

Sepse, endokarditidy, systémové virózy, neuroinfekce

Infekce krevního řečiště

Infekční hepatitidy a AIDS

Purulentní meningitidy

Virové infekce nervového
systému, lymeská
borelióza



Mikrobiologie a imunologie – BSKM021p + c

Týden 11

Ondřej Zahradníček

Obsah této prezentace

Úvod, mikroby v krvi

Bakteriální infekce krevního řečiště

Diagnostika a léčba sepse

Endokarditidy

Hepatitidy

HIV

Neuroinfekce – úvod

Akutní hnisavé meningitidy

Ostatní neuroinfekce

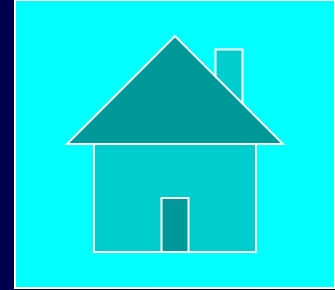
Úvod, mikroby v krvi

Dnes nás čekají

- Bakteriální a houbové **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)

Přítomnost mikrobů v krvi



- V krvi jsou **za normálních okolností** bakterie přítomny nanejvýš přechodně (dostanou se tam např. při čištění zubů). V srdeční tkáni a v endotelu cév by neměly být samozřejmě vůbec.
- Pojem „infekce krevního řečiště“ (IKŘ) se používá zpravidla pro **bakteriální**, případně **mykotické** (kvasinkové) infekce
- **Virémie** (přítomnost virů v krvi) je součástí různých virových nemocí, zejména hepatitid a HIV infekce (bude probráno v další části této prezentace)
- Mezi **krevní parazity** patří malarická plasmodia, trypanosomy a filárie (viz parazitologická přednáška)

Bakteriální infekce krevního řečiště

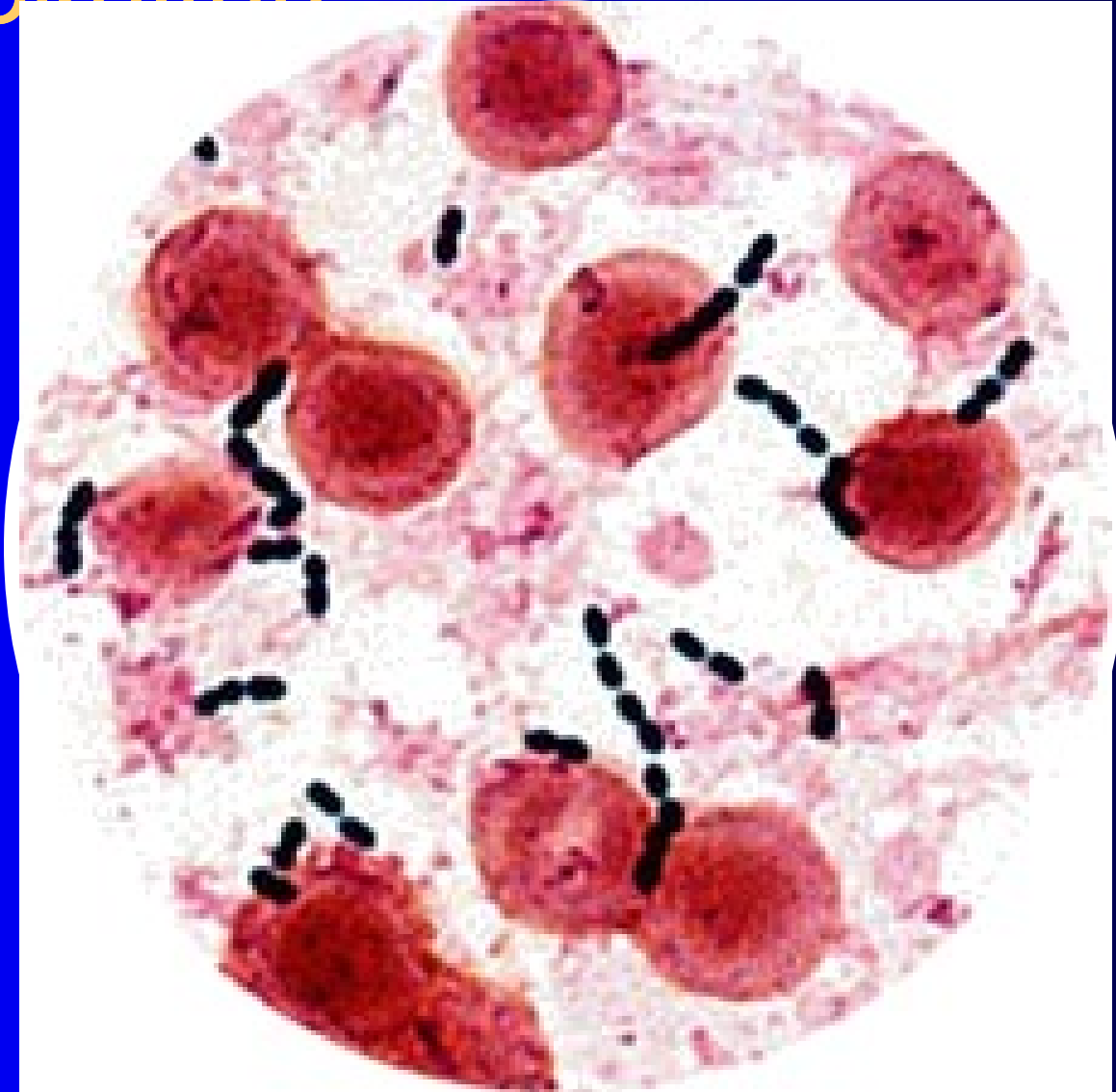
Bakteriální (případně mykotické) infekce krevního řečiště (IKŘ)

- **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). Způsobují je bakterie či kvasinky.
- **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, znamená přítomnost bakterií v krvi PLUS klinické příznaky (existují klinická kritéria, která musí být splněna)
- **Bakteriémie** (případně fungémie, tedy přítomnost kvasinek) je pouhé konstatování přítomnosti bakterií (hub v krvi, bez hodnocení jejich klinického významu. **Přechodná bakteriémie** může být součástí šíření bakterií v organismu, aniž by šlo o IKŘ (u pneumonií či pyelonefritid).
- **Pseudobakteriémie** je situace, kdy hemokultivace je pozitivní bez skutečné přítomnosti bakterií v krvi. Probereme dále.

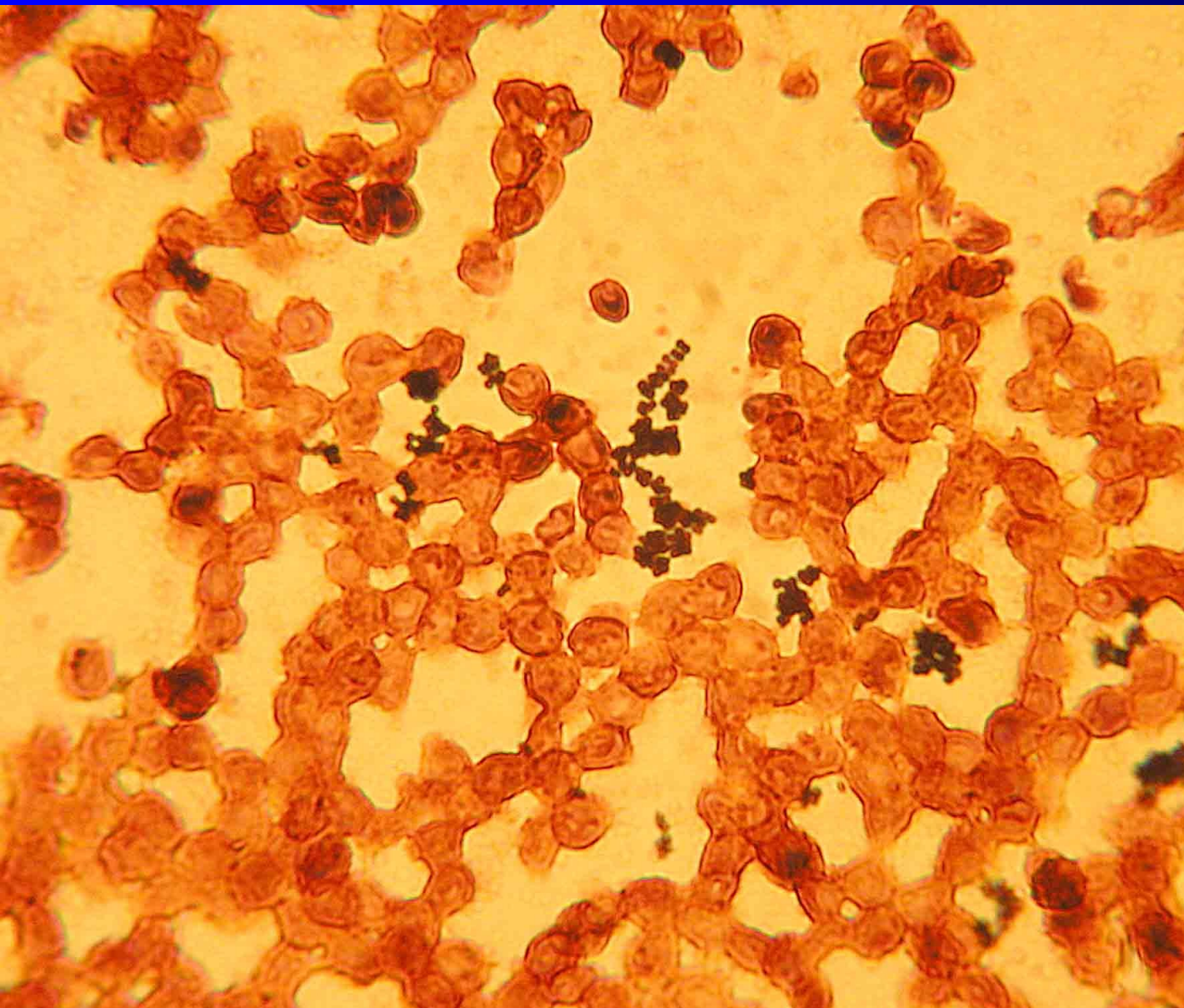
Enterococcus faecalis v hemokultuře



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
 - sepse **při onemocnění plic**
 - sepse **abdominálního (břišního) původu**
 - **katetrová sepse** jako nozokomiální onemocnění (většinou působí stafylokoky)

Stafylokoky v hemokultuře



Klinický obraz sepse

- **horečka, ale i hypotermie**, často kolísání teplot
- **snížený tlak a/nebo zrychlený tep**
- někdy **žloutenka** (obstrukce žlučových cest)
- **porucha vědomí, meningeální dráždění**, známky zánětu středouší
- nálezy upozorňující na původ sepse:
 - **plíce** – známky zánětu
 - **nitrobřišní** abscesy, **gynekologická** ložiska
 - **končetiny** – septické artritidy, flebitidy, erysipel, ranné infekce
 - **kůže** – furunkly, záněty žilních vstupů, petechie
 - **třísky pod nehty** a jiná poranění
 - z anamnézy (i odebrané od okolí) – např. pokousání apod.

Definice sepse

- Sepsa je definována jako **syndrom systémové zánětlivé odpovědi** (SIRS) při infekci
- Kritéria SIRS
 - **teplota** $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$
 - **srdeční frekvence** $> 90\text{ min}^{-1}$
 - **dechová frekvence**
 - $> 20\text{ min}^{-1}$
 - nebo $p\text{CO}_2 < 4,3\text{ kPa}$ (32 mm Hg)
 - **Leukocyty**
 - $> 12 \cdot 10^9/\text{l}$ nebo $< 4 \cdot 10^9/\text{l}$
 - nebo $> 10\%$ tyčí

Výskyt sepse

- 750 000 případů sepse ročně v USA (2002)
- případů sepse na počet lůžek přibývá (mezi roky 1980 a 1992 v USA o 83 %)
- sepse je **7. nejčastější příčina smrti** (USA, EU)
- v USA je sepse zjištěna **jako primární příčina smrti u 250 000 pacientů** za rok
- přes pokles počtu úmrtí (díky lepší diagnostice a agresivní léčbě) se **počty úmrtí nesnižují**
- sepse je **hlavní příčina smrti na JIP**
- stále více případů sepse – **stárnutí populace, invazivní léčba, imunosuprese** aj.

Jak vzniká bakteriální seps

- Bakterie a jejich části (endotoxin z buněčné stěny gramnegativních bakterií, lipoteichová kyselina a další), se dostanou do krevního oběhu a dochází k zánětu různých orgánů
- **Syndrom multiorgánové dysfunkce** (MODS) nebo selhání (MOFS – „F“ = anglicky failure)
- Klinické skóre závažnosti seps
 - seps (orgány „jen“ poškozené, nesehaly úplně)
 - těžká seps (spojená se selháním orgánů)
 - septický šok (těžká seps + oběhové selhání)

Nozokomiální seps

Jsou závažné, často jsou způsobeny rezistentními kmeny, ze všech nozokomiálních infekcí by se nejvíce měly sledovat, vznikají

- jako **komplikace pneumonie**, nejčastěji ventilátorové u pacientů s umělou plicní ventilací
- jako **katetrové seps** – často spojené se vznikem biofilmu na katétru
- jako **uroseps** (komplikace pyelonefritidy)

Často vznikají seps způsobené kvasinkami u pacientů léčených dlouhodobě antibiotiky

Katetrová sepsis a biofilm

- Velmi podstatné je, že v řadě případů katetrových sepsí je patogen (zejména u stafylokoků) přítomen ve formě biofilmu
- V takových případech **není směrodatné, jaká vyjde hodnota MIC**, protože ta platí pouze pro planktonickou formu bakterií
- Relevantní by snad bylo zjištění tzv. MBEC, to však zatím není součástí rutinního schématu
- Nutno použít **kombinace vysoce účinných antibiotik**, a především volit také jiné než čistě antibiotické léčebné postupy (zejména **výměnu katetru**, s jeho zasláním na mikrobiologii)

Prevence katetrových sepsí

- O této problematice již bylo hovořeno na minulé přednášce v souvislosti s **vysoce rezistentními kmeny bakterií** (MRSA apod.)
- Prevencí je především věnovat pozornost výběru katetru a jeho použití tak, aby splňoval požadavky na **maximální ochranu proti vzniku mikrobiálního biofilmu** (vhodný materiál, napuštění antibiotikem, proplachy dialyzačních systémů a podobně)

Nejčastější původci sepsí



- **Dnes patří k nejběžnějším** stafylokoky, enterokoky, enterobaktérie, gramnegativní nefermentující tyčinky, popřípadě kvasinky
„Klasičtí původci“ (tyfové salmonely, meningokoky, pneumokoky) jsou dnes méně častí
- **Častý je nozokomiální původ sepsí**, což vedle spektra původců (stafylokoky, pseudomonády) znamená také časté rezistence bakterií na antibiotika

Diagnostika a léčba sepsy

Diagnostika sepse

- **hemokultury (viz dále)** a další mikrobiologická vyšetření (vyměněný katetr, sputum, moč dle předpokládaného původního ložiska, lumbální punkce při podezření na meningitidu)
- **biochemická laboratoř** – zánětlivé ukazatele (CRP, prokalcitonin, diferenciální krevní obraz)
- **laboratorní známky diseminované intravaskulární koagulace (DIC):** trombocytopenie, snížení AT III apod.
- **zjištění infekčních ložisek:** RTG srdce a plic, ORL vyšetření, ultrazvuk (jícnový – ložiska na srdci), CT a další
- neurologické vyšetření

Hemokultury – odběr krve

- Jedná se o **nesrážlivou krev**, principiálně zcela odlišné vyšetření než vyšetření serologická (*nejde o průkaz protilátky ani antigenu, mikrob musí zůstat živý a prokazuje se kultivačně*)
- Dnes zpravidla odběr do **speciálních lahviček** pro automatickou kultivaci
- Nutno zabezpečit tak, aby se **minimalizovalo riziko pseudobakteriémie** (viz dále)
- **U dospělých se odebírá 20 až 30 ml krve, u dětí zpravidla 1–5 ml podle věku** (odběr je u nich náročnější než u dospělých, a také platí, že u dětí má význam i méně bakterií)

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 – systém BacT/ALERT



Příklady nádobek na hemokultivaci – systém BACTEC



Pseudobakteriémie – příčiny

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

Proč vadí pseudobakteriémie? Znamená, že pacient je zbytečně léčen pro neexistující infekci. Je také možné, že infekce existuje, ale místo jejího původce byl nalezen jiný mikrob.

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 pseudobakteriemií – II

- Odebírat hemokultury **správně**, velmi důležité a často opomíjené je dodržení aseptického odběru (desinfikovat, ne jen čistit kůži, a desinfekci nechat opravdu zaschnout)
- Odebírat hemokultury **do správné soupravy**: zpravidla není důvod posílat i anaerobní, není-li skutečné podezření na anaeroby (předpokládaný původ sepse v břišní dutině). 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 a místo odběru – pro interpretaci nálezu

Jak zamezit pseudobakteriemií – 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 nálezn (viz dále)
- Totéž samozřejmě platí pro **jakékoli implantáty, které se vyjímají z těla** – jejich mikrobiologické vyšetření může přinést podstatnou informaci pro další léčbu

Jak zjistit pseudobakteriémii, když už k ní došlo

- Typické pro pseudobakteriémii (falešnou pozitivitu hemokultury) je, že
 - je pozitivní **jen jedna ze tří hemokultur**
 - nebo jsou pozitivní i všechny, ale **z každé vyroste jiný kmen** (jinak citlivý, jiný vzhled kolonií) a vyroste **za různě dlouhou dobu**
 - klinické **potíže pacienta neodpovídají nálezů**
 - případně se **stejný kmen najde i na kůži pacienta**

Posouzení času positivity

- Čas od odběru do okamžiku, kdy automat hlásí **pozitivitu** (pípá a na monitoru se objeví červený obdélník) je kratší v případě masivní přítomnosti bakterií v krvi a delší tehdy, když je bakterií málo
- U skutečných bakteriemií je čas většinou kratší (do 48 hodin) a **u všech odebraných hemokultur přibližně stejný** (plus minus dvě hodiny)
- Případně může být **kratší u hemokultury z místa, které je zdrojem infekce** (například hemokultura z CVK, když tento CVK je zdrojem katetrové sepsy)
- **Už chápete, proč je tak důležité psát na žádanky čas a místo odběru?**

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



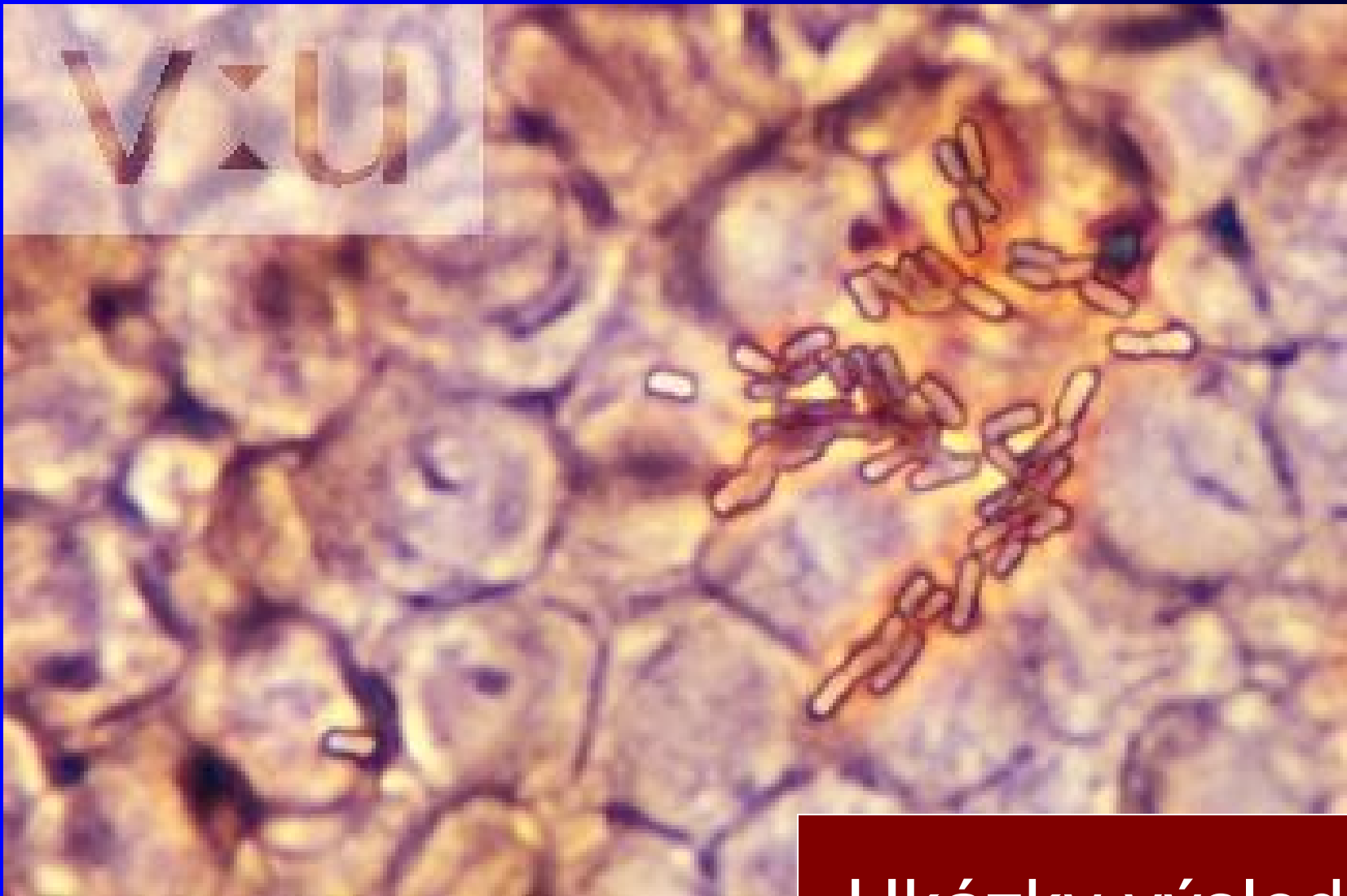
Když je hemokultura pozitivní...

- Lahvička je **vyjmuta z přístroje**
- Je nutno **zaevidovat čas, resp. dobu od příjmu do positivity**. Čím delší je tato doba, tím je pravděpodobnější, že jde o kontaminaci
- Provádí se **vyočkování na pevné půdy, nátěr na sklo barvený Gramem** a podle jeho výsledku zpravidla „**napřímo**“ **orientační diskový test citlivosti**; místo standardní suspenze se použije přímo tekutina z lahvičky → není spolehlivé

Další postup

- Je třeba počítat s tím, že **testy „napřímo“ jsou jen orientační**, už pro nestandardní obsah bakterií v jednotlivých krvích. Zpravidla se proto v dalším kroku provádí **řádné vyšetření citlivosti**. (To také znamená, že předběžně nahlášená citlivost se ještě může změnit!)
- Výjimkou jsou **případy, kdy jde asi o kontaminaci** (pozitivní jen jedna hemokultura ze tří, nebo pozitivní všechny, ale evidentně různé kmeny, pozitivita až za delší dobu, koaguláza negativní stafylokoky), pak se většinou upřesňující testy již neprovádějí

E. coli v hemokultuře, fázový kontrast



<http://www.visualsunlimited.com/browse/vu198/vu19873.html>

Ukázky výsledků

Spolupráce laboratoř – oddělení

- Laboratoř se snaží v průběhu vyšetření **spolupracovat s oddělením**, nejlépe formou telefonického hlášení, zasílání mezivýsledků (i v případě negativních hemokultur) apod.
- Užitečná je také **dlouhodobá evidence pozitivních nálezů** v rámci soustavného sledování nozokomiálních nákaz.
- **Konkrétní formy spolupráce** je třeba dohodnout vždy individuálně

Mikrobiologické vyšetření cévních katetrů

- Katetry se dnes zpravidla posílají **ve sterilní zkumavce**, aniž by se něčím zalévaly. V laboratoři se
 - buďto rozbije biofilm na katetru **ultrazvukem** a uvolní do roztoku (tzv. sonikace)
 - nebo se katetr **poválí po povrchu** agarové půdy
- Obě metody jsou **semikvantitativní**, tj. z výsledku se dá odvodit, zda jde pravděpodobně o významný nález, nebo kontaminaci
- Tradiční metoda, kdy se katetr pouze vhodil do bujónu a zde se pomnožovaly bakterie, se již považuje za zastaralou

Další mikrobiologické možnosti při vyšetření infekcí krevního řečiště

- Vyšetření **moče, sputa, mozkomíšního moku** apod. se provádí podle podezření na zdroj sepse
- U některých mikrobů je možný **přímý průkaz antigenů** (povrchových struktur bakterií) v krvi bez kultivace, tj. s možností téměř okamžitého získání výsledku: mananové antigeny u kvasinek, případně antigeny původců meningitid, původce tyfu a podobně

Také u tyfu existuje možnost přímé detekce antigenu v krvi



Léčba sepse

- **symptomatická terapie** – JIP a intermediární péče
- monitorování, doplnění cirkulujících tekutin, kyslík, oběhová podpora (noradrenalin), zavedení periferních i centrálních katétrů, umělá plicní ventilace apod.
- **antibiotika** (úvodní terapie naslepo, později cílená)
- v případě přítomnosti abscesů jejich **chirurgické odstranění**
- **kortikosteroidy** – v iniciační fázi sepse cca 300 mg hydrokortizonu (do 3 dnů)
- **antikoagulační léčba** – pouze v případě známek diseminované intravaskulární koagulace
- úprava glykémie, hladiny vápníku a další

Komplikace a prognóza bakteriální sepse



- **syndrom akutního respiračního selhání: 40 %** septických nemocných
- **akutní selhání ledvin** (zvýšená urea a kreatinin)
- **oběhové selhání** – pokles tlaku (systolický tlak < 90 mmHg)
- **diseminovaná intravaskulární koagulace** – gramnegativní sepse
- **selhání trávicího traktu** – zvracení, průjem, krvácení (stresový vřed)
- **jaterní selhání** – zvýšený bilirubin, ALT, AST a další.
- poškození CNS – alterace vědomí
- **celková smrtnost (letalita) sepse cca 40 %**
- **letalita septického šoku 70–90 %**

Endokarditidy

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**

(klasické endokarditidy, často na podkladě revmatické horečky – dnes už jsou takové případy spíše vzácné)

- Ústní (viridující) streptokoky 40 %
- Enterokoky 30 %
- Stafylokoky (hlavně koaguláza-negativní) 20 %
- Ostatní 10 %

- **Při umělém materiálu v krevním řečišti**

- Stafylokoky jsou na prvním místě

Operace jako riziko vzniku endokarditidy



- Tam, kde je **vysoké riziko vzniku endokarditidy** (umělé chlopenní náhrady, dříve proběhlá endokarditida, vrozené srdeční vady apod.)
- a tam, kde je **velké riziko průniku bakterií do krve** (zubní zákroky s krvácením dásní, vyoperování mandlí apod.)
- **se doporučuje profylaxe antibiotiky (např. ko-amoxicilin + gentamicin)**

Hepatitis

Infekční hepatitidy a HIV infekce

- **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

Příběh

- **Kupte si ty broskve**, paní, volal prodavač na exotickém trhu. Paní Jitka broskve koupila a odnesla do hotelu.
- V hotelovém pokoji si je chtěla oprat, ale ouha – **neteče voda**. Co teď? Paní Jitka zaváhala, ale **chuť na šťavnaté broskve byla silnější**. **Několik jich sním, přece se nemůže nic stát.**
- Po návratu z dovolené **paní Jitka nápadně zežloutla...**

Viníkem byl

- **Virus hepatitidy A.** Ale mohl to být také virus hepatitidy E – oba dva se přenášejí špinavýma rukama či neomytými potravinami.
- Kromě těchto hepatitid známe ještě **jiné, které se přenášejí pouze krví či sexuálně**
- Virové hepatitidy jsou různé, různé jsou i viry, které je způsobují. Společné však mají to, že **jejich diagnostika musí respektovat skutečnost, že jsou to viry, a ne bakterie.**

Viry hepatitid

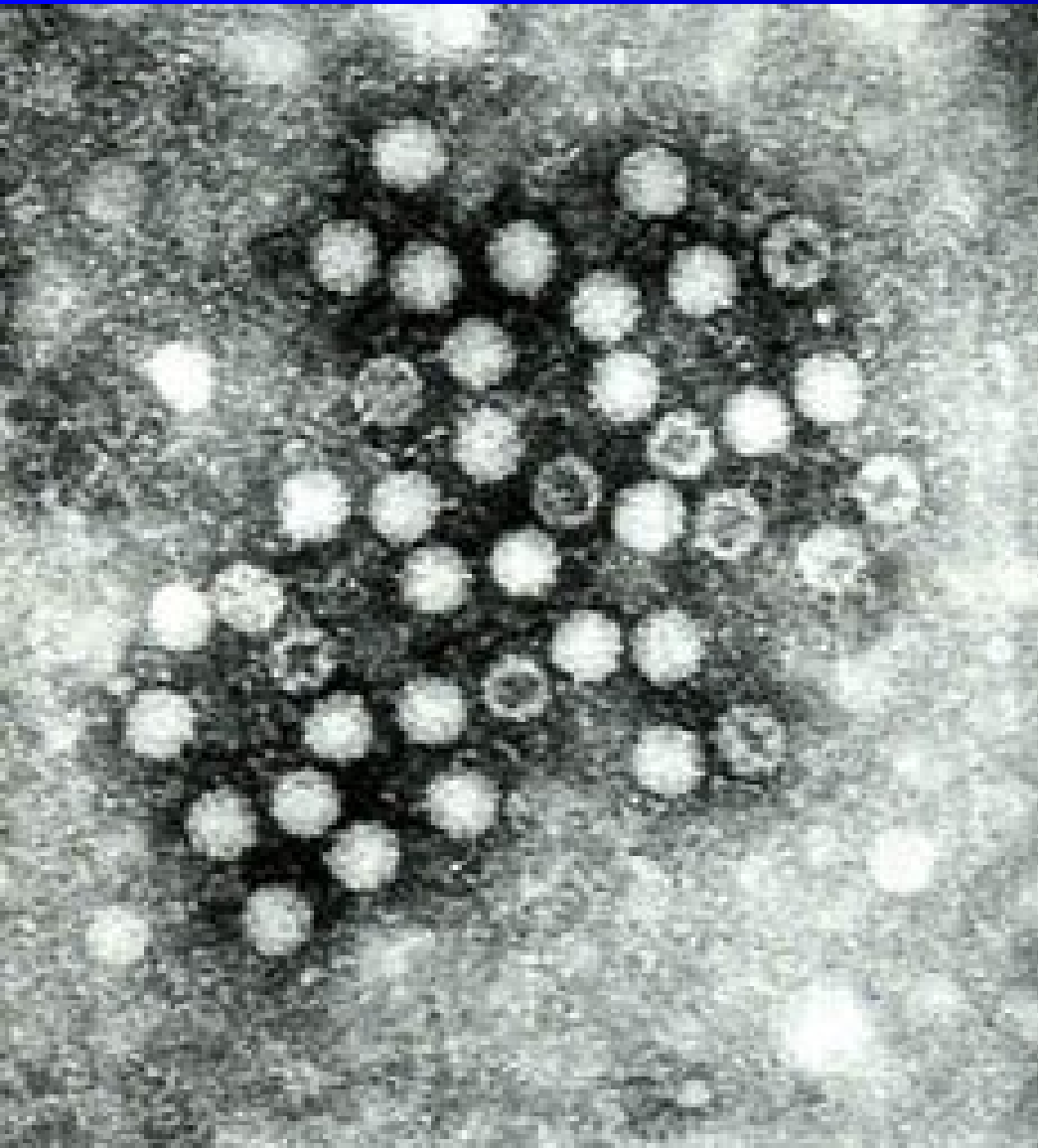
- Existuje pět hlavních typů virových hepatitid VHA až VHE, které způsobují viry HAV až HEV. Každý patří do jiné skupiny, **většina jsou RNA viry, ale virus hepatitidy B je DNA virus**
- **VHA a VHE** (pomůcka: samohlásky) se přenáší **fekálně orální cestou** (špinavé ruce), **nepřecházejí do chronicity**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

Přehled hepatitid

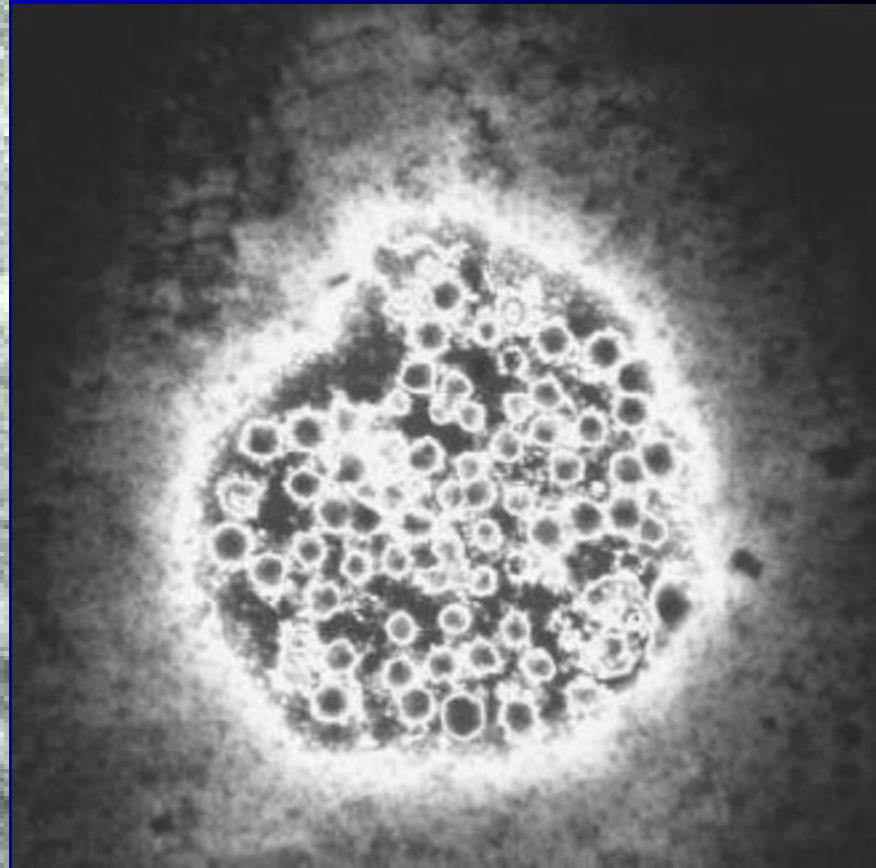
Virus	Skupina virů	Přenos
HAV	<i>Picornaviridae</i>	fekálně-orální
HBV	Zvláštní skupina DNA virů	sexuální, kreví
HCV (a HGV)	<i>Flaviviridae</i>	kreví
HDV	Delta agens – viroid	sexuální, kreví
HEV	Příbuzný kalicivirům	fekálně-orální

Virus hepatitidy A

<http://www.epidemic.org/cgi-bin/hepcglossary.cgi?query=HepatitisA&caller=theFacts/viruses/viralReplication.html>

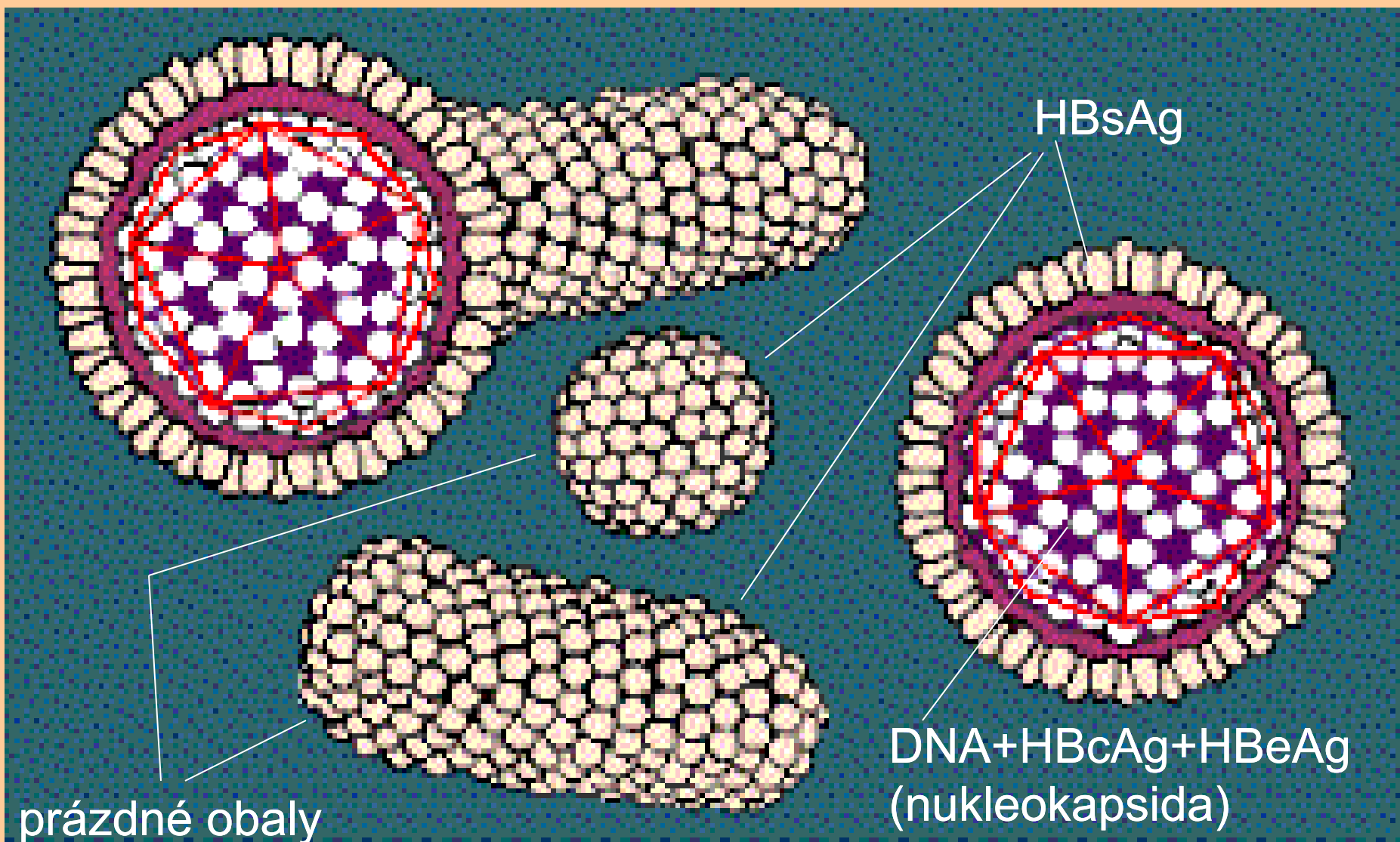


www.faqs.org/health/Sick-V2/Hepatitis.html.



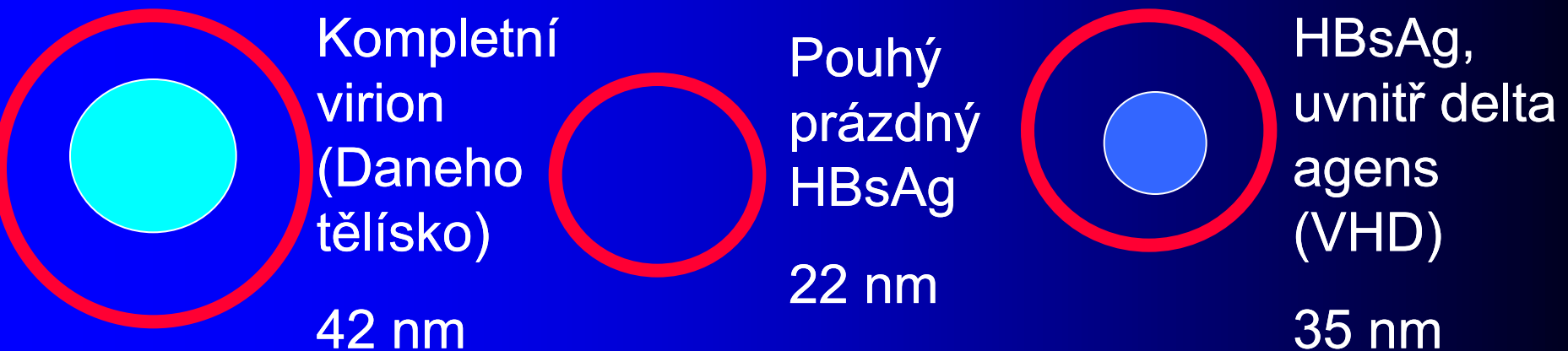
Virus hepatitidy B

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

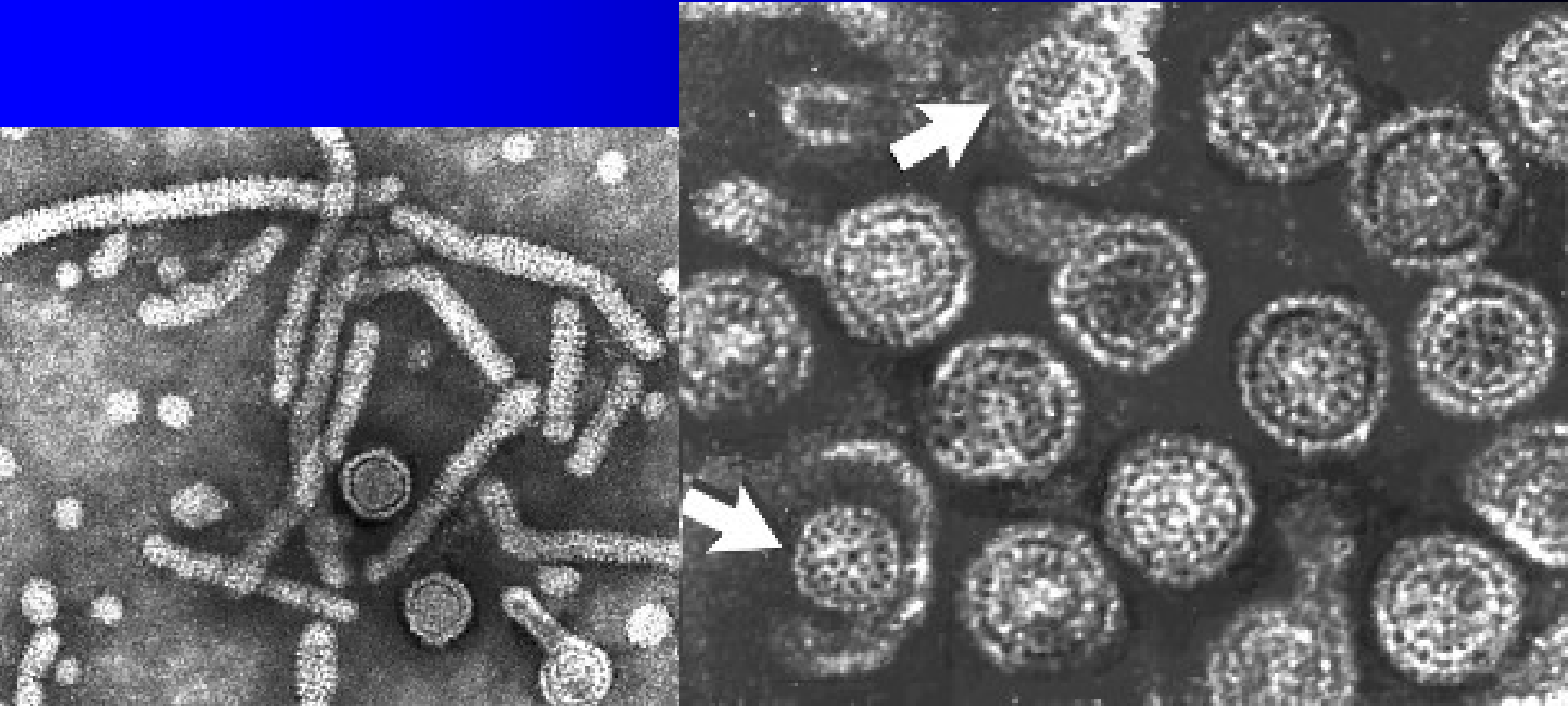


Virus hepatitidy B

- Povrchový antigen **HBsAg (tzv. australský antigen)** je nadprodukován.
- V krvi tedy kromě kompletních virových částic kolují i prázdné „kuličky“ samotného HBsAg. Mimo to se uvnitř může ukrývat delta agens – původce hepatitidy D.



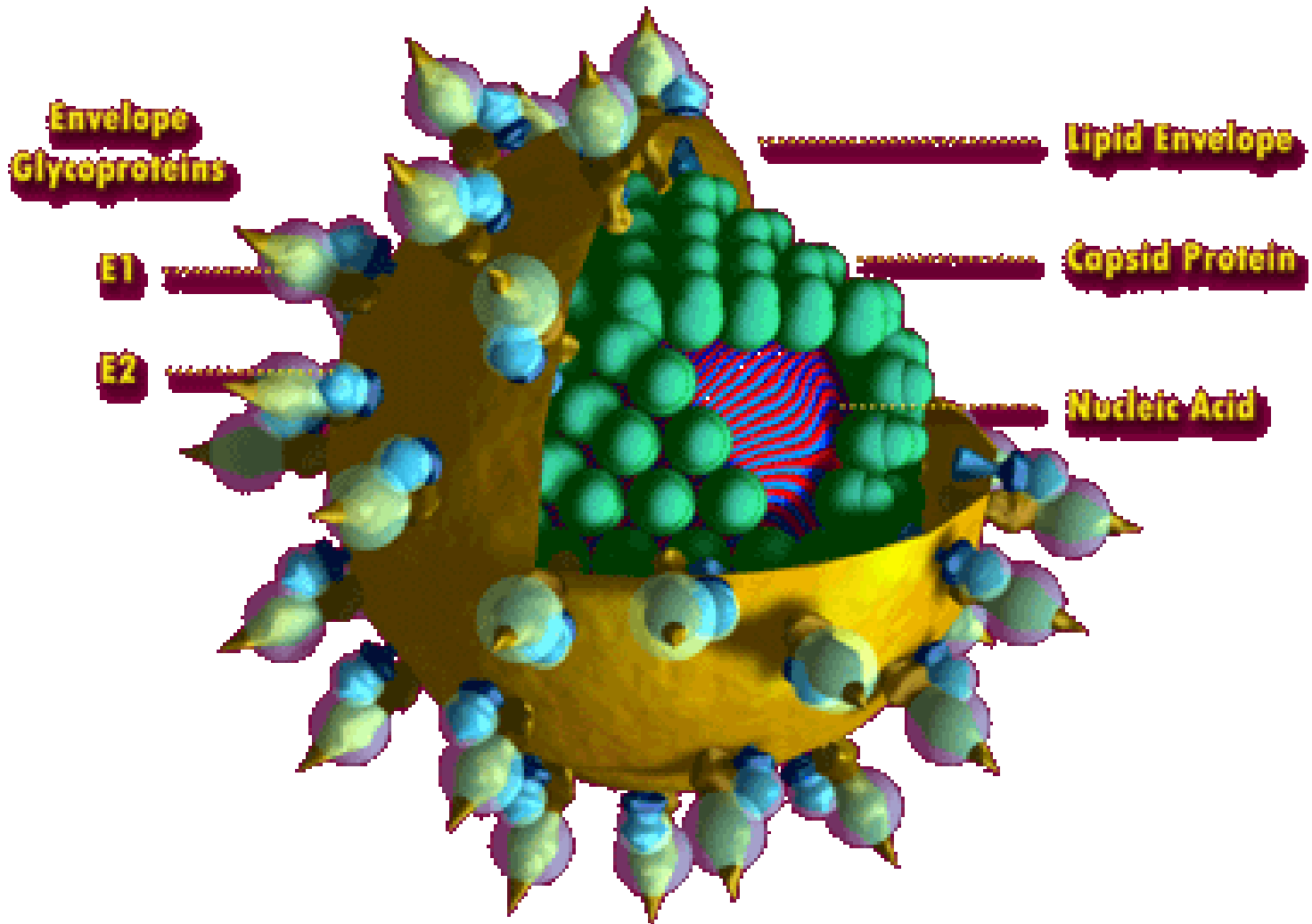
Kompletní viriony a prázdné HBsAg



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

Virus hepat

Cut-a-Way Model of Human Hepatitis C Virus



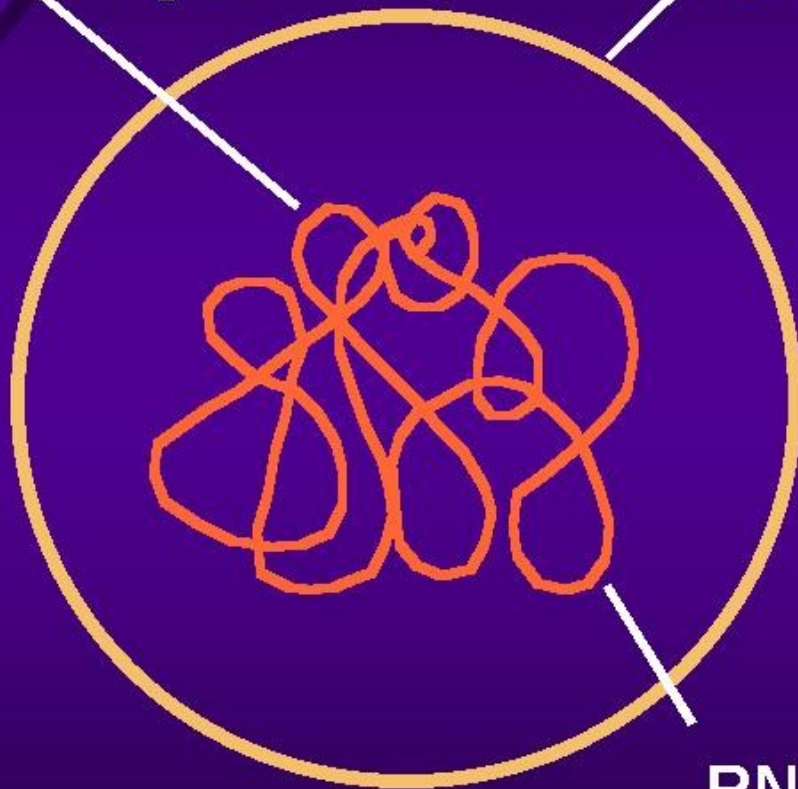
<http://www.pcswn.com/C%20Awareness%20model%20of%20C%20virus.gif>

Virus hepatitidy D

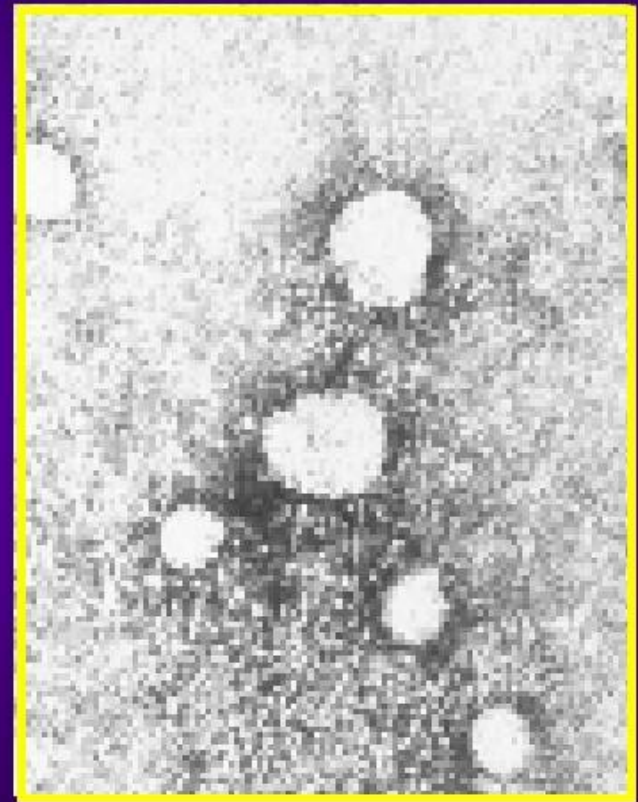
Hepatitis D (Delta) Virus

δ antigen

HBsAg



RNA

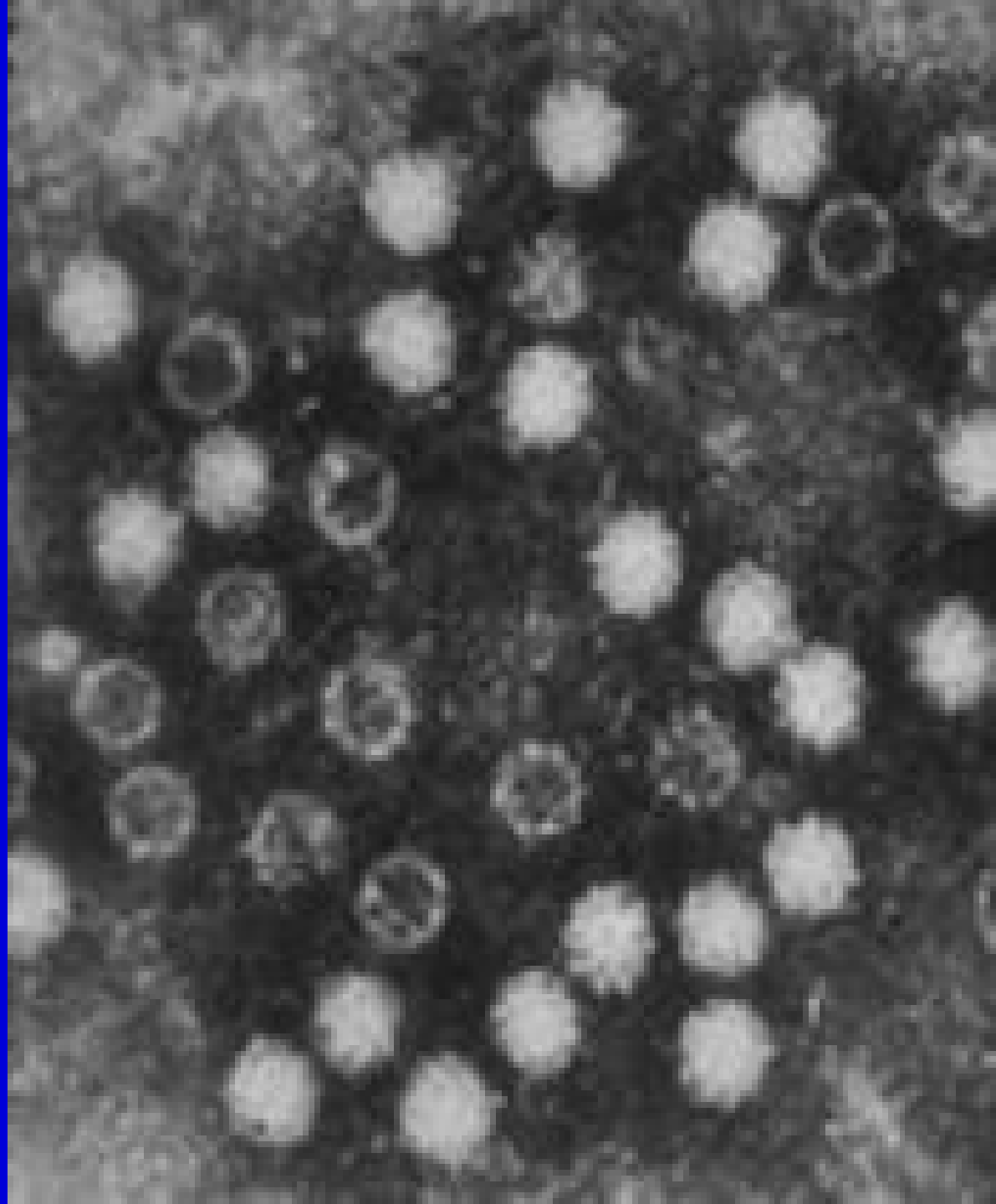


Delta agens

- Delta agens je **viroid**, částice s neurčitou virologickou klasifikací
- Delta agens může infikovat člověka buďto zároveň s virem hepatitidy B (**koinfekce**), nebo následně po takové infekci (**superinfekce**)
- Přítomnost delta agens podstatně zhoršuje prognózu virové hepatitidy

Virus hepatitidy E

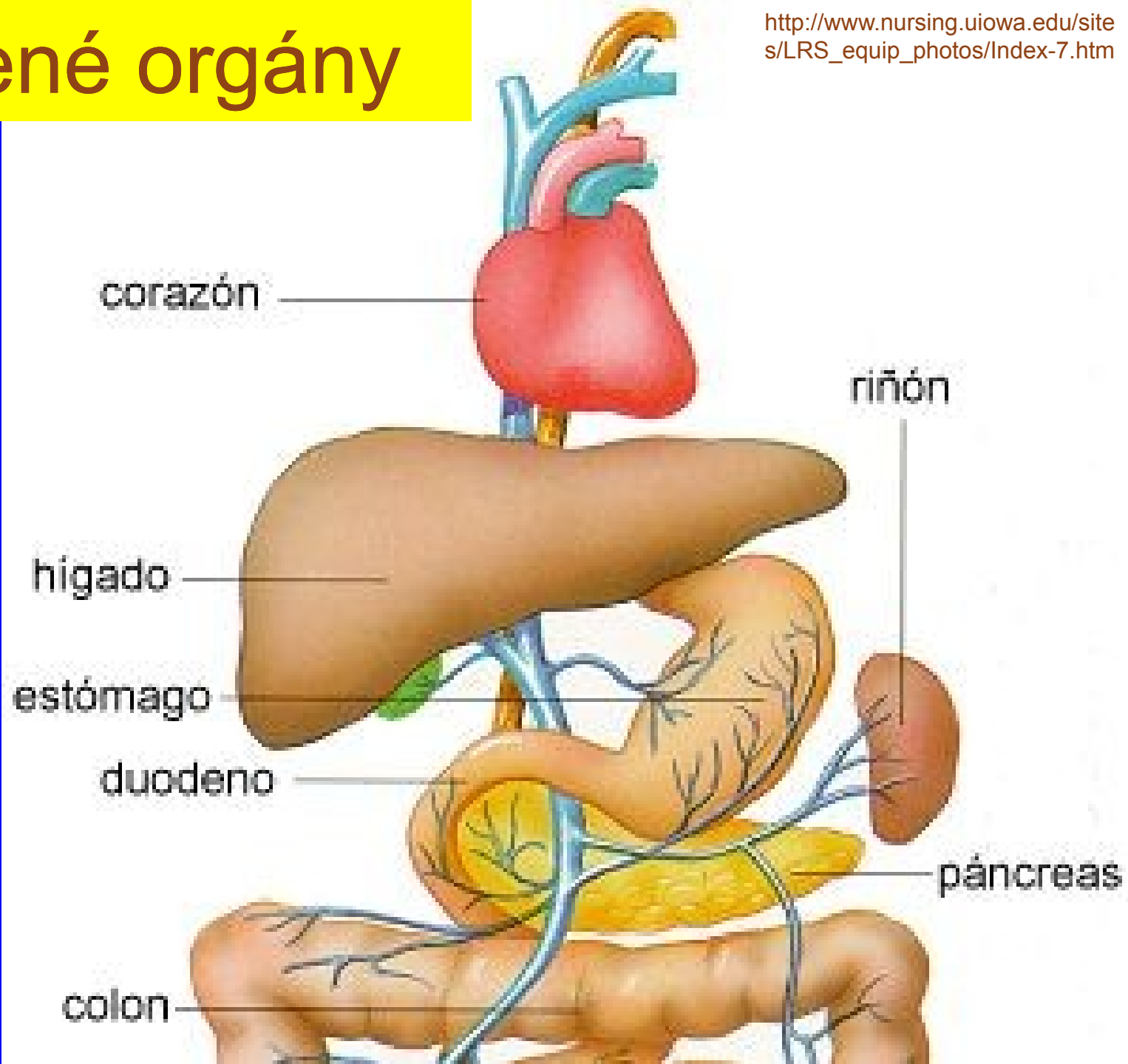
<http://vietsciences.free.fr/khaocuu/nguyenlandung/virus01.htm>



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 očního bělma či kůže**, změna barvy moče a stolice atd. Hepatitidy B, C a D mohou přecházet do chronicity, a někdy může na jejich podkladě vzniknout i jaterní karcinom

Postižené orgány



Pacienti se žloutenkou



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



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

Klasickým zdravotnickým problémem je zejména hepatitida typu B

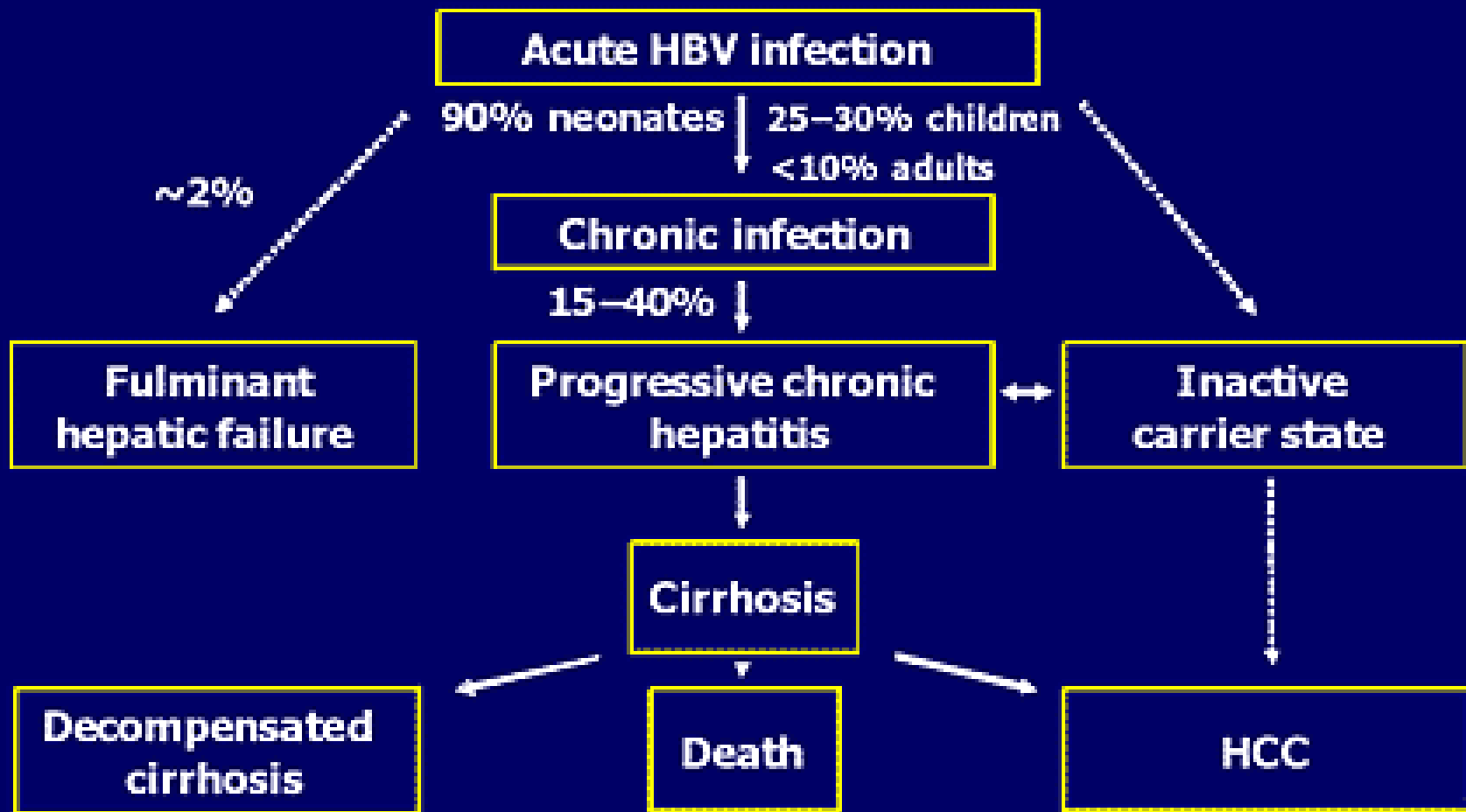
- **přechází do chronicity**, možnost cirhózy či karcinomu jater
- **dříve možný přenos ve zdravotnictví**, při dnešní úrovni zdravotnictví připadá v úvahu jen sexuální přenos a (stejně jako u hepatitidy C) i. v. narkomanie
- **screening hepatitidy B** běžný v řadě situací (před operacemi, v těhotenství apod.)

Dva případy z hlášení hygieny Jihomoravského kraje (2008)

- **Žena nar. 1985**, okres Blansko, nezaměstnaná, PP 28. 4. svědění kůže, teplota, ikterus sklér, 2. 5. hospitalizace na KICH FN Brno, **v anamnéze před půl rokem abortus s kyretáží a extrakce zubu.**
- **Žena nar. 1986**, Brno-město, nezaměstnaná. PP 31. 3. bolesti pod pravým žeberním obloukem, svědění kůže, nevolnost. 15. 4. ikterus kůže a sklér, 14. 4. hospitalizace na KICH FN Brno. **V anamnéze i. v. pervitin**

PP = první příznaky

Natural History of Hepatitis B



www.pegasys.com/hcp/efficacy-hepatitis-b.aspx

3. Lok ASF, McMahon BJ. *Hepatology*. 2004;39:857-861.

4. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Available at: https://www.aasld.org/eweb/docs/chronic hep_B.pdf.

HBV

A Global Health Problem

www.pegasys.com/hcp/efficacy-hepatitis-b.aspx



Country	HBsAg+ (%)
China	5.3-12 ²
S. Korea	2.6-5.1 ²
India	2.4-4.7 ²
Taiwan	10-13.8 ²
Viet Nam	5.7-10 ²
Japan	4.4-13 ³
Africa	5-19 ²
Russia	1.4-8 ²
Europe	0.3-12 ²

HBsAg Prevalence (%)¹

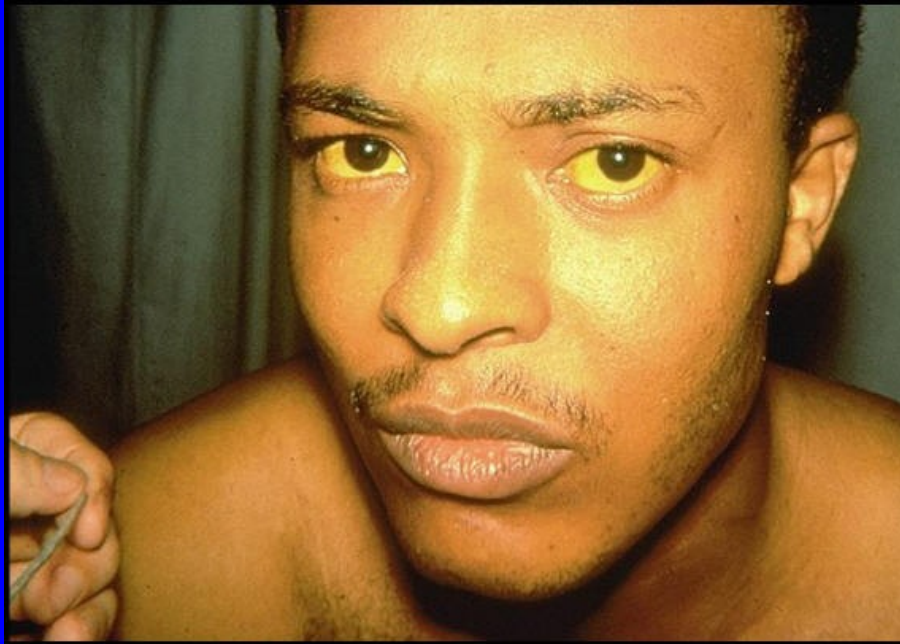
- 8: High
- 2-8: Intermediate
- <2: Low

V Austrálii je prevalence celkově nízká, vyšší je ale u původního obyvatelstva. Dokonce si původně vědci mysleli, že HBsAg je typický antigen Austrálců; proto se mu dodnes říká „australský antigen“.

WHO. Hepatitis B. 2002. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/>.

Custer B et al. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(10 suppl):S158-S168.

WHO. Seroprevalence of hepatitis B in WPRO. Available at: http://www.wpro.who.int/pdf/EPI/seroprevalence_hepatitisB_WPRO.pdf.



pathmicro.med.sc.edu/virol/hepatitis-disease2.htm

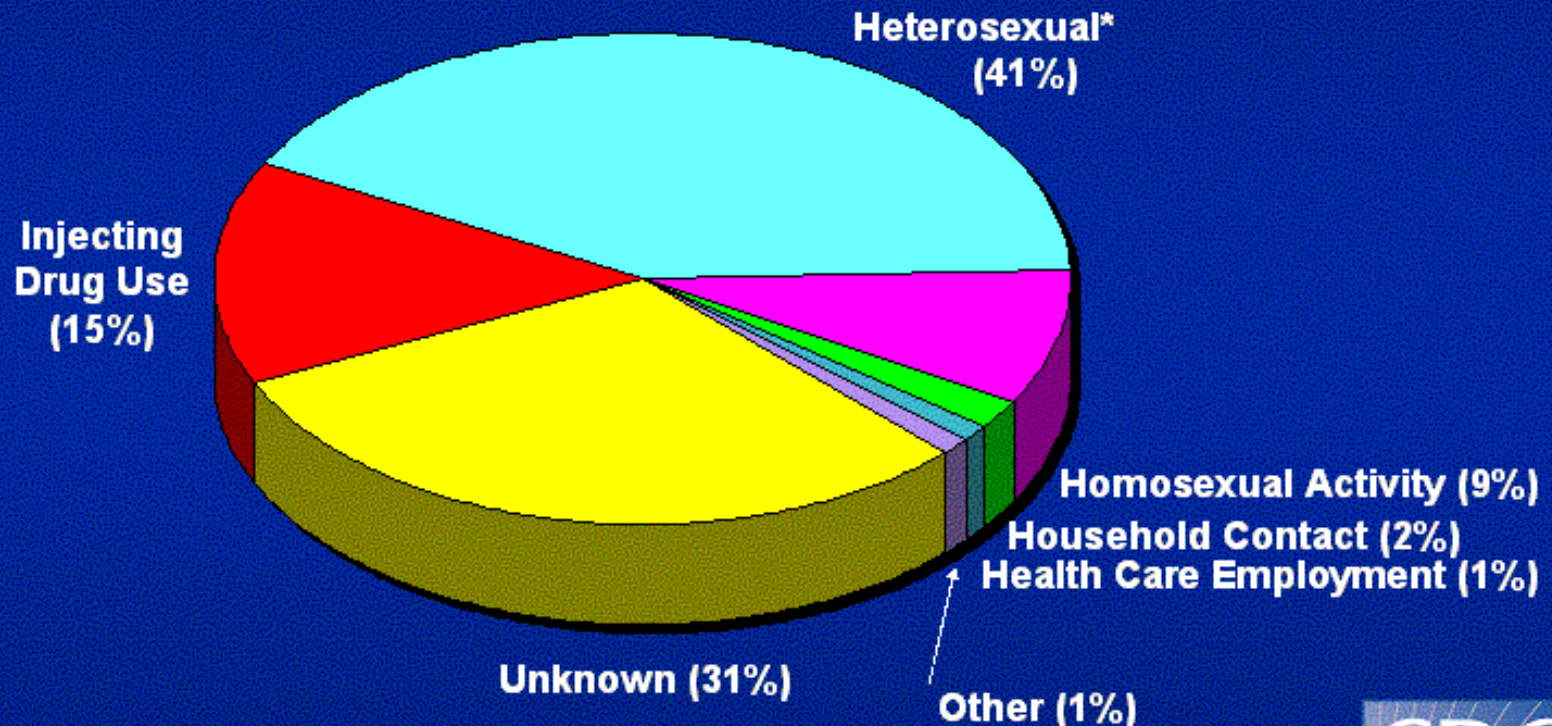


Nahoře: pacient se žloutenkou při hepatitidě B.
Vpravo: žena z thajského uprchlického tábora, která má hepatom po hepatitidě, později na nemoc zemřela

Rizikové faktory hepatitidy B

Risk Factors for Acute Hepatitis B United States, 1992-1993

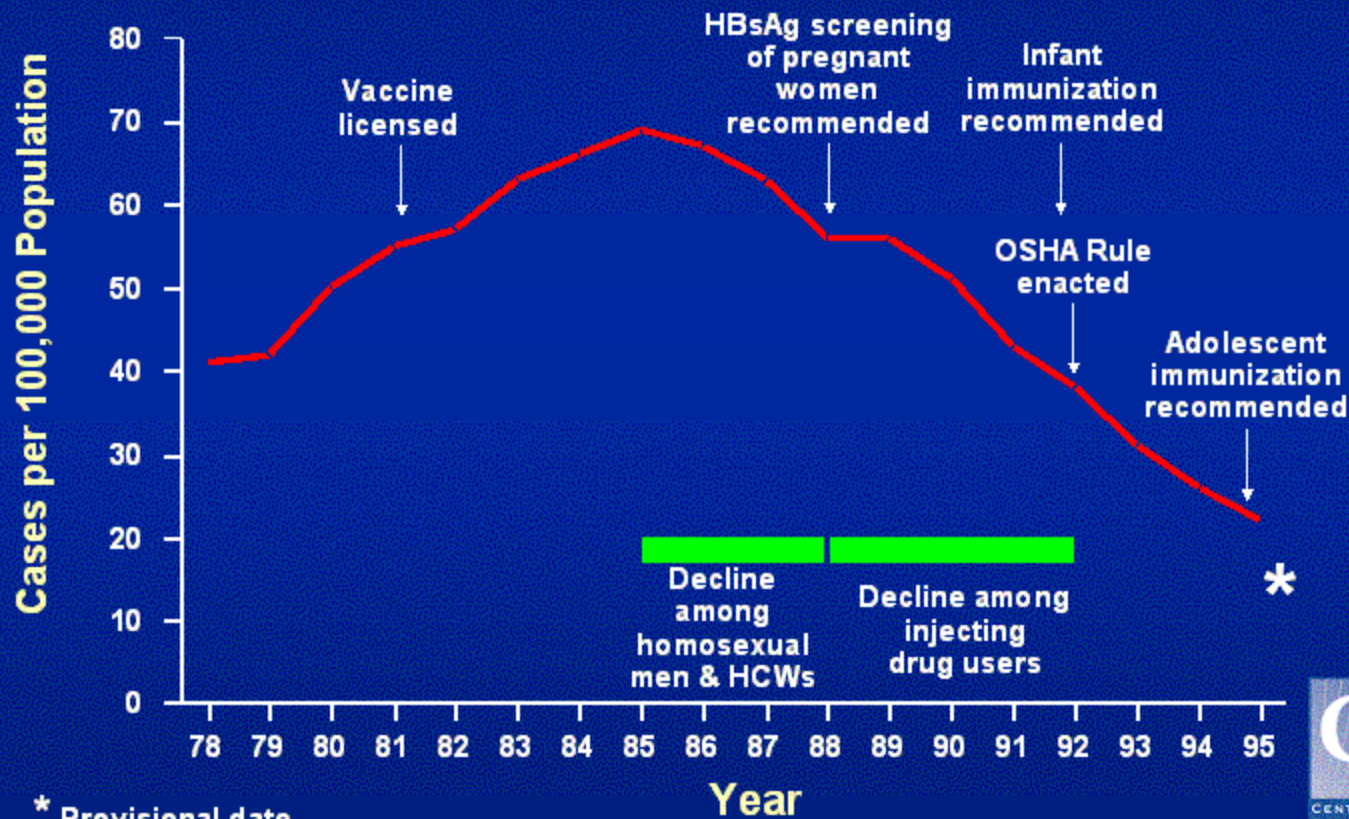
pathmicro.med.sc.edu/virol/hepatitis-disease2.htm



* Includes sexual contact with acute cases, carriers, and multiple partners.
Source: CDC Sentinel Counties Study of Viral Hepatitis

Vývoj počtu případů v USA

Estimated Incidence of Acute Hepatitis B United States, 1978-1995



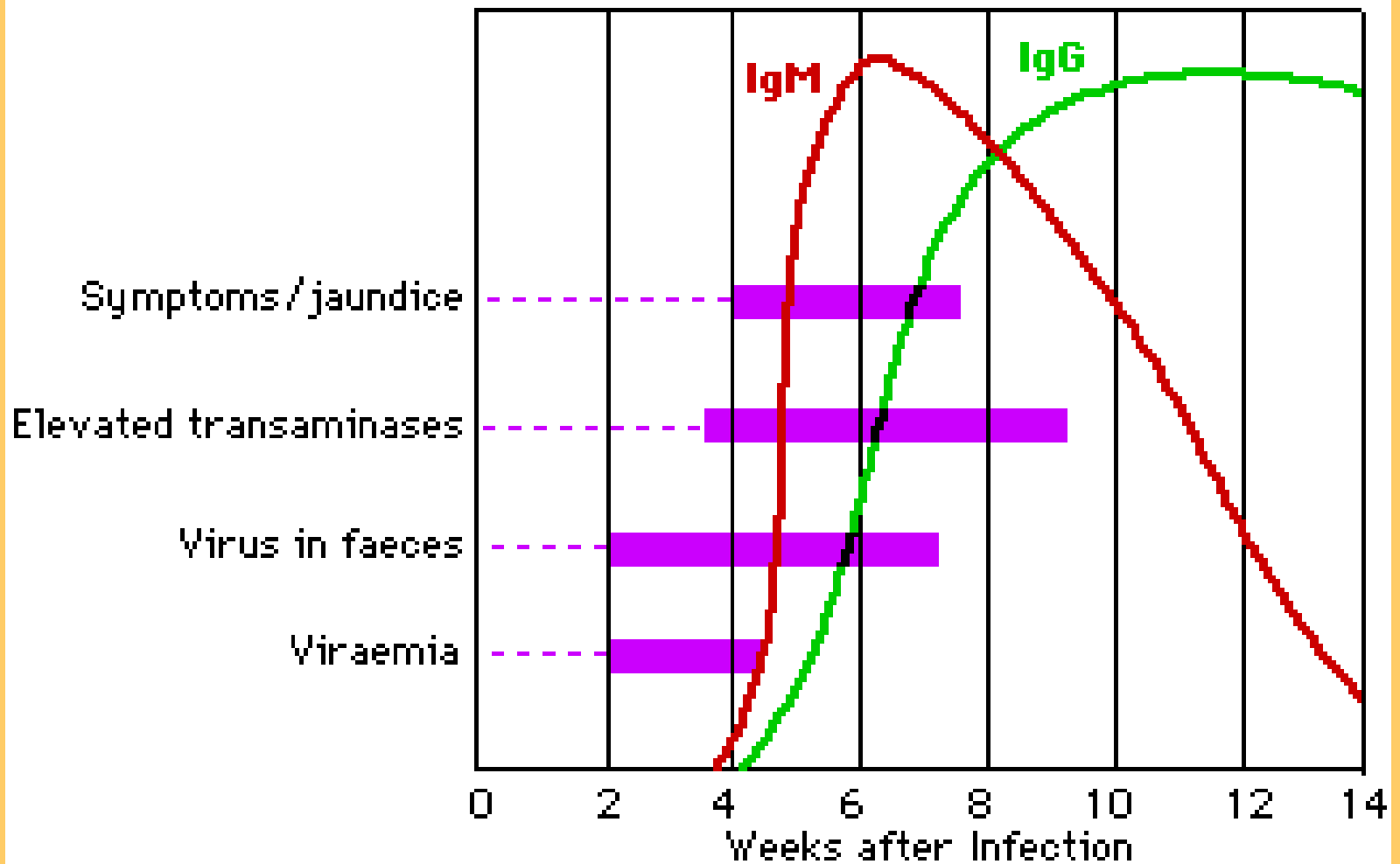
* Provisional date



Diagnostika hepatitid A, C, D, E

- **HAV.** Stanovujeme metodou ELISA protilátky proti viru
- **HCV.** Rovněž stanovujeme 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

Vývoj markerů žloutenky typu A



HAV 😊



Zvláštnosti diagnostiky HBV

- 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

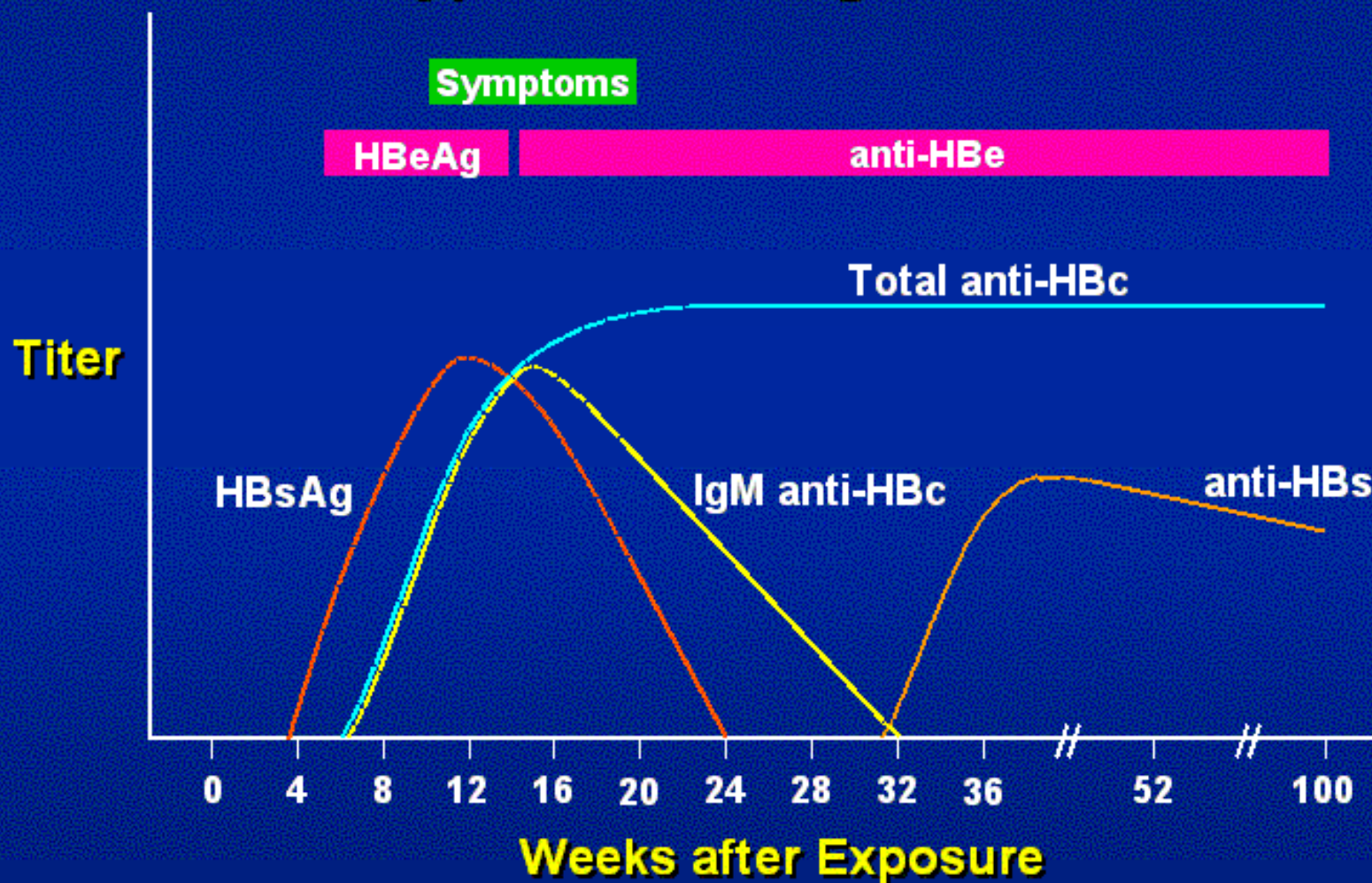
Diagnostika HBV

- 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.

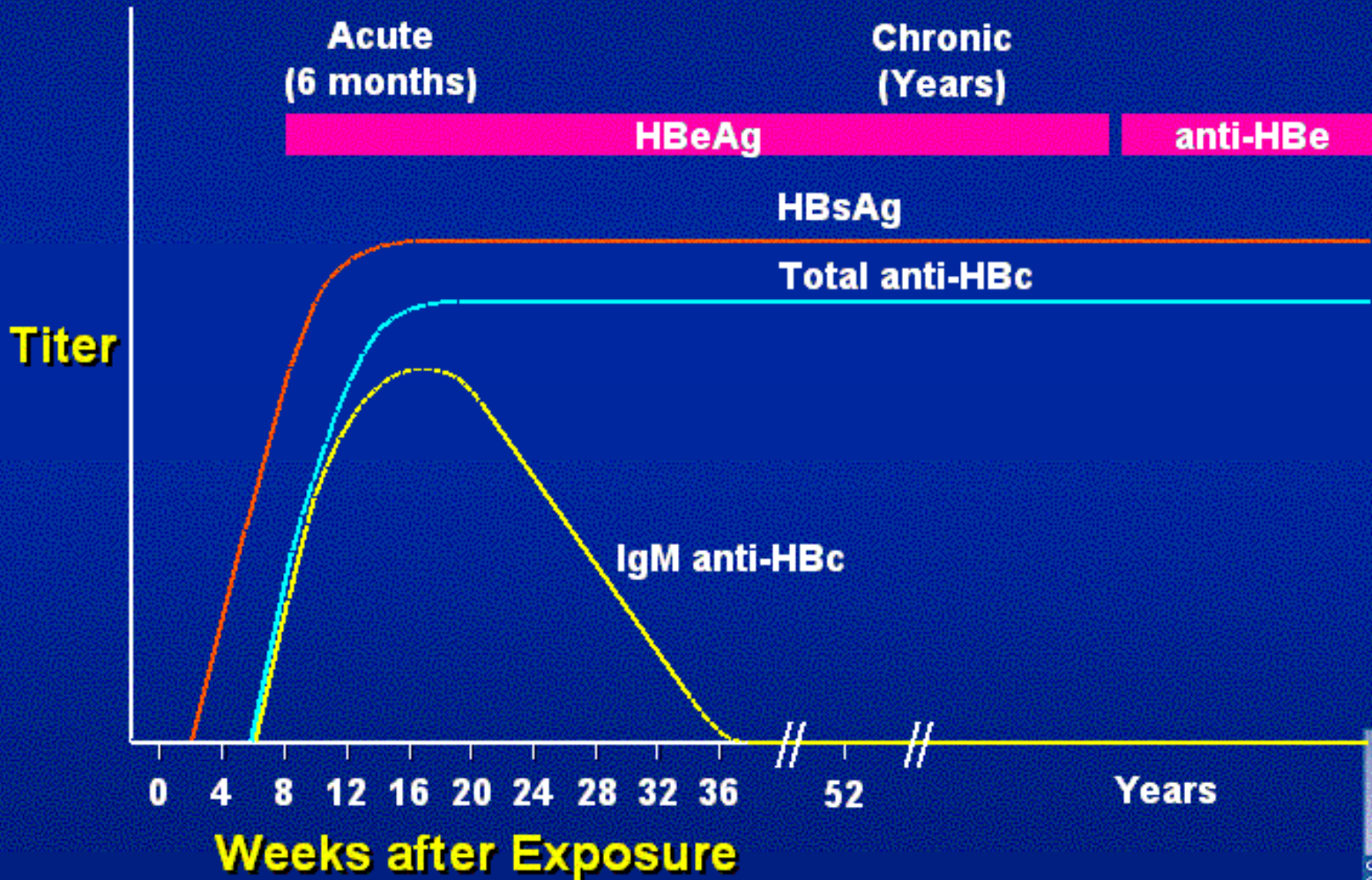
Stanovení stádia nemoci

- **Z kombinace vyšetření plyne interpretace** – jen pro ukázkou dva následující obrázky (průběh VHB 1) s uzdravením a 2) s přechodem do chronicity).
- Všimněte si, že nikdy není současně přítomen antigen i protilátka proti němu. U HBsAg existuje tzv. **diagnostické okénko** (několik týdnů, kdy v krvi už není HBsAg a ještě není anti-HBs)
- Přibližně platí, že
 - **HBsAg** je ukazatelem přítomnosti (i neaktivní) infekce
 - **HBeAg** je ukazatelem aktivity infekce

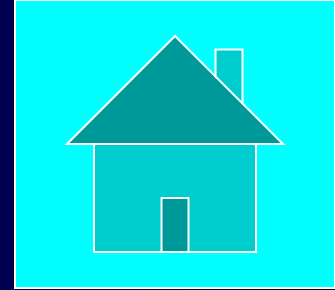
Acute Hepatitis B Virus Infection with Recovery Typical Serologic Course



Progression to Chronic Hepatitis B Virus Infection Typical Serologic Course



Prevence a léčba hepatitid



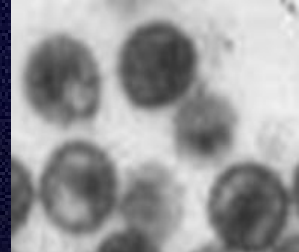
- **Očkování proti hepatitidě B** je nyní součástí normálního očkovacího kalendáře
- **Očkování proti hepatitidě A** je dostupné a doporučené např. i při cestách do jižní Evropy či severní Afriky
- U některých hepatitid se používá léčba pomocí **interferonů**
- Jinak se používají **hepatoprotektiva**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

Virus HIV

- **Patří mezi tzv. retroviry**, které disponují reverzní transkriptázou (enzym pro přepis RNA do DNA)
- Virus HIV existuje ve **dvou typech** s tím, že většinu infekcí způsobuje první typ viru
- Přenáší se **krví, pohlavní cestou a také z matky na dítě**
- Existuje řada **léků proti viru HIV**, avšak jejich účinnost je omezená.

Virus HIV – onemocnění

- Virus postihuje především **buněčnou imunitu**
- Po nespecifické **primární infekci** nastává dlouhé období, kdy se „nic neděje“.
- Poté se postupně vyvíjí generalizovaná lymfadenopatie, objevují se postupně oportunní infekce a při určitém stupni infekce se již hovoří o rozvinutém onemocnění **AIDS**
- AIDS má jen málo vlastních příznaků. Příznakem nemoci jsou **oportunních infekcí** (toxoplasmóza – i možnost reaktivace cyst, které byly neaktivní, pneumocystóza, různé mykózy aj.) a **nádorů**



env
Surface Glycoprotein SU
gp120

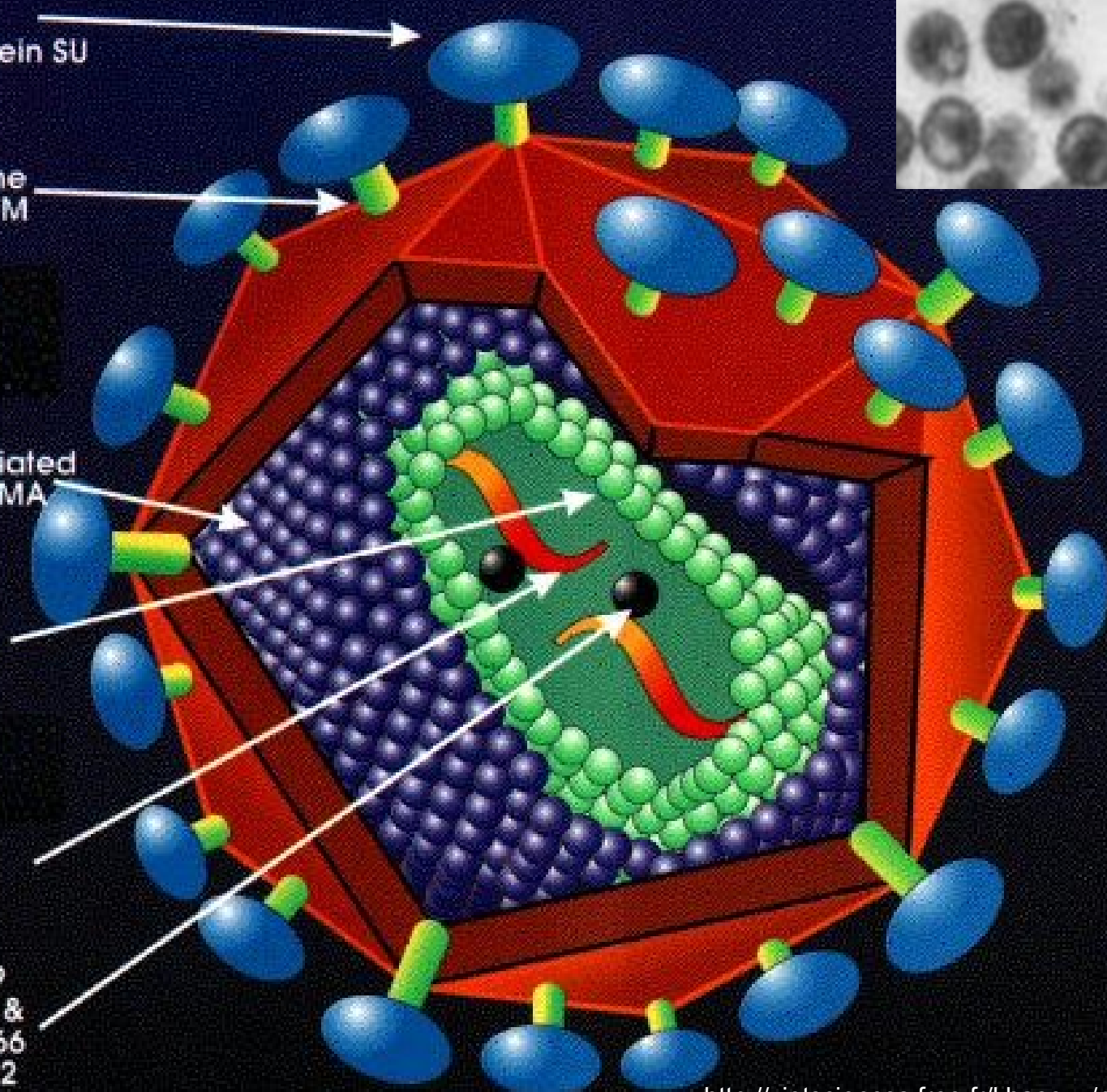
env
Transmembrane
Glycoprotein TM
gp41

gag
Membrane Associated
(Matrix) Protein MA
p17

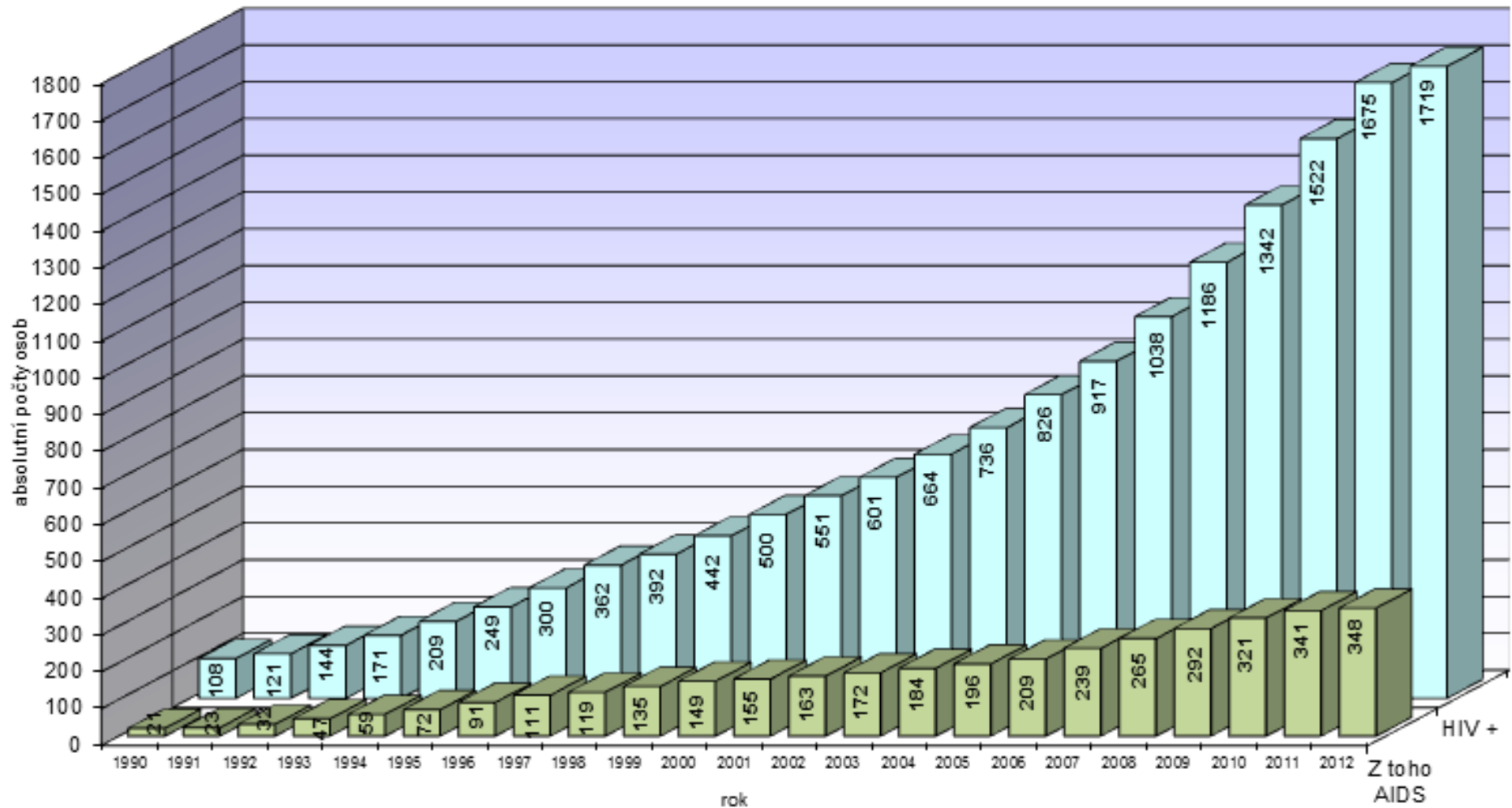
gag
Capsid CA
(Core Shell)
p24

RNA
(2 molecules)

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



HIV infekce u nás



Údaje za rok 2012 nejsou kompletní, zpomalení nárůstu je jen zdánlivé. Ve skutečnosti se v roce 2012 počet pozitivních zvýšil rekordně.

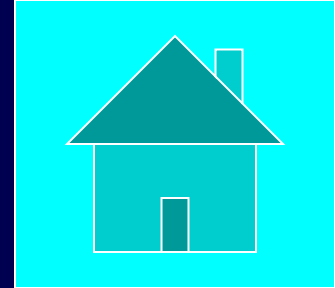
Diagnostika viru HIV

- **Prokazují se protilátky** proti obalovým glykoproteinům pomocí ELISA testů. Pokud výsledek vyjde jako pozitivní, pošle se vzorek séra do referenční laboratoře, která výsledek ověří (**konfirmuje**) western blottem
- **Přímý průkaz** lze provádět pomocí PCR. Izolace viru je dnes již možná, ale velmi náročná a běžně se neprovádí

Léčba HIV infekce

- Léčba stále není schopna zbavit pacienta přítomnosti viru HIV.
- Je však možné
 - **udržovat pacienta dlouhou dobu bez potíží** (třeba i do konce života) – je to ale individuální
 - **zabránit přenosu z matky na dítě** (HIV+ matce se pak narodí HIV– dítě)
- Proti HIV infekci se používají **antiretrovirové léky**, na vývoji některých se podílejí i čeští vědci (ing. Holý). Používají se dvoj- nebo trojkombinace
- Důležité je také **sledování stavu imunity** (zejména CD4+ lymfocytů). Při jejich poklesu hrozí rozvoj oportunních infekcí. Pokud k tomu dojde, je třeba tyto **oportunní infekce zavčas zachytit a léčit**

Prevence a osvěta



- K prevenci samozřejmě patří **uvážlivý výběr partnerů**, případně pravidla „bezpečnějšího sexu“ (bezpečný sex neexistuje)
- Je potřeba také **zdůrazňovat, jak se AIDS nepřenáší** (např. potravou, společným nádobím, běžným společenským kontaktem); jinak se může stát, že HIV pozitivním bude více hrozit společenská izolace než samotná nemoc
- Kvalitní **informace** lze najít například na adrese <http://www.aids-pomoc.cz>

Neuroinfekce

– úvod

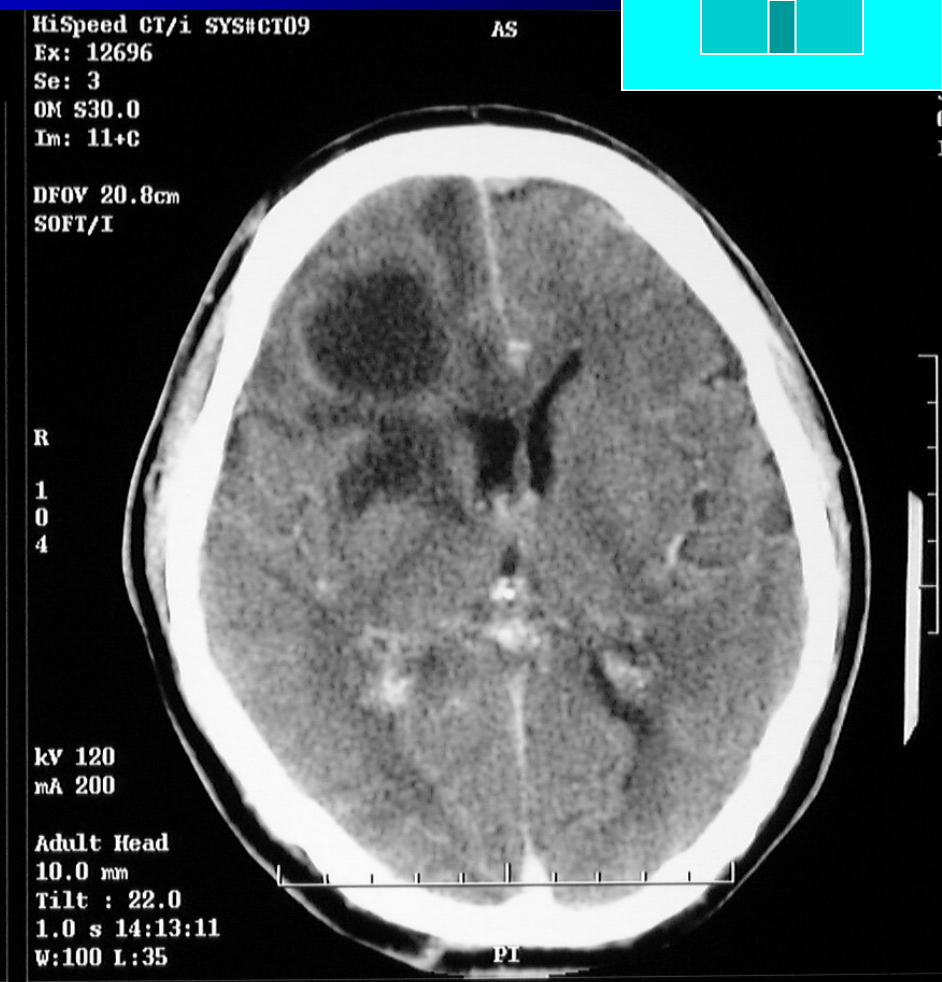
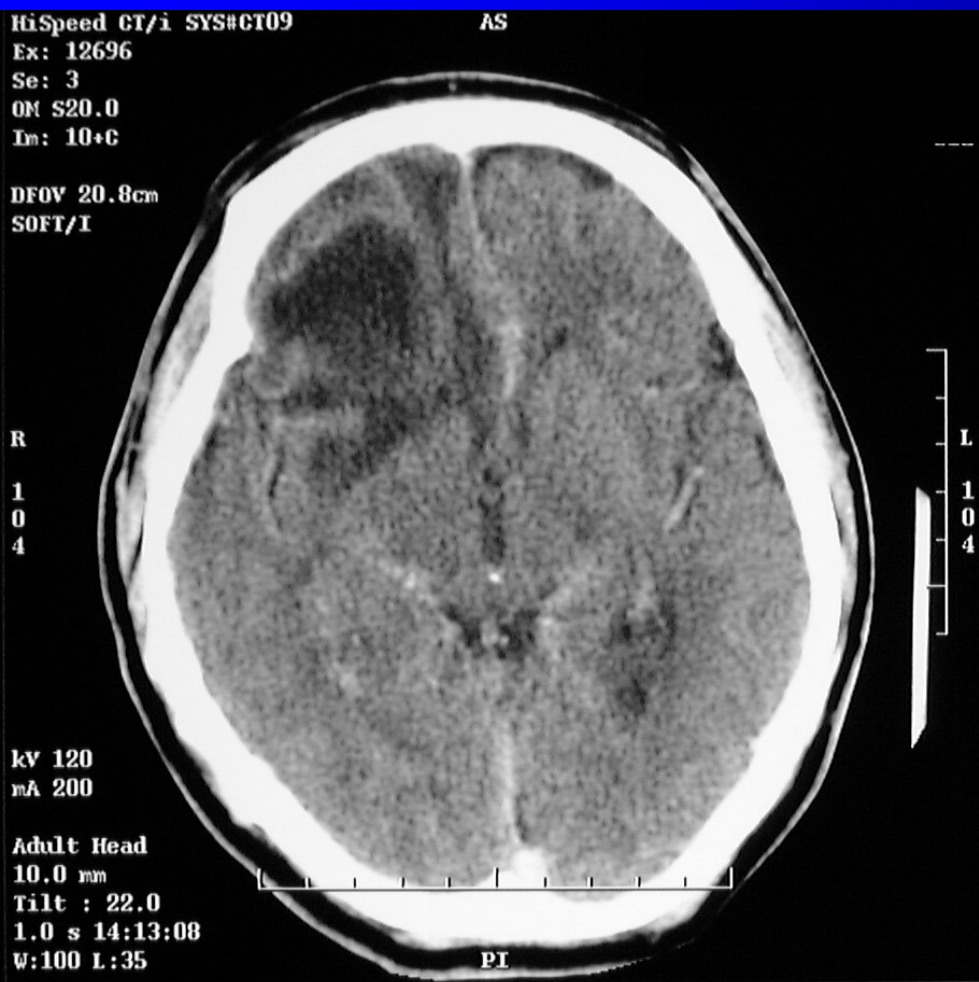
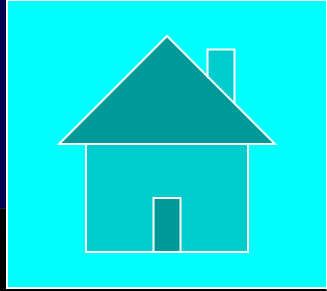
Infekce nervového systému

- 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; mohou ovlivňovat CNS nepřímo, např. útlakem

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

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*

Purulentní meningitidy klinicky

Jak se projeví

- rychlý rozvoj poruchy vědomí (90 % pacientů)
- bezvědomí (různé úrovně dle skórovacích systémů)
- těžká sepse (sepse + orgánové selhání)

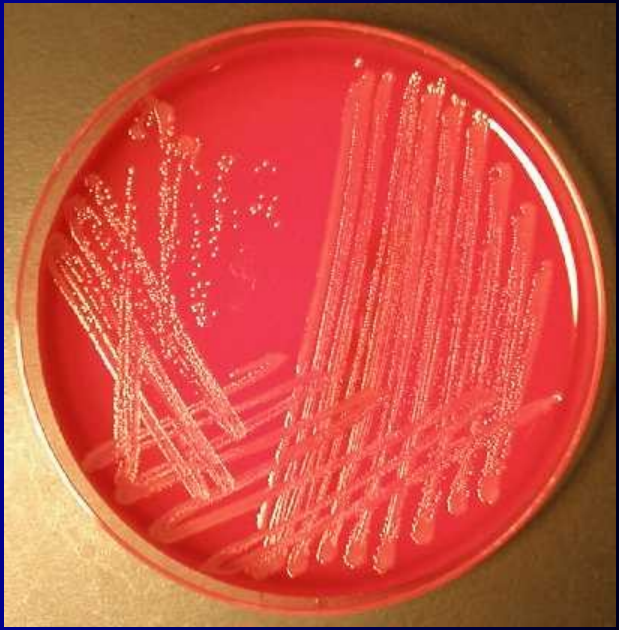
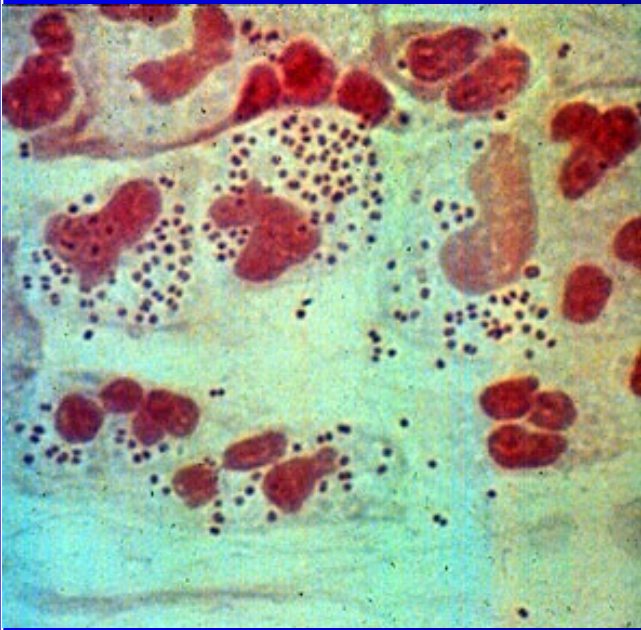
K čemu v těle dojde

- zánět mozkových plen a otok mozku
- poškození mozkových buněk toxiny
- porušení hematoencefalické bariéry
- zvýšený tlak v nitrolební dutině
- zhoršené zásobení mozku kyslíkem

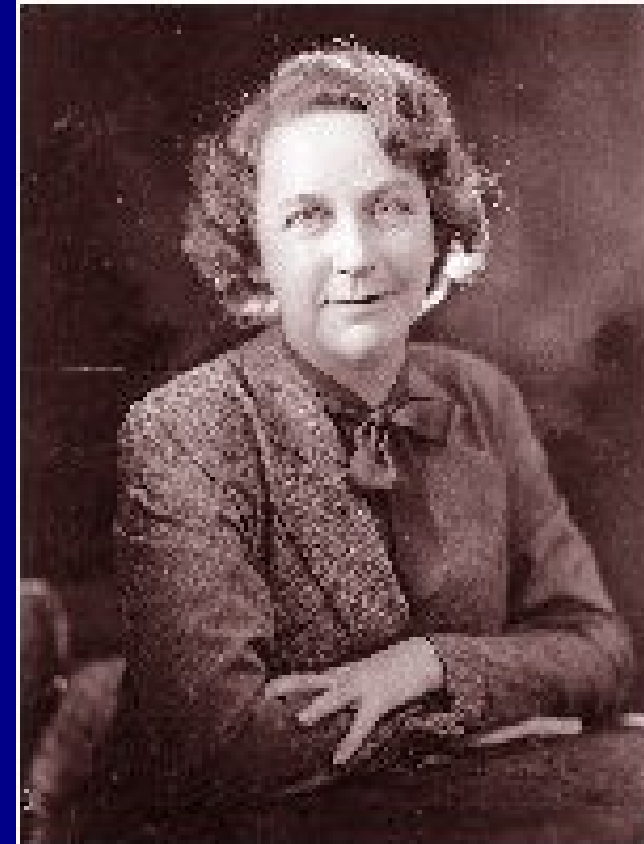
Nejobávanější původce:

Neisseria meningitidis (meningokok)

Zařazení	Gramnegativní kok
Patogenita	Smrtící záněty mozkových plen, i jiné
Přenos	Kontakt, na krátkou vzdálenost vzduchem
Léčba	Rychlá obnova rovnováhy + antibiotika
Obrázky	 

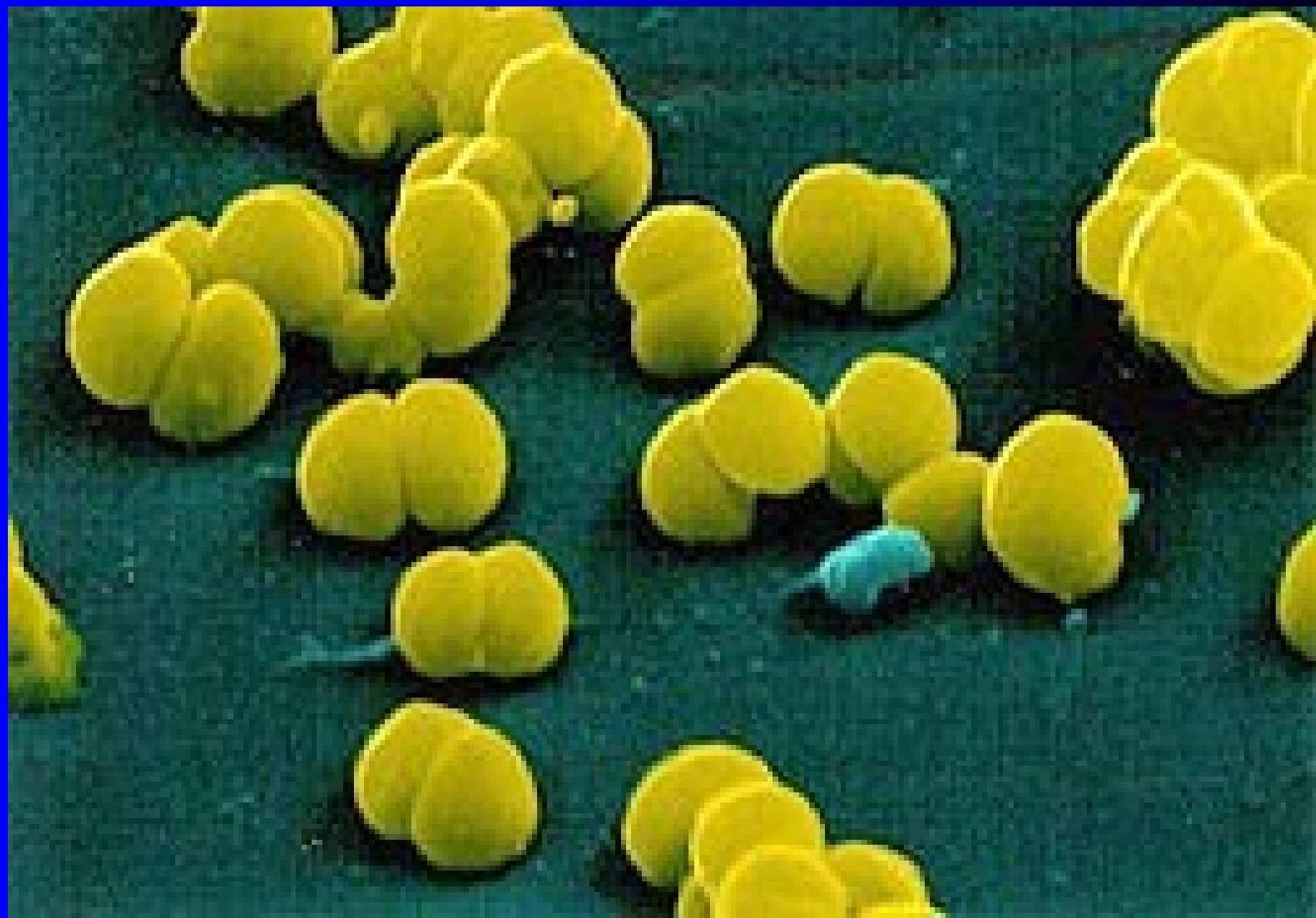


Kdo první meningokoka izoloval?



www.georgiawomen.com

- Byla to žena, velice nevšední žena jménem Sára Branhamová-Matthewsová (1888–1962)
- Ještě počátkem dvacátého století nebylo pro ženy samozřejmostí uplatnit se ve vědě
- V podstatě její příležitost nastala s první světovou válkou, kdy muži byli odveleni na frontu. Začala učit bakteriologii, a po válce se již toho nevzdala.



Příběh, který se nestal, ale velmi podobné se bohužel stávají

- Lucie se už čtyři týdny učila na maturitu. **Vůbec nevycházela z domu** a jen seděla na zadnici. U zkoušky měla pocit, že ze sebe nic nevydoluje, ale nakonec si na cosi vzpomněla a odmaturovala.
- Večer to s kamarádkami **šla oslavit na taneční party**. Bylo tam nakouřeno a tancovalo se do hluboké noci. Druhý den **Lucce nebylo dobře**, začala mít **teploty** a pak se objevila i **vyrážka**.

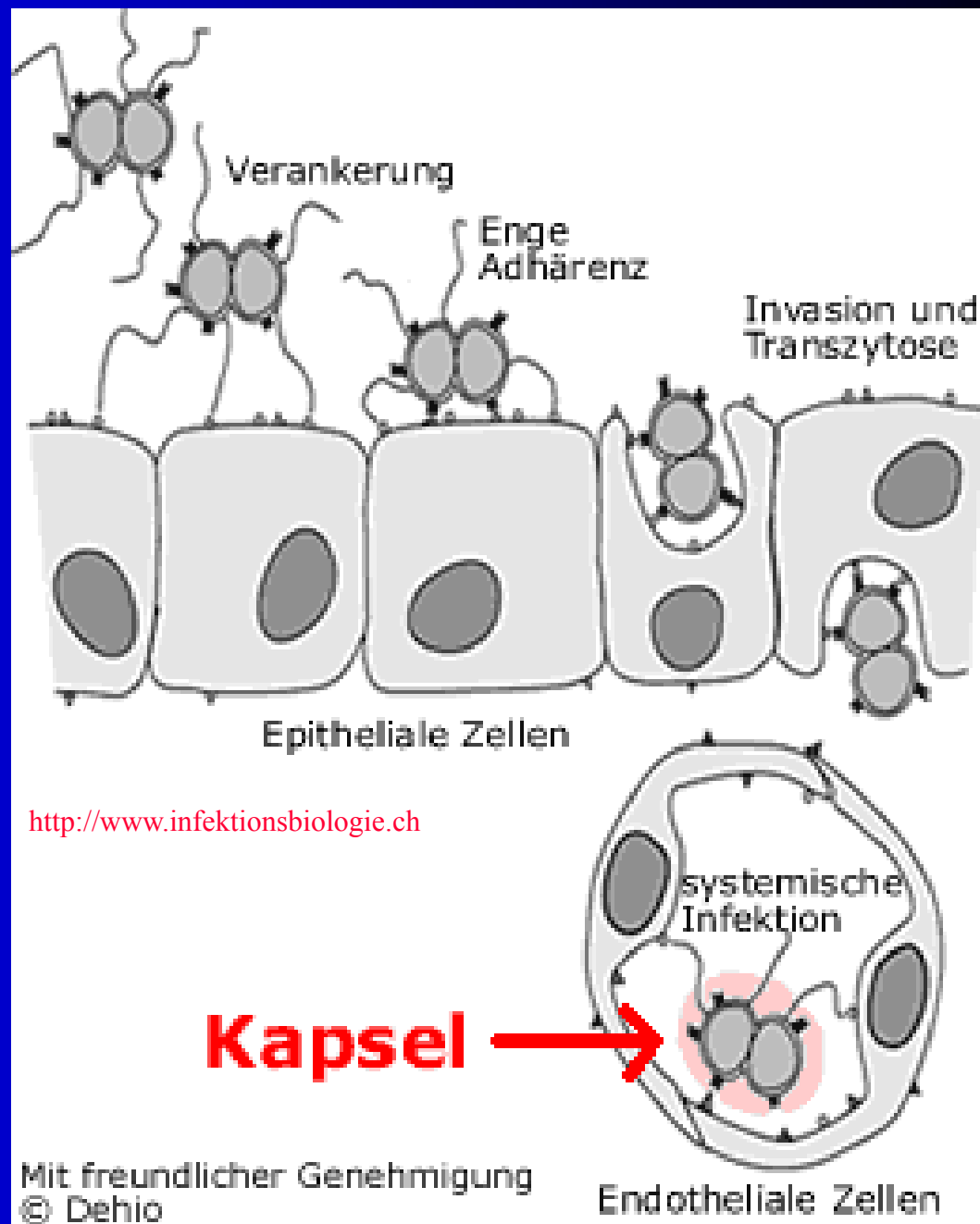
(pokračování)

- Až tehdy se nechala odvézt do nemocnice na **infekční oddělení**. V sanitce upadla do bezvědomí a lékaři konstatovali **rozvrat metabolismu**. Po deseti hodinách marné snahy o zachování základních životních funkcí **Lucka zemřela**.
- Takový průběh může bohužel někdy mít infekce způsobovaná velmi zákeřným pachatelem. Některé jeho kmeny jsou přítomny v krku zcela zdravých osob...

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



Takto
pronikají
meningokoky
do tkání





Klonální kmeny *Neisseria meningitidis*

- Pokud meningokok způsobuje meningitidy, sepse a jiné závažné stavy, vše se to týká tzv. **klonálních kmenů**.
- Jiné kmeny jsou ale docela nevinné a udává se, že **asi deset procent populace má meningokoka v krku**

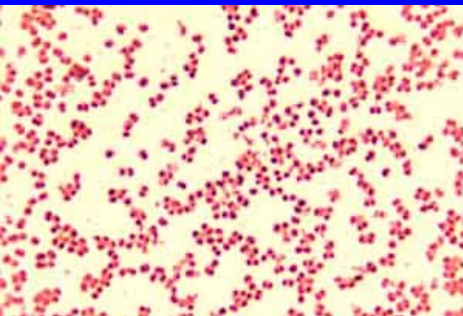
Proč invazivní meningokoková infekce nastane jenom někdy

- K invazivní infekci dojde pouze pokud **je kmen vysoce virulentní** (má vysokou míru schopnosti napadat – tedy jde o jeden z již vnímavých klonálních kmenů) a zároveň když **hostitelský organismus je vnímavý**
- Meningokok se přenáší **vzduchem na krátké vzdálenosti a ještě lépe přímým 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**

Kde se všude vyskytuje?

- Vyskytuje se u **dětí předškolního věku**, a pak u „teenagerů“ a mladých dospělých
- Ještě daleko víc se ale vyskytuje v některých zemích, například v Africe v oblasti tzv. **meningitického pásu** (meningitis belt)
- Zatímco u nás jde o jednotlivé případy (ovšem tragické, umírají většinou mladí lidé), v Africe na meningokokovou meningitidu umírá mnohem více lidí než třeba na známou Ebolu.

Nejhorší je oblast Sahelu (jižně od Sahary, severně od deštných pralesů)



„Meningitis belt“,
kde se hodně
vyskytuje
meningokoková
meningitis

Léčba

- Je potřeba **zabezpečit přežití pacienta** (sledovat krvácivost a acidobazickou rovnováhu)
- Zároveň podáváme antibiotika
- Lékem volby u meningokokových infekcí je stále **klasický penicilin**. Často se také používá cefalosporin třetí generace (**ceftriaxon**), případně další alternativy

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. Antigení determinanta této skupiny neumožňuje vyvinout proti ní dostatečně chránící vakcínu. Vyvíjejí se ale vakcíny na jiném principu (viz dále)

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



Polysacharidové a konjugované vakcíny

- Dodnes se ještě používají bivalentní* nebo tetravalentní** **polysacharidové vakcíny** vůči meningokokovým nákazám skupiny A a C nebo A, C, Y a W135. Je u nich krátká „imunologická paměť“.
- Tuto nedostatečnost kompenzovaly **konjugované vakcíny**. V současné době se používají v Evropě především monovalentní konjugované vakcíny vůči meningokokovým nákazám skupiny C. Všechny vakcíny jsou vysoce imunogenní a bezpečné.

* = fungující proti dvěma seroskupinám

** = fungující proti čtyřem seroskupinám

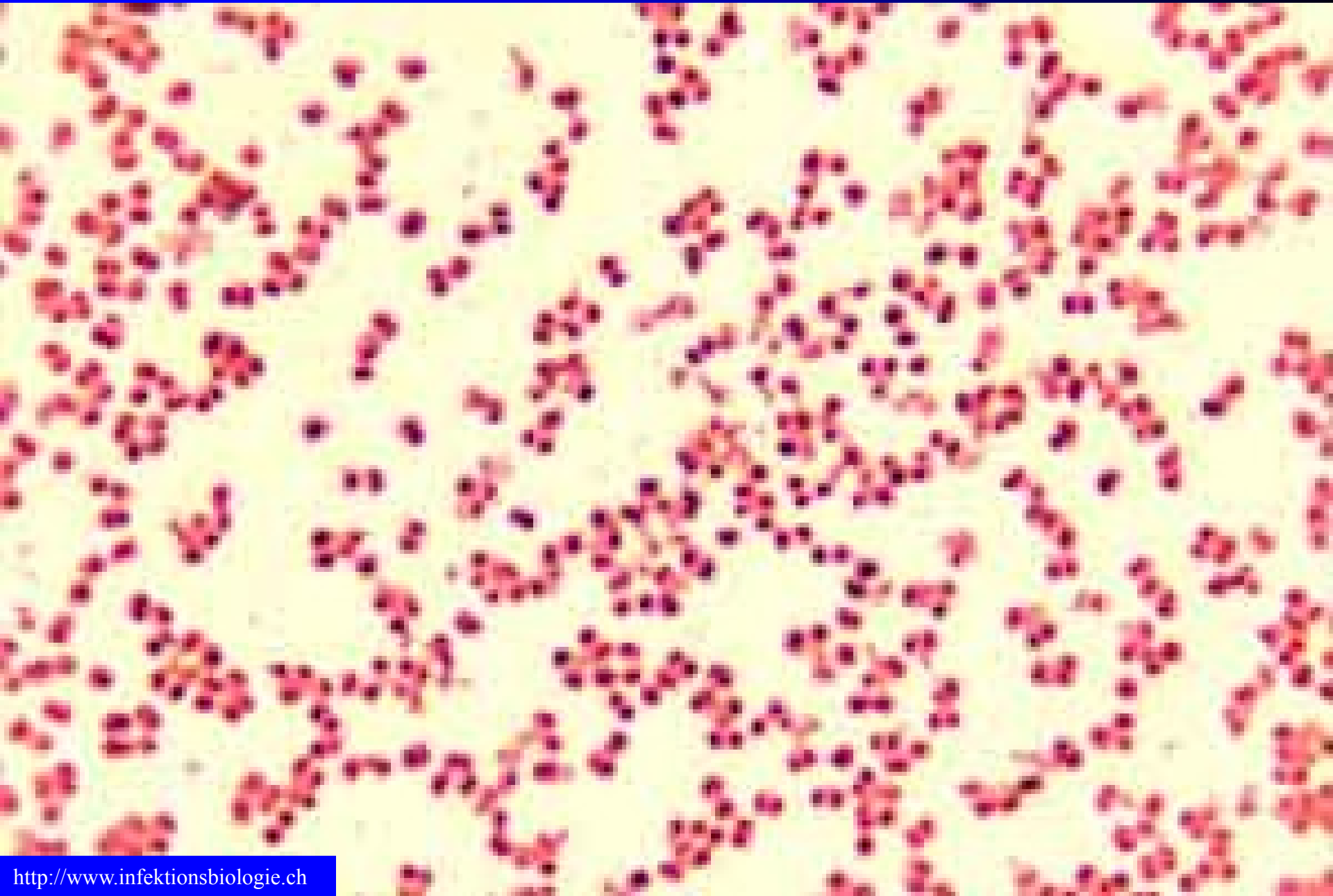
Vakcíny proti kmenům séroskupiny B

- Vysoká **příbuznost pouzderného polysacharidu skupiny B s lidskou tkání** brání tvorbě dostatečné imunity.
- Kultivací v tekutých půdách ale meningokoky uvolňují váčky (tzv. **vnější membránové vesikuly**), a z nich lze připravit rozpustné a bezpečné vakcíny.
- Protože jsou ale tyto bakteriální membránové proteiny velmi proměnlivé, nedaří se zatím obecně použitelnou očkovací látku. (Chrání vždy jen proti zcela konkrétnímu kmeni.)

Konkrétní očkovací látky u nás

- **MENINGOCOCCAL POLYS. A+C VACCINE** – polysacharidová
- **MENJUGATE** – konjugovaná (C)
- **MENVEO** – konjugovaná (ACYW)
- **NEISVAC-C** – konjugovaná (C)
- **MENPOVAX A+C** – *v současnosti není k dispozici*

Meningokoky



Meningokoky v krku

- Jak už bylo řečeno, **asi deset procent zdravé populace má meningokoky v krku.**
- Je to tedy normální nález. Mikrobiologové přesto někdy po meningokocích v krku pátrají, buď v rámci vyšetření kontaktů s invazivním onemocněním (dnes výjimečně), nebo při podezření, že by se mohly podílet na zánětu v krku (faryngitidě)
- Mikrobiologové se proto někdy snaží umět **vyhledat meningokoky** mezi bakteriemi, které se v krku vyskytují ještě běžněji (především jsou to ústní streptokoky a neisserie)

Například tady
meningokok není.



Používáme disk
napuštěný směsí
dvou antibiotik,
která na
meningokoka
nepůsobí, ale na
většinu ostatních
bakterií aspoň jedno
z nich ano.

Pokud kolem disku
nic neroste,
znamená to, že tam
žádný meningokok
není.

Meningokok – shrnutí

- 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**

Haemophilus influenzae ser. b (Hib)

- Hemofily jsou **krátké gramnegativní tyčinky**. Jsou kultivačně náročné, nerostou samostatně ani na nejběžnější mikrobiologické půdě – krevním agaru protože nejsou schopné získat z krvinek růstové faktory, které potřebují.
- Hemofily patří do čeledi ***Pasteurellaceae*** společně s rodem *Pasteurella*
- Meningitid a dalších invazivních infekcí způsobených hemofily ubylo díky očkování
- Je třeba ale s nimi stále počítat, a to **nejen u meningitid**, ale i u epiglottitid a dalších infekcí



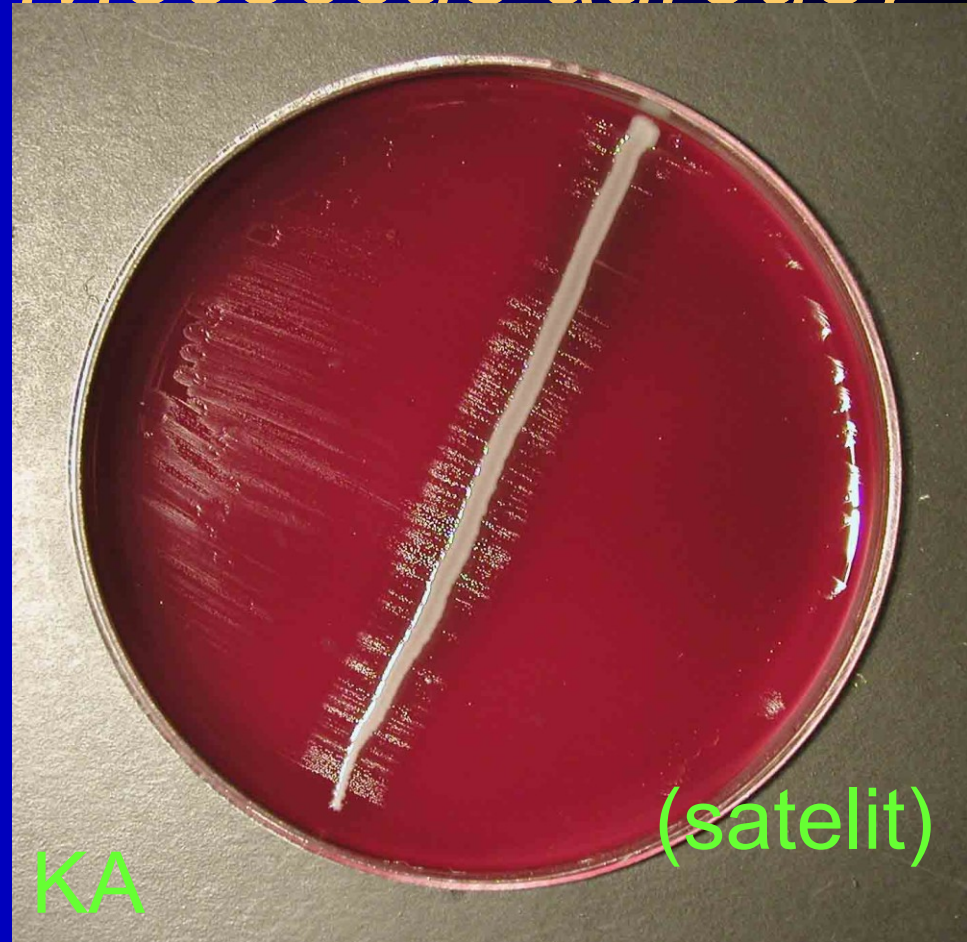
H

I

B

MC-NNA-C

Hemofily na čokoládovém a krevním agaru (na krevním jako satelit u čáry *Staphylococcus aureus*)



Léčba hemofilových meningitid

- I když hemofily jsou zpravidla citlivé na amoxicilin či případně amoxicilin s kyselinou klavulanovou (AMOKSIKLAV, AUGMENTIN), tyto léky se hodí pro léčbu např. hemofilových zánětů středního ucha nebo dutin, ne však pro léčbu meningitid
- S ohledem na **nutnost zabezpečit průnik do mozkomíšního moku se používá například ceftriaxon (ROCEPHINE)**

Očkování proti „Hib“

- Jde o očkování proti *Haemophilus influenzae*, a to proti opouzdřeným kmenům s pouzderným typem **b**
- Látka je **čištěný polysacharid**
- Očkuje se **v kombinaci**
- Bylo zavedeno před několika lety a po jeho zavedení **významně poklesl počet invazivních hemofilových infekcí předškoláků** (záněty mozkových blan, plic, příklopky hltanové)

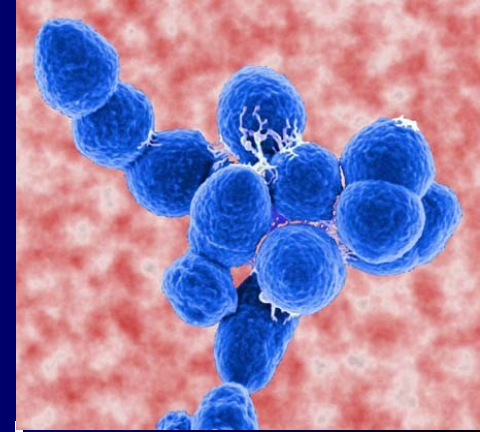
Dostupné vakcíny proti Hib

- **ACT-HIB** (proti Hib)
- **INFANRIX HEXA** (záškrt, tetanus, černý kašel, Hib, žloutenka B a dětská obrna – usmrcený virus)
- **INFANRIX-IPV+HIB** (totéž kromě VHB)
- **INFANRIX HIB** (totéž kromě dětské obrny a VHB)

Situace se často rychle mění, proto tyto údaje berte s rezervou

Pneumokokové meningitidy

další smyšlený příběh



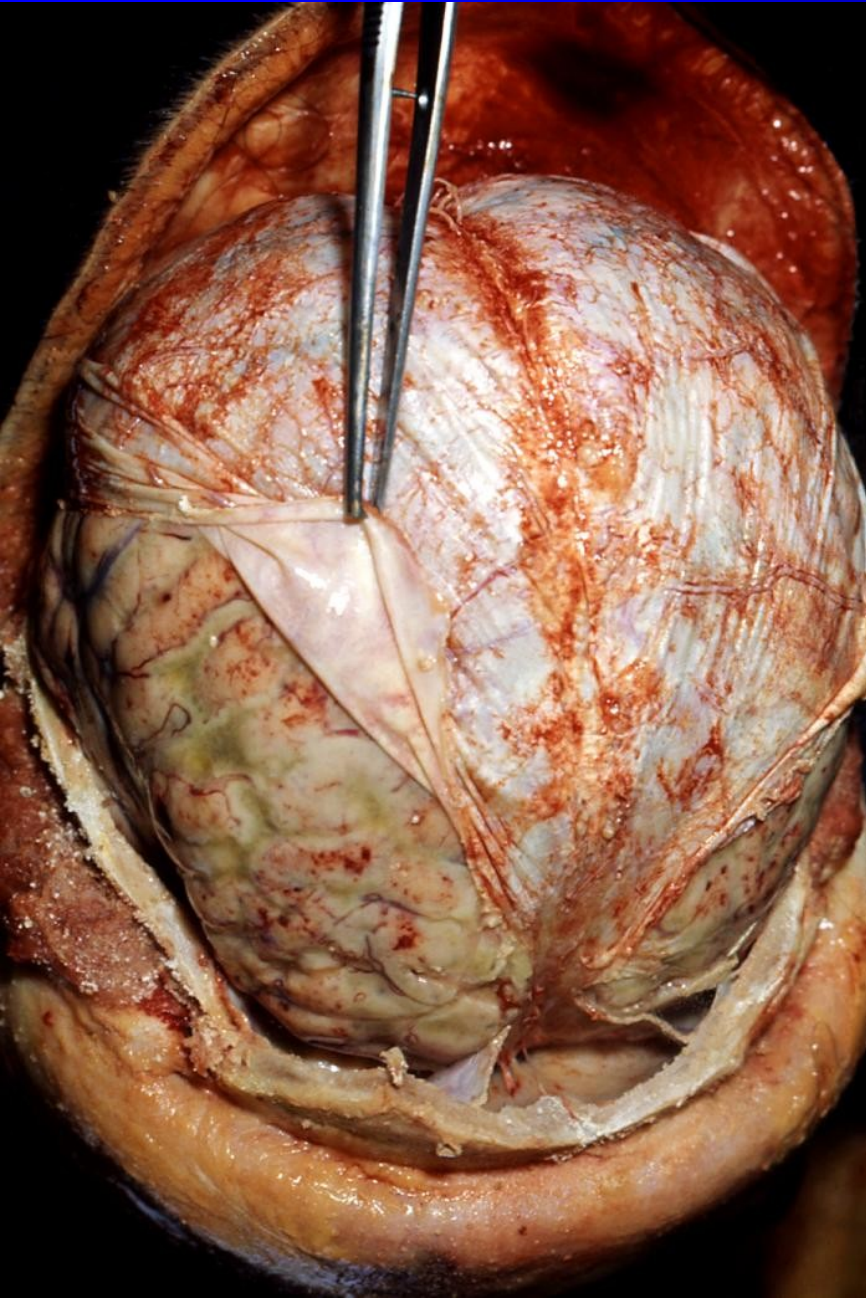
- **Paní Božena, důchodkyně** nemá slezinu – vyňali jí ji před léty po autonehodě.
- Před několika dny **začala být „nachlazená“**, nevěnovala tomu pozornost, ale teď se její stav zhoršil, takže ji dcera dovezla do nemocnice, kde ji hospitalizovali na infekčním oddělení s podezřením na **zánět mozkových blan**
- Díky včasnému **nasazení antibiotik** se její stav zlepšil a za dva týdny se uzdravila.

Pneumokok se představuje

- ***Streptococcus pneumoniae***, čili „pneumokok“. Dříve se mu říkalo *Diplococcus pneumoniae*, **netvoří totiž řetízky, ale jen dvojice**. Také není ideálně kulatý, má spíše **lancetovitý (to česky znamená kopíčkovitý) tvar**.
- Významný je jeho výskyt u osob po splenektomii (= odnětí sleziny)

V malém množství se nachází i ve farynzích zdravých osob. Jinak je ale původcem **zánětů plic, paranasálních dutin, středního ucha, a také původcem sepsí a meningitid**.

Pneumokoková meningitida



<http://www.meningitis.com.au>

<http://commons.wikimedia.org>

Různé obrázky pneumokoka

http://www.cbc.ca/gfx/pix/streptococcus_pneumonia050217.jpg

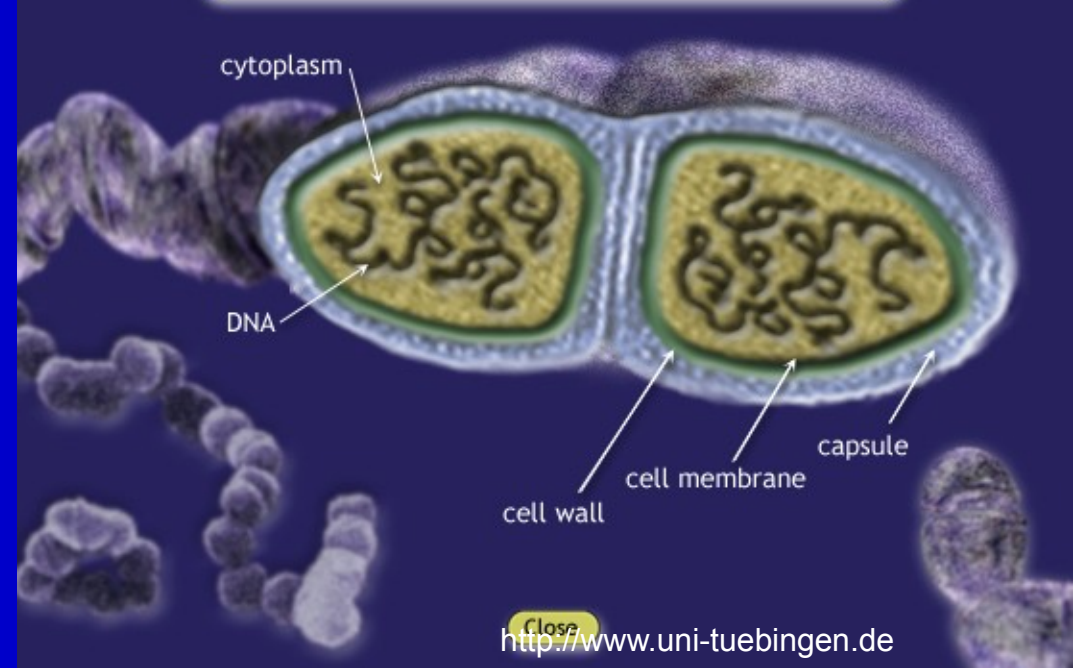


www.students.stedwards.edu



Figure 4. Cross-section of *Streptococcus pneumoniae*

<http://www.uni-tuebingen.de>



<http://www.uni-tuebingen.de>

Léčba a prevence pneumokokových meningitid

- Léčba se opět provádí vhodnými **antibiotiky s dobrým průnikem do mozkomíšního moku**
- Prevence je možná **očkováním**. Očkování proti pneumokokům je první a zatím jediné, které není povinné, je ale bezplatné. I když se proti němu ozývají různé hlasy, lze toto očkování spíše doporučit

Dostupné očkovací látky

- **Polysacharidová vakcína**
 - PNEUMO 23 (23 serotypů)
- **Konjugované vakcíny** (další imunologická paměť a lepší imunitní odpověď u osob s nedostatečně vyvinutou imunitou, např. i dětí do dvou let)
 - Prevenar (7 serotypů)
 - Prevenar 13 (13 serotypů)
 - Synflorix (10 serotypů + záškrt, tetanus a dávivý kašel)

U novorozenců způsobuje meningitidy *Streptococcus agalactiae* (SAG, GBS)

- GBS = SAG (Group B streptococcus = skupina B dle Lancefieldové = *Streptococcus agalactiae*)
- **U žen v pochvě bezpříznakový**, i když občas i potíže. Může také způsobit zánět močového měchýře (je-li v moči ve významném množství)
- **Časně novorozenecké** infekce 2 až 3 na 1000 dětí
- Méně často jako **pozdní novorozenecké** infekce.
- Infekce nejčastěji začíná mezi 20 a 48 hodinami.
- Děti často předčasně narozené.
- **Infekce dýchacích cest, sepse, hnisavé meningitidy (ty mohou začít i později)**

Infekce *Listeria monocytogenes*

- Může k infekci dojít **jak před porodem, tak i při něm**
- I zde žena **může být zcela bez potíží.**
- Cca po pěti dnech **obraz hnisavé meningitidy**, podobný infekci *Streptococcus agalactiae*. Dělá i **jiné závažné infekce** (záněty plic, sepse)
- Mikrob se však zachytí při běžném kultivačním vyšetření.
- Pro léčbu je doporučena **vysoká dávka ampicilinu**. Zcela neúčinné jsou zato cefalosporiny.

Vyšetřování u purulentní meningitidy

- Při podezření na mozkomíšní meningitidu je nutno sledovat známky infekce a pacienta urychleně transportovat na vhodné pracoviště (typicky infekční JIP)
- Také se odebírá krev a mozkomíšní mok na **biochemická vyšetření**. Sleduje se acidobazická rovnováha krve, krvácivost a podobně
- Mozkomíšní mok (a případně i krev) se odešle i na **mikrobiologii**

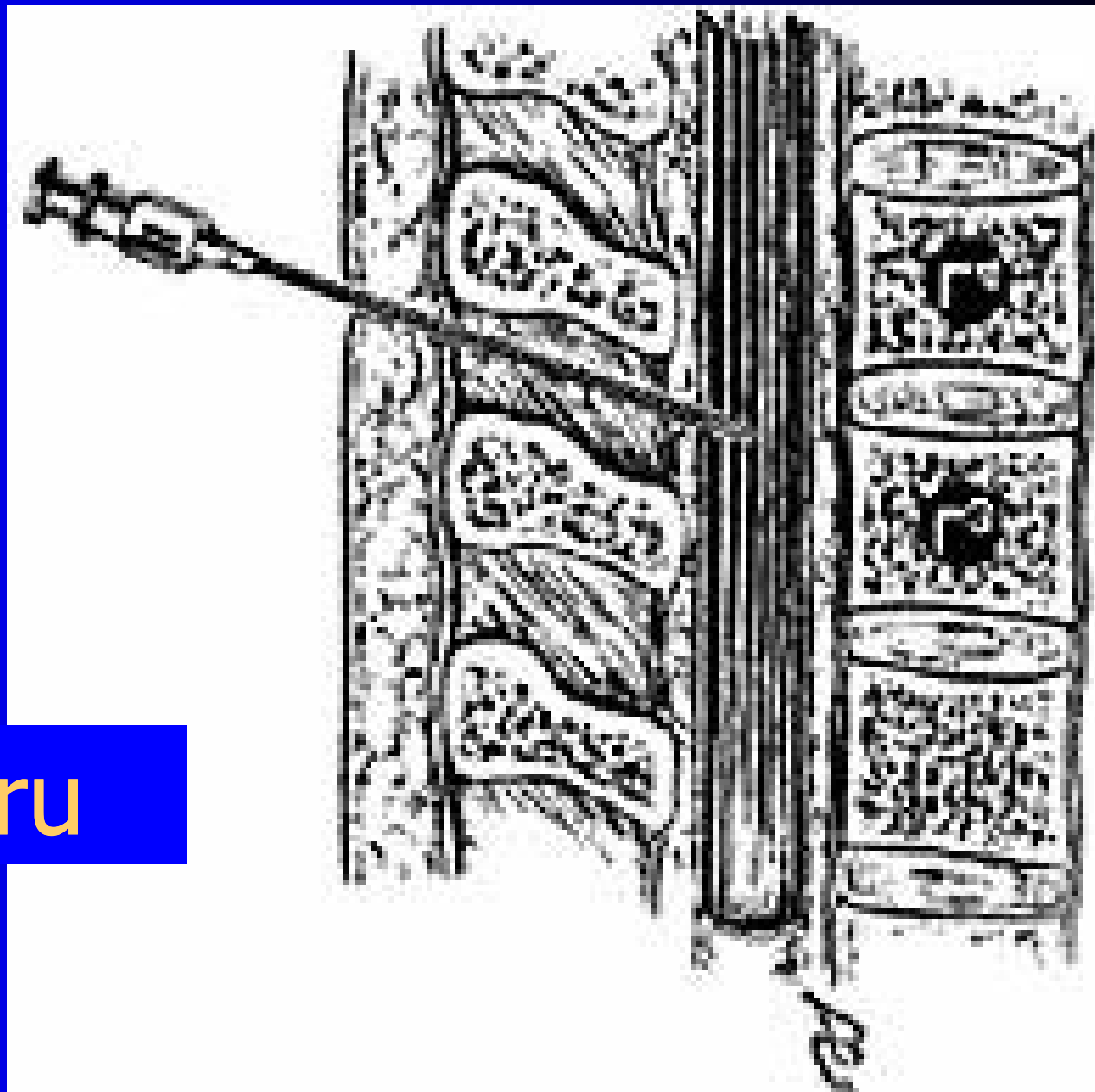
Likvorologické odlišení purulentní meningitidy od aseptické

znak	norma	purulentní meningitida	aseptická meningitida
buňky	0–6/μl	↑↑↑ (>1000)	↑↑(100–500)
proteiny	20–50 mg/ 100 ml	↑↑ (>100)	↑ (50–100)
glukóza	40–80 mg/ 100 ml	↓ (<30)	~ (30–40)

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)

Odběr likvoru



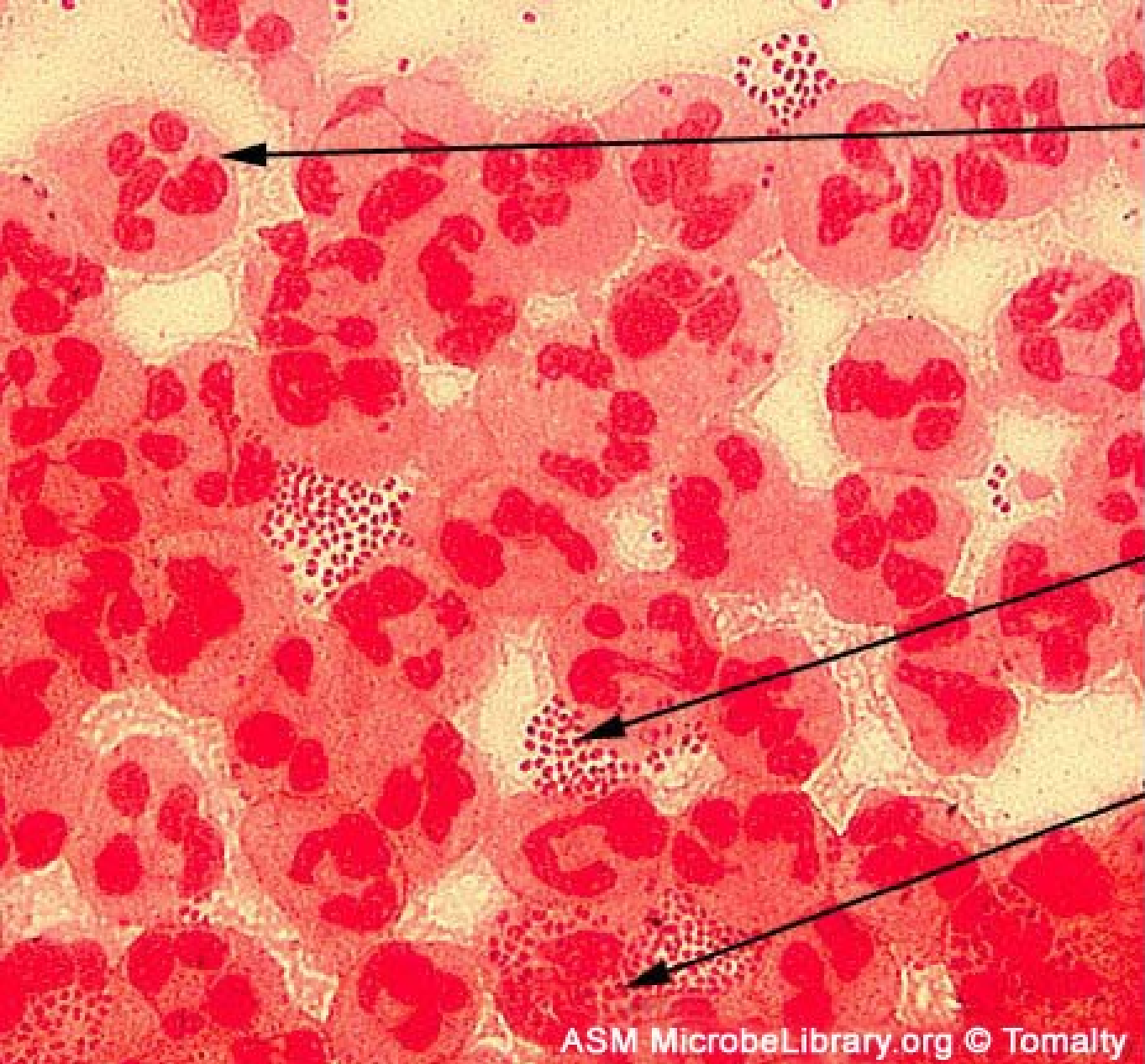
Vyšetření mozkomíšního moku v mikrobiologické laboratoři

- Mozkomíšní mok, který přijde do laboratoře s podezřením na meningitidu se
 - prohlédne pod **mikroskopem** – hned
 - vyšetří **antigenní analýzou** – hned
 - nasadí na **kultivační půdy** – výsledek této metody je hotov až další den

Mikrobiolog má dvě rychlé možnosti:

1. Mikroskopie likvoru

- Nachází se **velké množství bílých krvinek**, především polymorfonukleárních neutrofilů
- U meningokokové meningitidy se nacházejí **gramnegativní koky ve dvojicích**. Častý je intracelulární výskyt
- U hemofilové meningitidy by šlo o krátké gramnegativní tyčinky
- U pneumokokové meningitidy, popř. u meningitidy působené *S. agalactiae* G+ koky ve dvojicích nebo krátkých řetězcích



polymorphonuclear leukocyte

Extracellular gram-negative diplococci

Intracellular gram-negative diplococci

ASM MicrobeLibrary.org © Tomalty

2. Antigenní analýza

- Používá se **souprava na aglutinaci mozkomíšního moku**, která je zaměřena na průkaz nejběžnějších původců.

Foto O. Z.



Antigeny detekované při antigenní analýze likvoru

- *Neisseria meningitidis* A
 - *Neisseria meningitidis* B
 - *Neisseria meningitidis* C
 - *N. meningitidis* Y/W135
- } **teenageři, batolata**
- *Haemophilus influenzae* b **batolata (dříve)**
 - *Streptococcus pneumoniae* **senioři**
 - *Streptococcus agalactiae* **novorozenci**
 - **Zeleně vždy uvedena věková skupina, u které je daná infekce nejtypičtější**

Kultivace je významná, ale pomalá

Foto O. Z.



Meningokoky jsou ve srovnání s jinými neisseriemi středně choulostivé: gonokok je ještě choulostivější, naopak ústní neisserie vydrží víc. Na rozdíl od gonokoka rostou meningokoky i na bohatších typech krevních agarů.

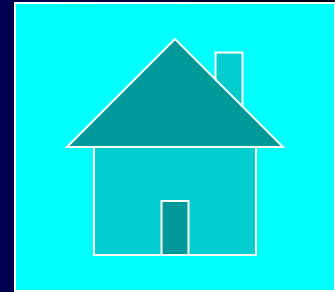
Léčba purulentních meningitid

- vytvoření **žilního vstupu**
- udržení **dýchacích cest** (laryngeální maska, intubace, kyslík, umělá plicní ventilace)
- léky proti **otoku** (manitol)
- rychlý a šetrný **transport do nemocnice** (JIP)
- antibiotika
- snížení **nitrolebního tlaku** (ICP) agresivní léčbou – řízená hypokapie
- **kortikosteroidy** (dexamethason) – významně snižují postižení sluchu u meningitidy vyvolané *Haemophilus influenzae* typ b u dětí a rovněž letalitu u pneumokokové meningitidy dospělých
- **Antikoagulační preparáty** proti DIK (diseminované intravaskulární koagulaci)

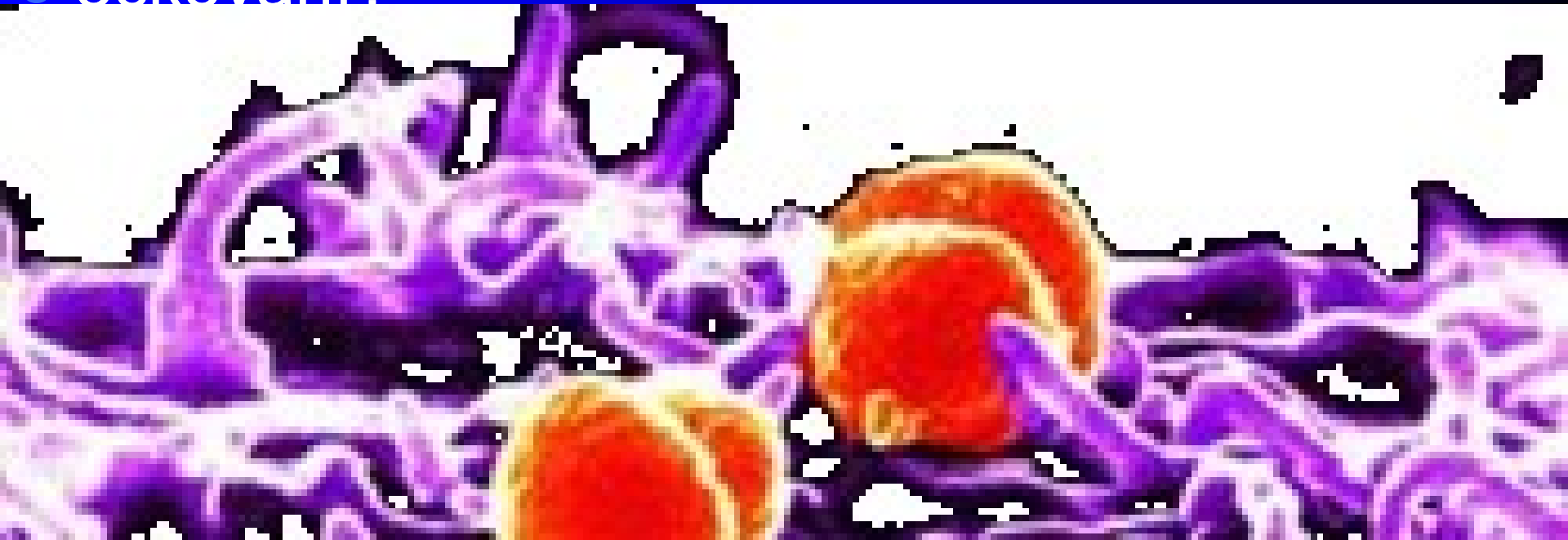
Léčba invazivní meningokokové infekce

- **zajištěný transport** – i. v. vstup, zajištění dýchacích cest a další
- **penicilin** již při transportu
- **specializovaná JIP**
- **rychlá diagnostika** (sepsy nebo meningitida? Ovšem i u meningitidy bývá současně sepsy)
- **10% smrtnost i dnes**

Ochrana před profesionální nákazou



- kapénková infekce
- ústenka + rukavice
- antibiotika kontaktům včetně zdravotníků:
V-PNC na 7 dní (epidemiologické hlášení)
- očkování?



Ostatní neuroinfekce

Ostatní nevirové neuroinfekce: mohou být také invazivní, ale neohrožují akutně život

Chronické meningitidy

- Mnohem vzácnější než akutní, původcem může být *Mycobacterium tuberculosis* (meningitis basilaris), případně 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 (borrelióza, neurolyues) jsou průběhem více podobné virovým

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

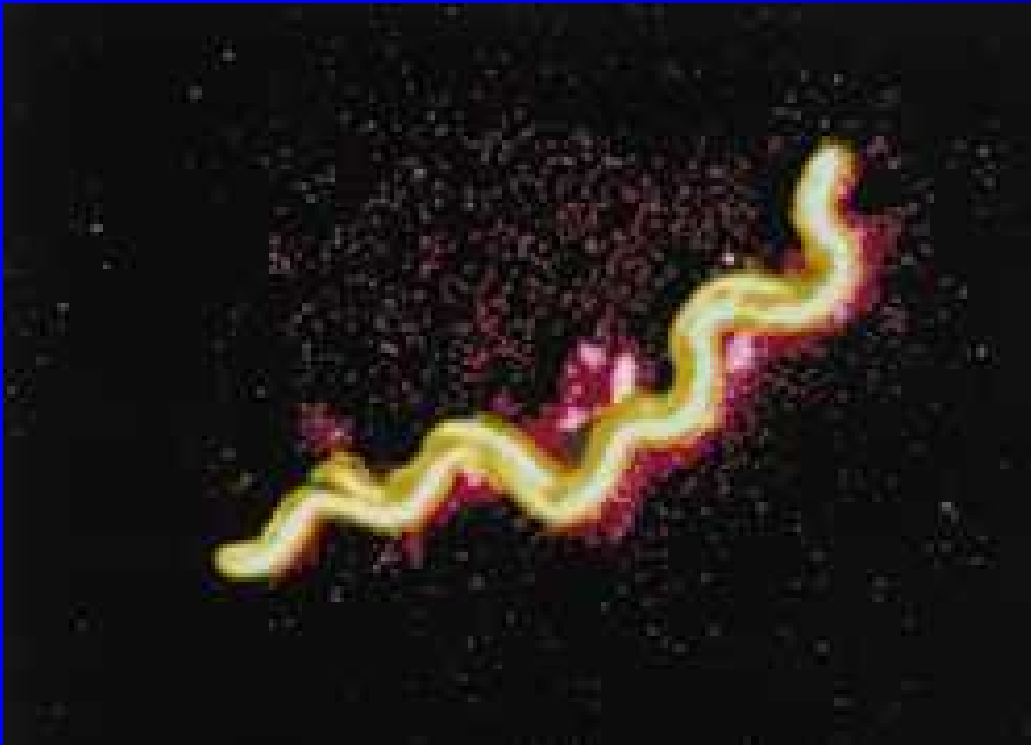
- **Přímá diagnostika – málo používaná**
 - mikroskopie z krve pomocí zástinové či fluorescenční mikroskopie
 - kultivace tak obtížná, že se nepoužívá.
 - rozvíjejí se genetické metody.

Základem je ale

- **Nepřímý průkaz – serologie**
 - nepřímá imunofluorescence
 - různé varianty metody ELISA a 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)

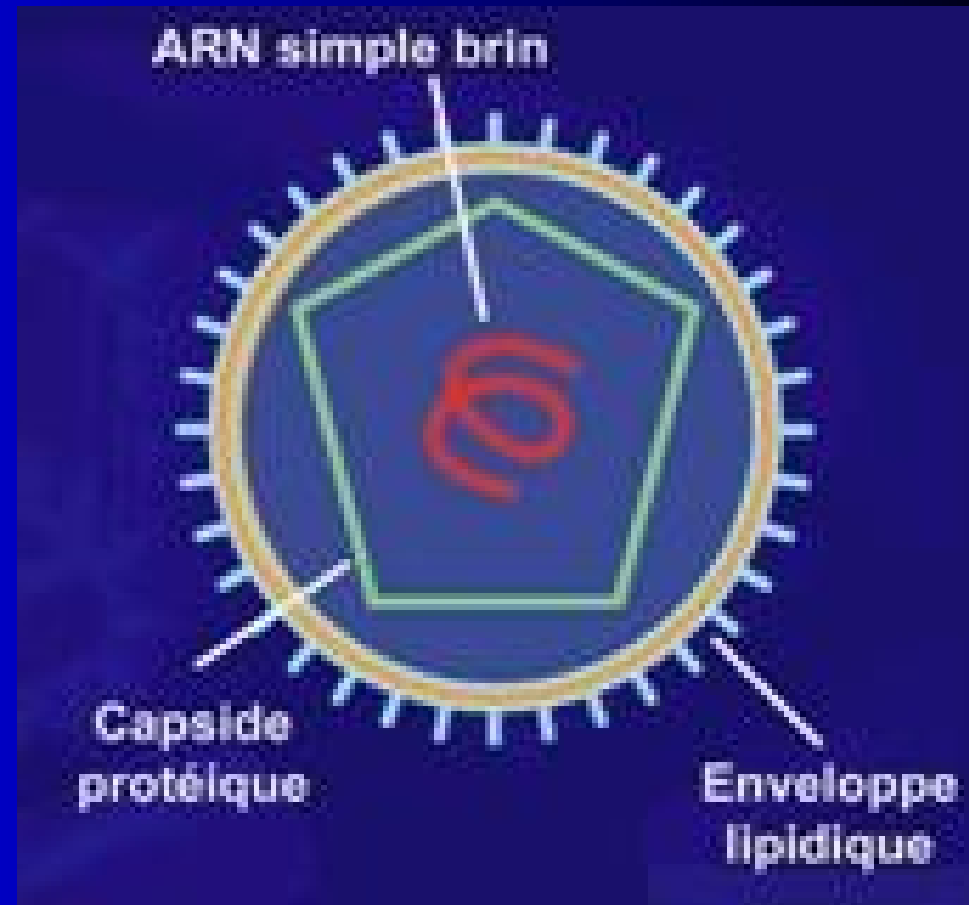


Původci aseptických meningitid

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

Nejčastější původci encefalitid

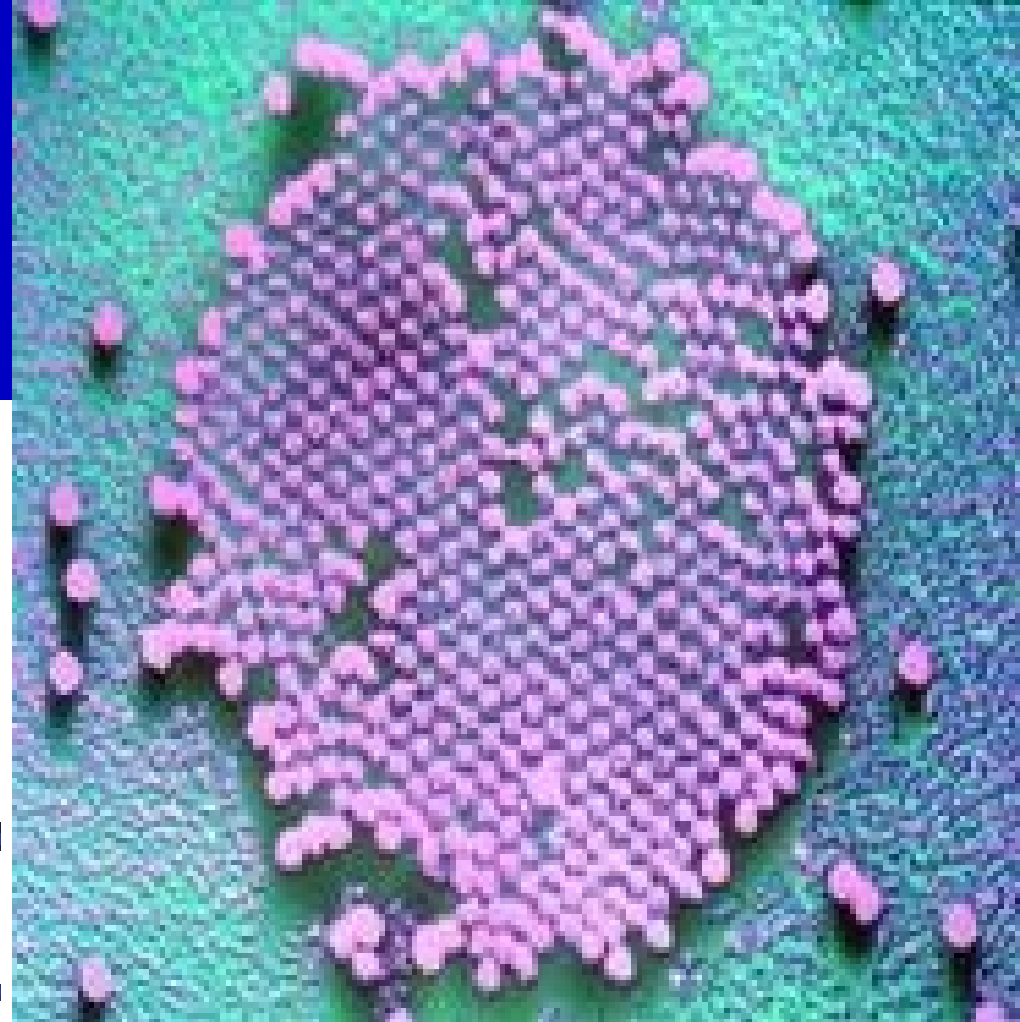
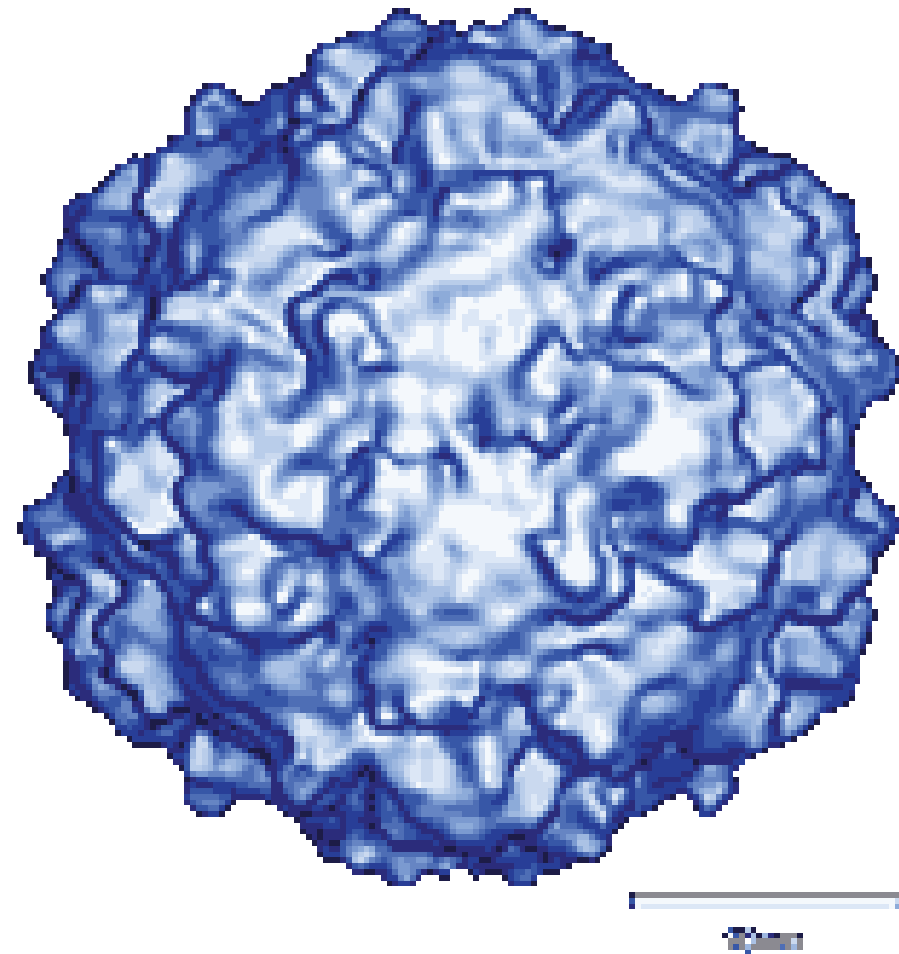
- virus klíšťové encefalitidy (na obrázku)
- virus prostého oparu
- enteroviry
- virus příušnic



Polioviry

- **Dětská obrna** se již u nás a ve většině zemí světa nevyskytuje. Bohužel jsou země (i v Evropě, např. Rumunsko), kde se stále ještě občas nějaký případ najde
- Skoro 95 % infekcí probíhalo bez příznaků, a **jen 1–2 % infekcí se projevovalo paralytickou formou**. Výjimečně pak mohlo dojít i k degenerativní svalové atrofii.
- Očkuje se živou Sabinovou či usmrcenou Salkovou vakcínou
- Virus lze **pěstovat** na tkáňových kulturách. **Protilátky** lze prokazovat KFR a neutralizací.

Virus dětské obrny



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

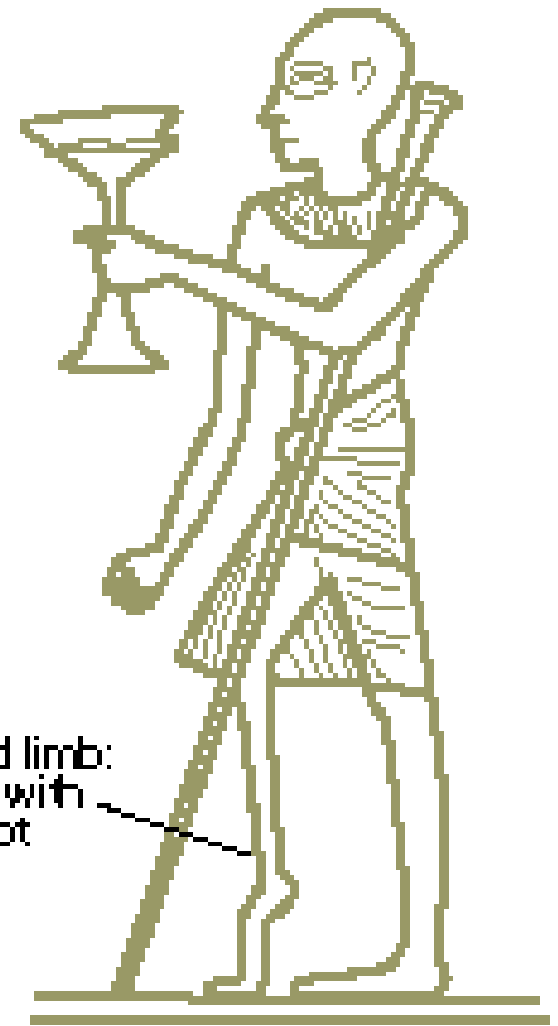
Poliomyelitis accuta anterior



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

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

Dětská obrna byla známá už ve starém Egyptě



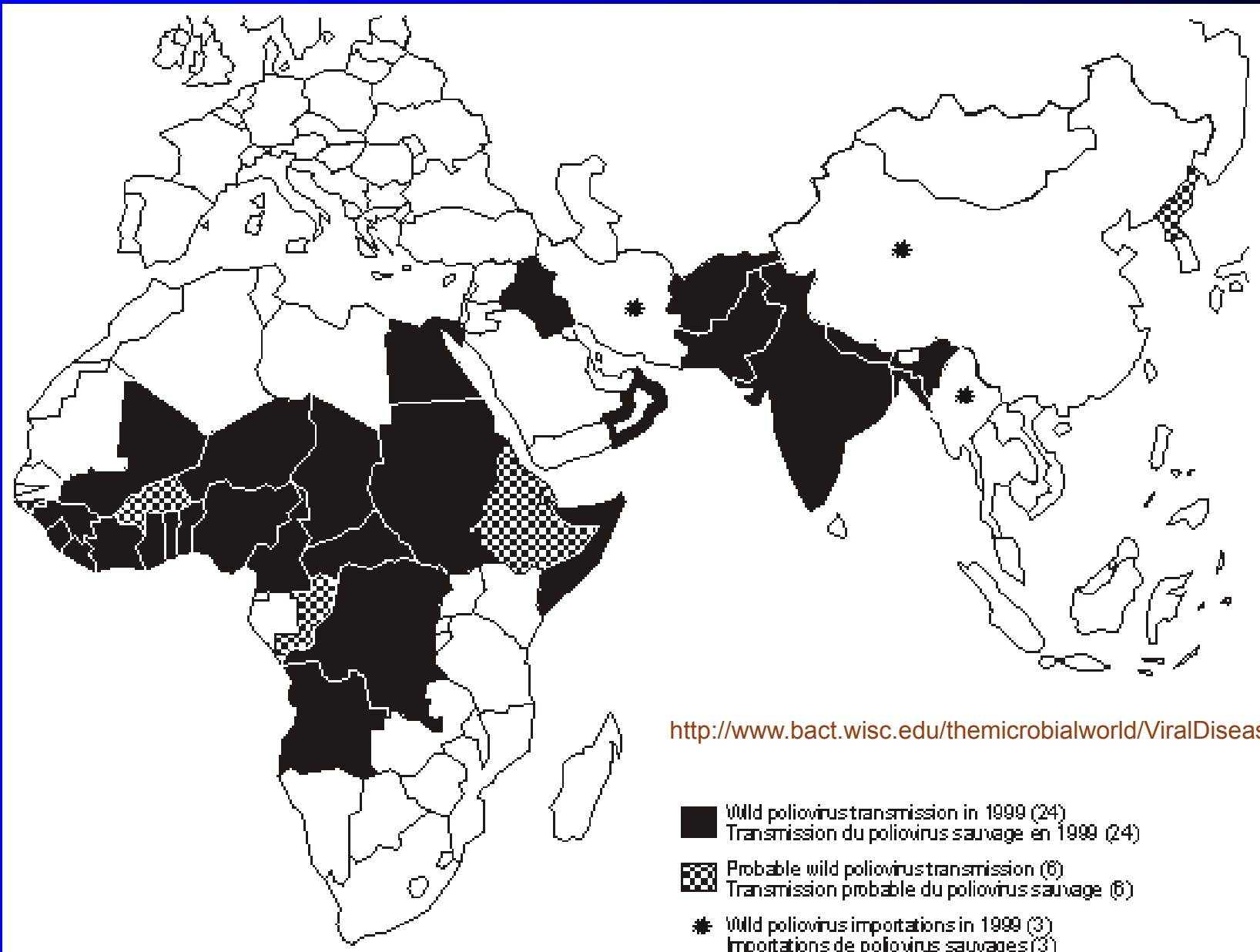
Polio-affected limb:
withered and with
a dropped foot

Early evidence of poliomyelitis from
Middle Kingdom Egypt ca. 1300 BC

Expert Reviews in Molecular Medicine

© 1999 Cambridge University Press

Kde ještě není eradikována



Diagnostika virových neuroinfekcí

- **Přímý průkaz:** Kultivace virů na tkáňových kulturách a na sajících myšatech; PCR.
- **Nepřímý průkaz:** Srážlivá krev na průkaz protilátek. Podle domluvy z laboratoří je i možnost nevypisovat jednotlivé viry, ale žádat **balík „serologie neurovirů“** – provede se vyšetření protilátek proti nejběžnějším virovým, ale případně i bakteriálním agens. Užitečné v tom případě může být zaslání akutního a pak rekonvalescentního vzorku.

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

Polyradikulitida (Syndrom Guillain-Barré)

- **postinfekční** zánětlivý proces periferních nervů (poškození axonů a myelinu)
- rychlý **rozvoj poruch čítí a motorické slabosti** na dolních končetinách
- postižení hlavových nervů
- progrese respiračního selhání
- **Asociace s určitými infekčními agens:**
Borrelia burgdorferi, CMV, HIV, influenza a *Campylobacter jejuni*

Polyradikulitida (polyradikuloneuritida): Výskyt a klinický obraz

Výskyt

- Výskyt 4 nové případy na 1 000 000 osob ročně (v USA)

Klinický obraz

- v anamnéze lehká dýchací nebo střevní infekce
- symetrické postižení senzorických nervů a postižení motorických nervů dolních končetin
- postižení přechází na horní končetiny a dýchací svaly u 5–10% pacientů

Diagnostika

- charakteristický klinický obraz
- **vyšetření likvoru:** zvýšené množství bílkovin (>1,0 g/l) bez přítomnosti leukocytů
- **typický náález na EMG**
- pozitivní **protilátky proti určitým infekčním agens:** EBV, CMV, HIV, respirační viry, *Borrelia burgdorferi* a *Campylobacter jejuni*

Léčba

- sledování, **aby se zavčas odhalilo případné ventilační selhání** (časné známky postižení hlavových nervů – poruchy polykání)
- **intenzivní nebo intermediární péče**
- **zajištění dýchacích cest a umělá plicní ventilace**
- vysoké dávky imunoglobulinů (i. v.)
- plazmaferéza (alternativní léčebná metoda)

Komplikace a prognóza

Komplikace

- progresse paréz hlavových nervů, respirační selhání, přetrvávání reziduálních paréz

Prognóza

- plná úzdrava u 60% pacientů, letalita: 5–10%

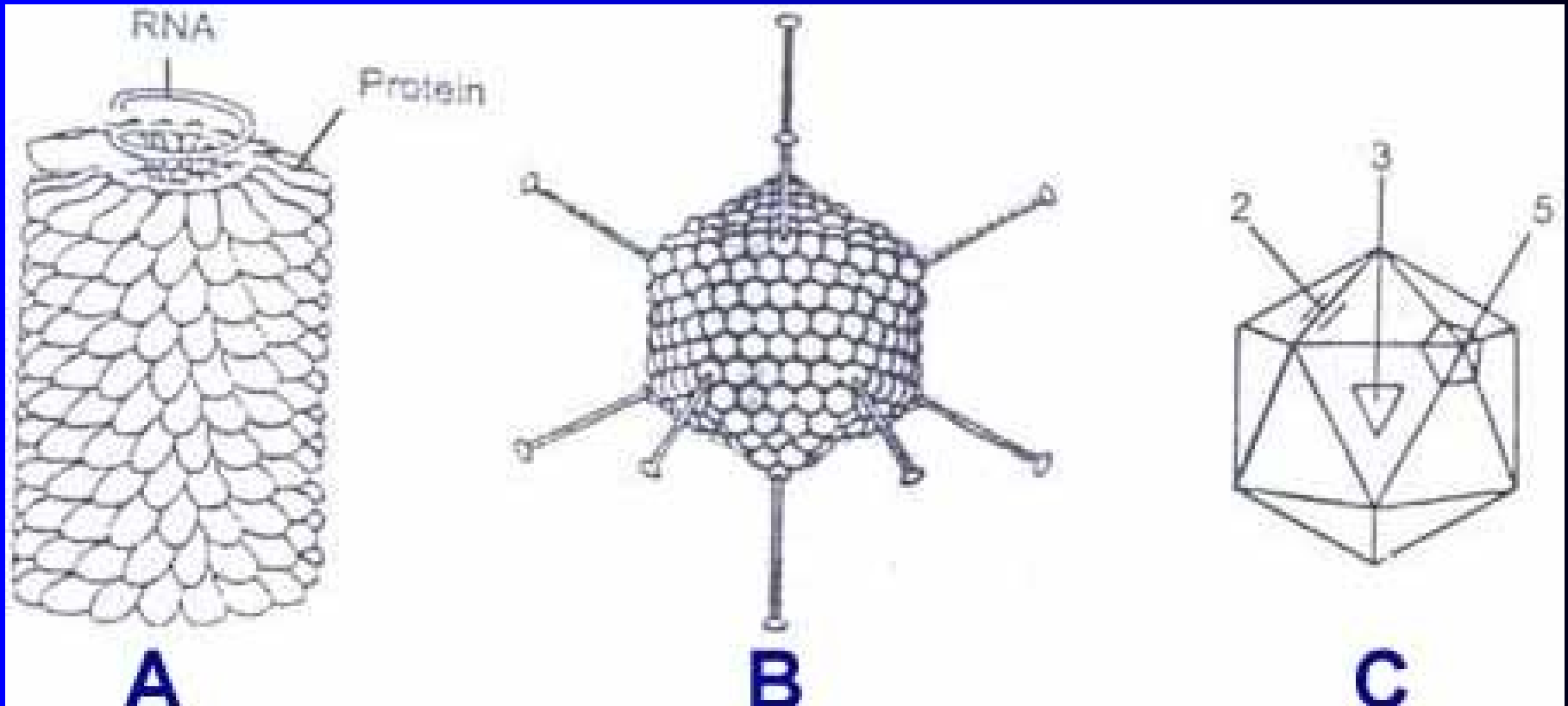
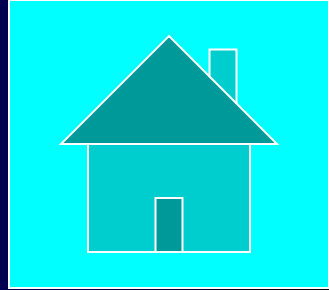
Prionová onemocnění CNS

- 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.***

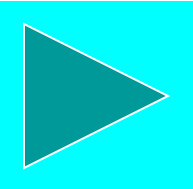
Epidemiologie, prevence a léčba

- 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

Konec



Ukázky výsledků – 1



Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně (FNUSA): MUDr. M Zahradníček Ondřej (MIU-HOLESOVSKA)

Provoz Číselníky Pojišťovna Statistika Sklad Evidence přístrojů Skripty Tisky Služby Nápověda

Žádanka pro blok: M Hemokultury

Číslo ž. 13.HEM-02563 Odběr 22.04.13 13:10 Příjem 22.04.13 14:10 Plátce 211 ZPMV Oddělení 7200161 Lékař [redacted] Adresa [redacted]

Věk 63R 6M Pac. ID [redacted] Jméno [redacted] Kopie [redacted]

Diag. I7020 Ateroskleróza končetinových t. Vyšetření 25.04.2013 Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně II.CHK-lůžk.část-4

Memo k žádance (tisk) Anaerobní kultivace

Test	I	Postup	P	Zadán	Odeče	Výsledek	S	T	V	
hemoana				22.04	22.04		0	<input checked="" type="checkbox"/>	1	Hemokultury automat.systémem anaerobně / krev III.
zk				22.04	22.04		0	<input checked="" type="checkbox"/>	1	Začátek kultivace: 22.4.2013 14:00 časové údaje !!!
k-hemo48				22.04	24.04		0	<input checked="" type="checkbox"/>	0	Hemokultura do 48 hod.: kultivační nález (koaguláza-neg. staf.)
STKN				25.04	24.04		0	<input checked="" type="checkbox"/>	0	Staphylococcus sp.,koaguláza negativní čas do positivity (den, hodina, min)
NT				23.04	23.04		0	<input type="checkbox"/>	1	předběžná citlivost – k dispozici o den dříve než definitivní
S1H	1			23.04	24.04		0	<input type="checkbox"/>	1	OX1 28+ ERY1 26+ DA1 25+ SXT1 23+ TE1 26+ CMP1 23+
PL				24.04	25.04	-	0	<input type="checkbox"/>	3	definitivní citlivost – liší se docela podstatně od předběžné
S12	1			24.04	25.04		0	<input checked="" type="checkbox"/>	2	OX 36+ ERY 6- DA 34+ SXT 32+ TE 32+ CMP 34+ CN 33+ TEI 19+ F
k-anah				22.04	22.04		×	<input checked="" type="checkbox"/>	0	Kultivace anaerobní: byla požadována i anaerobní kultivace, v okamžiku prohlížení ještě není ukončena
.				22.04	22.04		×	<input type="checkbox"/>	1	

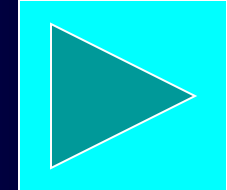
mikro-skopie: G+ koky

gpko

již byl odeslán mezivýsledek

Hemokultura s nálezem stafylokoků

Ukázky výsledků – 2



Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně (FNUSA): MUDr. M Zahradníček Ondřej (MIU-HOLESOVSKA)

Provoz Číselníky Pojišťovna Statistika Sklad Evidence přístrojů Skripty Tisky Služby Náповěda

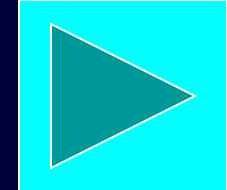
Žádanka pro blok: M Hemokultury

Číslo ž. **13.HEM-02566** Odběr 22.04.13 22:00 Plátce 111 VZP Oddělení Lékař
Věk 59R 4M Příjem 23.04.13 10:27 Faktura Vypustit chybné ID 7293204 Adresa
Pac. ID Jméno Kopie
Diag. **I711** Aneurizma hrudní aorty roztrž Vyšetření 29.04.2013 Oddělení 13 JIP

Test	I	Postup	P	Zadán	Odeče	Výsledek	S	T	V	
<input checked="" type="checkbox"/> hemo				23.04	23.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>	1	Hemokultury automat. systémem / krev III. z odpichu
<input type="checkbox"/> zk				23.04	23.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>		Začátek kultivace: 23.4.2013 8:10
<input checked="" type="checkbox"/> k-hemo48				23.04	25.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>	0	Hemokultura do 48 hod.:
<input type="checkbox"/> .				23.04	24.04		O	<input type="checkbox"/>	0	
<input checked="" type="checkbox"/> STKN				26.04	25.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>		Staphylococcus sp.,koaguláza negativní čas do positivity (den, hodina, min)
<input type="checkbox"/> NT				24.04	24.04	gpko	O	<input type="checkbox"/>	1	ze základního testu je citlivost pouze na chloramfenikol
<input type="checkbox"/> S1H	1			24.04	25.04		R	<input type="checkbox"/>	1	OX1 6- ERY1 6- DA1 6- SXT1 6- TE1 6- CMP1 25+ CAZ 6
<input type="checkbox"/> PL				25.04	26.04	-	O	<input type="checkbox"/>	3	
<input type="checkbox"/> S12	1			25.04	26.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>	2	OX 6- ERY 6- DA 6- SXT 6- TE 6- CMP 27+ CN 19- TEI 16+ RD 34+ I

Jiná hemokultura s nálezem stafylokoka

Ukázky výsledků – 3



Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně (FNUSA): MUDr. M Zahradníček Ondřej (MIU-HOLESOVSKA)

Provoz Číselníky Pojišťovna Statistika Sklad Evidence přístrojů Skripty Tisky Služby Náповěda

Žádanka pro blok: M Hemokultury

Číslo ž. **13.HEM-02568** Odběr 23.04.13 06:00 Příjem 23.04.13 10:28 Plátce 111 VZP Oddělení Lékař

Věk 73R 1M Pac. ID Jméno

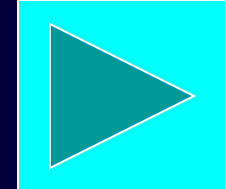
Diag. **D381** Novotvar NNCH - průdušnice Vyšetření 25.04.2013

7200164 5T1 1231
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
I.CHK-Iůžk.část-42 JIP

Test	I	Postup	P	Zadán	Odeče	Výsledek	S	T	V	
hemo				23.04	23.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>	1	Hemokultury automat. systémem / krev II. centrální žilní katetr
zk				23.04	23.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>		Začátek kultivace: 23.4.2013 8:10
k-hemo48				23.04	25.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>	0	Hemokultura do 48 hod.:
.				23.04	24.04		O	<input type="checkbox"/>	0	
0				25.04			O	<input checked="" type="checkbox"/>		Nevyrostly žádné mikroby.
k-hemo6				23.04	29.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>	0	Hemokultura za 6 dní:
.				23.04	29.04		O	<input type="checkbox"/>	0	
0				29.04			O	<input checked="" type="checkbox"/>		Nevyrostly žádné mikroby.

Ukázka negativní hemokultury

Ukázky výsledků – 4



Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně (FNUSA): MUDr. M Zahradníček Ondřej (MIU-HOLESOVSKA)

Provoz Číselníky Pojišťovna Statistika Sklad Evidence přístrojů Skripty Tisky Služby Náповěda

Žádanka pro blok: M Hemokultury

Číslo ž. **13.HEM-02591** Odběr 24.04.13 15:00 Plátce 111 VZP Oddělení Lékař
 Příjem 24.04.13 15:56 Faktura Vypustit chybné ID 7200160 Adresa
 Věk 27R 9M Pac. ID: Diag. N309 Cystitida NS

sepsse se může týkat i mladších osob!

Test	I	Postup	P	Zadán	Odeče	Výsledek	S	T	V	
hemo				24.04			O	<input checked="" type="checkbox"/>	1	Hemokultury automat. systémem / krev l.
zk				24.04	24.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>		Začátek kultivace: 24.4.2013 16:00
k-hemo48				24.04	26.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>	0	Hemokultura do 48 hod.:
ESCO				27.04	26.04	G- tyčinky gnty	O	<input checked="" type="checkbox"/>		Escherichia coli čas do positivity (den, hodina, minuta):00:10:46
NT				25.04	25.04		O	<input type="checkbox"/>	1	
GN	1			25.04	26.04		O	<input type="checkbox"/>	1	IMP1 26+ CAZ1 22+ CN1 17+ CIP1 27+ CMP1 24+ AMC1 6-
mG1				26.04	27.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>	2	AMP 32- AMS 32- CZL 16- CRX 2+ FOX 2+ CN 0,25+ COT 1+ CT 0,
mG2				26.04	27.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>	2	PIP 128- TZP 8+ CFP 8+ CTX 0,125+ CAZ 0,25+ FEP 0,125+ CPS 2
HMCO				26.04	27.04	esco	O	<input type="checkbox"/>	1	u závažných případů si mikrobiologové navzájem píšou "vzkazy"
pozni				26.04			O	<input type="checkbox"/>		bude volat dr. Milošová v sobotu. Pac. má i interní číslo, moč 9373, kde

kvantitativní test citlivosti (určení MIC)

Hemokultura s nálezem *E. coli*

Ukázky výsledků – 5



Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně (FNUSA): MUDr. M Zahradníček Ondřej (MIU-HOLESOVSKA)

Provoz Číselníky Pojišťovna Statistika Sklad Evidence přístrojů Skripty Tisky Služby Náповěda



Žádanka pro blok: M Hemokultury

Číslo ž. **13.HEM-02574** Odběr 22.04.13 20:00 Plátce 211 ZPMV Oddělení Lékař
Příjem 23.04.13 10:32 Faktura Vypustit chybné ID 7204801 Adresa
Věk 57R 7M Pac. I. Jméno
Diag. **A419** Sepse NS Vyšetření 29.04.2013 Nemocnice Milosrdných bratří JIP interního oddělení

Test	I	Postup	P	Zadán	Odeče	Výsledek	S	T	V	
hemo				23.04	23.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>	1	Hemokultury automat. systémem / krev II.
zk				23.04	23.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>		Začátek kultivace: 23.4.2013 9:30
k-hemo48				23.04	25.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>	0	Hemokultura do 48 hod:
.				23.04	24.04		O	<input type="checkbox"/>	0	
0				25.04			O	<input checked="" type="checkbox"/>		Nevyrostly žádné mikroby.
k-hemopo48				23.04	23.04		O	<input checked="" type="checkbox"/>	0	Hemokultura po 48 hod:
.				23.04	25.04		X	<input type="checkbox"/>	0	
pozhem				26.04	27.04		X	<input checked="" type="checkbox"/>		pozitivní hemokultura čas do positivity (den, hodina, minuta):03:01:33
NT				26.04	26.04	gnty	O	<input type="checkbox"/>	1	
GN	1			26.04	27.04		O	<input type="checkbox"/>	0	IMP1 CAZ1 CN1 CIP1 CMP1 AMC1
NT				30.04	30.04		O	<input type="checkbox"/>	1	
k-hemo6				23.04	29.04		X	<input checked="" type="checkbox"/>	0	Hemokultura za 6 dní:
.				23.04	29.04		X	<input type="checkbox"/>	0	
pozni				27.04			O	<input type="checkbox"/>		vyočkováno na čok ag., detekce patogena za 2-5 dní!Capnocytophaga c

Výjimečný případ: pozitivní hemokultura, ale po 24 hodinách nic nevyrostlo. Nicméně za použití prodloužené kultivace na obohacených půdách a zároveň detekce DNA se podařilo prokázat patogena z psi tlamy. Pacientku před nástupem sepse pokoušel pes.

Hemokultura s neobvyklým nálezem