plus odběr z žilního katetru
- Odebírat hemokultury **ve vhodnou chvíli**, u septických stavů typicky při vzestupu teploty

Jak zamezit pseudobakteriémii – II

- Odebírat hemokultury **správně**, velmi důležité a často opomíjené je dodržení aseptického odběru (desinfekci nechat doopravdy zaschnout)
- Odebírat hemokultury **do správné soupravy**: zpravidla není důvod posílat aerobní a anaerobní, není-li skutečné podezření na anaeroby. Odběr do lahviček s aktivním uhlím je nutný přinejmenším tam, kde je pacient již zaléčen antibiotikem
- Doprovodit hemokultury **dobře vyplněnou průvodkou**: nutné je nejen datum, ale i čas odběru – pro interpretaci nálezu

Jak zamezit pseudobakteriémii – III

- U podezření na **kontaminovaný cévní katetr** se katetr mění. Starý katetr nevyhazujeme, nýbrž pošleme na bakteriologii. Dnes již existují metody schopné odhadnout, zda jde o skutečné osídlení katetru či náhodný nález
- Totéž samozřejmě platí pro **jakékoli implantáty, které se vyjímají z těla** – jejich mikrobiologické vyšetření může přinést podstatnou informaci pro další léčbu

Druhy kultivačních nádobek

- Existují **různé typy** podle toho, které mikroby mají být především zachyceny (aerobní, anaerobní, kvasinky)
 - **Některé nádobky obsahují aktivní uhlí.** Jsou určeny ke kultivaci krve pacientů, kteří už berou antibiotika (klasická lahvička by mohla dát falešně negativní výsledek – antibiotikum by potlačilo růst)
- Nejběžnější jsou aerobní standardní, aerobní s uhlím a anaerobní s uhlím.**

Příklady nádobek na hemokultivaci



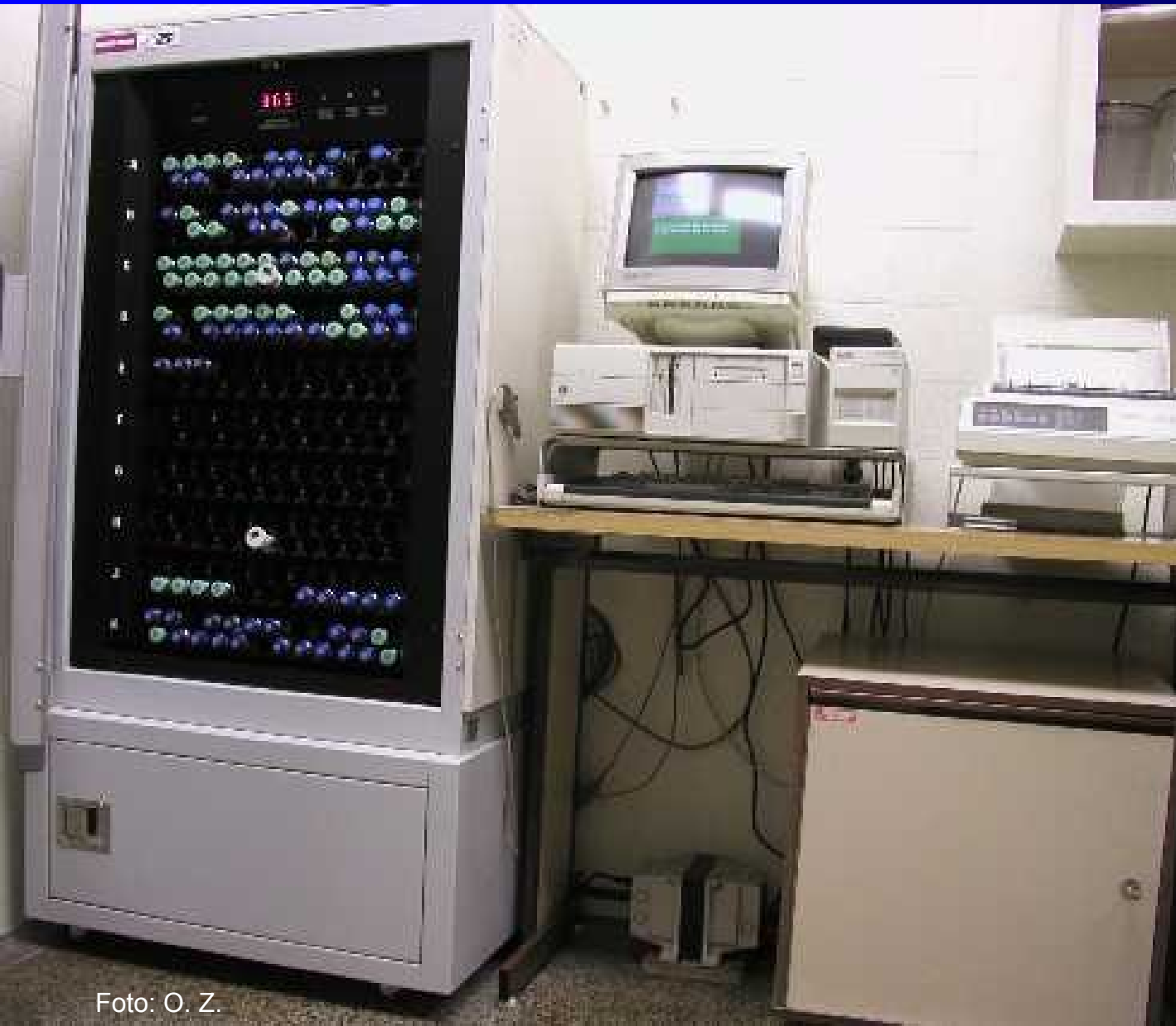
Fungování kultivátorů

- **Kultivátor, napojený na počítač,** automatický udržuje optimální podmínky kultivace, a zároveň vyhodnocuje stav nádoby a indikuje případný růst (např. změna tenze CO_2)
- Růst je **zvukově a opticky signalizován. Pokud ani po týdnu nic neroste,** signalizuje to přístroj také (je třeba expedovat negativní výsledek)

Automat na hemokultury



Hemokultivační automat otevřený



Zvláštní případy sepsí

- **Katetrové sepse** jsou typickou nemocí moderního věku. Přibývá pacientů se zavedenými žilními, případně arteriálními katetry, případně jinými cizími tělesy
- **Fungémie** – přítomnost kvasinek v krevním řečišti. Klinicky jsou téměř neodlišitelné od bakteriálních sepsí, až při kultivaci se zjistí, že v krvi není bakterie, ale kvasinka

Endokarditidy

- Jsou to **záněty nitroblány srdeční**. Postihují většinou výstelku srdečních chlopní
- **Akutní se projevují jako sepse**. Původcem bývají zlaté stafylokoky, hemolytické streptokoky aj.
- **Endocarditis/sepsis lenta** (loudavý zánět srdeční nitroblány) – vegetace na chlopních bývá větší, ale nenastává tak rychlé zhoršování stavu
- **Bakterie vniknou do organismu** a zpravidla musí zároveň narazit na vhodný terén (chlopeň poškozená revmatickou horečkou nebo s chlopenní náhradou, narkomani)

Původci endokarditid

- **Bez přítomnosti umělých materiálů**
 - Ústní (viridující) streptokoky 40 %
 - Enterokoky 30 %
 - Stafylokoky (hlavně koag. neg.) 20 %
 - Ostatní 10 %
- **Při umělém materiálu v krevním řečišti**
 - Stafylokoky jsou na prvním místě

Infekční hepatitidy a AIDS

- **Systemové infekce** jsou takové, které nepostihují jen určitý orgán, ale celý organismus
- **Typickým příkladem** jsou infekční hepatitidy a AIDS
- **Infekční hepatitidy** sice postihují primárně játra, ale jde o postižení celého organismu
- **AIDS a jeho předstupně** postihují buněčnou imunitu → ovlivňují celé tělo

Infekční hepatitidy

Typ	NA	Přenos	Chronicita?
VHA	RNA	Fekálně-orální	Ne
VHB	DNA	Sexuální, krví	Ano
VHC	RNA	Krví, snad sexuální	Ano
VHD	RNA	jako B	Ano
VHE	RNA	Fekálně-orální	Asi ne

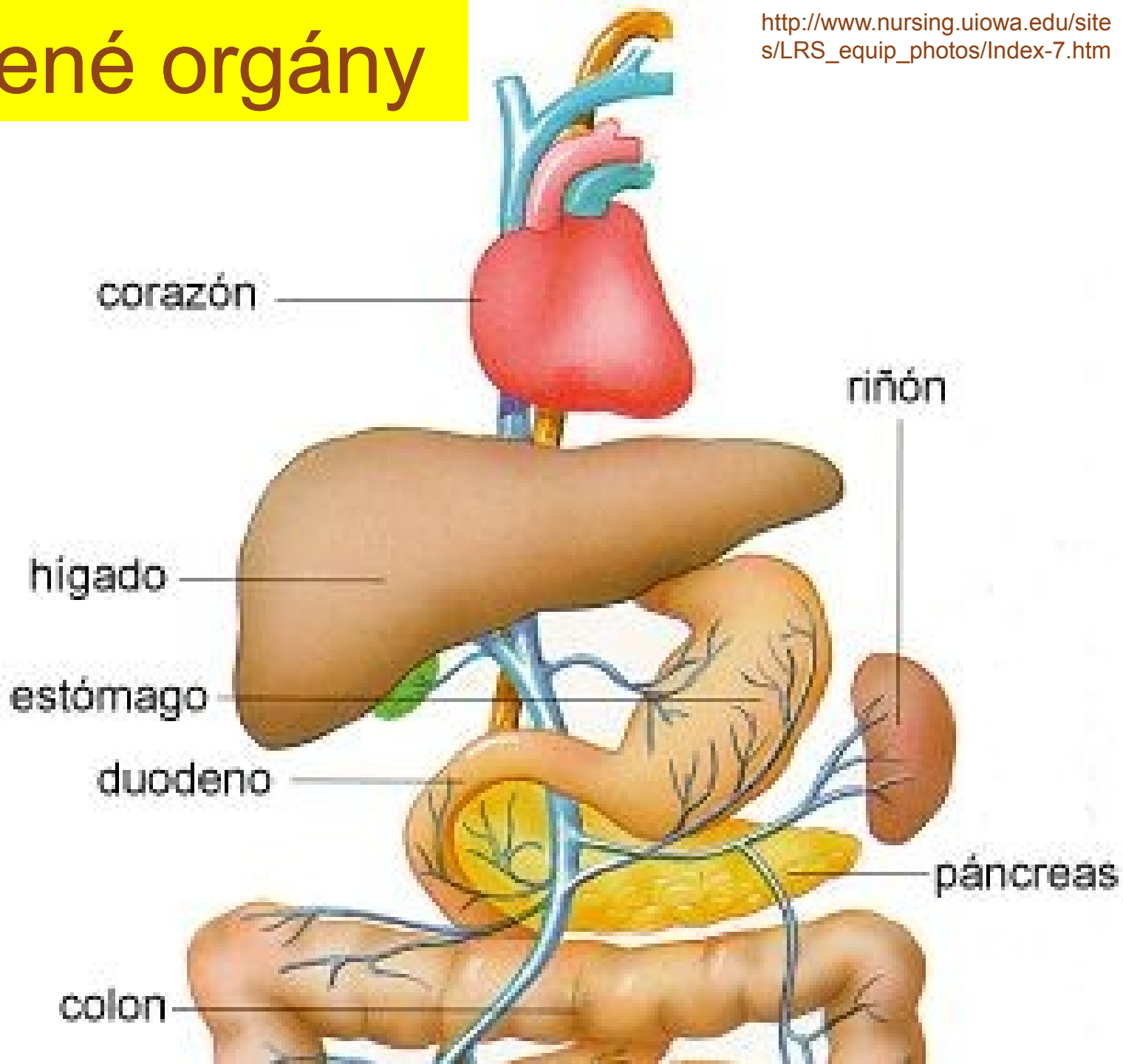
Viry hepatitid

- Existuje pět hlavních typů virových hepatitid VHA až VHE, které způsobují viry HAV až HEV. Každý patří do jiné skupiny, **většina jsou RNA viry, ale virus hepatitidy B je DNA virus**
- **VHA a VHE** (pomůcka: samohlásky) se přenáší **fekálně orální cestou** (ruce), **nepřecházejí do chronicity**
- **VHB, VHC a VHD** – přenos **krví, popř. sexuální** (u VHC spíše nevýznamný), **přecházejí do chronicity**

Hepatitidy

- Jde o infekční **záněty jater**, lidově zvané žloutenky. Je ovšem nutno odlišit žloutenku jako přenosné virové onemocnění a žloutenku jako příznak, který je přítomen nejen při hepatitidě, ale i např. při obstrukci žlučových cest kameny
- **Pacient** má horečky, trávicí potíže, může být přítomno zežloutnutí skléry či kůže, změna barvy moče a stolice atd. Hepatitidy B, C a D mohou přecházet do chronicity, a někdy i být prekancerózou

Postižené orgány



Pacienti se žloutenkou



<http://www.gihealth.com/images/imgJaundiceBig.jpg>



medicine.ucsd.edu/Clinicalimg/skin-jaundice.html

Diagnostika (kromě hepatitidy B)

- **HAV.** Stanovujeme metodou ELISA anti-HAV IgM s IgG, nebo IgM a celkové protilátky
- **HCV.** Rovněž stanovujeme IgM a IgG protilátky metodou ELISA, dále se používá PCR
- **HDV.** Prokazuje se delta antigen (HDAg), protilátky (anti-HD) či virová RNA PCR
- **HEV.** Opět průkaz IgM a IgG protilátek metodou ELISA, ve výzkumu je PCR

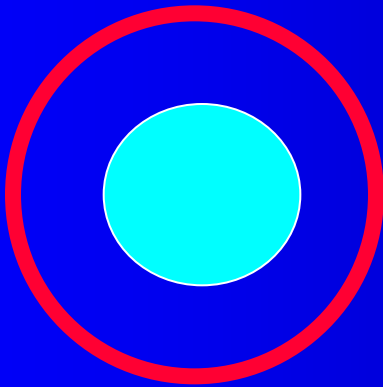
HAV 😊



Zvláštnosti viru hepatitidy B

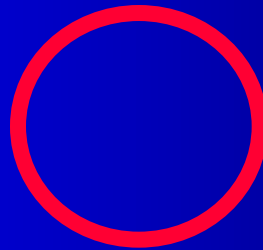
- Ve středu virionu hepatitidy B je **nukleokapsida**, kde je umístěna DNA a bílkoviny. Významné jsou dvě dřeňové bílkoviny, které mají povahu antigenů: HBcAg a HBeAg
- Kromě toho má virus **obal**, který je zčásti tvořen dalším antigenem: HBsAg
- HBsAg je nadprodukován, takže v krvi kolují i **prázdné obaly**
- Do prázdného HBsAg může proniknout také delta agens – původce hepatitidy D

Virus hepatitidy B



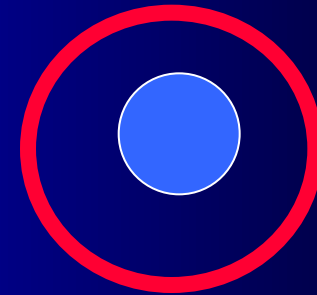
Kompletní
virion
(Daneho
tělísko)

42 nm



Pouhý
prázdný
HBsAg

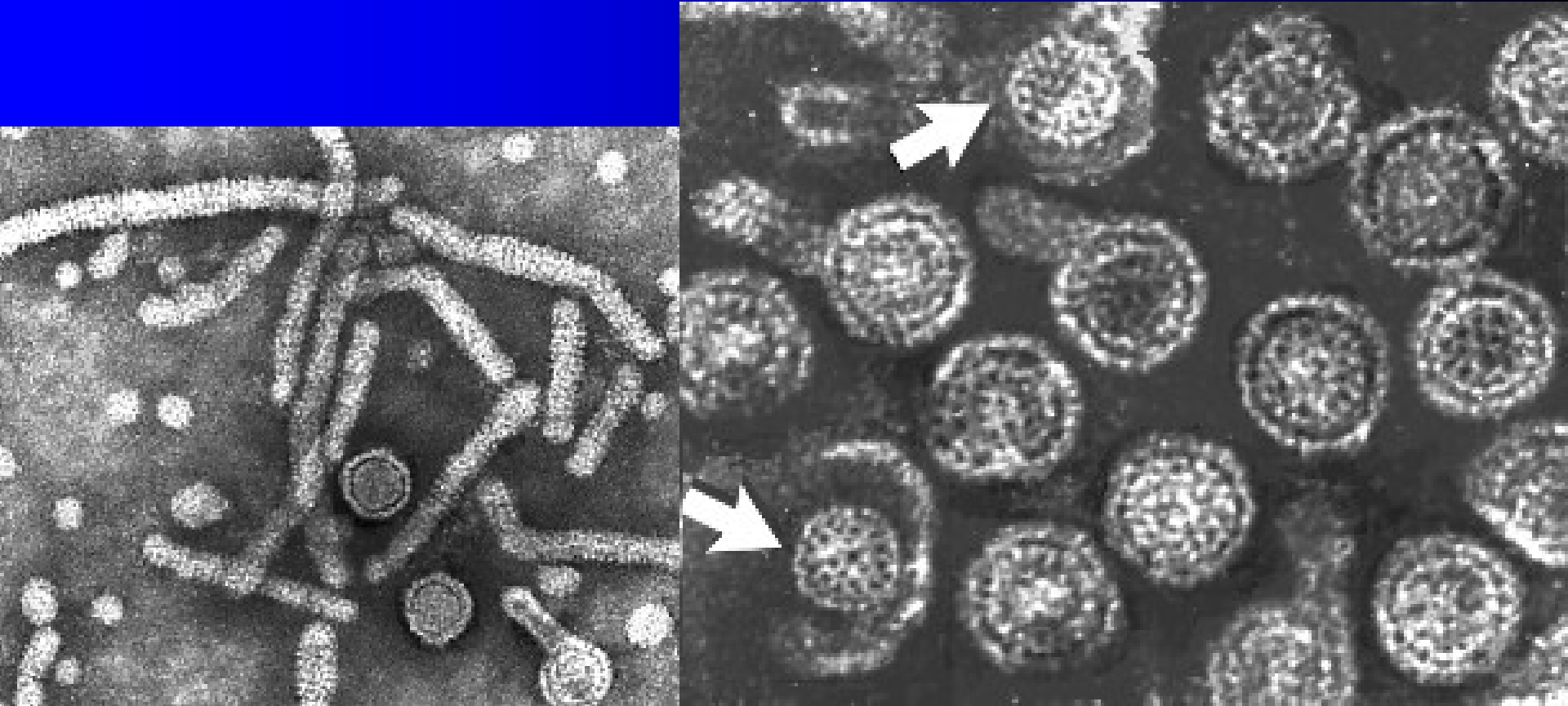
22 nm



HBsAg,
uvnitř delta
agens
(VHD)

35 nm

Kompletní viriony a prázdné HBsAg



www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/hepb.html

Diagnostika HBV

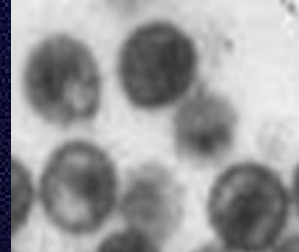
- HBV má **tři pro diagnostiku významné antigeny**. Jen dva z nich však nalézáme v séru: **HBsAg** a **HBeAg**.
- **HBsAg se tvoří v nadbytku**, takže je ho vždy v séru hodně, proto se hodí pro screening
- Protilátky naopak můžeme stanovovat proti všem třem z nich: **anti-HBs**, **anti-HBe** i **anti-HBc**.
- Diagnostiku případně doplní **PCR**, průkaz **jaterních enzymů** aj.
- Z kombinace vyšetření plyne interpretace

Prevence a léčba hepatitid

- **Očkování proti hepatitidě B** je nyní součástí normálního očkovacího kalendáře
- **Očkování proti hepatitidě A** je dostupné a doporučené např. i při cestách do jižní Evropy či severní Afriky
- U některých hepatitid se používá léčba pomocí **interferonů**
- Jinak se používají **hepatoprotektiva** (látky chránící játra) a jiná podpůrná terapie

Virus HIV

- Virus HIV existuje ve **dvou typech** s tím, že většinu infekcí způsobuje první typ viru
- Virus postihuje především **buněčnou imunitu**
- Po nespecifické **primární infekci** nastává dlouhé období, kdy se „nic neděje“.
- Poté se vyvíjí **PGL, ARC** (předstádia AIDS) a nakonec vlastní **AIDS**
- AIDS nemá vlastní příznaky. Příznakem nemoci jsou **oportunních infekcí** (toxoplasmóza, pneumocystóza, různé mykózy aj.) a **nádorů**
- **Přenos krví, pohlavní a z matky na dítě**



env
Surface Glycoprotein SU
gp120

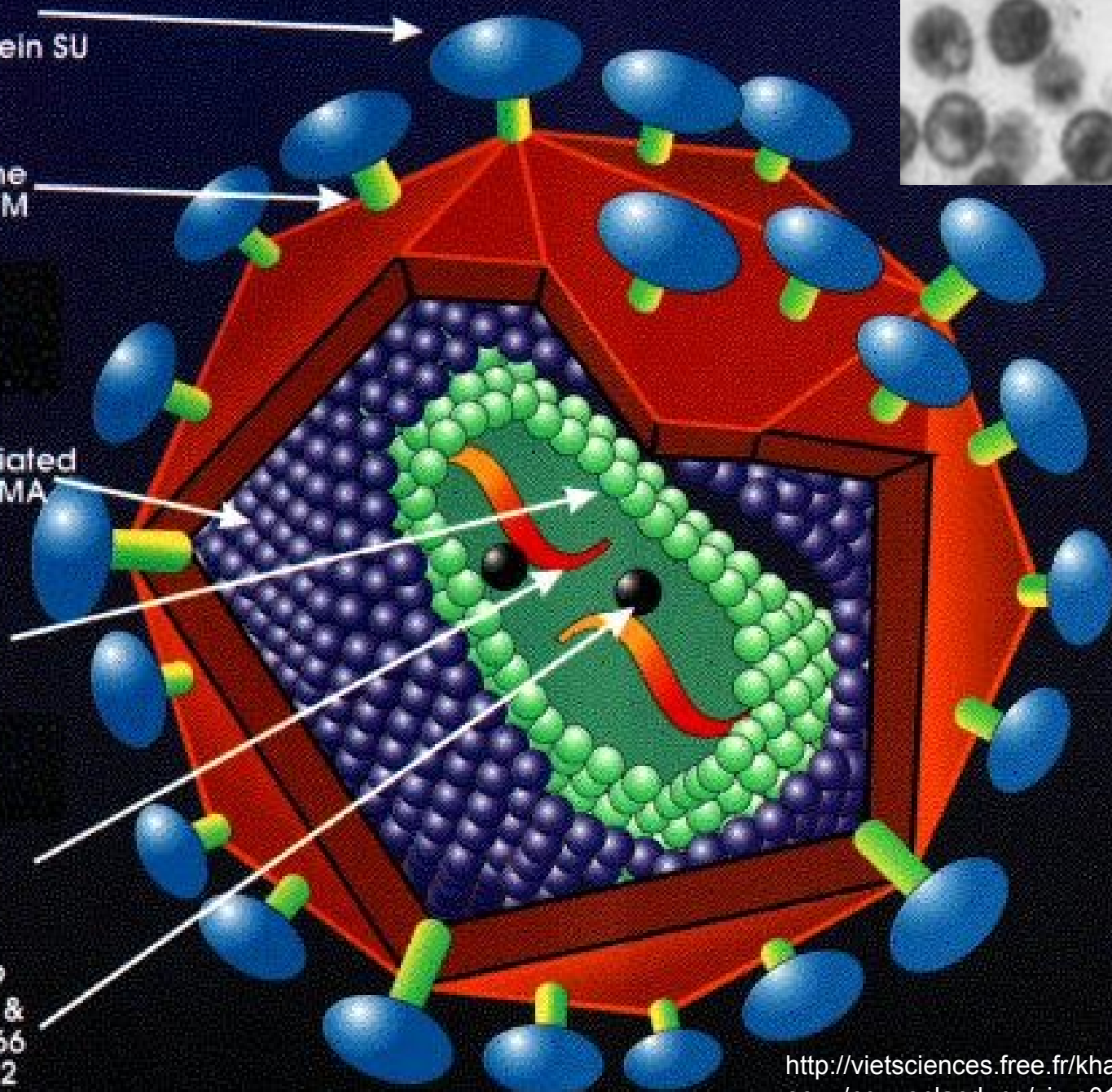
env
Transmembrane
Glycoprotein TM
gp41

gag
Membrane Associated
(Matrix) Protein MA
p17

gag
Capsid CA
(Core Shell)
p24

RNA
(2 molecules)

pol
Protease PR p9
Polymersase RT &
RNAse H RNH p66
Integrase IN p32



Diagnostika a léčba

- **Prokazují se protilátky** proti obalovým glykoproteinům pomocí ELISA testů. Pokud výsledek vyjde jako pozitivní, pošle se vzorek séra do referenční laboratoře, která výsledek ověří western blottem
- **Přímý průkaz** lze provádět pomocí PCR. Izolace viru je dnes již možná, ale velmi náročná a běžné se neprovádí
- K **léčbě** se dnes již používají desítky antivirotik, např. zidovudin, didanosin, zalcitabin. Na jejich vývoji se podílí dr. Holý z Česka

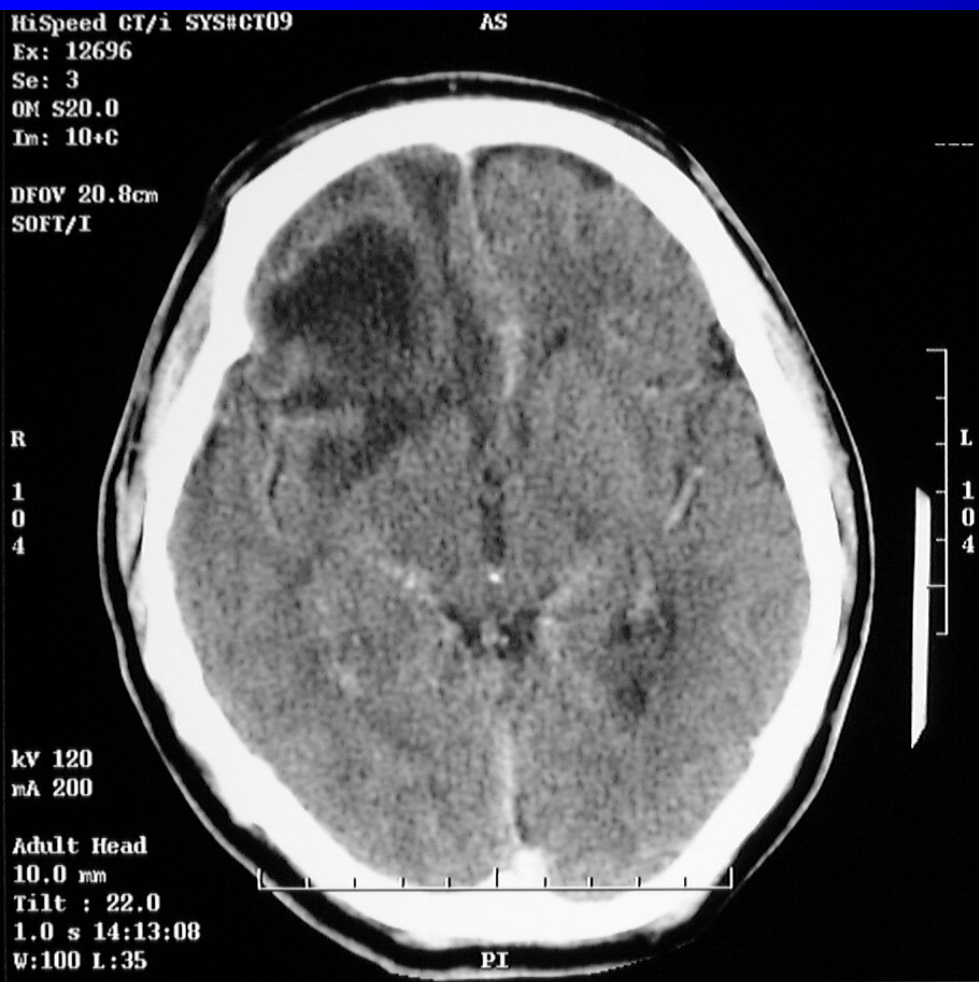
Infekce nervového systému

- Postižení **periferních nervů** (viry prostého a pásového oparu)
- Infekce **centrálního nervového systému**
- Významné jsou i infekce, které **nepostihují přímo nervový systém**, ale vyskytují se např. mezi lebkou a mozkiem

Druhy infekcí CNS

- **Hnisavé záněty mozkových blan** (meningitidy) akutní a chronické
- **Mozkové abscesy** (hnisavé útvary)
- **Basilární meningitida** (na bazi lební, tuberkulózní původ)
- „Aseptické“, většinou **virové meningitidy**
- **Encefalitidy** (záněty přímo mozku)
- **Abscesy a empyémy** pod a nad tvrdou plenou mozkovou a podobně

Mozkový absces



Akutní hnisavé meningitidy

- Ze všech neuroinfekcí jejich léčba nejvíc spěchá. Prvotní je obnova životních funkcí, antibiotická léčba až pak
- **U novorozenců** hlavně *Streptococcus agalactiae*, listerie, enterobakterie
- **U batolat** dříve *Haemophilus influenzae* b, nyní díky očkování klesá
- **U teenagerů a mladých dospělých** meningokok čili *Neisseria meningitidis* (skvrnky na kůži!)
- **U starších osob** *Streptococcus pneumoniae*

Typická vyrážka u meningokokové meningitidy: nemusí být přítomna, ale může být i výrazně prokrvácená



Bakteriologická diagnostika purulentních meningitid

- **Vzorek:** Mozkomíšní mok (Při odběru měřit tlak likvoru a prohlédnout jeho vzhled!)
- **Po přijetí do laboratoře:**
 - mikroskopie (hledají se leukocyty a bakterie)
 - přímý průkaz antigenu ve vzorku likvoru
 - kultivace: obohacené půdy (čokoládový agar)
 - Identifikace kmenů, u meningokoků až na úroveň séroskupiny kvůli očkování
- **Interpretace:** pozor na kožní kontaminaci (koagulasa negativní stafylokoky)

Nejobávanější původce – meningokok

- Meningokok způsobuje meningitidy, ale i sepse a jiné závažné stavy; to vše se týká tzv. **klonálních kmenů**. Jiné kmeny jsou ale docela nevinné a udává se, že asi deset procent populace má meningokoka v krku
- **Seroskupina** (B, C, vzácněji A, W135, Y, Z) nemá větší vliv na závažnost průběhu onemocnění, **je však zásadní z hlediska možnosti očkovat**
- Meningokok se přenáší **těsným kontaktem**. Invazivní **infekci napomáhá narušení sliznice, např. i kouřením** či předchozí virovou infekcí.
- Infekce propukne často tehdy, když je tělo oslabeno **neúměrnou fyzickou námahou po předchozí inaktivitě**

Prevence očkováním

- Očkování není plošné, ale očkují se ohrožené skupiny, např. vojáci ve výcviku nebo mládež, která byla v kontaktu s invazivním kmenem
- U meningokoků **seroskupiny B** je očkování problémem. Antigenní determinanta této skupiny neumožňuje vyvinout proti ní dostatečně chránící vakcínu. Vyvíjejí se ale vakcíny na jiném principu.

Očkovací látky

- Nejsou všechny stejné – staré polysacharidové vakcíny měly horší účinnost než konjugované
- Může být též rozdíl v seroskupinách, proti nimž jsou účinné (A + C nebo A + C + W135 + Y)
- Pro ochranu v našich podmínkách (kdo necestuje) stačí C nebo případně A + C
- Naopak třeba poutníci do Mekky potřebují tu „větší“ vakcínu



Meningokok



<http://www.waterscan.co.yu/images/virusi-bakterije/Neisseria%2520meningitidis.jpg>

Ostatní nevirové neuroinfekce

Chronické meningitidy

- Mnohem vzácnější než akutní.
- *Mycobacterium tuberculosis* (v oblasti báze lebky – takzvaná meningitis basilaris)
- Houby – aspergily, *Cryptococcus neoformans*

Mozkové abscesy

- **U akutních:** smíšená anaerobní a aerobní flóra – stafylokoky a streptokoky.
- **U chronických:** *Mycobacterium tuberculosis*, nokardie, houby, někteří paraziti (boubele).

Spirochetální infekce (borreliosa, neurolyues) jsou průběhem více podobné virovým

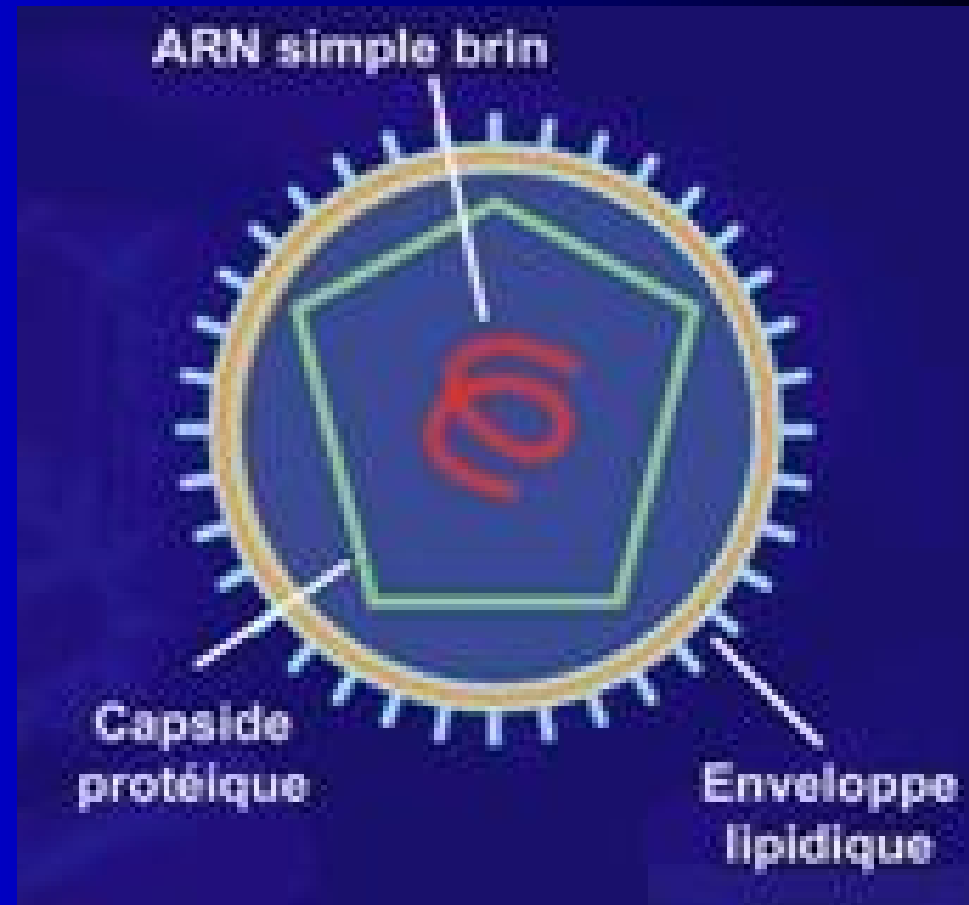
Původci „aseptických“ meningitid

Jsou to meningitidy bez přítomnosti hnisu v likvoru, vesměs způsobené viry, původci jsou například:

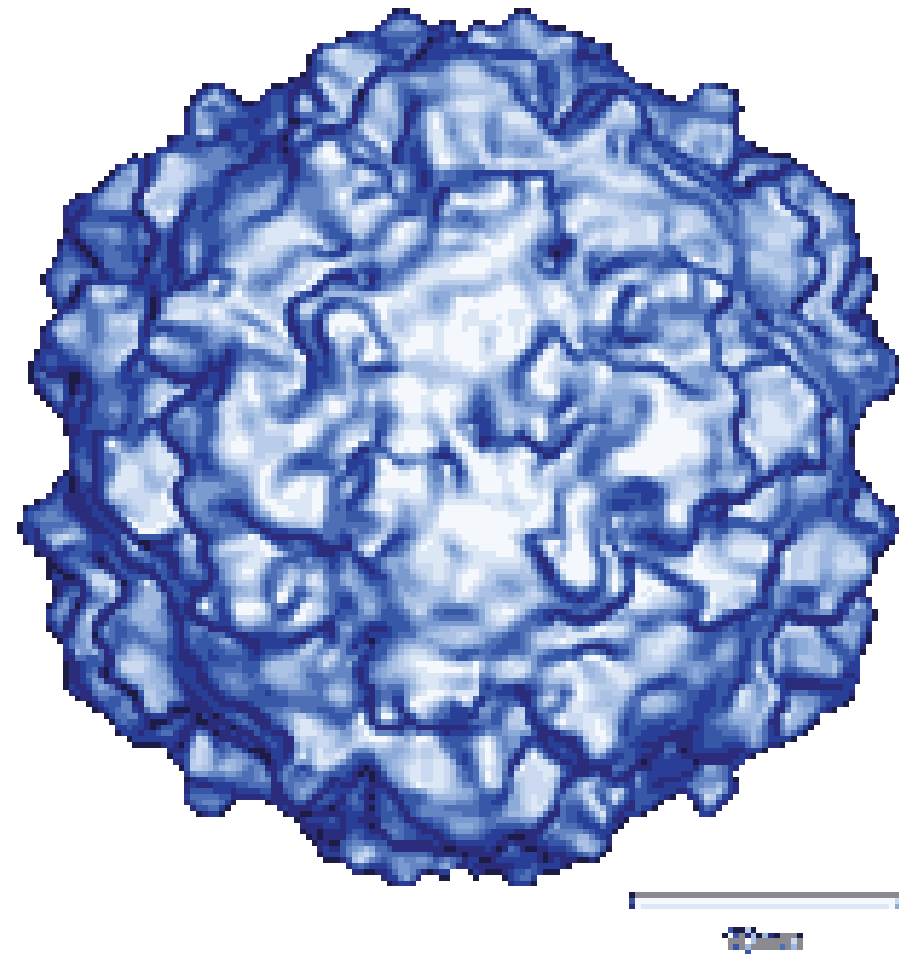
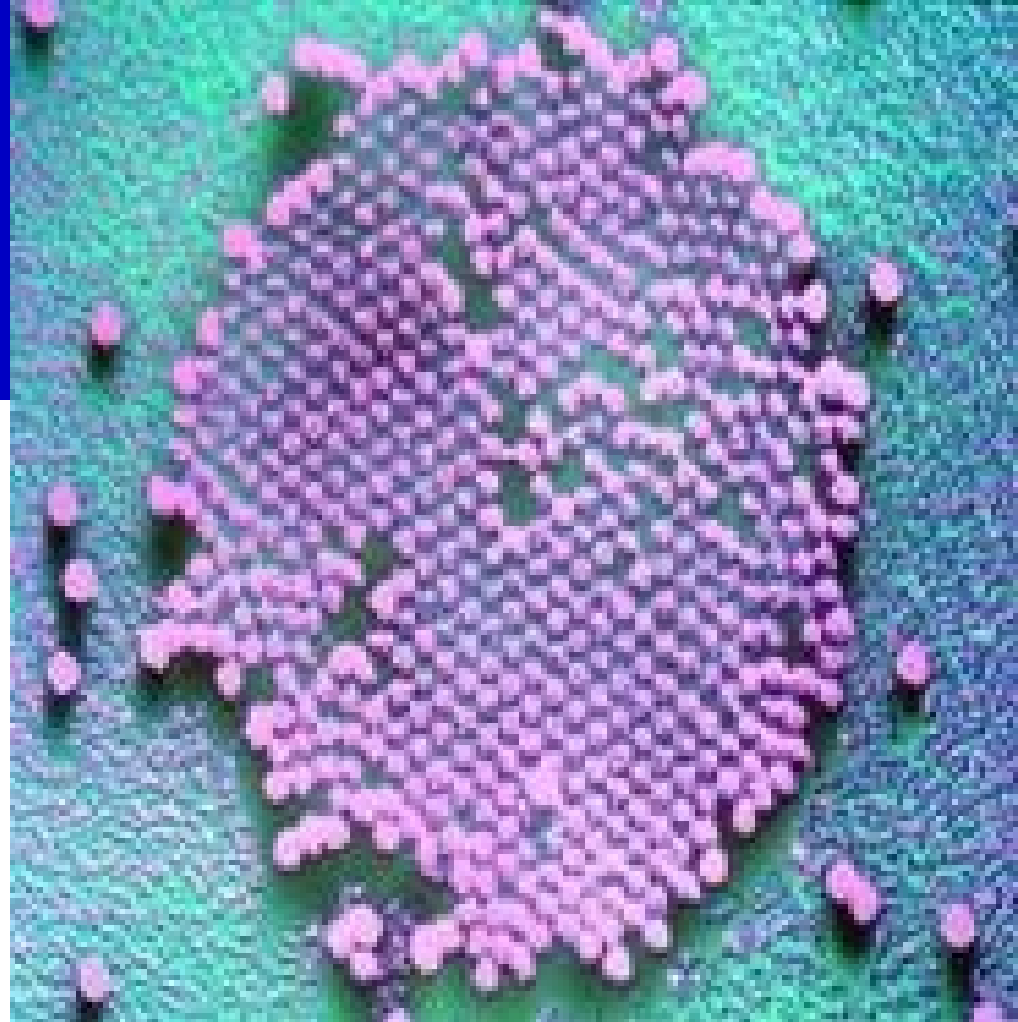
- virus klíšťové encefalitidy
- virus Ťahyňa a další tzv. arboviry (= ARthropod BOrne, přenášené členovci)
- enteroviry: virus dětské obrny, tzv. coxsackieviry, echoviry a další
- viry oparů
- virus vztekliny
- další viry: virus HIV, virus spalniček, virus příušnic aj.
- prionová agens ("nemoc šílených krav")

Nejčastější původci encefalitid

- virus klíšťové encefalitidy (na obrázku)
- virus prostého oparu
- enteroviry
- virus příušnic



Virus dětské obrny



<http://vietsciences.free.fr/khaocuu/nguyenlandung/virus01.htm>

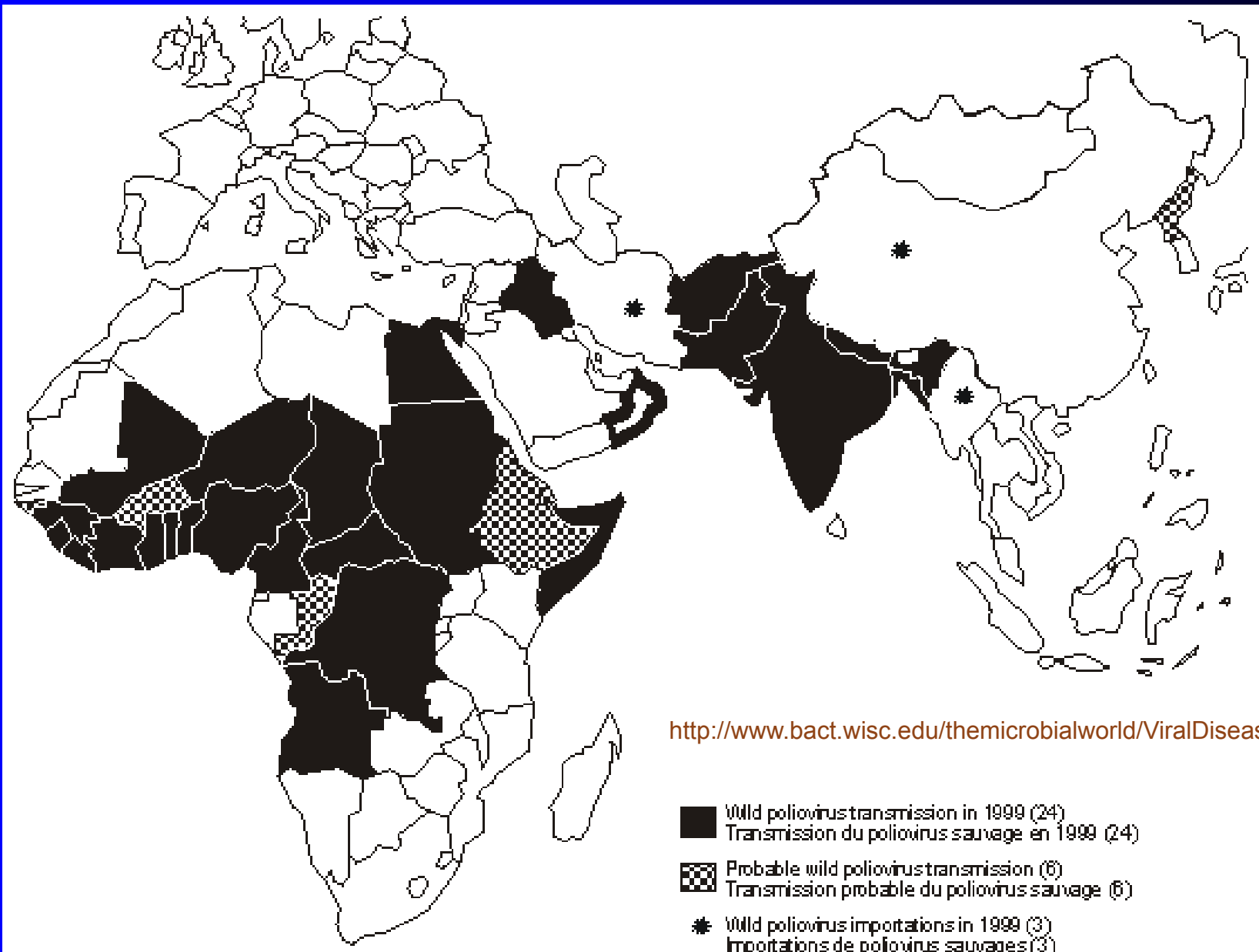
Poliomyelitis accuta anterior



www.bimcbali.com/polio-may-2005.asp

<http://www.henriettesherbal.com/eclectic/thomas/pics/poliomyel-2.jpg>

Kde ještě není eradikována



Diagnostika virových neuroinfekcí

- **Přímý průkaz:** Kultivace virů na tkáňových kulturách a na sajících myšatech; PCR.
- **Nepřímý průkaz:** Dva vzorky krve na „serologii respiračních virů“ – provede se vyšetření protilátek proti nejběžnějším virovým, ale případně i bakteriálním agens.

Léčba a prevence virových neuroinfekcí

Léčba většinou symptomatická (léčí se příznaky)

Specifická prevence – např. očkování proti
klíšťové encefalitidě.

Očkovat proti klíšťové encefalitidě sice lze po celý rok, je ale mnohem lepší absolvovat očkování během zimy, tj. začít už v listopadu či prosinci, na druhou dávku přijít za tři měsíce a na třetí po roce. Jiná (zkrácená) očkovací schémata jsou méně účinná a při letním očkování i riziková

Borreliové neuroinfekce

Borrelie jsou **spirochety**

Charakter infekcí CNS blízký spíše virovým infekcím než bakteriálním.

Borrelia burgdorferi sensu lato = druh „v širším slova smyslu“

Zahrnuje **několik klíč'aty přenášených druhů v užším slova smyslu**

Nejdůležitější: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* a *B. afzelii*.

U nás se vyskytuje hlavně druhá a třetí z nich

Diagnostika borreliózy

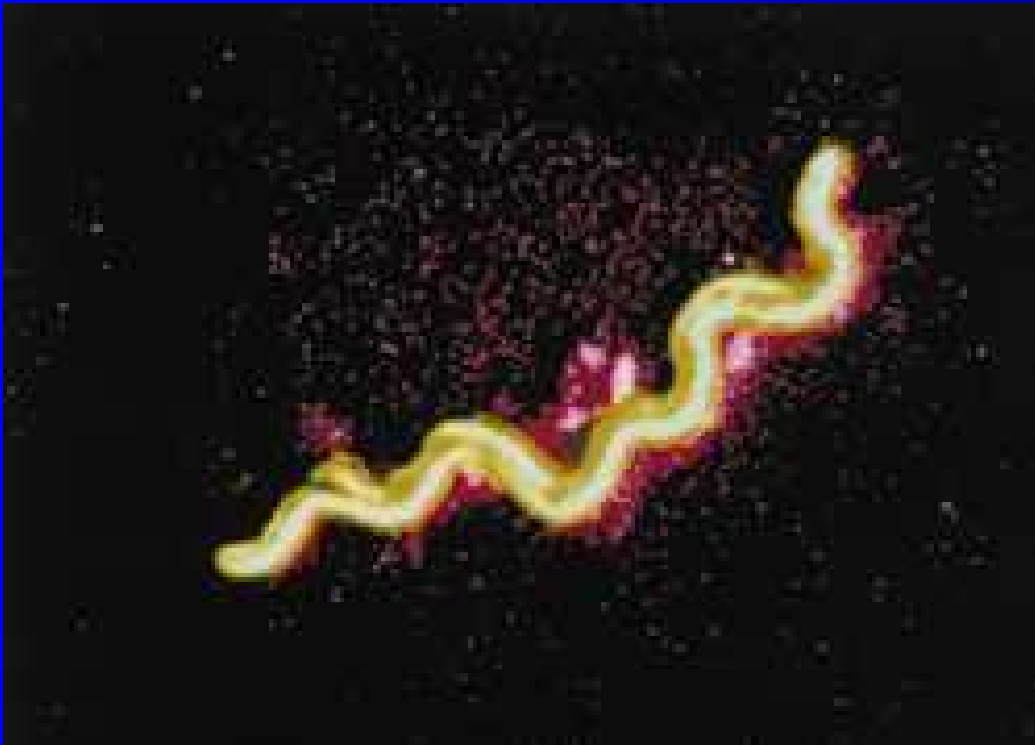
- **Přímá diagnostika – málo používaná**
 - mikroskopie z krve pomocí zástinové či fluorescenční mikroskopie
 - kultivace tak obtížná, že se nepoužívá.
 - PCR se používá u neuroborreliózy

Základem je ale

- **Nepřímý průkaz – serologie**
 - základní vyšetření pomocí ELISA
 - konfirmace pomocí Western blottingu.
 - nelze tak docela spoléhat na IgG a IgM protilátky

Léčba borreliózy

- Zde je **rozdíl oproti virovým neuroinfekcím**: dají se používat **antibiotika** (v prvním stádiu penicilin či doxycyklin, ve druhém ceftriaxon či doxycyklin, ve třetím doxycyklin či jiná)



Prionová onemocnění CNS

- Priony jsou **přenosné bílkovinné částice** (proteinaceous infectious particles). Za prionovou hypotézu obdržel Stanley Prusiner Nobelovu cenu za rok 1997
- Způsobují nemoci zvané **přenosné spongiformní encefalopatie**. Patří sem choroba scrapie u ovcí, dále „nemoc šílených krav“ čili bovinní spongiformní encefalopatie (BSE) u krav a Creutzfeldova-Jakobova choroba (CJD) a nemoc kuru u člověka.
- *Jedna z variant BSE možná vede ke vzniku CJD, ale není to dodnes potvrzeno.*

Epidemiologie, prevence a léčba

- Vzhledem k možnému přenosu z krav existují přísná **veterinární opatření**, týkající se chovů krav, kde se vyskytla BSE, ale i obecných opatření (zákaz zkrmování masokostní moučky)
- Prionové částice jsou velmi **odolné**. Při autoklávování by se muselo použít prodloužené expozice, aby byla sterilizace dostatečná
- **Léčba** je zatím ve stádiu výzkumů

Děkuji za pozornost

