

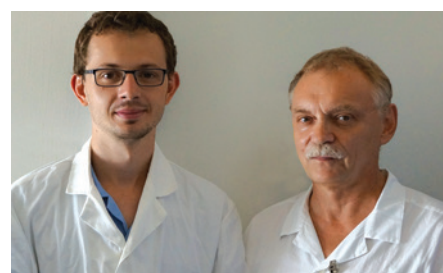
Věřím, že jste si své dovolené a další prázdninové aktivity v uplynulých horkých letních dnech prožili co nejlépe a načerpali přitom dostatek nových sil. Každý rok je měsíc září nejen začátkem školního roku, ale přináší také příliv práce, na kterou bude získaná energie potřebná. Za kolektivy laboratoří AXIS a MeDiLa Vám přeji hodně zdaru a těším se na spolupráci a setkávání s Vámi.

Ing. Barbora Hoznauerová



MALDI TOF - ŠPIČKOVÁ TECHNOLOGIE PRO MIKROBIOLOGII 21. STOLETÍ

MALDI TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight)



Princip a popis metody

Identifikace mikroorganismů přístrojem MALDI Biotyper vychází z exprese jejich proteinů pomocí hmotnostní spektrometrie. Pro klasifikaci slouží nejčastěji vzorek bakterie nebo kvasinky, který je získán kultivací na agarové půdě. Část nebo více kolonií, v závislosti na velikosti, je přenesena pomocí aplikátoru (postačující jsou kuchyňská párátka) na pozici terčíku z oceli. Vzorek je poté vysušen na vzduchu. Následně je k vyšetřovanému vzorku nanášena matrice (kyselina skořicová). To vyextrahuje z mikroorganismů jednotlivé proteiny, převážně ribosomálního původu. Ty jsou přítomny ve všech fázích růstu buňky a jsou ve vzorku obsaženy ve vysokých koncentracích. Po vykrystalizování matrice je možno přistoupit k analýze. Destička s kapacitou 96 pozic je s připraveným zaschlým vzorkem vložena do hmotnostního spektrometru, kde je pod vakuem vzorek ozářen dusíkovým laserem. Laser odpaří v rámci tzv. „měkkého“ ionizačního procesu matrici a uvolní pozitivně nabitě proteiny. Proteinové ionty postupují přes silné elektrické pole, ve kterém jsou elektrostaticky urychleny a proletí trubicí k detektoru rychlostí, která je úměrná jejich hmotnosti a náboji. Lehčí ionty se pohybují rychleji než těžké. Měří se celková doba letu, která uplyne mezi pulzačním zrychlením (aplikace laseru) po dopad iontů na detektor. Výsledkem je hmotové spektrum, které je druhově specifické pro

Úvod

Metody identifikace mikroorganismů prošly v posledních letech podstatným vývojem, který umožnil jejich značné urychlení a zkvalitnění a to především využitím molekulární biologie a hmotnostní spektrometrie.

V klinické mikrobiologii je spolehlivá identifikace mikroorganismů ve vztahu k typu materiálu a diagnóze zcela klíčová jak pro adekvátní interpretaci nálezů včetně upřesnění klinické diagnózy, tak i pro optimalizovanou antibiotickou léčbu u klinicky významných nálezů. Rychlost získané informace je rovněž zásadní. Zejména u těžkých infekcí může včasná dostupnost validní informace ovlivnit osud pacienta zacílením nebo modifikací komplexní terapie.

Právě hmotnostní spektrometrie téměř v ideální míře naplňuje výše uvedené požadavky a není divu, že kromě jiného vytlačuje z rutinní praxe biochemické testy, které byly donedávna pro bakteriologickou diagnostiku zcela nenahraditelné.

Témata obsahu:

MALDI TOF – špičková technologie pro mikrobiologii 21. století

Potraviny rostlinného původu jako zdroj alimentárních nákaz

Elektroforéza III

SPECIÁL - Akutní infekce močových cest – diagnostické a léčebné možnosti v ordinaci praktického lékaře

Dvě desetiletí
služeb
laboratorní
medicíny

Elektronickou verzi Bulletinu naleznete na www.axis-cz.cz a www.medila.cz

jednotlivé mikroorganismy a představuje de facto jejich tzv. fingerprint. Naměřené spektrum je srovnáno s profily uloženými v referenční databázi s následným vyhodnocením. Identifikace (bakterie, kvasinka, vláknitá houba...) od nanesení na kovovou destičku až po výsledek trvá řádově minuty. Pro srovnání, biochemický test trvá minimálně 8 hodin, běžně však 18 – 24 hodin.

Zkušenosti s MALDI TOF na mikrobiologii v Praze Motole

Na pracovišti Ústavu lékařské mikrobiologie FN v Motole se příslušná technologie využívá již několik let. V rutinním provozu se čistě kultury bakterií a kvasinek

shromažďují u analyzátoru MALDI TOF. Následně jsou výše uvedeným způsobem připraveny pro vlastní analýzu, která trvá kolem 20 minut. Výsledky se automaticky přenášejí do LIS a jsou následně verifikovány na laboratoři odkud byly vzorky zaslány. V případě dosažení nízkých hodnot identifikačního skóre nebo nejistoty se testy, spíše výjimečně, opakují. Konečná identifikace je za běžných podmínek dostupná během několika desítek minut. Běžně se na motolské mikrobiologii určuje cca 300 vzorků denně. Dále je technologie využívána k průkazu různých typů karbapenemáz u enterobakterií a k předběžnému určení bakterií z hemokultivačních lahvíček signalizujících pozitivitu v hemokultivačním analyzátoru. V tomto případě je výsledek k dispozici do dvou hodin. Příčinou nezdaru identifikace může být směsná bakteriální kultura, nepřítomnost typových kmenů v databázi nebo genetická heterogenita uvnitř rodového komplexu. Poslední případy nastávají u pneumokoků a streptokoků, problémy může rovněž činit velmi úzká genetická příbuznost rodů *Escherichia* a *Shigella*. Uživatelům jsou tato omezení dobře známa, je třeba s nimi v diagnostickém procesu počítat a lépe pak pro identifikaci volit alternativní metodu.

Zhodnocení přínosu metody MALDI TOF

Vysoce spolehlivá a přesná druhová identifikace je pro laboratorní diagnostiku zásadním přínosem. Díky využití MALDI TOF v rutinní laboratorní diagnostice se již zcela výjimečně používají

dříve běžné rychlé testy pro určení katalázy, oxidázy, plasmakoagulázy nebo mikroskopie z narostlých kultur apod. To platí i pro biochemické testy určené k fenotypové diagnostice, jejichž hlavní nevýhodou je časová prodleva, nehledě na jistá omezení týkající se specifity a senzitivity u některých species. Rychlá dostupnost a spolehlivost výsledku přináší zefektivnění diagnostického procesu, v případě závažných infekcí pak dává možnost neprodleně informovat klinika o klinicky významném nálezu případně využít danou informaci v rámci antibiotické konzultace. U pomalu rostoucích bakterií, jako jsou např. některé anaeroby nebo gramnegativní nefermentující tyčinky, stačí pro spolehlivou identifikaci pomocí MALDI TOF slabě narostlá 24 hodinová kultura. U pozitivních hemokultur nabývá metoda MALDI TOF ještě na větším významu. Identifikace patogena přímo z pozitivního vzorku krve dává větší šanci na včasné podání odpovídající antibiotické medikace s nesporně pozitivním dopadem na prognózu onemocnění. Na některých laboratořích je s dobrými výsledky vyzkoušena analogická metoda průkazu patogenů přímo ze vzorku moči. Spolehlivá detekce různých typů karbapenemáz má rovněž zásadní klinické, terapeutické a epidemiologické konsekvence. Je nesporné, že výše uváděná fakta se jednoznačně promítají do významného zkrácení TAT, což musí ocenit jak nemocniční, tak ambulantní lékaři. To platí zejména o zkrácení průkazu jak nemocničních, tak i komunitních patogenů. U komunitních původců se jedná především o střevní patogeny, nejčastěji salmonely,

kampylobaktery, yersinie; u respiračních infekcí hemofily, pyogenní streptokoky, moraxely apod., klinicky významné je i rychlé určení močových patogenů.

Perspektivy technologie MALDI TOF v klinické mikrobiologii.

Je evidentní, že výše uváděné aplikace nevyčerpávají potenciál metody MALDI TOF. Dokladem toho je fakt, že v recentní odborné literatuře lze dohledat řadu publikací věnovaných např. možnostem subtypizace salmonel, stafylokoků, izolátů *Clostridium difficile* nebo *Streptococcus agalactiae*. Ve srovnání s molekulárními metodami je tento přístup jednodušší, rychlejší a po ekonomické stránce úspěšnější. Perspektivní jsou i další možnosti detekce mechanismů rezistence k antibiotikům, či využití v klinické virologii k identifikaci a opět detekci některých mechanismů rezistence.

Závěr

Technologie MALDI TOF přináší do klinické mikrobiologie revoluční přístup, který významně posouvá vpřed laboratorní diagnostiku jak vysokou spolehlivostí, tak i výrazným zkrácením času dostupnosti výsledku. Navíc, jak ukazují stále nové aplikace, možnosti této technologie nejsou ani v nejmenším u konce.

*prim. MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Bc. Karel Bubeníček
Ústav lékařské mikrobiologie FN
v Motole*

Potraviny rostlinného původu jako zdroj alimentárních nákaz

přes veškerá nápravná opatření zůstávají alimentární infekce v rozvinutých zemích stále jedním z nejčastěji se vyskytujících skupin onemocnění a představují tak celosvětově závažný zdravotnický i ekonomický problém. Vznikají zejména požitím potravin kontaminovaných bakteriemi nebo jejich toxiny, viry či parazity. Ačkoliv potraviny živočišného původu zůstávají hlavním zdrojem těchto onemocnění, je pozorován trend zvyšujícího se počtu onemocnění po konzumaci potravin rostlinného původu. K této situaci přispívá především změna životního stylu a konzumních návyků. Lidé jsou zvyklí jíst zeleninu a ovoce celoročně, a tudíž jsou tyto komodity

transportovány i ze zemí srůznou hygienickou úrovní. Narůstá též počet konzumentů, kteří preferují nákup již připravených zeleninových pokrmů (čerstvé zeleninové saláty), u nichž riziko vzniku alimentární infekce vzrůstá. Snárůstem zaznamenaných výskytů alimentárních onemocnění může souviset i měnící se demografický profil společnosti s vyšším počtem starších osob a osob s oslabenou imunitou. U těchto osob mohou onemocnění často způsobovat i podmíněně patogenní mikroorganismy, které se obvykle jako původci nákaz nevyskytují nebo i u běžných alimentárních infekcí dochází k závažným zdravotním komplikacím.

Mezi nejčastější původce alimentárních onemocnění spojené s konzumací potravin rostlinného původu patří *Salmonella* spp., patogenní *Escherichia coli* a *Norovirus*. Mezi další původce onemocnění jsou řazeny např. *Shigella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* a *Y. pseudotuberculosis*. V některých případech je onemocnění vyvoláno pouze bakteriálními toxiny. Tyto toxiny jsou produkovány např. bakteriemi *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* a *C. botulinum*. Zvírových agens se dále jako původce alimentárních infekcí uvádí i virus hepatitidy A. Kromě bakteriálních a virových agens se

na vzniku alimentárních infekcí mohou podílet i protozoální paraziti, nejčastěji se jedná o *Cryptosporidium* spp., *Giardia lamblia* a *Cyclospora* spp.

Klinickými příznaky těchto alimentárních infekcí je nejčastěji enteritida, nevolnost a zvracení. Ve vzácných případech však onemocnění může mít i mnohem závažnější průběh, který vyžaduje hospitalizaci pacienta. Inkubační doba může být značně variabilní a závisí jak na virulenci patogena, tak infekční dávce a imunitním stavu daného jedince. Většinou se udává rozpětí od několika hodin až po několik dní. Například pro noroviry je typický rychlý nástup onemocnění okolo 12 až 24 hodin, pro *S.aureus*, který produkuje toxin, se objevují první příznaky za 1 až 6 hodin. Naopak inkubační doba v případě *L. monocytogenes* je až tři týdny, u viru hepatitidy A se inkubační doba pohybuje mezi 15 až 50 dny.

Zhlediska výskytu epidemií vznikajících konzumací potravin rostlinného původu je za nejrizikovější potraviny označovány listová zelenina (salát, rukola, špenát), která bývá nejčastěji kontaminována noroviry a *Salmonella* spp. Za další rizikovou potraviny rostlinného původu jsou považovány klíčky, při jejichž výrobě jsou využívány teploty, jenž jsou zároveň příhodné i pro růst patogenních mikroorganismů.

Na základě legislativy, která vychází z nařízení EU o mikrobiologické bezpeč-

nosti potravin č. 2073/2005 (ES) ve znění pozdějších předpisů, potraviny nesmějí obsahovat mikroorganismy nebo jejich toxiny v množstvích představujících nepřijatelné riziko pro zdraví. Avšak dle tohoto nařízení povinnost testování potravin rostlinného původu nacházející se v tržní síti je dána pouze pro *Salmonella* spp., *L. monocytogenes* a verotoxin produkující *E. coli*. Proto jsme se v následující studii zaměřili zejména na detekci mikrobiálních patogenů v potravinách rostlinného původu (zeleninové saláty, mražená zelenina a klíčky), které v legistativě zahrnuty nejsou. Byla sledována přítomnost virů (noroviry a virus hepatitidy A), parazitů (*Cryptosporidium parvum* a *Giardia lamblia*) a bakterií (*L. monocytogenes* a *Cronobacter* spp.).

Pro přímou detekci a kvantifikaci vybraných mikrobiálních agens byly využity nově se rozvíjející molekulární metody (qPCR a RT-qPCR) a zároveň pro detekci bakterií byly použity i klasické metody kultivace. Celkem bylo vyšetřeno 175 vzorků. Noroviry byly detekovány ve dvou vzorcích a *G. lamblia* ve třech vzorcích krájené a mražené zeleniny. Žádný z vyšetřovaných vzorků nebyl pozitivní na přítomnost viru hepatitidy A a *C. parvum*. Kultivačně po pomnožení v selektivních médiích byla *L. monocytogenes* detekována v 17 vzorcích (9,7 %), s vyšším zachytem ve vzorcích mražené zeleniny. Avšak hodnoty nikdy nepřesáhly limit 100 KJT na gram, který je dán legislativou. Pomocí molekulárních metod, kterým nepředcházelo pomno-

žení, byla *L. monocytogenes* detekována pouze ve třech vzorcích a to ve velmi nízkých koncentracích. *Cronobacter* spp. byl detekován pomocí qPCR v 66 (37,7 %) vzorcích. Pomocí kultivačních metod byla přítomnost *Cronobacter* spp. zachycena pouze ve 27 (15,4 %) vzorcích. Vyšší zachyt *Cronobacter* spp. pomocí qPCR lze vysvětlit detekcí DNA i z mrtvých či poškozených bakteriálních buněk nebo potlačením růstu *Cronobacter* spp. jinými mikroorganismy.

Závěrem lze shrnout, že z mikrobiálního hlediska vyšetřovaná zpracovaná zelenina dostupná v tržní síti představuje zvýšené zdravotní riziko a může tak být potenciálně patogenním zdrojem alimentárních nákaz. Toto riziko se zvyšuje zejména při špatné manipulaci s potravinou, kdy může dojít k pomnožení i nízkých počtů bakterií na potřebnou infekční dávku. Z toho důvodu se například nedoporučuje konzumace klíčků u starých osob a lidí s oslabeným imunitním systémem. Z výsledků studie též vyplývá, že qPCR a RT-qPCR představují rychlou metodu detekce a kvantifikace patogenních a potenciálně patogenních agens v potravinách, avšak interpretace výsledků může být z hlediska posouzení rizika pro zdraví konzumenta značně obtížná.

Práce byla podporována z projektu MZE QJ1210114.

Mgr. Monika Morávková, Ph.D.
Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v.v.i, Brno

Monoklonální obraz v ELFO

Elektroforéza bílkovin je dosud řazena mezi základní screeningové metody k odhalení přítomnosti monoklonální bílkoviny v séru. Tyto monoklonální bílkoviny jsou abnormálními imunoglobuliny, pro které se používá termín „paraprotein“.

Paraproteiny jsou produkovány proliferujícím kmenem plazmatických buněk, případně B-lymfocytů. Kompletní molekula paraproteinu se skládá z těžkých (těžké řetězce G,A,M) a lehkých řetězců (kappa a lambda). Volné lehké řetězce (tzv. lehké řetězce kappa a lehké řetězce lambda bez vazby na těžké řetězce) mohou přecházet do moče glomerulární filtrací jako tzv. Bence-Jonesova bílkovina, která byla historicky prvním solubilním nádorovým markerem.

Výskyt atypického proteinu v elektroforéze bílkovin se v ELFO obraze označuje jako přítomnost M-gradientu, M-komponenty či Mlg (monoklonální imunoglobulin).

Monoklonální hyperimmunoglobulinémie

Výskyt Mlg v ELFO je hlavní indikační oblastí ELFO bílkovin séra.

Příčinou výskytu Mlg v séru či v moči je jejich výskyt při myelomu (nejčastěji typ Mlg IgG a IgA), u Wlodenstromovy makroglobulinemie s výskytem Mlg IgM, ale i u jiných B-lymfoproliferací např. u lymfomů, amyloidózy a tzv. MGUS (monoklonální gamopatie nejasného významu, které zahrnují benigní výskyt paraproteinů v rámci např. paraneoplastických syn-

dromů u solidních tumorů nebo (klonální produkce (poly- či oligoklonální produkce např. u lymfotropních viróz jako přechodná lymfoproliferace).

Indikací ke screeningu Mlg v ELFO bílkovin jsou jednoznačně zvýšené hodnoty jednotlivých tříd imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM, vzácněji IgE a IgD) při vyloučení jiných příčin jejich zvýšení.

Indikací k vyšetření Mlg ELFO je i monitorování stavu či odpovědi na léčbu u myelomu nebo plasmocytomu - každé 3 měsíce, současně vyšetření v séru i v moči. Po vymizení paraproteinu je monitoring indikován s frekvencí 1 – 2 x ročně. Sledování dynamiky koncentrace paraproteinu se doporučuje u mladších pacientů do 50 let 2x ročně, u starších pacientů 1x ročně. Přetrvávání paraproteinu

i po úspěšné léčbě je signálem o existující residuální chorobě.

U vyšetření moče je třeba si uvědomit, že screening bílkoviny v moči založený na principu proteinové chyby acidobazických indikátorů dává v přítomnosti Bence-Jonesovy bílkoviny v moči falešně negativní výsledky! –tzn. nedokáže ev. přítomnost Bence-Jonesovy bílkoviny odhalit.

Detekční limit elektroforézy pro screening paraproteinu je kolem 0,5 – 1,5 g/l. V případě klinického podezření je nutné indikovat další vyšetření pro odhalení přítomnosti monoklonálního gradientu zejména technologie imunofixace jak v séru, tak i v moči.

Kvantifikace Mlg je součástí diagnostických kritérií v myelomu podle Durieho a Salmana. M komponenta IgG >35<50g/l a IgA>20<30g/l je jedním z kritérií pro přítomnost choroby. Koncentrace Mlg u IgG<35g/l a IgA<20g/l je důvodem ke klasifikaci MGUS.

Charakteristickým znakem monoklonálního gradientu v ELFO bílkovin je peak s úzkou základnou (monoklonální charakter gradientu se stejnou pohyblivostí molekuly v el. poli dané stejnou skladbou lehkých a těžkých řetězců imunoglobulinů), který se nejčastěji vyskytuje v zóně gama-globulinů, ale i v oblasti beta-globulinů.

Kvantifikace paraproteinu se nejčastěji provádí denzitometricky z elektroforegramu bílkovin séra jako vytýčení plochy pod peakem Mlg a přepočtem z koncentrace celkové bílkoviny v séru stanovené ve stejném vzorku.

Stratifikace kvantifikovaného množství přítomného paraproteinu dovoluje hovořit o tzv. malém množství paraproteinu tj. do 5g/l, vysoké množství paraproteinu >50g/l svědčí pro maligní diagnózu, jeho přítomnost je spojena s horší prognózou onemocnění, přítomností hypoalbuminémie a dalších prognosticky nepříznivých parametrů.

Výskyt paraproteinu s různou kvantitou může být spojen s abnormální hodnotou celkové bílkoviny v séru, a to jak se zvýšenou hodnotou CB tj. hyperproteinémií (S-CB >90g/l). Nezřídka se však S-CB pohybuje v rámci referenčních mezí. Stejně tak může docházet i k případům s poklesem hodnoty celkové bílkoviny (hypoproteinémie). V průběhu onemocnění se mohou u jednoho pacienta vyskytovat všechna stadia koncentrace celkové bílkoviny séru.

Využívání ELFO bílkovin v diferenciálně diagnostické rozvaze, má vyloučit či potvrdit přítomnost monoklonálního imunoglobulinu, je levnou, snadno dostupnou metodou u stavů s klinicky nejasnými příznaky např. u FW alta. Patří rovněž do souboru screeningových metod u osteoporózy z důvodů vyloučení myelomu, je součástí diferenciální diagnózy u imuno-deficience.

MUDr. Jana Doležalová

AKTUALITY

Mikrobiologie s nejnovejšími technologiemi

Bakteriologická vyšetření pro klienty laboratoří AXIS a MeDiLa v Hradci Králové jsou nyní již prováděna s využitím špičkového hmotnostního spektrometru MALDI TOF. Tento speciální analyzátor má za sebou zkušební provoz od poloviny června 2015. Získané pozitivní zkušenosti potvrzují závěry úvodního sdělení prim. MUDr. O. Nyče a Bc. K. Bubeníčka z FN Motol.

Internetový obchod

V červnu jsme odstartovali pilotní provoz internetových objednávek spotřebního zdravotnického materiálu. E-shop www.labomat.inshop.cz zaměřený na potřeby ambulantních pracovišť Vám přináší možnost nakupovat do ordinace široký sortiment zboží s výborným pomě-

rem kvality a ceny s krátkými dodacími lhůtami. Klienti laboratoří AXIS a MeDiLa mohou navíc využít věrnostních slev.

Rozšíření portfolia o rutinní histologii

Laboratoře AXIS a MeDiLa nově nabízí možnost zajištění rutinních histologických vyšetření v laboratoři MUDr. Jiřího Voženíka. Žádanky na vyšetření a podrobnější informace si vyžádejte ve svém laboratorním centru.

Podporujeme odborné vzdělávání

Navazujeme na uspořádání úspěšného Jarního lékařského semináře v Hradci Králové, který proběhl dne 28. 4. 2015 v Novém Adalbertinu. Další vzdělávací akreditovaný seminář se zajímavým a pestrým programem pro sestry při-

pravujeme opět do Nového Adalbertina v termínu středa 4. listopadu 2015. Požvanky včas obdržíte.

Komfortní odběry v AXIS

Pacienti, kteří využijí služeb odběrového centra laboratoře AXIS jistě uvítali změny, které zde v posledních týdnech nastaly. V rámci stávajících prostor byla zřízena čekárna pro nastávající maminky (oGTT) s dětským koutkem a zcela nová čekárna pro ostatní pacienty. Samozřejmostí je nový nábytek, nápojový automat, WiFi a příjemný personál.

Ing. František Šturm, Ph.D.

MeDiLa
LABORATOŘE

AXIS - CZ
Hradec Králové, s.r.o.

Pardubice, Štrossova 239, 530 03 Pardubice - areál „Veteriny“
www.medila.cz; tel. 800 737 304; +420 463 033 243, e-mail: pardubice@medila.cz

Hradec Králové, II. poliklinika, Slezské předměstí, Bratři Štefanů 895
www.medila.cz; tel. 800 737 305; +420 493 033 030, e-mail: hradec.kralove@medila.cz

AXIS - CZ Hradec Králové, s.r.o.
Poliklinika III, Třída Edvarda Beneše 1549, Hradec Králové, PSČ 500 12
www.axis-cz.cz; e-mail: info@axis-cz.cz
tel. 800 611 611; +420 495 260 374; +420 606 636 023; +420 495 260 373

Speciální příloha

Akutní infekce močových cest – diagnostické a léčebné možnosti v ordinaci praktického lékaře



Praktický lékař (PL) je nucen zabývat se problematikou infekcí močových cest (IMC) ve své ordinaci prakticky každý den.

Vzhledem k anatomickým poměrům jsou ženy postiženy IMC daleko častěji než muži. U dívek školního věku je výskyt IMC 50x častější než u chlapců, u dospělých žen je výskyt bakteriurie až 100x !! vyšší než u mužů .

Uroinfekce se vyskytuje jako **nekomplikovaná (primární) a komplikovaná (sekundární)**. Správné zařazení do jedné z obou výše uvedených kategorií hraje rozhodující roli pro stanovení optimální strategie dalšího vyšetřovacího a léčebného postupu. Pro PL z toho vyplývá, že přijde-li pacient **s primární akutní IMC**, po stanovení diagnózy, jež zpravidla nečiní velký problém, zahájí léčbu a sám monitoruje její efekt a výsledek. Pokud se bude jednat o **sekundární akutní IMC**, odešle pacienta na odborné pracoviště (nejčastěji k urologovi), či pokud by hrozilo časové prodloužení, zahájí léčbu sám, avšak takového pacienta odešle poté k dalšímu vyšetření k urologovi (i byt' by po zahájení léčby symptomy u nemocného zcela odezněly).

K výskytu **nekomplikované (primární) uroinfekce** dochází na podkladě poruchy lokálních antimikrobiálních obranných mechanismů, zejména na úrovni dolních močových cest (snížená tvorba a vylučování antimikrobiálních látek produkovaných sliznicí močových cest).

Komplikovaná (sekundární) infekce vzniká u jedinců, kteří jsou predispo-

nováni přítomností anatomických či funkčních abnormalit močových cest (přítomnost litiázy, divertiklů, striktury, tumorů cizích těles v močových cestách). K predisponujícím faktorům vzniku infekce patří rovněž diabetes mellitus, imunodeficientní a malnutriční stavy, vysoký věk a u žen pohlavní styk a gravidita.

Nejčastějšími původci IMC jsou enterobakterie. U primárních IMC prokazujeme kultivačním vyšetřením v 95% případů pouze jednoho patogena, kterým bývá v 80% E.coli. U sekundárních a recidivujících uroinfekcí nalézáme častěji více patogenních kmenů, přičemž E.coli je zastoupena jen pouze v 50% případů, dalších 50% případů tvoří bakterie s vyšší patogenitou a agresivitou.

Bakteriální uroinfekce se v naprosté většině případů dostává do moč. cest a v nich se šíří ascendentní cestou (cca 95% případů), a to zejména z anorektální oblasti.

Základním laboratorním projevem IMC je **bakteriurie**, téměř vždy doprovázená pyurií (leukocyturií). U akutních infekcí horních moč. cest (ledvin) bývá při laboratorním vyšetření často leukocytóza a zvýšený CRP a FW.

Když přijde do ordinace PL nemocný s akutní IMC, vzhledem ke stanovení správného postupu vyšetření a zejména léčby je vhodné a účelné ho zařadit do některé z následující skupiny:

1. Ženy s akutní nekomplikovanou (primární) cystitidou,
2. Ženy s recidivující cystitidou,
3. Ženy s nekomplikovanou akutní pyelonefritidou
4. Dospělí pacienti s komplikovanou

IMC (vzhledem k anatomickým poměrům, etiologii a patogenезi moč. infekcí patří do této skupiny všichni muži s akutní IMC!)

Ženy s akutní nekomplikovanou cystitidou

Nejčastějším projevem IMC u žen je akutní nekomplikovaná cystitida, u níž je v 80% původcem E.Coli. Infekce je způsobena téměř vždy ascendentní invazí, kdy bakterií většinou vždy předchází kolonizace vagíny a periuretrální sliznice patogenem.

Klinický obraz u akutní cystitidy je obecně dobře znám a diagnóza akutní cystitidy je zřejmá již z udávaných symptomů. Při vyšetření moče chemicky a močového sedimentu je téměř vždy je přítomna leukocyturie, bakteriurie, často bývá i proteinurie a erytrocyturie.

Jedná-li se o ojedinělou epizodu akutní cystitidy, kdy jako infekční agens předpokládáme E.Coli, kultivační vyšetření moče většinou neprovádíme a ihned zahájíme léčbu (abychom zavčas zabránili ascendentnímu postižení horních močových cest).

Kultivační vyšetření moče není u primární akutní cystitidy nutně vždy ani po ukončení léčby, pouze v případech, kdy po antimikrobiální léčbě přetrvávají potíže, či přetrvává-li leukocyturie či bakteriurie v močovém sedimentu.

Pokud jde o terapii, v souladu s doporučeními Evropské urologické asociace je doporučována krátkodobá tří až pětidenní terapie antimikrobiálními preparáty. Taková léčba je u primární akutní cystitidy dostatečně účinná a má méně vedlejších účinků, prodloužování léčby na 7 dní a déle nejenom neskýtá žádné lé-

čebné výhody, ale je dražší a způsobuje více vedlejších účinků.

Nejčastěji doporučovanými a používanými antimikrobiálními preparáty v léčbě primární nekomplikované cystitidy jsou **cotrimoxazol** (kombinace **trimethoprimu** se **sulfamethoxazolem**) 160/800mg 2x denně po dobu tří až pěti dnů, **nitrofurantoin** 100mg či **nifuratel** 200mg 3x denně po dobu 5 dnů. Pokud jde o beta-laktámová antibiotika a cefalosporiny I. generace, jejich krátký biologický poločas a možné riziko kvasinkové superinfekce je pro léčbu akutní ataky cystitidy u žen znevýhodňuje.

Alternativou v léčbě nekomplikované cystitidy je i podání fluorochinolonů po dobu tří až pěti dnů (**ciprofloxacin** 250mg 2x denně, **norfloxacin** 400mg 2x denně, **ofloxacin** 200mg rovněž 2x denně, **prulifloxacin** v jednorázové dávce 600mg).

Ačkoli podání fluorochinolonů v indikaci primární cystitidy u premenopauzálních žen je doporučeno jako alternativní metoda léčby samotnými Guidelines Evropské urologické asociace, měla by jejich indikace být uvážlivá a individuálně volená vzhledem ke stále se zvyšující rezistenci na tuto skupinu.

Ženy s akutní recidivující cystitidou

Přibližně 20% mladých žen s cystitidou uvádí recidivující infekce, s přibývajícím věkem je toto procento ještě vyšší.

U mladých zdravých žen jsou recidivující záněty dolních moč. cest často vázány na pohlavní styk, dalšími rizikovými faktory bývají časté záněty močových cest v útlém dětství, nízký příjem tekutin, časté zdržování mikce, nedodržování zásady postkoitálního vyprázdnění měchýře a také nošení těsného neprodyšného spodního prádla –např. tanga. (Tanga v takovém případě lze přirovnat k úzkému chodníku, který pohodlně nasměruje bakterie z oblasti konečníku směrem k vagině).

U starších žen rizikové faktory zahrnují, kromě těch, které jsou popsány výše, časté infekce v anamnéze před menopauzou, deficit estrogenů, močovou inkontinenci, cystokelu nebo progredující močové reziduum (bývá časté u žen se zúženou moč. trubici).

Platí zásada, že u žen přicházejících s recidivující IMC je vždy nutné (po přeléčení akutní ataky infekce) provést podrobnější urologické vyšetření k vyloučení jiného urologického onemocnění.

Volba antimikrobiálního preparátu by se zde zásadně měla řídit výsledkem kultivačního vyšetření moče. Léčba by měla probíhat dostatečně dlouho, a to minimálně 7 dní, někdy i déle. Účinnost léčby vždy potvrzujeme opakovanými kultivacemi moče.

Ženy s akutní nekomplikovanou pyelonefritidou

Klinické stavy akutní pyelonefritidy u žen zahrnují stavy od gramnegativních septikémií až po onemocnění podobné cystitidě s bolestmi v boku. Více než 80% případů je vyvoláno bakteriemi E.coli. Podle etiologie dělíme akutní pyelonefritidy na **neobstrukční** (primární) a **obstrukční**, jež vyžadují urgentní zajištění močové derivace (urgentní zavedení ureterálního stentu, event. provedení perkutánní nefrostomie). Klinicky se akutní pyelonefritida projevuje celkovou schváceností, vysokými teplotami často provázenými zimnicemi, dále bolestmi postižené strany, dysuriemi a nauzeou.

Pokud má nemocná vysokou teplotu, spojenou dokonce s třesavkami či jinak těžší klinický průběh (zvracení, silné bolesti), pak tuto nemocnou odešleme rovnou k hospitalizaci na nejbližší urologické, event. interní či chirurgické oddělení.

V případech lehčích klinických projevů, lze zahájit léčbu v ordinaci PL nasazením širokospektrálního ATB. Vzhledem k předpokládanému postižení renálního parenchymu upřednostňujeme fluorochinolony či aminopeniciliny s inhibitory betalaktamáz.

Délka antibiotické terapie je nutná **minimálně 2 týdny**, někdy i déle. Typ antibiotika korigujeme dle výsledku testu kultivační citlivosti.

Proto odeslání moče na kultivaci na začátku onemocnění je samozřejmostí, vhodné je i odebrání hemokultury. Při zhoršení stavu je indikována hospitalizace. Zhruba do 2 týdnů po ukončení léčby musí být provedena kontrolní kultivace moče, abychom předešli event. relapsu a pacientka by měla podstoupit sonografické vyšetření moč. cest k vyloučení jiné uropatie.

Dospělí pacienti s komplikovanou IMC

Komplikovanými infekcemi moč. cest nazýváme infekce moč. cest u nemocných s anatomicky, funkčně či metabolicky abnormálními moč. cestami. Dále sem zařazujeme infekce moč. cest u všech mužů, neboť kromě uretritid se

infekce moč. cest u mužů vyskytují zřídka a většinou signalizují existenci ještě jiné urologické abnormality. Proto léčbu těchto stavů by měl PL přenechat příslušnému specialistovi.

Závěr

Na úplný závěr ještě uvádím několik praktických zásad, které shrnují výše uvedenou problematiku diagnostiky a léčby akutních IMC v ordinaci PL:

- IMC jsou v drtivé většině případů bakteriálního původu (na rozdíl např. od infekcí dýchacích cest)

- Vždy je vhodné rozhodnout, jedná-li se o primární(nekomplikovanou) či sekundární (komplikovanou) infekci

- Diagnostika a léčba akutní primární cystitidy u žen patří plně do kompetence PL, u primární akutní cystitidy, kdy předpokládáme jako infekční agens enterobakterie (E.coli) nemusíme rutinně provádět kultivační vyšetření moče

- U žen s akutní recidivující cystitidou by léčba měla být vždy podepřena výsledkem kultivačního vyšetření moče a po přeléčení je žádoucí pacientku odeslat k odbornému urologickému vyšetření za účelem vyloučení jiné urologické abnormality či patologie

- U žen s akutní nekomplikovanou pyelonefritidou s lehčím průběhem, může terapii rovněž zahájit PL, s tím, že antibiotická léčba musí být dostatečně dlouhá (minimálně 2 týdny) a musí být rovněž podložena výsledkem kultivace moči. Po léčbě je vždy nutné provedení kontrolní močové kultivace a dále provedení sonografického vyšetření horních moč. cest na odborném pracovišti k vyloučení event. jiné uropatie. Ženy s akutní pyelonefritidou s těžším průběhem (vysoké či septické teploty, silné bolesti, celková alterace) vyžadují zásadně okamžitou hospitalizaci.

- Pacienti s komplikovanou IMC by měli být vyšetřováni a léčeni na odborném pracovišti

MUDr. Jiří Kladenský
UROINTEGRITAS s.r.o.,
Dům zdraví Marty Hartlové, Brno