

Dobrý den, rezistence, mohu dál? II.

MUDr. Václava Adámková

Klinická mikrobiologie a ATB centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha

V éře narůstající rezistence bakterií k antibiotikům je mikrobiologická diagnostika nesmírně důležitá. Nelze odhadnout citlivost bakteriálního původce dle klinického obrazu onemocnění. Průběžné hodnocení výsledků mikrobiologického vyšetření poskytuje informace o aktuálním stavu rezistence, a tím usnadňuje lékaři zahájení účinné antibiotické léčby. Článek poskytuje informace o nejčastější etiologii, základních projevech, klinicky validním materiálu u nejčastějších infekcí dýchacího traktu.

Klíčová slova: respirační infekce, klinicky validní materiál, etiologie, pomocná vyšetření.

Hello, resistance, may I continue? II.

Microbiological diagnosis is important in era of increasing resistance of bacteria to antibiotics. It is impossible to estimate susceptibility of causative agent using a symptom-based definition. Results evaluation inform us about epidemiological situation. The article provides informations about the most frequent etiology, symptoms and specimen for laboratory examination in basic respiratory tract infection.

Key words: respiratory tract infections, specimen, etiology, auxiliary examinations.

Med. praxi 2012; 9(3): 102–105

V ordinaci praktického lékaře připadá největší procento infekčních onemocnění na infekce respirační a močové. V případě infekcí močových cest je situace s indikací antibiotik jednoduchá, protože etiologie je bakteriální, nejčastějším původcem je *Escherichia coli*.

Rychlost rozvoje klinických obtíží závisí na druhu a množství přítomných agens (infekční dávce), lokalizaci infekce, délce trvání nákazy a na imunitním stavu postiženého jedince. Úspěšnost v průkazu agens a následná optimální terapie onemocnění závisí na správném odběru diagnosticky validního materiálu, jeho uchování, transportu a způsobu vyšetření (1–8).

V éře narůstající rezistence bakterií k antibiotikům je mikrobiologická diagnostika nesmírně důležitá. Nelze odhadnout citlivost bakteriálního původce dle klinického obrazu onemocnění, protože rezistence k antibiotikům není faktorem patogenity dané bakterie. Průběžné hodnocení výsledků mikrobiologického vyšetření poskytuje informace o aktuálním stavu rezistence, a tím usnadňuje lékaři zahájení účinné antibiotické léčby. **Správně indikované mikrobiologické vyšetření umožňuje účinnou a cílenou léčbu infekce, omezující riziko dalšího nárůstu rezistence.**

Mezi nejčastější chyby při indikaci mikrobiologického vyšetření patří:

- Indikace vyšetření vzorku, který neodpovídá klinické diagnóze (např. výtěr z krku při podezření na pneumonii)
- Indikace mikrobiologického vyšetření s očekáváním, že jeho výsledek stanoví klinickou diagnózu

- Polypragmatický přístup k indikaci mikrobiologického vyšetření
- Přecenění a chybná interpretace nálezu některých mikroorganismů

Následující přehled základních diagnóz respiračních infekcí poskytuje informace o nejčastější etiologii, základních projevech, klinicky validním materiálu, který lze zaslat na mikrobiologické vyšetření, popřípadě o dalších pomocných vyšetřeních, která usnadní rozhodnutí o případné indikaci antibiotik.

Akutní rinitida, akutní nazofaryngitida (akutní rýma, běžné nachlazení)

Etiologie: nejčastěji rinoviry (50–85 %) a koronaviry (cca 20 %).

Projevy: více než 80 % rinitidy je provázáno změnami na sliznicích dutin, ve většině případů s doprovodným kašlem. Hlenovitá sekrece z nosu se do tří dnů od počátku onemocnění mění v hlenohnisavou; hlen obsahuje deskvamované epitelální buňky a kolonizující bakterie běžně se vyskytující v nose.

Klinicky validní materiál: běžně se nevyšetřuje.

Pomocná vyšetření: běžně se nevyšetřuje.

Akutní faryngitida, akutní tonzilitida (virová)

Etiologie: adenoviry (hlavně typ 1, 2, 3, 5 a 7), koronaviry, rinoviry, viry influenzy a parainfluenzy, RSV, enteroviry, EBV, CMV, HSV, HIV.

Projevy: akutní faryngitida je převážně virového původu. Exsudativní tonzilitidu s klinic-

kými příznaky shodnými s infekcí streptokoků skupiny A mohou vyvolat zejména adenoviry, EBV a vzácně i HSV či HIV (akutní retrovirový syndrom). Podezření na určitou etiologii zvyšují doprovodné příznaky a jinak charakteristický obraz – u adenovirů je to současně probíhající konjunktivitida; pravděpodobnost EBV etiologie zvýší prolongované onemocnění s charakteristickým nálezem v krevním obrazu; při HSV infekci se objevují puchýřky či vřídky na sliznici a konečně u enterovirových infekcí se může vyvinout i syndrom herpanginy (malé puchýřky, rychle ulcerující s okolním erytémem na měkkém patře, příp. i tonzilách a faryngu). Bolest v krku je častá u infekcí respiračními viry, ale obvykle není primární manifestací infekce – navíc, virový a bakteriální původ tohoto onemocnění nelze spolehlivě klinicky odlišit bez kulturačního vyšetření. Zarudnutí tonzil a krku v přítomnosti rýmy, kašle, či konjunktivitidy svědčí však o vysoce pravděpodobné virové etiologii. U nejasných klinických příznaků lze vyčkat výsledku kulturačního vyšetření.

Klinicky validní materiál: obvykle se nevyšetřuje; pokud je třeba, pak výtěr z krku a nosu, výplach, exsudát; u suspektní herpanginy stolice; moč; krev na sérologii u podezření na EBV, CMV, HSV.

Pomocná vyšetření: CRP, FW, jaterní testy, KO.

Akutní faryngitida, akutní tonzilitida (bakteriální)

Etiologie: *Streptococcus pyogenes*, *S. equi* ssp. *zooepidemicus*, *S. dysgalactiae* ssp. *equisimilis*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria monocytogenes*.

Projevy: vzhledem k tomu, že virový a bakteriální původ tohoto onemocnění nelze spolehlivě klinicky odlišit (viz výše), lze u nejasných klinických příznaků vyčkat výsledku kultivačního vyšetření. Onemocnění může být provázeno exantémem.

Klinicky validní materiál: výtěr z krku.

Pomocná vyšetření: CRP, FW.

Peritonzilární, retrofaryngeální a parafaryngeální absces

Etiologie: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, smíšená anaerobní flóra.

Projevy: narůstající bolest v krku, dysfagie, někdy až nemožnost otevřít ústa, teplota, únava.

Klinicky validní materiál: obsah abscesu.

Pomocná vyšetření: FW, CRP, zobrazovací metody.

Akutní sinusitida (virová a bakteriální)

Etiologie: viry vyvolávající rinitidu a faryngitidu (obě jednotky jsou alespoň po částečnou dobu svého trvání rinosinusitidou či faryngosinusitidou; bakterie – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Projevy: většina virových onemocnění horních cest dýchacích je provázena zánětlivými změnami v dutinách, které obvykle nejsou známkou bakteriálního zánětu, rtg v prvních dnech proto nemá diagnostický význam. Pro diagnózu svědčí některý z následujících příznaků: séropurulentní až purulentní sekrece z nosu trvající déle než 10–14 dnů, horečka a výrazné bolesti v oblasti dutin, bolesti zubů, případně bolesti hlavy zvyrazňující se při předklonu, které trvají nejméně 7 dní. Pro volbu správné léčby je výsledek bakteriologické kultivace výtěru z krku nebo z nosu bezcenný.

Klinicky validní materiál: pouze pro průkaz bakteriálního původce – tekutina z paranazálních dutin.

Pomocná vyšetření: CRP, FW, RTG, KO.

Otitis media (virová a bakteriální)

Etiologie: viry vyvolávající rinitidu a faryngitidu; bakterie – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, vzácně *Streptococcus pyogenes*.

Projevy: virová – katarální otitida provází často virový zánět horních dýchacích cest. Pro diagnózu a léčbu otitis media je nutné otoskopické vyšetření, popřípadě s odběrem aspirátu ke kultivaci. Je nutné odlišit otitis media acuta od sekretní otitidy. *Bakteriální* – pro akutní bakteriální otitidu svědčí místní (bolest, zarudnutí) a celkové známky zánětu (horečka). Výpotek

se vyskytuje při většině akutních zánětů středního ucha, po určitou dobu perzistuje.

Klinicky validní materiál: tekutina ze středního ucha; výtěr ze zvukovodu po tympanocentéze.

Pomocná vyšetření: otoskopické vyšetření.

Akutní epiglottitida

Etiologie: viry – CMV, VZV, HSV, EBV, bakterie – *Haemophilus influenzae* typ b; neinfekční příčiny (poleptání, popálení).

Projevy: virová – obvykle je součástí klinického obrazu virové laryngitidy. *Bakteriální* – onemocnění postihuje většinou děti, začíná náhle vysokou horečkou a zchváceností a je provázeno silnou bolestí v krku. Dítě nemůže polykat, odmítá tekutiny a z úst mu vytékají sliny. Hlas není afonický, spíše tichý, huhňavý, bez výrazného stridoru. Dítě zaujímá aktivní polohu vsedě, v mírném předklonu. Při vyšetření dutiny ústní lze za kořenem jazyka vidět oteklou epiglottis.

Výtěr z krku je kontraindikován pro nebezpečí obstrukce dýchacích cest!

Klinicky validní materiál: bakteriologie – krev na hemokultivaci.

Pomocná vyšetření: CRP, KO.

Akutní laryngitida, akutní laryngotracheitida (virová)

Etiologie: zejména viry parainfluenzy, influenzy, adenovirus, rinovirus, RSV, virus spalniček a HSV.

Projevy: s nejvyšší frekvencí onemocnění postihuje kojence a batolata, u nichž se zpočátku projevuje příznaky mírného kataru horních cest dýchacích (noční záchvaty dusivého štekavého kašle s namáhavým vdechem a slyšitelným inspiratorním stridorem). Teplota bývá spíše subfebrilní, může být dysfonie až afonie. Stridor se polohou dítěte nemění, nedochází k polykacím obtížím. Dle rozsahu zánětu se objevuje dyspnoe s případným zatahováním jugula, eventuálně mezižebří. U starších dětí a dospělých může nemoc virového původu začínat rýmou (10–20%), zánět je však většinou lokalizován pouze v oblasti hlasových vazů a projevuje se tak chrapotem až afonií.

Klinicky validní materiál: běžně se nevyšetřuje; popř. nazofaryngeální aspirát, výplach, výtěr, sputum, srážlivá krev (sérum) na průkaz protilátek.

Akutní tracheobronchitida, akutní bronchitida, akutní bronchiolitida (virová a bakteriální)

Etiologie: onemocnění je vyvoláno téměř výlučně viry – zejména viry influenzy, RS viru,

viru parainfluenzy, adenoviry, lidský metapneumovirus, koronaviry, příp. virus spalniček. Bronchiolitida je z více než 50% RSV etiologie, dále metapneumovirus, v. parainfluenzy 3; bakteriální původci: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*; superinfekce: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Projevy: zánět sliznice dýchacích cest, trachey či bronchů s rozvojem produktivního kašle; u pacientů bez předchozího neinfekčního poškození bronchů či plic není zasažen plicní parenchym. *M. pneumoniae* může způsobovat epidemicky související případy u školních dětí a mladších dospělých. Jiné bakteriální druhy jsou v této diagnóze nevýznamné a pokud jsou izolovány ze sputa, jejich původ je v horních cestách dýchacích. *Bronchiolitis acuta* je onemocněním kojenců, batolat, případně seniorů. Klinicky se onemocnění projevuje jako tachypnoe, dyspnoe až syndrom respirační tísně; poslechový nález je nevýrazný. Onemocnění kojenců vyžaduje hospitalizaci.

Klinicky validní materiál: virologie – nazofaryngeální výtěr, nazofaryngeální výplach, sputum, případně krev na sérologii; bakteriologie – sputum (při podezření na bakteriální superinfekci); nazofaryngeální aspirát (při podezření na pertusi); srážlivá krev (sérum) na průkaz protilátek proti *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, *B. pertussis* (při podezření na bakteriální superinfekci, pertusi).

Pomocná vyšetření: CRP, FW, prokalcitonin.

Akutní exacerbace chronické bronchitidy (virová a bakteriální, AECB)

Etiologie: všechny viry, které jsou příčinou akutní bronchitidy; bakterie – *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, enterobakterie.

Projevy: zhoršení kašle, zvýšená expektorace a změna charakteru sputa, včetně jeho barvy; zhoršení dušnosti. Časté nálezy multirezistentních gramnegativních bakterií (zejména *Pseudomonas aeruginosa*) ve sputu svědčí většinou o jeho kontaminaci kmeny těchto bakterií, které osidlují horní cesty dýchací u osob opakovaně léčených antibiotiky (!).

Klinicky validní materiál: virologie – nazofaryngeální výtěr, nazofaryngeální výplach, sputum srážlivá krev (sérum) na průkaz protilátek; bakteriologie – sputum.

Pomocná vyšetření: CRP, FW, rtg plic.

Pneumonie (virová a bakteriální)

Etiologie: virová – u dětí a imunokompetentních dospělých virus chřipky A a B, RSV (pravděpodobně častější u malých dětí a seniorů), metapneumovirus, viry parainfluenzy a adenoviry (kollektivy dospělých), u imunokompromitovaných k nim přibývá CMV, HSV, HHV 6, VZV; **bakteriální** – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Mycopspazma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, enterobakterie (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.).

Projevy: virová – během 2 až 5 dnů od náhlého vzniku febrilií rychle nastupují další obtíže, zánětlivé parametry však zůstávají nízké. Častými příznaky jsou rychlé dýchání a bolesti na hrudníku; zpočátku neproduktivní kašel se pozvolna mění na vlhký s vykašláváním hnisavého, nebo i hemoragického sputa. U seniorů může být kašel nevýrazný, mohou být jen subfebrilie, často bývají i mentální změny. Inspirační krepitus nad postiženou plicí je slyšet dříve než se objeví rtg změny, zkrácený poklep a vymizelé dýchání se též objevují později. Dýchací fenomény mohou vymizet, nejsou slyšitelné při pleurálním výpotku. Tyto příznaky nebývají vyznačeny u atypických pneumonií. U disponovaných jedinců mohou vznikat závažné komplikace.

Klinicky validní materiál: virologie – sputum, BAL, bioptický vzorek, tracheální aspirát, krev na průkaz virémie (zejména CMV, HHV 6, VZV), krev na sérologii; **bakteriologie** – sputum, bronchoalveolární laváž, tracheální aspirát, krev na hemokultivaci, moč na průkaz antigenu *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*; srážlivá krev (sérum) na průkaz protilátek proti *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumonie*.

Pomocná vyšetření: rtg plic, CRP, FW, KO, prokalcitonin.

Pleuritida, pleurodynie/epidemická myalgie (virová)

Etiologie: coxsackie B virus, echovirus.
Projevy: ostrá bolest na hrudníku, hlavně při kašli, febrilie, někdy i spazmy mezižeberních svalů. Někdy se mohou objevit i další známky enterovirové infekce (herpangina, faryngitida, apod.).

Klinicky validní materiál: výtěr z krku; krev na sérologii.

Pomocná vyšetření: zobrazovací metody, biochemické vyšetření výpotku.

Řada lékařů zdůvodňuje preskripci antibiotik snahou vyhovět pacientům očekávajícím

rychlejší uzdravení. V posledních letech je však k dispozici řada přesvědčivých důkazů o tom, že antibiotika nezlepšují výsledek léčby, neurychlují uzdravu a nezabraňují komplikacím u většiny komunitních infekcí horních cest dýchacích. Efektivní léčba infekcí horních cest dýchacích u imunokompetentních jedinců bez závažného základního neinfekčního onemocnění spočívá v podávání symptomatických přípravků.

Podání pečlivě zvolených antibiotik s co nejširším spektrem účinku zahrnujícím pravděpodobného nebo prokazaného bakteriálního původce daného onemocnění se omezuje na nesporné případy středně těžkých a těžších bakteriálních infekcí horních a dolních dýchacích cest. V případě těžkých infekcí nebo u pacientů s predisponujícími faktory, popř. závažnými komorbiditami, je vhodná hospitalizace.

Nosičství mikroorganismů

Pochopení úlohy patogenního mikroorganismu v dynamickém ekosystému je rozhodující pro správnou strategii léčby.

Přímý průkaz mikroorganismu (včetně antigenu, DNA) ve vyšetřovaném vzorku neznamená vždy, že se jedná o původce obtíží daného pacienta – zachycený mikrob může být součástí **fyzio-logické mikroflóry** příslušné lokality, **náhodným nálezem** nesouvisejícím s daným onemocněním, popř. **kontaminantou** vzorku. Rovněž pozitivita sérologického vyšetření nemusí být důkazem toho, že daný mikrob vyvolal určité klinické projevy pacienta (byť pozitivní průkaz protilátek svědčí pro kontakt lidského organismu s tímto agens). Pro správnou interpretaci laboratorního nálezu a případnou volbu optimální terapie pacienta je proto klíčová úzká spolupráce ošetřujícího lékaře a klinického mikrobiologa. Pokud spolupráce vázne, může dojít ke zkreslení výsledků (za původce je mylně považován jiný mikrob, jsou zbytečně testována antibiotika – riziko nárůstu bakteriální rezistence), které mohou vést k neadekvátní či zbytečné léčbě, s možným negativním dopadem na pacienta, a nezanedbatelným ekonomickým nákladům.

Relativně nejjednodušší je interpretace mikrobiologického výsledku při průkazu obligátních patogenů s uvedenou citlivostí k antimikrobiálním látkám, avšak i zde je třeba respektovat pravidla uvedená v předchozím článku.

Bakterie patřící k fyziologické flóře daného orgánového systému by se ve výsledku neměla jmenovitě uvádět. Udržení funkčního ekosystému mikroflóry lidského těla je nesmírně důležité z hlediska správné funkce imunitního systému i jako prevence infekčního onemocnění. Fyziologická bakteriální mikroflóra má sama o sobě protektivní účinky – zabraňuje patogenním mikroorganizmům kolonizovat sliznice, stimuluje imunitní systém, ve střevě tvoří některé vitaminy.

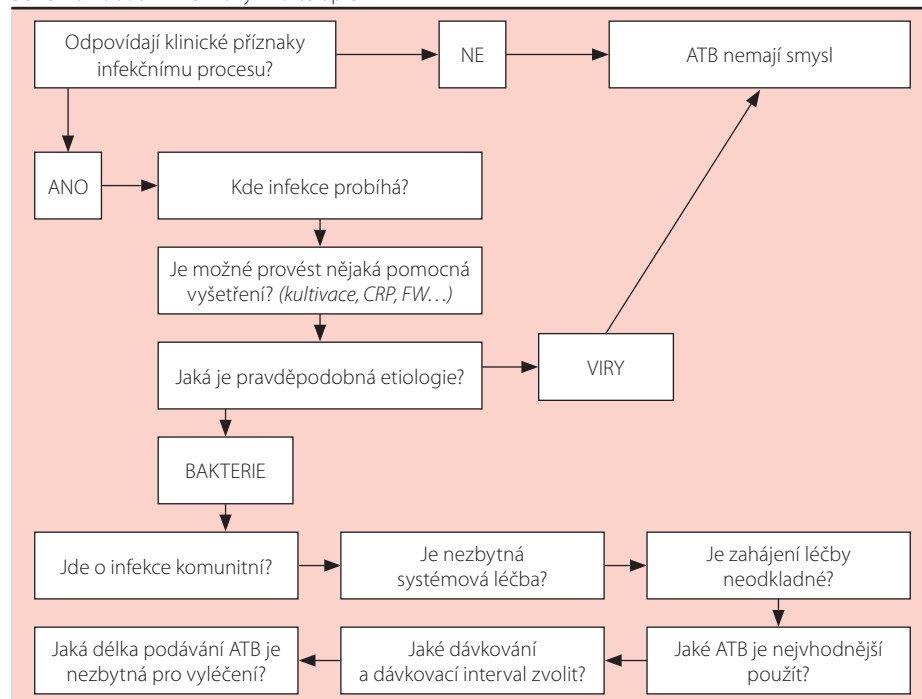
Kromě běžného osídlení je lidský organizmus také intermitentně nebo trvale **kolonizován** fakultativně patogenními mikroorganizmy, které mohou vyvolat onemocnění pouze za určitých podmínek. Nejčastějším příkladem je kolonizace sliznice nosu, tonzil a dutiny ústní kmeny *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, vzácně i *Neisseria meningitidis*. Asi u 10 % populace se vyskytuje *S. pyogenes* jako součást normální flóry orofaryngu bez jakýchkoliv známek infekce, výskyt dalších potenciálně patogenních bakterií je mnohonásobně vyšší (např. *S. aureus* je přítomen v nose u 50–80 % zdravých jedinců, podobně je tomu u *S. pneumoniae* a *H. influenzae*).

Stejně jako fyziologické osídlení, také kolonizace fakultativně patogenními bakteriemi není důvodem k aplikaci antibiotik, neboť se nejedná o infekci. Naopak neuvážené podávání antibiotik (zbytečné nebo prolongované aplikace, širokospektrá antibiotika místo úzkospektrých) narušuje rovnováhu fyziologické mikroflóry s následným pomnožením patogenních bakterií. Typickým příkladem je postantibiotická kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*. V tabulce 1 jsou uvedena antibiotika, která se mohou podílet na rozvoji postantibiotických průjmů a pseudomembranózní kolitidy.

Případný problém s interpretací laboratorního nálezu *S. pyogenes* z tonzil může nastat

Tabulka 1. Antibiotika spojená s Clostridium difficile vyvolanou kolitidou a průjmem (9)

Antibiotika predisponující rozvoji klostridiové kolitidy a průjmu		
ČASTO	MÉNĚ ČASTO	VZÁCNĚ
Ampicilin/amoxicilin	Tetracykliny	Aminoglykosidy
Cefalosporiny	Sulfonamidy	Bacitracin
Klindamycin	Makrolidy	Metronidazol
	Chloramfenikol	Vankomycin
	Fluorochinolony	

Schéma 1. Souhrnné kroky ATB terapie

u pacientů s projevy akutní tonzilofaryngitidy, neboť toto onemocnění mohou způsobit také viry, pro jejichž odlišení se vyšetřuje CRP. Není-li *S. pyogenes* přítomen ve výtěru z tonzil v čisté kultuře, ale pouze ojedinele spolu s ostatními zástupci flóry HCD, nejedná se o původce obtíží a antibiotika se nepodávají.

Literatura

1. Kolářová L, Adámková V, Mallátová N, Dřevínek P. (Laboratorní diagnostika v mikrobiologii) In: Zima T. (ed) Laboratorní diagnostika, Galén In press.
2. Adámková V. (Nepřímá diagnostika infekčních nemocí) In: Průša R. (ed). Průvodce laboratorními nálezy; Josef Raabe 2010 Běbrová E, Jindrák V, Kolář M, Marešová V, Urbášková P. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu respiračních infekcí v primární péči. Prakt. Léč. 2003; 83: 502–512.

3. Betts RF, Chapman SW, Penn RL. A Practical approach to infectious diseases, ed 5, 2003, Lippincot Williams & Wilkins.
4. Bronzwaer SLAM, Cars O, Buchholz U. A European study on relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. Emerg. Infect. Dis. 2002; 8: 278–282.
5. Isenberg HD. Essential Procedures for Clinical Microbiology. Washington, DC, 1998, ASM Press.
6. Mandell G, Bennett JE, Dolin R. Principles and practise of infectious diseases, ed 7, New York, 2010, Churchill Livingstone.
7. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover JC. Manual of clinical microbiology, ed 9, Washington, DC, 2007, ASM Press.
8. Peterson LR, Hamilton JD, Baron EJ: Role of clinical microbiology laboratories in the management and control of infectious diseases and delivery of health care. Clin. Inf. Dis. 2001; 32: 605–611.
9. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile infection. Ann Rev Med. 1998; 49: 375–390.

Článek přijat redakcí: 27. 2. 2012
Článek přijat k publikaci: 12. 3. 2012

MUDr. Václava Adámková

Klinická mikrobiologie a ATB centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 120 00 Praha 2
vaclava.adamkova@vfn.cz