

5B. Invazivní infekce I

Svět bez mikrobů není reálný, ať už si to přejeme, nebo ne. Podstatné ovšem je, jaké mikroby se v těle necházejí. Pokud jde o složky běžné mikroflóry, je všechno v pořádku. Jde-li o původce běžných infekcí, stále ještě není významně ohrožen lidský život: tyto infekce bývají samoúdržavné (tj. i bez léčby časem odezní), pokud ovšem nejde o pacienta oslabeného jinými nemocemi. Naproti tomu **invazivní infekce**, kdy mikrob vniká do těla a ohrožuje životně důležité orgány, představují pro hostitelský organismus nebezpečí a ohrožují jeho život.

5.6. Invazivní infekce: obecná charakteristika, jednotlivé typy kromě sepsí a meningitid

5.6.1 Význam invazivních infekcí

Invazivní infekce přicházejí často neočekávaně, je problém je zavčas podchytit. U těchto infekcí je vysoká smrtnost (letalita) a v některých případech také vysoké procento trvalých následků. Léčba je komplikovaná a ekonomicky náročná, často vyžaduje mezioborovou spolupráci. Invazivní infekce – takové, které ohrožují důležité orgány, případně i život. Tyto vyžadují náležitou pozornost všech zdravotníků. Neinvazivní (ostatní) infekce oproti tomu vyžadují menší pozornost, ale mohou se zkomplikovat a změnit se v infekce invazivní.

5.6.1.1 Vlastnosti původců invazivních infekcí

Oproti vžitě představě nemusí jít vždycky o speciální invazivní rody a druhy. Velmi často jde o více méně běžné druhy bakterií. Jejich invazivita je dána vlastnostmi, zejména **virulencí daného kmene**. Nemusí přitom vždycky jít o invazivitu ve smyslu **vniknutí do tkání**, často jsou invazivní infekce charakterizovány především přítomností **toxinů**. Zároveň je ovšem ke vzniku invazivní infekce nutná i kombinace **vnímavého jedince** a **vhodné cesty přenosu**, respektive **brány vstupu** infekce.

S tím také souvisí praktická otázka: je na místě sledovat všechny nálezy určitých bakterií (například meningokoků) v lidském těle? Zkušenost ukazuje, že nikoli, protože často jen velmi malé procento z nich jsou skutečně virulentní kmeny. Bohužel často bývá zaměněn nález mikroba (například tedy meningokoka) s nálezem invazivní infekce (například meningokokové meningitidy). Přitom jde o dvě různé záležitosti o zcela rozdílném významu.

5.6.1.2 Klinický popis invazivní infekce

Zpravidla jde o **náhlé onemocnění z plného zdraví**, náhlou komplikaci úrazu nebo zhoršení předchozí choroby. Příznaky nemusí být jasné, nicméně pokud je podezření, že jde o invazivní infekci, je třeba pacienta transportovat na vhodné pracoviště; vždy je lepší zbytečný zásah než neřešení skutečné invazivní infekce.

Typickým společným příznakem invazivních infekcí bývají **vysoké horečky v kombinaci s dalšími příznaky** (projevy dráždění mozkových plen, dušnost, případně žloutenka apod.); je přitom jasné, že nelze transportovat na jednotku intenzivní péče všechny osoby s horečkou (například s chřipkou); přítomnost dalších významných příznaků, případně projevy selhávání základních životních funkcí už ovšem rychlý zásah opodstatňují. Konec konců, i pokud by šlo například o neinfekční onemocnění, bude to pravděpodobně závažný stav, vyžadující náležitou péči.

5.6.1.3 Léčebné postupy u invazivní infekce

Boj s původcem infekce je zpravidla až na druhém místě, i když je důležitý a bez něj zpravidla nelze infekci překonat. Na prvním místě je ale **zajištění základních životních funkcí** pacienta, včetně jejich monitoringu (kyslík, acidobazická rovnováha, ionty). Další postup je samozřejmě závislý na typu infekce a na původci. U bakteriálních invazivních infekcí jsou zpravidla na místě antibiotika, u lokalizovaných procesů často chirurgické řešení (v kombinaci s antibiotiky) a podobně.

5.6.2 Bakteriální pneumonie

O pneumoniích je řeč i v kapitole o respiračních infekcích. Zde tedy je pouze přehled toho, co je charakteristické pro invazivní typy této infekce.

Záněty plic – pneumonie jsou nejvýznamnější z dýchacích infekcí. Má různé formy (lobární – postihující lalok, bronchopneumonie; také se někdy rozlišují „typické“ a takzvané „atypické“ pneumonie). Pneumonie často přecházejí v sepsi. Významné jsou nozokomiální, většinou ventilátorové pneumonie (které se dále dělí na časné a pozdní).

5.6.2.1 Nejvýznamnější původci akutních zánětů plic

Typické lobární pneumonie a bronchopneumonie (zánětlivé změny hlavně v plicních sklípcích)

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* – většinou je to ale druhotná infekce při chřipce
- *Haemophilus influenzae* typ b – dnes díky očkování už jen vzácně
- *Moraxella catarrhalis* (u dětí)
- *Streptococcus agalactiae* (u novorozenců, předchází se tomu screeningu v těhotenství)
- *Legionella pneumophila* (legionelové pneumonie leží po klinické stránce někde mezi typickými a atypickými)

Atypické pneumonie (malý klinický nález, změny převážně ve tkáních, ne v plicních sklípcích)

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- virus chřipky A (jen během epidemie)
- u dětí častěji viry (RS virus, adenoviry, chřipkové viry)

Nozokomiální (nemocniční) záněty plic – nejčastěji VAP (ventilátorové)

- časné (do 4. dne hospitalizace): citlivé terénní kmeny běžných původců
- pozdní (od 5. dne hospitalizace): rezistentní nemocniční kmeny

5.6.2.2 Diagnostika plicních infekcí

Základem je **klinické vyšetření a rentgen**, důležité je rozlišení klasické a atypické pneumonie (zcela jiné spektrum původců). U klasických pneumonií má smysl správně odebrané sputum, případně (u septického průběhu) krev na hemokultivaci. U atypických pneumonií serologie mykoplasmat a chlamydií (případně v rámci „serologie respiračních virů“). U nemocničních pneumonií může připadat v úvahu navíc cílené vyšetření na legionely (včetně možnosti vyšetření antigenu v moči).

5.6.2.3 Léčba pneumonií

Ideální je, pokud je **antibiotická léčba** cílená. To ale ze začátku nebývá možné. Často ani není jasné, zda jde o klasickou nebo atypickou pneumonii, protože příznaky nejsou jednoznačně na straně žádné z nich. V tom případě se často volí **kombinace** například aminopenicilinu (na původce klasických pneumonií) a makrolidu (na původce atypických pneumonií), přestože podle klasické poučky jde vlastně o "nepovolenou" kombinaci (antibiotikum působící na rostoucí bakterie + bakteriostatické antibiotikum). Později se léčba upraví podle situace. Kromě penicilinů a makrolidů se používá také doxycyklin. Léčba musí trvat nejméně deset, někdy i 14 až 20 dnů, z toho intravenózně 2 až 5 dnů. U předpokládaných nemocničních infekcí se volí cefalosporiny třetí a čtvrté generace.

Kromě antibiotik se volí také **symptomatická léčba: expektorancia** (léky podporující vykašlávání), **mukolytika** (léky rozpouštějící hleny), při dráždivém suchém kašli **antitusika** (léky tlumící kašel; nejsou vhodné, pokud pacient něco vykašlává, nejsou vhodné, protože vykašlání hlenu je nutnou podmínkou uzdravení).

Z dalších léků lze použít například **analgetika** (při bolesti v oblasti pohrudnice), v některých případech také **kyslík** a další. Používá se také zvlhčení sliznic. Důležitý je i dostatečný přísun tekutin, vitamínů a dechová rehabilitace.

5.6.2.4 Komplikace pneumonií

Možná je dechová nedostatečnost, výpotek (tekutina) v oblasti pohrudnice, přítomnost hnisu v hrudníku, plicní absces, gangréna, zhoršení pružnosti bronchů. Možná je také sepse s rozšířením infekce do jiných lokalit (zánět kloubů, středního ucha, ledvin aj.) až septický šok.

5.6.4 Pyelonefritidy

Pyelonefritida je **zánět pánevičky ledvinné**, na rozdíl od glomerulonefritidy, která postihuje glomeruly a je zpravidla neinfekční; může však být autoimunitního původu po prodělané streptokokové infekci.

Oproti zánětům močového měchýře jsou záněty páneviček závažnější, postihují zpravidla nejen lumen močových cest, ale i tkáň.

Závažnou komplikací pyelonefritic jsou **urosepsy**.

5.6.5 Nekrotizující fasciitis

Jde o **zánět svalových obalů s odúmrtní tkáně**. Většinou jde o kombinaci flegmony určité tkáně (například na končetině) a celkového septického stavu.

Nekrotizující fasciitidy způsobují jednak **klostridia** (*Clostridium perfringens* a ostatní ze skupiny původců plynatých sněží), jednak také **Streptococcus pyogenes**, který je jinak známý jako původce angíny (akutní tonsilitidy), případně spály a růže. Pokud je bakterie sama napadena určitým bakteriofágem, stává se „masožravým streptokokem“ – „meat eating bug“.

S. pyogenes je obligátní patogen, prakticky vždy napadá člověka. Dá se tedy říci, že prakticky všechny jeho kmeny jsou virulentní. Míra virulence se však liší. Kmeny způsobující nekrotizující fasciitidy lze považovat za extrémně virulentní.

5.7 Invazivní sepse

Sepse je komplexní pojem, zahrnující mikrobiologickou stránku (přítomnost bakterií v krvi), ale také a především klinický stav organismu – rozvrat vnitřní rovnováhy. Naproti tomu bakter(i)émie je pouhé konstatování přítomnosti bakterií v krvi, bez hodnocení jejich klinického významu. Může být i přechodná – ta nastává i za fyziologických okolností či při šíření některých infekcí v rámci organismu.

5.7.1 Význam sepse

Případů sepse na počet lůžek přibývá. Sepse je sedmou nejčastější příčinou smrti (například v USA nebo v zemích Evropské unie). V USA je sepse zjištěna jako primární příčina smrti u 250 000 pacientů. I přes pokles počtu úmrtí (díky lepší diagnostice a agresivní léčbě) se počty úmrtí nesnižují. Sepse je stále hlavní příčina smrti na JIP. Případy sepse jsou spojeny se stárnutím populace, invazivní léčbou, imunosupresí apod.

Celková smrtnost (letalita) sepse je cca 40 %. V případě septického šoku (vizte dále) umírá více nemocných (70–90 %).

Některé aspekty týkající se sepsí jsou zmíněny v kapitole 3A. Zde se soustředíme především na sepsi jako akutně probíhající invazivní infekci.

5.7.2 Klinický obraz sepse

Základním klinickým znakem sepse je **nestabilní tělesná teplota**. Může dosahovat hodnot nad 39 i 40 °C, ale v krátké době se teplota může změnit na normální nebo dokonce ještě nižší. Další klinické nálezy se už individuálně poměrně liší. Může být přítomna **porucha svalového tonu**, nesnášenlivost stravy či průjem (to je často jediný znak, který charakterizuje sepsi u novorozenců). Často se vyskytují i **poruchy dýchání** – to může být zrychlené, nepravidelné, mohou se vyskytovat dechové pausy a může dojít i k respiračnímu selhání. Další skupinou příznaků jsou **poruchy krevního oběhu**, které zahrnují zrychlený či zpomalený puls, pokles krevního tlaku a podobně. Častá je (opět zejména u novorozenců) žloutenka, vyskytnout se může hyperglykemie nebo hypoglykemie, metabolický rozvrat, krvácení (někdy ve formě tzv. DIK – diseminované intravaskulární koagulopatie). Přítomny mohou být také nervové příznaky,

které mohou zahrnovat poruchy vědomí i meningeální dráždění. Při výrazné přítomnosti těchto příznaků už ale jde spíše o meningitidu než čistou sepsis.

Důležité je i poznání **známek infekce či zranění**, které byly **pravděpodobnou příčinou sepse**.

Mohou to být známky zánětu plic, nitrobřišní abscesy, gynekologická ložiska, ale třeba i příznaky zánětu středního ucha. Na končetinách mohou být přítomny septické artritidy, flebitidy, erysipel, ranné infekce. Zdrojem sepse mohou být i rozvinuté infekce kůže: stafylokokové furunkly, záněty žilních vstupů, petechie. Nemůžeme zapomínat ani na kontaminovaná poranění, někdy zdánlivě nevýznamná (třeba třísky pod nehty).

5.7.3 Definice sepse

Sepse je definována jako syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) při infekci. Kritéria SIRS zahrnují následující znaky:

- **teplota** (°C) >38 nebo <36
- **srdeční frekvence** (pulsy/min.) >90
- **dechová frekvence** (dechů/min.) >20 nebo pCO_2 (mmHg) <32
- **leukocyty** >12 nebo <4 ($\times 10^9/l$) nebo >10 % tyčů

5.7.4 Vznik sepse na molekulární úrovni

Bakterie a jejich toxické části (například tzv. endotoxin, který je součástí buněčné stěny gramnegativních bakterií, lipoteichová kyselina a další) se dostanou do krevního oběhu a interagují se složkami lidské imunity. Často dojde k přemrštěné imunitní reakci. Dochází k zánětu různých orgánů. Vzniká **syndrom multiorgánové dysfunkce (MODS)** nebo v horším případě multiorgánového selhání (MOFS – „F“ = anglicky failure).

5.7.5 Klinické skóre závažnosti sepse

- **sepse** (orgány „jen“ poškozené, neselhaly úplně, odpovídá MODS)
- **těžká sepse** (spojená se selháním orgánů, odpovídá MOFS)
- **septický šok** (těžká sepse + oběhové selhání)

5.7.6 Katetrová sepse a biofilm

Velmi podstatné je, že v řadě případů katetrových septis je patogen (zejména u stafylokoků) přítomen ve formě biofilmu. Tato skutečnost má výrazný vliv na léčbu takové sepse. Je-li nalezen původce infekce a stanovena jeho kvantitativní citlivost na antibiotika (určena hodnota MIC), je potřeba vzít v úvahu, že výsledek se týká jen planktonické formy bakterií, tj. bakterií volně plovoucích v krevním řečišti. **Léčba** zvolená na základě takového výsledku zpravidla **znamená dočasné zlepšení**, avšak po čase se stav pacienta zase zhorší, protože z katetru se uvolňují další bakterie. Relevantní by snad bylo zjištění tzv. MBEC, to však zatím není součástí rutinního schématu. Má-li být léčba účinná nejen krátkodobě, je nezbytné použít kombinace vysoce účinných antibiotik, a především volit také jiné než čistě antibiotické léčebné postupy (zejména výměnu katetru, přičemž je doporučeno starý katetr zaslat k mikrobiologickému vyšetření).

5.7.7 Nejčastější původci septis

Dnes patří k nejběžnějším stafylokoky, enterokoky, enterobaktérie, gramnegativní nefermentující tyčinky, popřípadě kvasinky (fungémie). Původně „klasičtí původci“ (tedy původci primárních septis – tyfové salmonely, meningokoky, pneumokoky) jsou dnes méně častí. Častý je nozokomiální původ septis, což vedle spektra původců (stafylokoky, pseudomonády) znamená také časté rezistence bakterií na antibiotika.

U **stafylokoků** může jít buď o druh *Staphylococcus aureus* (tedy zlatého stafylokoka), nebo o koagulázanegativní druhy stafylokoka. V obou případech mohou být často katerového původu, protože stafylokoky mají vysokou afinitu k plastovým materiálům, z nichž jsou katetry vyrobeny. Sepse způsobené zlatým stafylokokem jsou závažnější, sepse koagulázanegativními

stafylokoky jsou častější a je tu nutno pečlivě rozlišit, jestli jde opravdu o původce sepse, protože nález stafylokoků v hemokultuře může být často jen kožní kontaminací při odběru.

Co se týče **enterokoků** a **enterobakterií**, jak už napovídá jejich název, jde o bakterie normálně přítomné ve střevě. Tyto sepse mohou být buď abdominálního původu (bakterie se skrze střevní stěnu dostanou do dutiny břišní a dále pak do krve) nebo jde o urosepse – střevní bakterie nejprve způsobí zánět močového měchýře, pak ledvin a nakonec sepsi.

Gramnegativní nefermentující tyčinky, zejména pseudomonády, způsobují především nozokomiální sepse (nemocniční infekce). Problémem u nich je, že jsou často velmi rezistentní na nejrůznější druhy antibiotik.

Fungémii (sepsi způsobenou **kvasinkami**) způsobují zpravidla různé druhy kandid, ale občas i různé jiné mikromycety. Často je důsledkem širokospektré antibiotické léčby. Kvasinky se nejprve pomnoží na sliznicích, a později pronikají do celého organismu. Je velmi důležité určit, o který druh kvasinky jde, neboť u kvasinek existují četné primární rezistence (např. *C. krusei* na flukonazol)

5.7.8 Diagnostika sepse

5.7.8.1 Jiná než mikrobiologická vyšetření

Biochemická laboratoř ukáže různé zánětlivé ukazatele (CRP, prokalcitonin, diferenciální krevní obraz). Závažné je, pokud se najdou laboratorní známky diseminované intravaskulární koagulace (DIC): trombocytopenie, snížení antitrombinu III (AT III) apod.

Významné je **zjištění infekčních ložisek**: RTG srdce a plic, ORL vyšetření, ultrazvuk (někdy i jícnový – ten nejlépe ukáže ložiska na srdci), CT a další

Význam může mít **neurologické vyšetření**.

5.7.8.2 Mikrobiologická vyšetření jiná než hemokultury

U katetrových sepsí je rozhodně užitečné zaslat **vyměněný katetr**. Katetry se dnes zpravidla posílají ve sterilní zkumavce, aniž by se něčím zalávaly. V laboratoři se buďto rozbije biofilm na katetru ultrazvukem a uvolní do roztoku (tzv. sonikace), nebo se katetr poválí po povrchu agarové půdy. Tím získá odesílatel lepší výsledek než v dobách, kdy se katetr po přijetí do laboratoře pouze vhodil do tekuté kultivační půdy (bujónu).

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.

Další vzorky souvisejí s **předpokládaným původem sepse**: pokud je předpokládaným zdrojem sepse pneumonie, má smysl zaslat sputum, v případě urosepsí moč, v jiných případech např. hnis z hnisavého ložiska. Při podezření na meningitidu se sepsí se zasílá lumbální punkce.

5.7.8.3 Hemokultury

Jedná se o **odběr nesrážlivé krve**, principiálně zcela odlišné vyšetření než vyšetření serologická (nejde o průkaz protilátky ani antigenu, mikrob musí zůstat živý a prokazuje se kultivačně). Dnes se zpravidla provádí odběr do speciálních lahviček pro automatickou kultivaci (dříve připadaly v úvahu jednoduché lahvičky s protisrážlivou složkou). Vzorky je nutno zabezpečit tak, aby se minimalizovalo riziko pseudobakteriémie.

Existují různé **druhy kultivačních nádobek** 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.

Abychom se co nejvíce **vyhnuli pseudobakteriémii**, je nutno odebírat hemokultury cíleně, když je přítomnost bakterií v krvi pravděpodobná, typicky při vzestupu teploty. Důležité je také odebrat tři nebo alespoň dvě hemokultury, a to z vhodných míst: nejméně jednu z nové venepunkce. Důležité je i doprovodit hemokultury dobře vyplněnou průvodkou: nutné je nejen datum, ale i čas odběru – pro interpretaci nálezu. Krev se kultivuje automaticky a kultivátor eviduje čas, kdy

byla detekována pozitivita. Čas mezi odběrem a pozitivitou může být vodítkem při interpretaci. Je-li u všech odebraných hemokultur čas zhruba stejný a také nalezený mikrob se shoduje (nejen druhově, ale i dalšími vlastnostmi, např. citlivostí na antibiotika), jde nejspíše o původce infekce. Pokud je čas kratší u hemokultury z určitého vstupu, napovídá to kolonizaci právě toho vstupu. Pokud se ale časy všech odebraných hemokultur liší velmi výrazně, jde nejspíše o kontaminaci, tedy pseudobakteriémii.

Po detekci pozitivitu laboratoř vzorek vyočkuje na pevné půdy a provede orientační test citlivosti na antibiotika. Zpravidla až další den (tedy 48 h po detekované pozitivitě) je k dispozici definitivní (zpravidla kvantitativní) test citlivosti. Během celého procesu laboratoř spolupracuje s odesílajícím pracovištěm (telefonické hlášení a konzultace).

5.7.9 Léčba sepse

Na prvním místě je u sepse vždy **symptomatická terapie** – tu provádí jednotka intenzivní a později intermediární péče. Součástí této péče, která by podle možností měla být zahájena **už během transportu pacienta**, je monitorování, doplnění cirkulujících tekutin, kyslík, oběhová podpora (noradrenalin), zavedení periferních i centrálních katétrů, umělá plicní ventilace apod.

Důležitá jsou samozřejmě **antibiotika**. Vzhledem k tomu, že zpravidla není znám původce, probíhá úvodní terapie naslepo. Až později je terapie cílená. Při výběru antibiotik lze ovšem vycházet i z nepřímých důkazů – pokud byla např. dříve vyšetřena moč a nyní je podezřelá na sepsi právě močového původu, lze předpokládat, že sepsi způsobila právě bakterie z moče. Podobně se na původce usuzuje i podle výsledků předchozího screeningu výtěrů z krku, nosu, ran a podobně.

V případě přítomnosti **abscesů** je nezbytnou součástí terapie jejich chirurgické odstranění. Pokud je sepsi součástí obrazu např. nekrotizující fasciitidy (vizte na jiném místě), je nutno primárně řešit toto onemocnění, například i amputací končetiny.

Součástí léčby bývají také **kortikosteroidy** – v iniciační fázi sepse cca 300 mg hydrokortizonu (do 3 dnů). **Antikoagulační léčba** má pochopitelně smysl pouze v případě známek diseminované intravaskulární koagulace. Další součástí léčby se týkají nastolení **úpravy hladin glukózy, kalcia** apod., to vše samozřejmě v případě, že jsou výrazně vychýleny od normy.

5.7.10 Komplikace 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** – hrozí hlavně u sepse způsobené gramnegativními mikroby
- **selhání trávicího traktu** – zvracení, průjem, krvácení (stresový vřed)
- **jaterní selhání** – zvýšený bilirubin, ALT, AST a další.
- **poškození CNS** – porucha vědomí